

## 向春草のポリフェノールによる脳機能維持の可能性

高齢化による脳の認知機能の低下は大きな社会問題となっています。脳の認知機能の低下によってもたらされる社会・経済への負担は今後増大することが予想されています。なによりも、脳認知機能の低下は、本人はもとより、家族にとっても人生を左右する大きな問題であります。このような脳機能の低下を食品成分によって改善できるのであれば、個人・社会・経済にとって代えがたい福音となることが期待できます。すでにこれまで高齢化に伴う脳機能を食品成分で改善しようとする試みがいくつかなされていますが、本稿においては、**向春草に含まれるポリフェノールであるペクトリナリンによる脳認知機能維持の可能性**について述べさせていただきます。

### 1 認知症とは

認知症とは、記憶や思考並びに行動に影響を与える脳の疾患のことをいいます。認知症の発症により、認知機能が低下し、日常生活に支障をきたすようになります。認知症の発症は本人や家族ばかりでなく、地域社会、あるいは経済的にも大きな問題となってきました。

認知症の原因は主に次のような原因があります。

- 1) アルツハイマー病：最も一般的な認知症の原因で、脳内に $\beta$ -ア

ミロイドという神経細胞に対して毒性を示すタンパク質が凝集することによって引き起こされます。従って、 $\beta$ -アミロイドタンパク質の生成を減少させることができれば認知症を予防できる可能性があると考えられます。

- 2) 脳血管性認知症：脳卒中等の脳血管障害によって、脳の血流が低下し、神経細胞が障害されることによって引き起こされます。

- 3) レビー小体型認知症：外観が円形状のレビー小体という異常なタンパク質(主に $\alpha$ -シヌクレインというタンパク質で構成される)が脳内に蓄積し、神経細胞が破壊されることによって引き起こされます。

### 2 認知機能を改善する食品成分の現状

近年の研究から、生活習慣病は認知症の発症リスクであることが明らかにされています。従って、生活習慣病の改善により、脳機能を改善できる可能性が考えられます。また、認知症の主な病因であるルツハイマー病を引き起こす $\beta$ -アミロイドの生成と酸化ストレスは密接に関連することから<sup>(1)</sup>、抗酸化成分を中心に、試験管内での神経細胞保護作用や人試験での検証がおこなわれています。認知症に効果が期待される食品成分としては以下のようなものがあげられています。

- 1) ポリフェノール：抗酸化活性

のあるポリフェノールは認知症の原因物質である $\beta$ -アミロイドの生成を阻害することにより認知症を予防することが期待されています。以下のような物質があります(表1)<sup>(2-7)</sup>。

クルクミンはウコンの根茎に含まれるポリフェノールでカレーの色素成分です。ロズマリン酸はシソ等のハーブに含まれる抗酸化成分です。ミリセチンはブドウ、イチゴ、果物、野菜に含まれており、カテキンはお茶の主要なポリフェノールです。

- 2) 多価不飽和脂肪酸 (DHA や EPA) : 魚に多く含まれる DHA や EPA について、認知症患者を被検者とするヒト試験で、認知機能の改善に役立つ可能性が示されています<sup>(8)</sup>。
- 3) ビタミン類 : 抗酸化活性のあるビタミン E は認知症の進行を抑える可能性が指摘されていますが、ビタミン B 群 (B6、B12) についてはヒトでの効果については必ずしも明確ではないようです。
- 4) イミダゾールペプチド : イミダゾールジペプチドは脊椎動物の筋肉組織、特に鶏胸肉には高濃度 (1g/100g) で含まれており、抗酸化、抗炎症作用を有する食品成分です。イミダゾールジペプチドには高齢者の脳機能改善効果があることが報告されています<sup>(9)</sup>。なお、タンパク質由来のジペプチド類にも脳機能改善効果が期待されることが近年明らかにされて

きています<sup>(10)</sup>。

### 3 ペクトリナリンの試験管内における神経保護作用

表2にペクトリナリン及びペクトリナリゲニン(ペクトリナリンのポリフェノール部分)の神経細胞保護作用に関する論文をリストしています<sup>(11-15)</sup>。ペクトリナリン或いはペクトリナリゲニンは試験管レベルでは酸化、 $\beta$ -アミロイド、炎症などのストレスから神経細胞を保護することが示されています。しかしながら、これらの結果はいずれも神経細胞に直接ペクトリナリンあるいはペクトリナリゲニンを作用させた結果であり、ペクトリナリンが脳細胞に到達するまでには、まず消化管内で吸収されて血液に移行し、次いで脳神経系と血液の関門である脳血管関門を突破して、脳組織内にうまく浸潤する必要があります。従って、これらの細胞培養レベルで得られた知見を最終的にヒトに適用するためには、動物実験や、最終的には高齢者を被検者としたヒト試験を行い、この効果を確認するステップを踏まなければなりません。

### 4 ペクトリナリンの体内動態

次にペクトリナリンの吸収と吸収された後の代謝的な運命(体内動態)について簡単に説明させていただきます。

一般的に、ポリフェノールの配糖体(糖がくっついた構造)はそのまま、あるいは消化管内の消化酵素により加水分解され、アグリコン(加水分解により糖がはずれたもの)として吸収

されます。その後、配糖体の場合はおそらくそのまま、アグリコンは吸収上皮細胞内で、グルクロン酸や硫酸と結合した形（抱合体）に変換されて血液に移行すると考えられています。ポリフェノールの吸収率は種類によって異なりますが、カテキン、イソフラボン、イソフラバノールのアグリコン（糖が結合していない形）の吸収率は5-30%とされています。

ペクトリナリンはそのままあるいは消化管で糖鎖部分が切り離されてペクトリナリゲニンとして吸収されると考えられます。ラットにペクトリナリンあるいはペクトリナリゲニンを投与すると、5分以内に血漿での濃度は最大に達し、45分前後にはその半分の濃度に減衰することから、ペクトリナリンは比較的速やかに吸収され、血液に移行するようです<sup>(16)</sup>。一般的に吸収後のフラボノイドがヒトの血液中で最大になるのは1時間以降であることと比較すると、ペクトリナリンの吸収は極めて速いと言えます<sup>(17)</sup>。ただ、残念ながら、ペクトリナリンについて、ヒトでのデータは現在まで得られていません。

ポリフェノール類の脳機能改善効果が発現されるためには、血液から脳細胞への移行すなわち血液脳関門の通過が次なるハードルです。血液脳関門は脳と血液の間に介在するバリアーで、脳と血液間の物質交換を制御することによって、脳内環境を保護する役割を果たしています。表3に食品成分の脳血液関門の通過に関する論文

をリストしましたのでご参照ください<sup>(18-28)</sup>。

向春草のペクトリナリンが脳神経細胞に働きかけるためには小腸からの吸収と血液への移行、これにつづく血液脳関門バリアーを通り抜ける必要があります。

一般的にポリフェノールの吸収率はあまり良くなく、高くても30%程度とされています。向春草粉末1gには平均30mgのペクトリナリンが含まれます。ですから、体重60kgの人が向春草3gを摂取し、その30%が血液に移行したとすると、血液中のペクトリナリン濃度は $8\mu\text{M}$ 程度と計算できます。1時間後にはこの濃度は半分以下に減衰いたしますが、血液脳関門バリアーを通過して、表2にあるような $1.4-7\mu\text{M}$ という脳内ペクトリナリン濃度は、希望的推測ですが、達成可能な範囲かもしれません。

血液能関門バリアーを通過して神経細胞に直接作用することが脳機能改善につながるという考えがある一方、**脳血管障害やこれによって引き起こされる炎症反応によって脳血流が低下することが高齢者の脳機能低下の原因**であることも提唱されています。このような考えに立てば、吸収の早いペクトリナリンのようなポリフェノールは、既にニュースレターNo.12で報告されているように、血管保護作用があるとされるポリフェノールであるジオスミンやヘスペリジンと非常に化学構造が似ていることから、血管保護作用を介して脳機能改

善効果を発揮することはかなり現実味があるとも考えられます。

ただし、これはあくまで仮説にすぎず、試験管や培養細胞レベルで得られている知見をモデル動物、最終的には高齢者が参加するヒト試験をとおして、ペクトリナリンの実用性が証明されることを期待したいと思います。

## 5 今後の展望

近年の研究から、認知症の発症リスクに関する多くの研究が行われ、生活習慣病（糖尿病、高脂血症、高血圧、動脈硬化症）は認知症の発症率を上昇させることが明らかにされてきています。また、**認知症は脳に限った疾病というよりは加齢に伴う体調不良が脳の部分に現れる健康悪化状態**と総体的にとらえることも提唱されています。

向春草には天然成分としてのポリフェノールであるペクトリナリンに加えて、日本人で不足しがちな食物繊維、カルシウムやマグネシウムのミネラル成分が多く含まれております（ニュースレターNo. 4 ご参照）。また、これらの栄養成分以外に脂質改善作用のある成分が含まれていることも我々の研究により明らかにされております<sup>(29-31)</sup>。**従いまして、向春草の摂取は日頃の体調管理を通じて、健全な脳機能を維持しながら“健やかに年をとる”ことに寄与できるものと考えられます。**

厚生労働省も「多くのダイエタリーサプリメント（栄養補助食品）は

記憶を高めたり、脳の機能や健康を向上させたりするという謳い文句でプロモーションされています。また、認知機能の低下や認知症の予防を目的とした、天然物の試験で、いくつかの有用性が示されています。しかし、**ダイエタリーサプリメントがアルツハイマー病やその他の認知症の予防になるという直接的なエビデンス（科学的根拠）はありません**」とするアメリカ NIH（アメリカ国立衛生研究所）の国立補完統合健康センターの健康情報を紹介し、サプリメントによる安易な脳機能改善について警鐘をならしています

<https://www.ejim.ncgg.go.jp/pro/communication/c03/02.html>）。繰り返しになりますが、向春草は薬ではありませんので、飲んでも急激な体調の変化はありません。しかしながら、継続することで、健康に有益なポリフェノールや日本人で不足しがちな栄養成分を補強し、穏やかに日々の健やかな暮らしをサポートいたします。

## 語句の解説

$\mu\text{M}$ : 液体中にどれくらい物質がとけているかを示す濃度の単位の一つで、分子の大きさを勘案して、液体の中にとけている分子の量を示す濃度として使われます。

（担当：琉球大学名誉教授 屋 宏典）

表1 ポリフェノールの脳機能改善効果に関する論文

物質名	試験濃度/投与量	被検体	著者	発表年	文献
クルクミン	10 μM	試験管内 β-アミロイド生成	Ono et al.	2004	2
ロスマリン酸	10 μM	試験管内 β-アミロイド生成	Ono et al.	2004	2
カテキン	35mg/日/kg	老化促進マウスSAMP10	Unno et al.	2004	3
ミリセチン	10 μM	試験管内 α-シヌクレイン生成	Ono et al.	2006	4
カテキン	10 μM	試験管内 α-シヌクレイン生成	Ono et al.	2006	4
フェルラ酸	10 μM	試験管内 α-シヌクレイン生成	Ono et al.	2006	4
ロスマリン酸	500mg/日	アルツハイマー病患者	Noguchi-Shinohara et al.	2020	5
カテキン	60mg/kg	老化促進マウスSAMP10	Unno et al.	2020	6
ロスマリン酸	500mg/日	老人 (65-79歳)	Noguchi-Shinohara et al.	2023	7

表2 ペクトリナリン及びペクトリナリゲニンの神経細胞保護作用に関する論文

細胞株	ストレス	ペクトリナリン/ペクトリナリゲニン濃度	著者	発表年	論文
ヒト神経芽細胞腫由来神経細胞株 (SK-N-SH)	酸化ストレス (H2O2)	ペクトリナリン (7 μM)	Chung et al.	2016	11
ヒト神経芽細胞腫由来神経細胞株 (SH-SY5Y)	β-アミロイド	不明	Kim et al.	2020	12
マウスアストロサイト初代培養 (グリア細胞)	炎症誘導 (LPS)	ペクトリナリゲニン (5 μM)	Heimfarth et al.	2021	13
ヒト神経芽細胞腫由来神経細胞株 (SH-SY5Y)	酸化ストレス (H2O2)	ペクトリナリン (1.4 μM)	Pang et al.	2023	14
運動ニューロン神経細胞 (NSC-34)	PR-DPRたんぱく質 (ALS要因酸化ストレス)	ペクトリナリゲニン (2.5 μM)	Fu et al.	2023	15

表3 食品成分の脳血液関門輸送

食品成分	食品	分子種	分子量	XlogP3	方法	著者	発表年	論文
ナリゲニン	グレープフルーツ、トマト	フラバノン	272	2.4	血液脳関門細胞モデル、ラット in situ	Youdim et al.	2004	18
DHA, EPA	魚	多価不飽和脂肪酸	328.5, 302.5	6.2, 5.6	マウス in situ	Ouellet et al.	2009	19
エピカテキン	茶	フラバノール	290.2	0.4	血液脳関門細胞モデル	Faria et al.	2010	20
カテキン、エピカテキン	茶	フラバノール	290.2	0.4, 0.4	ラット脳微小透析法	Wu et al.	2012	21
DHA, EPA	魚	多価不飽和脂肪酸	328.5, 302.5	6.2, 5.6	AD患者脳脊髄液分析	Levi et al.	2014	22
ポリフェノール代謝産物		フェノール化合物			血液脳関門細胞モデル	Figueria et al.	2017	23
ポリフェノール	ブラックベリー	ポリフェノール混合物			マウス初代グリア、脳顆粒細胞	Figueira et al.	2019	24
チロシルプロリン		ジペプチド	278.3	-2	マウス in situ	Tanaka et al.	2019	25
エピガロカテキンガレート、エピガロカテキン	茶	フラバノールエステル、フラバノール	500.5, 306.3	1.2, 0	血液脳関門細胞モデル	海野	2020	26
カフェイン酸		ポリフェノール代謝物	180.2	1.2	精神病患者脳脊髄液分析	Grabska-Kobylecka et al.	2020	27
アントシアニン (Flavylum)*	しそ、なす、ブドウ、イチゴ	アントシアニン配糖体	207.2	?	摂食後のラット脳分析	Shimadzu et al.	2021	28

※アントシアニンは脳血液関門を通過しない。 XlogP3: オクタノール/水分分配係数 (脂溶性) 推定値

## 文献

1. Cai, Z., Zhao, B. & Ratka, A. (2011) Oxidative stress and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease, *Neuromolecular Med.* **13**, 223-50.
2. Ono, K., Hasegawa, K., Naiki, H. & Yamada, M. (2004) Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro, *J Neurosci Res.* **75**, 742-50.
3. Unno, K., Takabayashi, F., Kishido, T. & Oku, N. (2004) Suppressive effect of green tea catechins on morphologic and functional regression of the brain in aged mice with accelerated senescence (SAMP10), *Exp Gerontol.* **39**, 1027-34.
4. Ono, K. & Yamada, M. (2006) Antioxidant compounds have potent anti-fibrillogenic and fibril-destabilizing effects for alpha-synuclein fibrils in vitro, *J Neurochem.* **97**, 105-15.
5. Noguchi-Shinohara, M., Ono, K., Hamaguchi, T., Nagai, T., Kobayashi, S., Komatsu, J., Samuraki-Yokohama, M., Iwasa, K., Yokoyama, K., Nakamura, H. & Yamada, M. (2020) Safety and efficacy of Melissa officinalis extract containing rosmarinic acid in the prevention of Alzheimer's disease progression, *Sci Rep.* **10**, 18627.
6. Unno, K., Pervin, M., Taguchi, K., Konishi, T. & Nakamura, Y. (2020) Green Tea Catechins Trigger Immediate-Early Genes in the Hippocampus and Prevent Cognitive Decline and Lifespan Shortening, *Molecules.* **25**.
7. Noguchi-Shinohara, M., Hamaguchi, T., Sakai, K., Komatsu, J., Iwasa, K., Horimoto, M., Nakamura, H., Yamada, M. & Ono, K. (2023) Effects of Melissa officinalis Extract Containing Rosmarinic Acid on Cognition in Older Adults Without Dementia: A Randomized Controlled Trial, *J Alzheimers Dis.* **91**, 805-814.
8. Calderon Martinez, E., Zachariah Saji, S., Salazar Ore, J. V., Borges-Sosa, O. A., Srinivas, S., Mareddy, N. S. R., Manzoor, T., Di Vanna, M., Al Shanableh, Y., Taneja, R. & Arruarana, V. S. (2024) The effects of omega-3, DHA, EPA, Souvenaid(R) in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis, *Neuropsychopharmacol Rep.* **44**, 545-556.
9. Masuoka, N., Lei, C., Li, H. & Hisatsune, T. (2021) Influence of Imidazole-Dipeptides on Cognitive Status and Preservation in Elders: A Narrative Review, *Nutrients.* **13**.
10. Zhang, Y., Tanaka, M., Yamao, M., Gokan, T., Nishikawa, T. & Katayama, S. (2024) Natto-derived depeptide Gln-Gln attenuates scopolamine-induced memory impairment by enhancing cholinergic function in mice, *Food Biosci.* **62**, 105384.
11. Chung, M. J., Lee, S., Park, Y. I., Lee, J. & Kwon, K. H. (2016) Neuroprotective effects of phytosterols and flavonoids from Cirsium setidens and Aster scaber in human brain neuroblastoma SK-N-SH cells, *Life Sci.* **148**, 173-82.
12. Kim, M. J., Kim, J. H., Kim, J. H., Lee, S. & Cho, E. J. (2020) Amelioration effects of Cirsium japonicum var. maackii extract/fractions on amyloid beta(25-35)-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells and identification of the main bioactive compound, *Food Funct.* **11**, 9651-9661.

13. Heimfarth, L., Nascimento, L. D. S., Amazonas da Silva, M. J., Lucca Junior, W., Lima, E. S., Quintans-Junior, L. J. & Veiga-Junior, V. F. D. (2021) Neuroprotective and anti-inflammatory effect of pectolinarigenin, a flavonoid from Amazonian *Aegiphila integrifolia* (Jacq.), against lipopolysaccharide-induced inflammation in astrocytes via NFkappaB and MAPK pathways, *Food Chem Toxicol.* **157**, 112538.
14. Pang, Q. Q., Kim, J. H., Kim, H. Y., Kim, J. H. & Cho, E. J. (2023) Protective Effects and Mechanisms of Pectolinarin against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Induced Oxidative Stress in SH-SY5Y Neuronal Cells, *Molecules.* **28**.
15. Fu, R. H. (2023) Pectolinarigenin Improves Oxidative Stress and Apoptosis in Mouse NSC-34 Motor Neuron Cell Lines Induced by C9-ALS-Associated Proline-Arginine Dipeptide Repeat Proteins by Enhancing Mitochondrial Fusion Mediated via the SIRT3/OPA1 Axis, *Antioxidants (Basel).* **12**.
16. Zhang, Y., Yuan, J., Wang, Y., Wang, Y., An, R. & Wang, X. (2014) LC-MS/MS determination and pharmacokinetics study of puerarin and daidzein in rat plasma after oral administration of Gegenqinlian decoction and Radix Puerariae extract, *Pharmacogn Mag.* **10**, 241-8.
17. Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A. & Remesy, C. (2005) Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies, *Am J Clin Nutr.* **81**, 230S-242S.
18. Youdim, K. A., Qaiser, M. Z., Begley, D. J., Rice-Evans, C. A. & Abbott, N. J. (2004) Flavonoid permeability across an in situ model of the blood-brain barrier, *Free Radic Biol Med.* **36**, 592-604.
19. Ouellet, M., Emond, V., Chen, C. T., Julien, C., Bourasset, F., Oddo, S., LaFerla, F., Bazinet, R. P. & Calon, F. (2009) Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids through the blood-brain barrier: An in situ cerebral perfusion study, *Neurochem Int.* **55**, 476-82.
20. Faria, A., Pestana, D., Teixeira, D., Couraud, P. O., Romero, I., Weksler, B., de Freitas, V., Mateus, N. & Calhau, C. (2011) Insights into the putative catechin and epicatechin transport across blood-brain barrier, *Food & Function.* **2**, 39-44.
21. Wu, L., Zhang, Q. L., Zhang, X. Y., Lv, C., Li, J., Yuan, Y. & Yin, F. X. (2012) Pharmacokinetics and blood-brain barrier penetration of (+)-catechin and (-)-epicatechin in rats by microdialysis sampling coupled to high-performance liquid chromatography with chemiluminescence detection, *J Agric Food Chem.* **60**, 9377-83.
22. Freund Levi, Y., Vedin, I., Cederholm, T., Basun, H., Faxen Irving, G., Eriksson, M., Hjorth, E., Schultzberg, M., Vessby, B., Wahlund, L. O., Salem, N., Jr. & Palmblad, J. (2014) Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease:

the OmegAD study, *J Intern Med.* **275**, 428-36.

23. Figueira, I., Garcia, G., Pimpao, R. C., Terrasso, A. P., Costa, I., Almeida, A. F., Tavares, L., Pais, T. F., Pinto, P., Ventura, M. R., Filipe, A., McDougall, G. J., Stewart, D., Kim, K. S., Palmela, I., Brites, D., Brito, M. A., Brito, C. & Santos, C. N. (2017) Polyphenols journey through blood-brain barrier towards neuronal protection, *Sci Rep.* **7**, 11456.
24. Figueira, I., Tavares, L., Jardim, C., Costa, I., Terrasso, A. P., Almeida, A. F., Govers, C., Mes, J. J., Gardner, R., Becker, J. D., McDougall, G. J., Stewart, D., Filipe, A., Kim, K. S., Brites, D., Brito, C., Brito, M. A. & Santos, C. N. (2019) Blood-brain barrier transport and neuroprotective potential of blackberry-digested polyphenols: an in vitro study, *Eur J Nutr.* **58**, 113-130.
25. Tanaka, M., Dohgu, S., Komabayashi, G., Kiyohara, H., Takata, F., Kataoka, Y., Nirasawa, T., Maebuchi, M. & Matsui, T. (2019) Brain-transportable dipeptides across the blood-brain barrier in mice, *Sci Rep.* **9**, 5769.
26. 海野, けい子. (2020) 緑茶による脳の老化予防, *基礎老化研究.* **44**, 13-19.
27. Grabska-Kobylecka, I., Kaczmarek-Bak, J., Figlus, M., Prymont-Przyminska, A., Zwolinska, A., Sarniak, A., Wlodarczyk, A., Glabinski, A. & Nowak, D. (2020) The Presence of Caffeic Acid in Cerebrospinal Fluid: Evidence That Dietary Polyphenols Can Cross the Blood-Brain Barrier in Humans, *Nutrients.* **12**.
28. Shimazu, R., Anada, M., Miyaguchi, A., Nomi, Y. & Matsumoto, H. (2021) Evaluation of Blood-Brain Barrier Permeability of Polyphenols, Anthocyanins, and Their Metabolites, *J Agric Food Chem.* **69**, 11676-11686.
29. Inafuku, M., Nugara, R. N., Kamiyama, Y., Futenma, I., Inafuku, A. & Oku, H. (2013) Cirsium brevicaule A. GRAY leaf inhibits adipogenesis in 3T3-L1 cells and C57BL/6 mice, *Lipids Health Dis.* **12**, 124.
30. Inafuku, M., Takara, K., Taira, N., Nugara, R. N., Kamiyama, Y. & Oku, H. (2016) Monogalactosyldiacylglycerol: An abundant galactosyllipid of Cirsium brevicaule A. GRAY leaves inhibits the expression of gene encoding fatty acid synthase, *Phytomedicine.* **23**, 509-16.
31. Hossin, A. Y., Inafuku, M., Takara, K., Nugara, R. N. & Oku, H. (2021) Syringin: A Phenylpropanoid Glycoside Compound in Cirsium brevicaule A. GRAY Root Modulates Adipogenesis, *Molecules.* **26**.