

トピックス

神経疾患に対する抗酸化物質複合投与の有効性について

Efficacy of combined antioxidant administration in neurological disorders

厚生労働省の患者調査¹⁾によると、平成8年の神経系の疾患の患者割合は、推計外来患者総数の1.6%、推計入院患者総数の4.5%であった。これに対して、令和2年では、推計外来患者総数の2.3%、推定入院患者総数の10.4%と24年の間に約2倍となっており、この数は今後も増加することが予想されている。神経疾患に含まれる神経変性疾患にはアルツハイマー病、パーキンソン病(PD)、ハンチントン病(HD)、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症などがあるが、これらを発症・増悪化させる原因の一つに酸化ストレスの関与が強く指摘されている^{2)~4)}。

酸化ストレスとは、生体内で発生する活性酸素種(Reactive oxygen species; ROS)と、それらを除去する抗酸化物質や抗酸化酵素による抗酸化システムとのバランス(レドックスバランス、酸化還元バランス)が崩れた状態のことを言う。ある程度のROSは、免疫機能、シグナル伝達経路、細胞の分裂促進反応、酸化還元制御などさまざまな生理学的機能に関与し有益な面を持つことが知られている。しかし、そのバランスが崩れ多量のROSが生じた酸化ストレス状態になると、ROSは脂質、タンパク質、DNAなどのさまざまな生体分子を攻撃し損傷させ、細胞や組織に悪影響を及ぼす⁵⁾。

神経細胞は、神経シグナルの伝達と急速な伝播を可能にする原形質膜のイオン勾配を維持するために、大量のATPを必要とする⁶⁾。脳はこの高いエネルギー需要を満たすために、神経細胞のミトコンドリアによって、身体が消費する酸素量の約20%を消費し、必要なATP量を供給する⁷⁾。さらに脳は高度不飽和脂肪酸の含量が高く、抗酸化酵素のレベルが低いいため、酸化ストレスの影響を特に受けやすいことから⁵⁾⁸⁾⁹⁾、神経細胞は酸化ストレスに対してより脆弱であることが推測される。実際、神経細胞へ酸化ストレスを負荷したことで、神経突起変性が引き起こされ¹⁰⁾、神経突起の伸長に影響があったことなどが報告されている¹¹⁾。これらの報告では、前者は過酸化水素添加により、後者は細胞内で合成している抗酸化物質であるコエンザイム

Q (CoQ) の合成阻害により、酸化ストレスを負荷している。

酸化ストレスによって膜の流動性が失われ、膜電位が低下すること⁵⁾⁹⁾や、神経突起変性が引き起こされるなど、酸化ストレスが与える神経細胞への悪影響を考えると、ビタミンを中心とした抗酸化物質はさまざまな神経変性疾患の発症に対して、重要な保護的役割を果たす可能性が高い。しかし合成化合物の場合、毒性や薬物動態検査の実施、さらには他の臓器に対する副作用のリスクについても検討する必要がある。例えば、運動を司る神経が障害を受ける筋萎縮性側索硬化症の治療薬の一つであるエダラボンは、強力なラジカル捕捉剤であるが、同時に腎障害や肝障害などを起こすリスクも持つ。その一方で、食品に含まれる天然の抗酸化物質は通常、急性および慢性毒性が低いという特徴から治療への応用が容易である。これもあって脳の酸化ストレスを軽減するために、天然由来の抗酸化物質を用いた研究も多くなされている。しかし、ヒトに対する臨床試験では、その多くが単一種類の抗酸化物質を投与したものであり、また投与する物質の種類や量、投与期間などの条件も多種多様であることから、効果がないあるいは再現性が得られないなどの問題も起きている³⁾¹²⁾。これらが結果的に、消費者の間でビタミンをはじめとした抗酸化物質の効果について疑問を持たれる一因となっている。

ここに興味深い知見がある。マウスを用いた実験において、CoQ10と α -トコフェロールを同時に投与させることで、老齢マウスの学習や記憶能力が改善されたことが報告されている¹³⁾。ちなみにこの報告では、CoQ10のみまたは α -トコフェロールのみの投与では学習や記憶能力の改善はみられなかった。また、別の研究では、HD病モデルラットにCoQ10とビタミンE(VE)(この報告ではVitamin Eとしか表記されていない)を同時投与することで、脳のクレアチンキナーゼ(CK)活性が増加したことも報告されている¹⁴⁾。CKはクレアチンリン酸とADPからクレアチンとATPを

生成することから、この報告では、CK 活性の増加は、HD モデル作成のために使用した 3-ニトロプロピオン酸投与によるミトコンドリア ATP 産生の減少に対する代償機構である可能性があるとして述べている。他にも、認知機能が低下した VE 欠乏マウスに対し、トコフェロールやトコトリエノールは含まないが CoQ10 やアスコルビン酸、システインなど数種類の物質の混合物を投与することで認知機能が改善した報告もある¹⁵⁾。これらはいずれも、単一種類の抗酸化物質投与では効果がなく、複数の抗酸化物質の投与で、マウスやラットの脳機能を向上させたものである。

上記と同様にヒトに対しても、複数種の抗酸化物質を投与した臨床研究がいくつか報告されている。早期 PD 患者に対して CoQ10 と VE (この報告では Vitamin E としか表記されていない) を併用したところ、PD 症状の悪化の遅延が認められたという報告がある¹⁶⁾。プラセボまたは 300、600、1200 mg/day の CoQ10 を、患者 80 人に対しランダムに割り当て 16 か月間、朝・昼・夕食事と就寝時に 1 日 4 回摂取させた。この際、全ての群において 300 IU の VE も同時に摂取させた (プラセボ群は 300 IU の VE のみ摂取したことになる)。この際、患者は 16 か月間または、PD 治療薬であり脳内のドパミン量を増やす働きのあるレボドパを投与する必要が生じる障害が発症するまで、統一 PD 評価尺度 (UPDRS) による評価を 4 か月ごとに受けた。その結果 1200 mg/day CoQ10 を投与した際、UPDRS スコアの悪化の遅延が確認された。

別の報告では、アスコルビン酸、葉酸、メチルコバラミン、ナイアシン、パントテン酸、ピリドキシン塩酸塩、ピリドキサルリン酸、リボフラビン、パルミチン酸レチノール、 α -トコフェロール、トコトリエノール、CoQ10 などの抗酸化物質やビタミンの混合物 (AntiOx) を 6 か月間、正常な高齢者に与えたところ、一般的なマルチビタミンを 1 日一度摂取した (mV) 群と比較して、宣言的記憶および作業記憶に有意な改善が認められた¹⁷⁾。この研究を実施した Summers らは、抗酸化物質の複合摂取の際には、その量と質の両方が重要であると述べている。

単一種類の抗酸化物質と複数種の抗酸化物質を組み合わせた際の抗酸化作用にどのような違いがあるのか、また複数種の抗酸化物質の投与が、どのようなメカニズムで脳機能に影響を与えているのかなどについて解明することは、抗酸化物質の有効性の範囲一すなわち、適切な抗酸化物質の組み合わせや、投与濃度などを評価する上でも重要である。また、症例に合わせた効果的な抗酸化物質の組み合わせなど、応用できる

範囲の広がりが期待されることから、複数種の抗酸化物質の組み合わせによる抗酸化作用についての相加・相乗効果、あるいは干渉効果について研究されていくことを期待する。

Key words :antioxidant, oxidative stress, neurological disorders, brain function, neurodegeneration

Molecular Cell Biology Laboratory, Department of Bioscience and Engineering, Graduate school of System Engineering and Science, Shibaura Institute of Technology, Fukasaku 307, Minuma-ku, Saitama, 337-8570, Japan
Akari Nakamura, Koji Fukui

芝浦工業大学 システム理工学部 生命科学科 分子細胞生物学研究室

中村 朱里, 福井 浩二

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2023.9.20 受付)

文 献

- 1) 厚生労働省. 患者調査. https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20-kekka_gaiyou.html [2023.09.18 閲覧]
- 2) Li J, O W, Li W, Jiang ZG, Ghanbari HA. Oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci* 2013; **14**: 24438–24475
- 3) Olufunmilayo EO, Gerke-Duncan MB, Holsinger RMD. Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders. *Antioxidants (Basel)* 2023; **12**
- 4) Salim S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; **360**: 201–205
- 5) Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem* 2015; **30**: 11–26
- 6) Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; **21**: 1133–1145
- 7) Seager R, Lee L, Henley JM, Wilkinson KA. Mechanisms and roles of mitochondrial localisation and dynamics in neuronal function. *Neuronal Signal* 2020; **4**: Ns20200008
- 8) Hulbert AJ, Pamplona R, Buffenstein R, Buttemer WA. Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. *Physiol Rev* 2007; **87**: 1175–1213
- 9) Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules* 2019; **24**
- 10) Liu Y, Chen Y, Fukui K. Oxidative stress induces tau

- hyperphosphorylation via MARK activation in neuroblastoma N1E-115 cells. *J Clin Biochem Nutr* 2023; **73**: 24–33
- 11) Nakamura A, Okamoto M, Maeda A, *et al.* Cellular level of coenzyme Q increases with neuronal differentiation, playing an important role in neural elongations. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 2022; **71**: 89–96
- 12) Varesi A, Campagnoli LIM, Carrara A, *et al.* Non-Enzymatic Antioxidants against Alzheimer's Disease: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Antioxidants (Basel)* 2023; **12**
- 13) McDonald SR, Sohal RS, Forster MJ. Concurrent administration of coenzyme Q10 and alpha-tocopherol improves learning in aged mice. *Free Radic Biol Med* 2005; **38**: 729–736
- 14) Kasparová S, Sumbalová Z, Bystrický P, *et al.* Effect of coenzyme Q10 and vitamin E on brain energy metabolism in the animal model of Huntington's disease. *Neurochem Int* 2006; **48**: 93–99
- 15) Fukui K, You F, Kato Y, *et al.* Twendee X, a mixed antioxidant supplement, improves cognitive function, coordination, and neurotrophic factor expression in long-term vitamin E-deficient mice. *J Clin Biochem Nutr* 2023; **72**: 93–100
- 16) Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, *et al.* Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002; **59**: 1541–1550
- 17) Summers WK, Martin RL, Liu Y, Peña B, Marsh GM. Complex antioxidants in a randomized single-blinded study of memory in seniors. *Aging Clin Exp Res* 2018; **30**: 395–405