

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： アルツハイマー病に対するポリフェノールの安全性と有効性に関する研究
2. 研究開発代表者： 篠原もえ子（金沢大学医薬保健研究域医学系）
3. 研究開発の成果

1). ポリフェノールの安全性と忍容性およびアルツハイマー病に対する有効性の証明に関する研究

ポリフェノールの一種であるロスマリン酸（RA）は、AD モデルで優れた効果を発揮し、AD の予防や進行抑制に有用である可能性が考えられた。RA は *Melissa officinalis*（レモンバーム）など、ハーブ類に多く含まれる植物性ポリフェノールであり、抗酸化、抗炎症、抗細菌、抗ウイルス活性を有するとされている。レモンバームより抽出した RA の含量を規格化し、RA 含有レモンバーム抽出物を用いて試験食品を作成した。RA の一日摂取許容量は動物実験の結果より、10 mg/kg・BW/ 日と計算され、平均的な成人の体重を 50 kg と仮定し、RA 500 mg/日の投与は安全と考えた。

平成 24 年 5 月より平成 28 年 3 月末までの間に AD 患者 19 名に対して試験食品（プラセボまたはレモンバーム抽出 RA）投与を完了した。主要評価項目の安全性については、試験食品（プラセボまたはレモンバーム抽出 RA）との関連が疑われる有害事象として、皮疹 1 件、肝機能障害<軽度>1 件、認知障害 2 件、激越（Agitation）1 件の、合計 5 件であった。試験食品（プラセボまたはレモンバーム抽出 RA）内服の完遂率は 90.5%であった。したがって、レモンバーム抽出 RA の忍容性は高いものと思われた。臨床試験終了後（平成 28 年 9 月終了予定）に、レモンバーム抽出 RA 群、プラセボ群の開鍵を行ったあと、再度、レモンバーム抽出 RA の安全性、忍容性および有効性について検討する必要がある。

2). ポリフェノール代謝動態の解明に関する研究

タンデム二重収束型MSを用いてRAを摂食した健常人血清中のRA濃度を測定したが、すべて検出限界以下であった。次に、LC-MS/MSシステムにてRA及びRA代謝物の分析系確立を試みたところ、LC-MS/MSシステムでは0.01ppmオーダーまで検出可能な分析系を確立した。

次に、クーロアレイHPLCを用いて、メタノール沈殿法による血液中のポリフェノール測定系の検討を行った。メタノール沈殿にて、1 μ M RA添加血清を測定したところ、99.4 \pm 4.4%という高いRA回収率が得られた。この方法によるRA検出限界は、脱抱合化反応なし、ありの条件ともに50 nMであった。また、RAの予想代謝産物として、抱合体型RAに加えて、クマル酸、フェルラ酸それぞれの標品検出に成功した。

健常人を対象に実施した、レモンバーム抽出RAの安全性・忍容性、体内動態に関するプラセボ対照ランダム化試験では、摂食下に試験食品を摂取した方が、RAフリー体血中濃度が長時間維持されること等を明らかにした（Noguchi-Shinohara, Nagai, Kobayashi, Yamada, et al. *PLoS One* 2015）。さらに脳脊髄液中のポリフェノール測定系の検討を行い、RA添加脳脊髄液からRAを検出することに成功した。

3). ポリフェノール代謝物の抗アミロイド作用の解明に関する研究

ポリフェノールのヒトにおける抗アミロイド作用を明らかにするため、ポリフェノール内服前後の脳脊髄液の抗アミロイド作用について、試験管内 A β 線維反応モデル及びオリゴマー形成反応モデルを用いて解析中である。

in vitro の α シヌクレイン凝集系モデルにて、RA の α シヌクレイン線維形成抑制作用及びオリゴマー形成阻害作用を明らかにし、さらに RA は α シヌクレインオリゴマーのシナプス毒性を軽減することを解明した（Takahashi, Yamada, et al. *J Neurochem* 2015）。RA は AD のみならず、レビー小体型認知症などの α シヌクレイン異常症の予防や進行抑制に有用な可能性が考えられた。