

## 認知症の予防・治療に新たな光！ —植物成分タキシフォリンの新規作用を解明—

### 【概要】

健康科学大学・健康科学部・理学療法学科の講師・田中将志は、国立循環器病研究センター・脳神経内科・猪原匡史部長、国立病院機構・京都医療センター・臨床研究センター・浅原哲子研究部長を中心とする研究チームと共同で、認知症モデルマウスを用い、認知症の予防・治療に効果的な候補物質・タキシフォリンの新しい作用機序の解明に取り組みました。その結果、タキシフォリンを食べたマウスでは、脳の中で、神経や血管を傷つけるアミロイドβの産生、炎症や活性酸素が抑えられることで、認知機能低下が抑えられる可能性があることを、世界で初めて明らかにしました。

この成果は、認知症の新たな予防・治療薬としてのタキシフォリンの可能性を示すもので、認知症に対する効果的予防法や新規治療戦略の構築に大きく貢献できると期待されます。本研究論文は、米国科学アカデミー発行の総合学術誌 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 誌のオンライン版に掲載されました（日本時間 2019 年 4 月 30 日）。

### 【研究内容】

認知症の大部分を占めるアルツハイマー病の大きな原因として、脳の中で作られるアミロイドβ (Aβ) という物質が蓄積し、神経を傷つける可能性が考えられています。特に、Aβが脳の血管に集積すると、血管を傷つけて、脳内出血の原因にもなります（脳アミロイド血管症）。最近の研究から、アルツハイマー病と脳アミロイド血管症は互いに深く関係し、認知症に関わることが分かってきました（図 1）。しかしながら、効果的な予防法や治療法はまだ確立されていません。

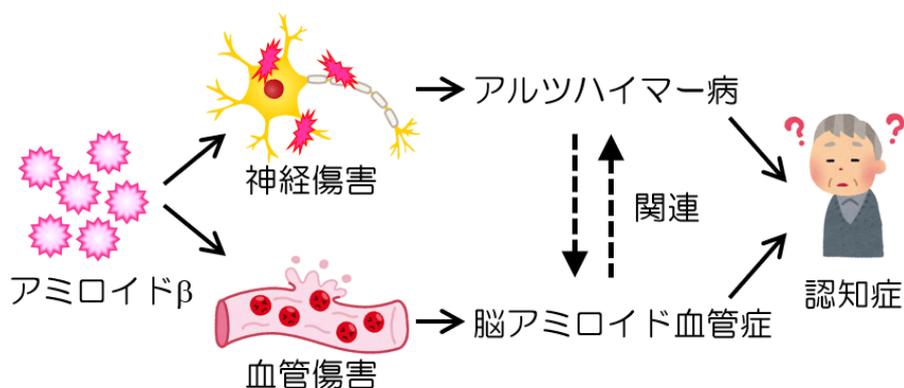


図1. アミロイドβと認知症

タキシフォリンは野草アザミやシベリアカラマツなどに含まれるポリフェノールの一種で、ヒトが食べる上での安全性が報告されている物質です。研究チームは、これまで、認知症モデルマウスとして脳アミロイド血管症モデルマウスを用い、タキシフォリンを食べたマウスでは、脳の血流量が改善すると共に、脳の中から外への  $A\beta$  の排出が促進されて脳内  $A\beta$  蓄積量が減少し、認知機能低下が抑えられることを、世界に先駆け証明してきました（参考文献 1）（図 2）。

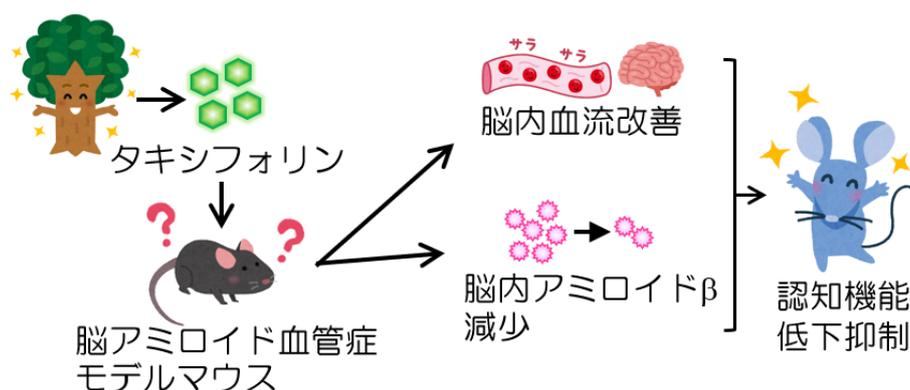


図2. 脳アミロイド血管症モデルマウスへのタキシフォリン投与の効果

そこで、今回、同じ認知症モデルマウスを用いて、タキシフォリンの作用をさらに詳細に検討しました。すると、タキシフォリンを食べたマウスの脳の中では、 $A\beta$  の産生そのものが抑制されることを世界で初めて見出しました（図 3）。それだけではなく、神経や血管を傷つける性質を持つ炎症性物質の産生や活性酸素レベルも抑えられることが分かりました。これらの効果と一致して、タキシフォリンを食べたマウスの脳の中では、細胞死も少なくなっていることが示唆されました。以上の知見から、タキシフォリンは多面的な作用を発揮することで、神経や血管を傷つける様々な物質から脳を保護し、認知機能低下を防ぐのに寄与することが考えられます（図 3）。

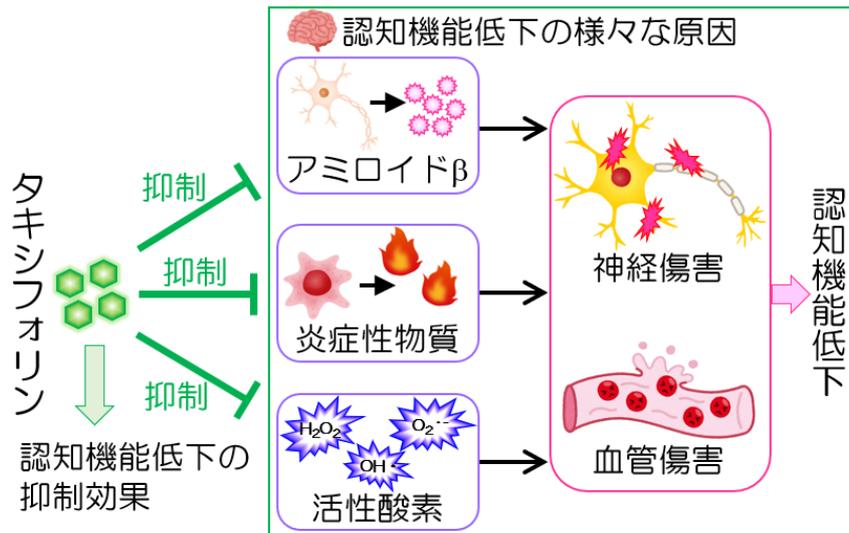


図3. タキシフォリンの持つ多面的作用

今回の研究成果は、認知症の予防・治療に向けた新しい戦略の構築に大きく貢献できると期待されます。今後、マウスや細胞を用いた基礎研究に加え、ヒトを対象とした臨床研究を推進することで、認知症の効果的予防・治療におけるタキシフォリンの生理学的意義を解明し、認知症予防・治療へつなげていきたいと考えています。

#### 参考文献

1. Saito S, Yamamoto Y, Maki T, Hattori Y, Ito H, Mizuno K, Harada-Shiba M, Kalaria RN, Fukushima M, Takahashi R, Ihara M. Taxifolin inhibits amyloid- $\beta$  oligomer formation and fully restores vascular integrity and memory in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol Commun.* 2017 5:26. doi: 10.1186/s40478-017-0429-5.

#### 【研究助成】

本研究は次の助成を受けて行われました：文部科学省科学研究費補助金 [JP19K11760 (井上)、JP17K14958 (齊藤)、JP19K07927 (田中)、JP19K07905 (山陰)、JP17K09827 (日下部)、JP18H02737 (浅原)、JP18K19769 (浅原)]、国立循環器病研究センター循環器病研究開発費 29-6-15 (齊藤)、公益財団法人 武田科学振興財団 (田中)、健康科学大学 (田中)、公益財団法人 喫煙科学研究財団 (128) (浅原)、国立病院機構共同臨床研究 (H26-NHO-02) (浅原)。

## 【論文情報】

- タイトル: **Pleiotropic neuroprotective effects of taxifolin in cerebral amyloid angiopathy**
- 掲載雑誌 (総合学術誌) : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, <https://www.pnas.org/>
- 掲載論文: <https://www.pnas.org/content/early/2019/04/26/1901659116>

## 【研究チーム】

井上 隆之<sup>a)†</sup>、齊藤 聡<sup>b),c)</sup>、田中 将志<sup>a),d)\*</sup>、山陰 一<sup>a)</sup>、日下部 徹<sup>a)</sup>、島津 章<sup>e)</sup>、猪原 匡史<sup>b)</sup>、浅原 哲子<sup>a)¶</sup>

<sup>a)</sup>京都医療センター臨床研究センター内分泌代謝高血圧研究部

<sup>b)</sup>国立循環器病研究センター脳神経内科

<sup>c)</sup>国立循環器病研究センター再生医療部

<sup>d)</sup>健康科学大学健康科学部理学療法学科

<sup>e)</sup>京都医療センター臨床研究センター

†論文筆頭著者：井上 隆之

\*論文責任著者：田中 将志

¶論文最終著者：浅原 哲子

(以上、論文掲載順)

## 【問い合わせ先】

健康科学大学 総務部 総務課

TEL: 0555-83-5200

FAX: 0555-83-5100