

---

## トピックス

---

### ビタミンEとAlzheimer's病に関する最近の報告

#### Latest research reports of Alzheimer's disease and vitamin E

2014年の本トピックスにおいて「トコトリエノール摂取が脳機能に及ぼす影響について」というタイトルで、主にラット・マウスにトコトリエノールを投与した際の脳内のトコトリエノール濃度やモーリス水迷路による認識機能、さらには過酸化脂質量の変化等について報告した<sup>1)</sup>。当時より5年が経過し、再度PubMedにおいて類似のキーワードで検索してみると、昨年から今年にかけて特に「Alzheimer's病(AD)とビタミンE」に関し、Reviewを中心としていくつかの論文が出ていることが分かった。くしくも、筆者も自身の研究室でADモデルマウス(\*詳細は後述)を保有し、研究に用いている。世界中でADに関する研究は広く行われていることは周知の事実である。例えば、アメリカのThe Jackson laboratory (JAX)のホームページにおいて、ADの遺伝子改変マウスを検索すると約50種類がヒットする。JAX以外にもADの遺伝子改変マウスはもちろん販売されていることから、合計ではかなりの系統が世界中の研究者により使用されていることは容易に想像ができる。筆者らも5種の変異が入ったB6.Cg-Tg (APPSwF1Lon, PSEN1\*M146L\*L286V) 6799Vas/MmJax (通称5xFAD)を保有している。5xFADの場合、わずか生後1ヵ月で脳内にβアミロイドタンパク質(Aβ)の沈着がみられ、1年で約4割が死亡する。Aβの重合化には酸化ストレスが関与しているとの報告もあることから、筆者らは抗酸化作用のあるビタミンEと関連づけ実験を行っている。また世間では、これまで以上に認知症や神経変性疾患に対する注目が近年高くなっている。よって、本トピックスではADに対するビタミンEの効果に関して再度いくつかの論文を紹介したい。

ビタミンE(特にα-トコフェロール)がヒトのADに有効か否かは以前より賛否があり、現在も結論は出ていない。発端となったのはあまりにも有名ではあるが、1990年代後半から2000年代前半に立て続けに発表されたSanoらの文献<sup>2)3)</sup>によるところが大きい。(データとしては多少古い)が、ビタミンEとADに関しては外

すことができない文献であるため、図も含めて引用した。)また、最近のDoneら<sup>4)</sup>の報告では、APP/PS1変異の3ヵ月齢ADマウスに魚油とビタミンEを4ヵ月間連続投与した際に、モーリス水迷路試験で有意に認識機能低下が改善されたこと、大脳と海馬領切片の染色からAβプラークが有意に減少したこと、脂肪酸組成が変化してドコサヘキサエン酸(DHA)やn-3系の多価不飽和脂肪酸の減少が防がれたことなどを報告している。この報告では、特に総グルタチオン量と酸化型グルタチオン量が有意に増加していること、さらにビタミンE投与が有効であった原因としてNrf2(NF-E2-related factor 2)やHO-1(heme oxygenase-1)の発現が誘導されたことなどがあげられており、酸化ストレスを抑制する方向に働いたことが結果としてADマウスでの認識機能低下を防いだとしている。なお、この実験ではADマウス脳内では総ビタミンE量が有意に低下し、またビタミンE投与により有意にその量が回復したことも確認されている。

このように、酸化ストレスが老化やADをはじめとした神経変性疾患の発症や増悪化に関与することは、近年では周知の事実といっても過言ではない。老化や神経変性疾患の研究で200以上の論文があり、引用数が約20,000というイタリアのPerugia大学のPatrizia Mecocci博士もJournal of Alzheimer's DiseaseでのInvited Review Article<sup>5)</sup>の中で酸化ストレスとADの関係について述べている。筆者らは、ADではβアミロイド仮説とTauの過剰なリン酸化説の2つがこれまでしのごうあってきたが、酸化ストレス由来のミトコンドリア障害がAD発症の引き金になっているのではないかと(Mitochondrial cascade hypothesis)と考えている。このミトコンドリア障害説に関して2004年に最初の報告<sup>6)</sup>があり、現在ではmtDNAの遺伝子多型が動物モデルでβアミロイドの産生と沈着に関与することが報告されていること、実際のAD患者の脳内ではmtDNA由来の8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8OH-dG)がnDNAより数倍高いことなどからも本説が注目されて

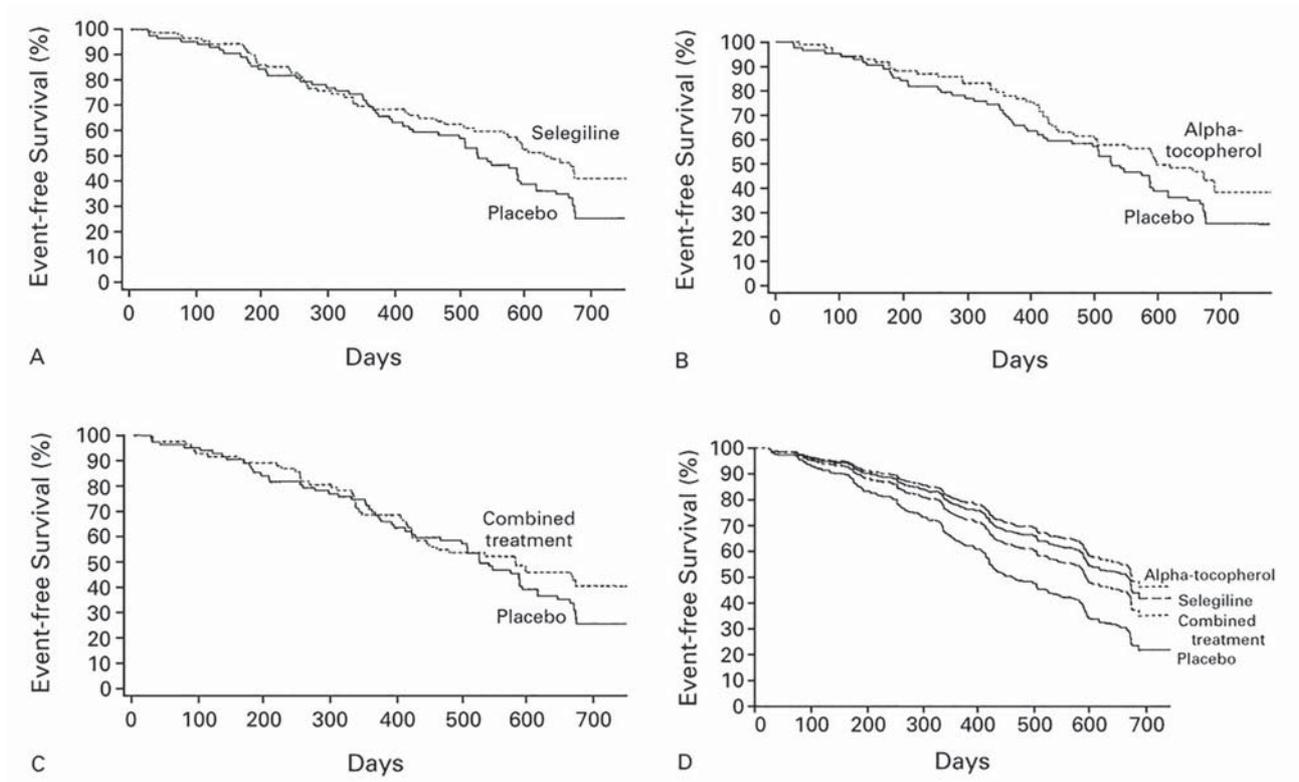


図1 341名の Clinical Dementia Rating\* 2に分類されるAD患者にセレンは2日に1度5 mg (A), dl- $\alpha$ -トコフェロールは2日に1度1000 IU (B), もしくはその両方 (C)を投与した際の生存率の変化. Kaplan-Meier法による解析ではセレン:  $P=0.087$ , dl- $\alpha$ -トコフェロール:  $P=0.077$ , 両方:  $P=0.21$ との結果が出ている<sup>2)</sup>. \*Clinical Dementia Rating: CDRとも称され, 認知症の重症度を評価する方法. 記憶や介護の状況などの6項目で評価され, CDR1(軽度), CDR2(中度), CDR3(高度)に分類される.

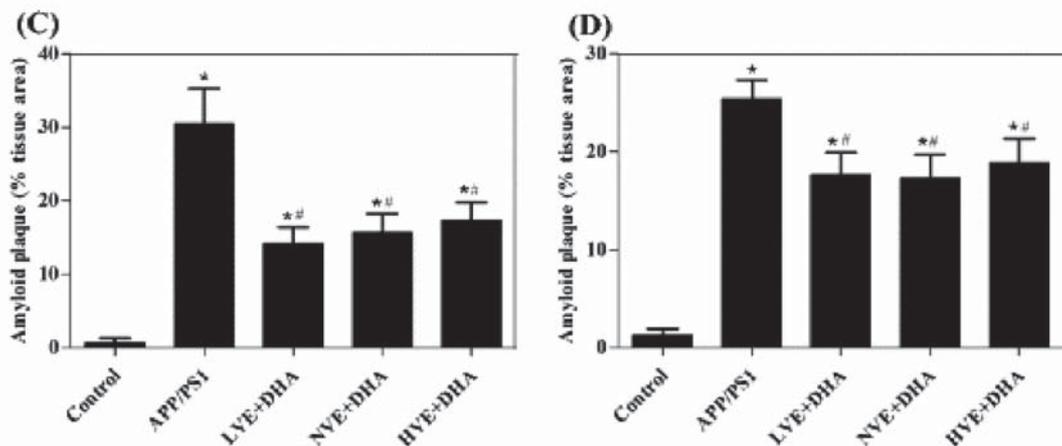


図2 AD様遺伝子改変マウス (APP<sub>sw</sub>/PS1<sub>DE9</sub>)に, ビタミンE(低容量: LVE / 0.026 g/kg diet, 中容量: NVE/0.04 g/kg diet, 高容量: HVE/0.2 g/kg diet)と Fish oil supplement (DHA)を3ヵ月齢から7ヵ月齢までの4ヵ月間与えると, 皮質(左)と海馬(右)において切片での組織染色からA $\beta$ プラークの割合が有意に下がっていることがわかる<sup>4)</sup>. 筆者らはこれ以外にモーリス水迷路試験においても, ビタミンEの投与により遊泳時間が有意に改善する結果を示している.

いる。さらに、微量栄養素の一つとしてビタミンEの摂取が推奨されるが、多くの臨床試験はビタミンEとして $\alpha$ -トコフェロールだけを投与しているため、他のビタミンE同族体も一緒に摂取することがADや認知症発症のリスクを軽減すると提言している。

これ以外のReview<sup>7)</sup>でも、ADと酸化ストレスに関して共通して書かれていることは、脳は他の臓器に比

べ酸素消費量が多く、また高度不飽和脂肪酸を多く含んでおり、鉄が比較的多いことなどで、これらを理由に酸素による攻撃を受けやすいとしている。それゆえ、脂溶性ビタミンであるビタミンEが有効なのではないかとの話につながっており、筆者をはじめとしたいいくつかのトコトリエノールによる神経保護作用に関する論文の発表へとつながっている<sup>8)</sup>。しかし、必ずしも

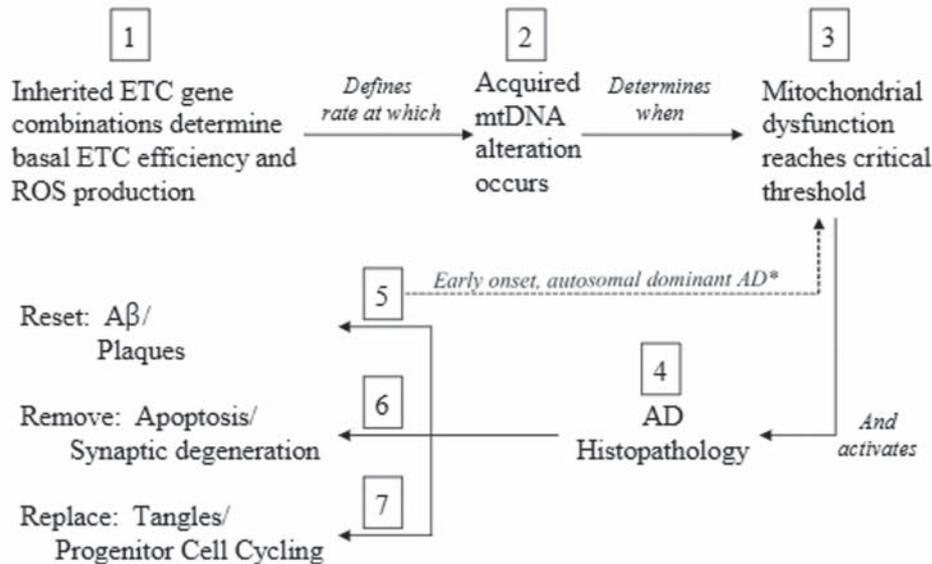


図3 ADのミトコンドリアカスケード仮説<sup>6)</sup>。ミトコンドリアDNAの酸化やレドックスバランスの崩壊を含めた機能不全が引き金となり、孤発性のADが発症するとする説。活性酸素種が深くかかわっているだけにビタミンEが有効な可能性があることがわかる。

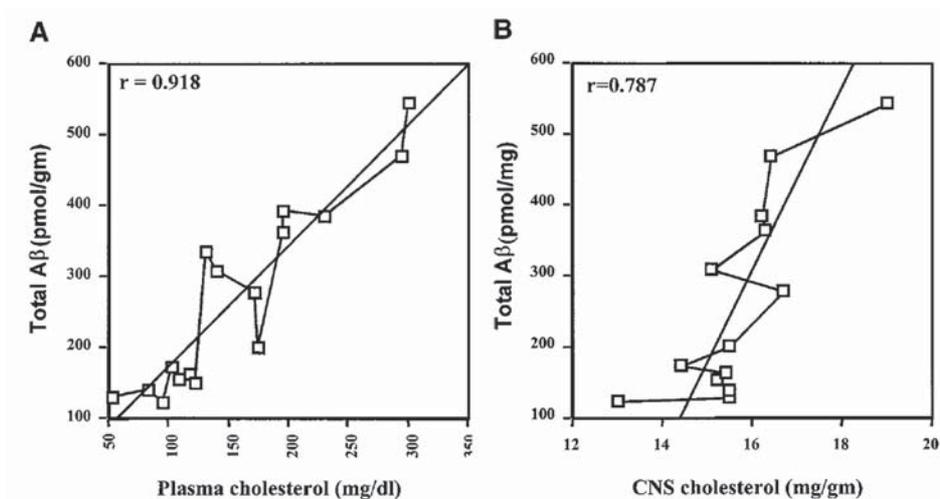


図4 AD遺伝子改変マウス(Tg2576)に5週齢から7週間高脂肪食を投与すると、血清や脳中のコレステロール値とトータルAβ量には正の相関がある<sup>10)</sup>。このことから、肥満がADの進行に関与している可能性が強く伺える。

トコトリエノールの添加が神経保護作用を示すということではないとの報告もある<sup>7)</sup>。私見ではあるが、トコトリエノール(特に $\delta$ -トコトリエノール)はがん細胞特異的にアポトーシスを誘引することでも知られる<sup>9)</sup>。SHSY-5Y 細胞などの細胞株(セルライン)モデルを用いた実験では、由来が腫瘍細胞であるために、トコトリエノールの添加濃度依存的に神経保護作用を発揮していない可能性が考えられる。(トコフェロールにはない、トコトリエノールの独自作用の一つにがん細胞でのアポトーシス誘因作用があるため)筆者が自ら行った細胞株実験での経験では、トコトリエノールは低濃度では抗酸化作用を発揮するが、高濃度では逆に細胞死を誘引するのではないだろうか?

また近年では、肥満がAD発症のリスクファクターとなるとの報告も散見される。コレステロール値の上昇は、APP (amyloid precursor protein) の分解を促進して $\beta$ アミロイドの生成を促進する可能性が示唆される<sup>10)</sup>。さらにはメタアナリシスによる解析では、スタチンの利用者が非利用者に比べADに罹患するリスクが低い傾向も示されている<sup>11)</sup>。また、抗肥満作用もあるトコトリエノール<sup>12)</sup>の摂取は単に $\alpha$ -トコフェロールを摂取するだけよりもより相乗的にADに対して有効な可能性がうかがえる。しかし、あくまでもトコトリエノールをはじめとしたビタミンE類は天然由来の微量栄養素であるので、AD罹患のリスクを下げるかもしれないが、劇的な寛解をさせるまでの効果を期待するのは無理かもしれない。抗酸化的側面から考えると、ADに対するビタミンEの効果はAD発症後での遅延効果的側面が大きいかもしれない。いずれにせよ、ADに対するビタミンEの効果については今後も関連文献に注目したい。

(2019.11.9 受付)

**Key Words:** Vitamin E, Alzheimer's disease, Cognitive impairment, Tocotrienols, Oxidative stress

Molecular Cell Biology Laboratory, Department of Bioscience and Engineering, Faculty of Systemengineering and Sciences, Shibaura Institute of Technology

Koji Fukui

芝浦工業大学システム理工学部生命科学科

福井 浩二

## 文 献

- 1) 福井浩二 (2014) トコトリエノール摂取が脳機能に及ぼす影響について. *ビタミン* **88**, 36-39
- 2) Sano M, Ernesto C, Klauber MR, Schafer K, Woodbury P, Thomas R, Grundman M, Growdon J, Thai LJ (1997) A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *N Engl J Med* **336**, 1216-1222
- 3) Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thai LJ (2005) Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* **352**, 2379-2388
- 4) Dong S, Huang X, Zhen J, van Halm-Lutterodt N, Wang JJ, Zhou C, Yuan L (2018) Dietary vitamin E status dictates oxidative stress outcomes by modulating effects of fish oil supplementation in Alzheimer's disease model APPswe/PS1dE9 mice. *Mol Neurobiol* **55**, 9204-9219
- 5) Mecocci P, Boccardi V, Cecchetti R, Bastiani P, Scamosci M, Ruggiero C, Baroni M (2018) A long journey into aging, brainaging, and Alzheimer's disease following the oxidative stress tracks. *J Alzheimer's Dis* **62**, 1319-1335
- 6) Swerdlow RH, Khan SM (2004) A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* **63**, 8-20
- 7) Chin KY, Tay SS (2018) A review on the relationship between tocotrienol and Alzheimer's disease. *Nutrients* **2018**, 10, 881; doi:10.3390/nu10070881
- 8) 福井浩二 (2014) トコトリエノールによる神経保護作用の可能性に関する研究. *ビタミン* **88**, 11-17
- 9) Eitsuka T, Tatewaki N, Nishida H, Nakagawa K, Miyazawa T (2016) A combination of  $\delta$ -tocotrienol and ferulic acid synergistically inhibits telomerase activity in DLD-1 human colorectal adenocarcinoma cells. *J Nutr Sci Vitaminol* **62**, 281-287
- 10) Refolo LM, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, Tint GS, Sambamurti K, Duff K, Pappolla MA (2000) Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* **7**, 321-331
- 11) Wong WB, Lin VW, Boudreau D (2013) Devine, EB Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoeconom Drug Saf* **22**, 345-358
- 12) Fukui K, Shirai M, Ninuma T, Kato Y (2019) Antiobesity effects of tocotrienols and bran in high-fat diet-treated mice. *Nutrients* **2019**, 11, 830; doi:10.3390/nu11040830