

トピックス

ビタミン B₁ と神経機能障害Vitamin B₁ and neurological dysfunction

超高齢化社会を迎えた日本では高齢の認知症患者が増加し、社会的に特に重要な問題となっている。2013年の厚生労働省の調査では認知症患者は462万人と報告され、2012年における65歳以上の高齢者(3,079万人)の15%に該当する¹⁾。高齢者の認知症の有病率は将来的に上昇すると予測されており、2025年には有病率20%で、600～700万人の認知症患者が推定されている²⁾。世界においても世界アルツハイマー病協会は、2015年における世界の認知症患者は4,680万人で、これは20年ごとにほぼ倍増し、2030年には7,470万人、2050年には1億3,150万人に達すると推定している³⁾。認知症の原因となる疾患には、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、脳血管性認知症、前頭側頭型認知症などがあり、認知症の約60%はアルツハイマー型認知症と推定されている(図1)²⁾。アルツハイマー型認知症の原因についてはアミロイドカスケード仮説が有力であるとされている。細胞膜に存在するアミロイド前駆タンパク質にβセクレターゼとγセクレターゼが作用することによって、アミロイドβタンパ

ク質が産生され、この過剰生産と除去機構の異常によりアミロイドβの沈着と蓄積が起こり、凝集して老人斑を形成することでシナプスの機能不全を誘発する。また、τタンパク質は神経原線維の微小管の安定化や物質輸送に必須のタンパク質であるが、アミロイドβタンパク質の凝集により、τタンパク質が異常にリン酸化されて凝集し、神経原線維変化が誘発され神経死などが惹起される。しかし、抗βタンパク質抗体やβ-およびγ-セクレターゼの阻害剤による臨床試験で現在まで有意な効果は認められておらず、アミロイドβの沈着がアルツハイマーの原因であるとする説に疑問を呈する報告もある⁴⁾。また昨年度の本誌トピックスで、アルツハイマー型認知症の原因として酸化ストレスによるミトコンドリア障害がアルツハイマー発症因子になるというミトコンドリアカスケード仮説が紹介されている⁵⁾。一方、認知症患者の20%程度に存在するといわれるレビー小体型認知症は、大脳皮質などの中枢神経系や自律神経系にレビー小体(神経細胞内に存在する円形の構造物でαシヌクレインが主な構成成分)

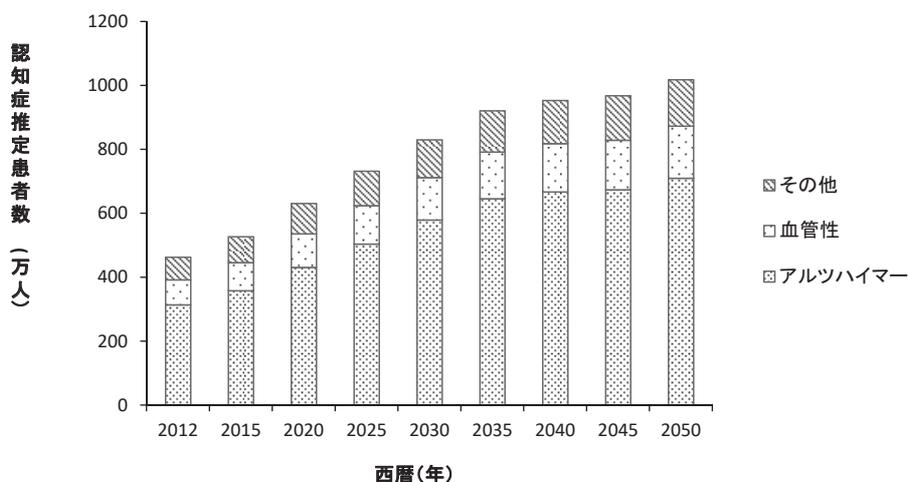


図1 病因による推定認知症患者数
(参考文献2)のデータを基に著者改変)

が蓄積し、脳神経細胞死を誘発する。前頭側頭型認知症は前頭葉や側頭葉に限定した神経細胞の脱落が認められ、 τ タンパク質や TDP-43 (TAR (trans activation responsive region)-DNA-binding protein of 43kDa) タンパク質などの蓄積が報告されているが、その原因については解明されていない。また、認知症は糖代謝異常と関連性があることが報告されており、糖尿病患者では認知症のリスクが約 1.5 ~ 2.5 倍に増加する事が報告されている⁶⁾。現在アルツハイマー病の治療に用いられている医薬品はドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、メマンチンの 4 種類あり、そのうちドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンはコリン仮説に基づき開発された医薬品である。アルツハイマー型認知症患者では、シナプス間のアセチルコリン量が少ないことが報告されており、コリンエステラーゼ阻害剤で脳内のアセチルコリンの分解を抑制し、神経シナプス間のアセチルコリン量を増加させることを目的としている。また、アルツハイマー型認知症患者では *N*-メチル *D*-アスパラギン酸受容体が過剰に活性化され、神経細胞が障害されることが原因のひとつと考えられている。メマンチンはグルタミン酸神経系の *N*-メチル *D*-アスパラギン酸受容体拮抗薬で、この受容体の機能を阻害することによって神経細胞障害を抑制し、認知症の進行を抑制すると考えられている。しかし、これらの医薬品はいずれも、根本的な治療薬ではなく、アルツハイマー病に特有な脳神経系の変化を抑制するものである。一方、2020 年 8 月 ~ 12 月にかけてアメリカ、ヨーロッパおよび日本でアルツハイマー病の新メカニズムの治療薬としてアデュカヌマブの新薬が承認申請された。この新薬はアミロイド仮説に基づいて開発されたもので、アミロイドの沈着を防いだり、沈着したアミロイド β を除去してアルツハイマー病の進行を抑制することが期待されている。

ビタミン B_{12} (チアミン) 欠乏においては、Wernicke 症候群に代表される神経系機能障害が誘発されるが、ビタミン B_{12} 欠乏による Wernicke 症候群については、ビタミン誌の特集「ビタミン B_{12} による認知症の予防・治療」に詳しく紹介されている⁷⁾。本稿ではチアミンに関する認知症や脳神経機能との関連に関する報告を紹介したい。

Alzheimer's disease drug development pipeline : 2020 によると、2020 年 2 月現在、アメリカでアルツハイマー型認知症の臨床試験が実施されている医薬品は第 III 相が 36 件、第 II 相が 65 件、第 I 相が 27 件で、そのうち、ビタミンについてはベンフォチアミンとニコチンアミドを用いて治験の第 II 相試験が実施されている⁸⁾。ベ

ンフォチアミンはチアミンの吸収改善を目的としたプロドラッグであるが、臨床試験ではベンフォチアミン投与により脳内のチアミン量を増加させ、脳内におけるグルコース利用の低下を抑制して認知症の進行を遅らせるかどうかについて検討されている⁹⁾。ニコチンアミドについては、モデルマウスを用いた前臨床試験で、ニコチンアミドがヒストンデアセチラーゼの阻害剤として作用するという結果に基づき、 τ タンパク質のリン酸化を抑制できるかどうかについて検討するものである⁹⁾。いずれも、2021 年ごろには治験の結果報告される予定である。チアミンを用いた臨床試験については、過去にも実施され、アルツハイマー型認知症の進行抑制に関する有効性は無いと報告されているが¹⁰⁾、過去の臨床試験についてはアルツハイマー型認知症患者が正しく選択されていたかどうかについて疑問が呈されている。現在では、アルツハイマー型認知症患者の評価方法がかなり確立されてきており、過去の臨床試験について再検討が必要との論議もある。

アルツハイマー型認知症とチアミンについては、早くからアルツハイマー型認知症患者では、脳内チアミン量が減少していることが報告されている¹⁰⁾。さらに脳内のチアミンやチアミン二リン酸の濃度には変化がないが、チアミン二リン酸が低下しており、慢性的なチアミン二リン酸の低下が認知機能低下につながる可能性や¹¹⁾、アルツハイマー型認知症患者では脳内グルコース代謝が低下していることなども報告されている¹²⁾。Sang らは、2-[^{18}F]フルオロ-2-デオキシ-D-グルコースを用いて PET (陽電子放出断層撮影) によりアルツハイマー型認知症と診断された患者の脳内糖代謝を検討したところ、認知能力とチアミン二リン酸の濃度に相関は認められたが、アミロイド β タンパク質の沈着とは相関が認められないこと、チアミン欠乏食のマウスにおいて脳内チアミン二リン酸の濃度が低下するとグルコース代謝が有意に減少することを示した¹³⁾。また、Yu らは、*in vivo* および *in vitro* でチアミン二リン酸が神経細胞の機能低下を招くことを報告した¹⁴⁾。彼らは海馬の神経細胞のチアミンピロホスホキナーゼ (TPK) を RNAi によって抑制することで、チアミン二リン酸を減少させると、樹状突起のスパイン密度が減少すること、チアミン拮抗物質であるピリチアミンを投与すると、同様に樹状突起のスパイン密度が減少すること、さらに、アルツハイマー型認知症の原因物質と考えられているアミロイド β を投与したところ、用量依存的にスパイン密度が減少し、その減少がベンフォチアミンの添加によって回復することを報告している¹⁴⁾。同様にチアミン欠乏マウスでも、記憶の想起に参与する

海馬 CA1 領域の神経細胞の樹状突起スパイン密度が劇的に低下すること、RNAi により TPK をノックアウトしたマウスの脳スライスを用いた実験では、興奮性神経伝達の低下と海馬の長期増強の障害が誘発されることを報告した¹⁴⁾。また、Tapias らは、タウオパチー (τタンパク質による神経変性疾患でアルツハイマー型認知症も含まれる) のモデルマウスを用いてベンフォチアミンを投与することで、寿命の延長や運動機能の改善が認められ、ミトコンドリアの機能障害や NF-E2 related factor 2 - antioxidant response element (Nrf2/ARE) 経路を活性化することを報告している¹⁵⁾。NRF2/ARE 制御系は抗酸化酵素を発現誘導する生体内抗酸化システムのひとつである。転写因子である Nrf2 は通常は Keap1 と結合して、抑制された状態にあるが、酸化ストレスなどの刺激により、Keap1 から Nrf2 が遊離し核内に移行してグルタチオン還元酵素、ヘムオキシゲナーゼ-1、カタラーゼなどの抗酸化酵素の発現を誘導する。ベンフォチアミンは、Keap1 に結合し、Nrf2 の核内移行を誘発することで、抗酸化酵素の発現を誘導する (図 2)¹⁵⁾。

また、Ronowska らは、SN56 細胞 (マウス中隔ニューロン由来のハイブリドーマ細胞) を用いて、亜鉛による神経細胞に対する障害がチアミン濃度の低下により、増強されることを報告した¹⁶⁾。亜鉛は鉄に次いで体内で 2 番目に多い微量元素であり、タンパク質の補因子や構造維持因子として重要な役割を果たしている。また、カルシウムの次に発見されたシグナル因子としても機能している¹⁷⁾。脳内にある亜鉛は海馬やグルタミン酸作動性神経シナプス小胞に多く含まれ、神経細胞の興奮によりグルタミン酸とともに放出される

ことで、NMDA 型グルタミン酸受容体や GABA 受容体に結合して興奮を抑制する¹⁸⁾。通常、亜鉛濃度が 0.1 mmol/L では細胞障害を示さないが、チアミン欠乏状態になると 0.1 mmol/L の濃度で有意な細胞死を誘発し、その原因は亜鉛によるピルビン酸デヒドロゲナーゼの活性低下に起因するアセチルコリン-アセチル CoA の代謝異常を引き起こすためであると報告されている¹⁶⁾。

チアミンとベンフォチアミンに関して、認知症に関する報告ではないが、Gorlova らは、超音波によって誘発される攻撃性がチアミンやベンフォチアミンによって抑制されることを報告している。超音波の長期投与により、AMPA (α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸) 受容体の発現変化、可塑性マーカーおよび酸化ストレスが変化し、これらの影響をベンフォチアミンが抑制したという報告である¹⁹⁾。さらに、Vignisse らはストレスを与えるとマウスの海馬神経の新生が抑制されたり、ストレスによる体重の減少や不安行動が誘発されるが、それらがチアミンとベンフォチアミンによって有意に抑制されることを報告している²⁰⁾。

また、栄養素としてチアミンの欠乏が認知機能障害を招くことが注意喚起されている。Imura らは、チアミン欠乏症の胃癌患者の認知機能障害がチアミン投与によって回復した事を報告して、経口化学療法患者におけるチアミン欠乏性認知機能低下について注意を呼びかけている²¹⁾。一方、Ter Brog らは 1950 年から 2013 年までにヨーロッパ各国で実施された高齢者の栄養状況に関する論文 966 件から信頼性の高い 37 件を選定して解析し、特にチアミン、リボフラビンおよびビタミン

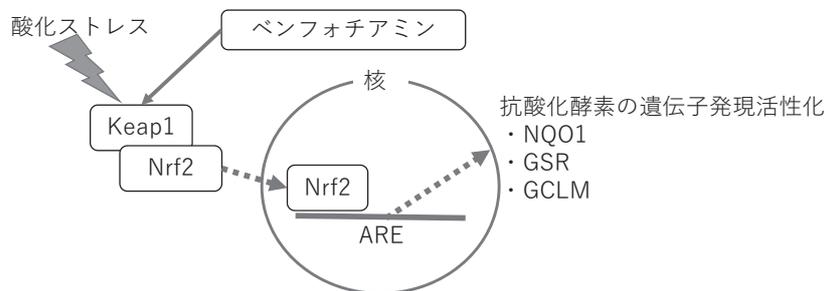


図 1 Nrf2-Keap1 制御系とベンフォチアミンによる活性化

転写因子 Nrf2 は制御因子 Keap1 と結合して存在しているが、酸化ストレスなどにさらされると Keap1 による抑制が解除され、Nrf2 が核内に移行して、抗酸化剤応答配列 (ARE) のプロモータ部分に結合し、抗酸化酵素関連遺伝子の発現を誘導する。ベンフォチアミンは NAD(P)H: キノン酸化還元酵素 (NQO1)、グルタチオン還元酵素 (GSR)、グルタミン酸システインリガーゼ調節サブユニット (GCLM) の mRNA の発現を上昇させた。(参考文献 15) の内容を基に著者作成)

ンDの摂取量が不足している可能性を示唆した²²⁾。チアミンでは男性の50%、女性の39%が摂取不足であった。Hoffmanはヨーロッパの食事にはチアミン不足がみられ、これが認知症リスクを高めると注意喚起している²³⁾。

チアミンと脳神経機能については様々な研究が行われており、実験レベルでの有効性が報告されている。医薬品としての有効性については未確定で、今後の更なる検討が必要であるが、近年の報告は、チアミン二リン酸は脳神経細胞に影響を与え、その欠乏はアルツハイマー型認知症など認知領域における神経活動に大きな影響を与える可能性があり、特にリスクのある人々には十分なチアミン摂取が必要であることを示唆している。

Key words :vitamin B₁, thiamin, Benfotiamine, Alzheimer's disease, dementia

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University of Pharmacy,

Keiko Tazuya-Murayama, Makoto Hiromura

第一薬科大学 薬学部

田鶴谷(村山)恵子, 廣村 信

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

(2020.12.25 受付)

文 献

- 朝田隆 (2013) 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応, 平成24年度総括・分担研究報告書, 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業
- 二宮利治 (2015) 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究, 平成26年度総括・分担研究報告書, 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業
- Alzheimer's Disease International (2015) World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.
- Ricciarelli R, Fedele E (2017) The amyloid cascade hypothesis in Alzheimer's Disease: It's time to Change Our Mind. *Current Neuropharmacology* **15**, 926-935
- 福井浩二 (2020) ビタミンEとAlzheimer's病に関する最近の報告. *ビタミン* **94**, 29-32
- Ninomiya T (2014) Diabetes mellitus and dementia. *Curr Diab Rep* **14**, 487-495
- 中村重信ら (2012) 特集「ビタミンB₁による認知症の予防・治療」. *ビタミン* **86**, 612-646
- Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K (2020) Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimers Dement* **6**, 1-29
- U.S. National Library of Medicine Clinical Trials. gov. <https://clinicaltrials.gov/> (2020-12-14)
- Nolan KA, Black RS, Sheu KF, Langberg J, Blass JP (1991) A trial of thiamine in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* **48**, 81-83
- Mastrogiacoma F, Bettendorff L, Grisar T, Kish SJ (1996) Brain thiamine, its phosphate esters, and its metabolizing enzymes in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **39**, 585-591
- Gibson GE, Sheu KF, Blass JP, Baker A, Carlson KC, Harding B, Perrino P (1988) Reduced activities of thiamine-dependent enzymes in the brains and peripheral tissues of patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* **45**, 836-840
- Sang S, Pan X, Chen Z, Zeng F, Pan S, Liu H, Jin L, Fei G, Wang C, Ren S, Jiao F, Bao W, Zhou W, Guan Y, Zhang Y, Shi H, Wang Y, Yu X, Wang Y, Zhong C (2018) Thiamine diphosphate reduction strongly correlates with brain glucose hypometabolism in Alzheimer's disease, whereas amyloid deposition does not. *Alzheimers Res Ther* **10:26**, 1-13
- Yu Q, Liu H, Sang S, Chen L, Zhao Y, Wang Y, Zhong C (2018) Thiamine deficiency contributes to synapse and neural circuit defects. *Biol Res* **51:35**, 1-9.
- Tapias V, Jainuddin S, Ahuja M, Stack C, Elipenahli C, Vignisse J, Gerges M, Starkova N, Xu H, Starkov AA, Bettendorff L, Hushpilian DM, Smirnova NA, Gazaryan IG, Kaidery NA, Wakade S, Calingasan NY, Thomas B, Gibson GE, Dumont M, Beal MF (2018) Benfotiamine treatment activates the Nrf2/ARE pathway and is neuroprotective in a transgenic mouse model of tauopathy. *Hum Mol Genet* **27**, 2874-2892
- Ronowska A, Gul-Hinc S, Michno A, Bizon-Zygmanska D, Zysk M, Bielarczyk H, Szutowicz A, Gapsy B, Jankowska-Kulawy A (2019) Aggravated effects of coexisting marginal thiamine deficits and zinc excess on SN neuronal cell. *Nutritional Neuroscience*, 1-11. doi.org/10.1080/1028415X.2019.1641296.
- Hara T, Takeda TA, Takagishi T, Fukue K, Kambe T, Fukada T (2017) Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci* **67**, 283-301
- Frederickson CJ, Suh SW, Silva D, Frederickson CJ, Thompson RB (2000) Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. *J Nutr* **130**(5S Suppl), 1471S-1483S
- Gorlova A, Pavlov D, Anthony DC, Ponomarev ED, Sambon M, Proshin A, Shafarevich I, Babaevskaya D, Lesch KP, Bettendorff L, Strekalova T (2019) Thiamine and benfotiamine counteract ultrasound-induced aggression, normalize AMPA receptor expression and plasticity markers, and reduce oxidative stress in mice. *Neuropharmacology* **156**, 107543-107560
- Vignisse J, Sambon M, Gorlova A, Pavlov D, Caron N, Malgrange B, Shevtsova E, Svistunov A, Anthony DC, Markova N,

- Bazhenova N, Coumans B, Lakaye B, Wins P, Strekalova T, Bettendorff L (2017) Thiamine and benfotiamine prevent stress-induced suppression of hippocampal neurogenesis in mice exposed to predation without affecting brain thiamine diphosphate levels. *Mol Cell Neurosci* **82**, 126-136.
- 21) Iimura Y, Yasu T, Momo K, Kuroda S, Kanemoto Y, Yazawa K, Tsurita G (2019) Thiamine deficiency as a possible cofactor causing cognitive dysfunction in a patient with end-stage gastric cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther* **57**, 416-419
- 22) Ter Borg S, Verlaan S, Hemsworth J, Mijnders D, Schols J, Luiking Y, de Groot L (2015) Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults. *Br J Nutr* **113**, 1195-1206
- 23) Hoffman R (2016) Thiamine deficiency in the Western diet and dementia risk. *Br J Nutr* **116**, 188-189