

青ジソの抗脳老化作用の分子基盤の解明と、その摂取による前頭前野機能改善効果の検討

○植木 孝俊¹、村嶋 亜紀¹、植木 美乃²

(1. 名古屋市立大学大学院医学研究科統合解剖学分野、2. 同リハビリテーション医学分野)

【要旨】

植木らは、これまでに、ロスマリン酸を含有する青ジソの摂取が、老化モデルマウスにて認知機能障害を改善すること、その改善に同脳前頭前野の髄鞘薄化の整復、及び、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイト前駆細胞（OPC）増殖の回復が与えることを確認した。それらは、Sirt1-PGC1 α - PPAR α 系の賦活と肝臓での FGF21 産生の増進を伴っていた。一方で、応募者らはフレイル、認知症などの老化脳病態患者で、FGF21 遺伝子 DNA が過メチル化されていること、脱メチル化酵素 PPAR α の活性が低下していることを見出している。そこで、本研究では、青ジソが老化脳病態に与る髄鞘薄化と認知機能障害の改善に機能することの検討を、老化モデルマウスと軽度機能障害 (MCI) 患者にて行うとともに、青ジソのアンチエイジング機能の分子基盤を Sirt1-PGC1 α - PPAR α 系の賦活動態に着目し解明することをねらいとした。本研究の結果、青ジソの摂取法の至適化による抗老化食栄養環境の構築と青ジソ成分由来の抗老化サプリメントの創製、および、老化による脳前頭前野機能障害の予防と治療の基盤技術の構築が見込まれる。

【目的】

本研究では、老化脳にてフレイル、うつ症状、認知症などの病態の病理をなす FGF21 のエピジェネティックな遺伝子発現制御に青ジソの摂取が働く分子基盤を解明するとともに、青ジソ及びロスマリン酸が老化に伴う脳機能低下を予防、改善する効果を至適化するための治療的介入技術を創出することを目的とした。

【結果】

① FGF21 遺伝子 DNA 過メチル化の分子病態の整復可能性の検討

高齢者、老齢マウスで観察される FGF21 遺伝子 DNA の過メチル化は、同遺伝子 DNA の転写調節領域に結合し、脱メチル化する PPAR α の不活性化によることが、応募者らの老化モデルマウス（SAMP8 マウス）での ghrelin による PGC1 α の活性化と、それに続く PPAR α の活性化実験の結果、示唆された。PGC1 α は PPAR α に結合し、PPAR α を活性化する。本研究では、PPAR α に加え、PPAR α の活性化に与る PGC1 α 、さらに、PGC1 α の活性化に与る Sirt1 の動態を生化学的に解析した。ここで、PPAR α の活性化に与る PGC1 α は、青ジソの摂取の結果、腸管での産生が増進する ghrelin が、脱アセチル化酵素 Sirt1 を活性化することにより活性化される

ことが確認された。

老齢マウス（C57BL/6J マウス 18 ヶ月齢）より肝臓組織を採取し、PPAR α 、PGC1 α 、Sirt1 の活性を生化学的に解析した。これらの実験から、FGF21 遺伝子 DNA の過メチル化が、ghrelin-Sirt1-PGC1 α - PPAR α 系の不活性化による PPAR α の脱メチル化活性の抑制に原因することを確認した。



図 1 ロスマリン酸（青しそ）による治療的介入の分子原理

②老化脳疾患病理と FGF21 遺伝子 DNA 過メチル化の分子基盤の連関の検討

フレイル、認知症などの高齢者に好発する脳疾患の患者では前頭前野の髄鞘と OPC の障害が報告されている。本研究では、高齢の MCI (mild cognitive impairment) 患者（70 ～ 80 歳）の血液サンプルにて PPAR α 、PGC1 α 、Sirt1 の活性を生化学的に解析し、健常高齢者（70 ～ 80 歳）と比較解析した。そして、老化脳疾患病理と、それら FGF21 のエピジェネティックな遺伝子発現制御の分子基盤の破綻の連関を解明した。

③老化に伴う前頭前野機能低下に青ジソの摂取が及ぼす影響の検討

青ジソ及び青ジソに多く含有するロスマリン酸を老齢マウスに投与し、脳組織にて、前頭前野の OPC の数、分布、成熟に及ぼす影響を、種々の OPC の分化マーカーに対する抗体による免疫組織化学的染色で、また、髄鞘厚に及ぼす影響を透過型電子顕微鏡法で解析す

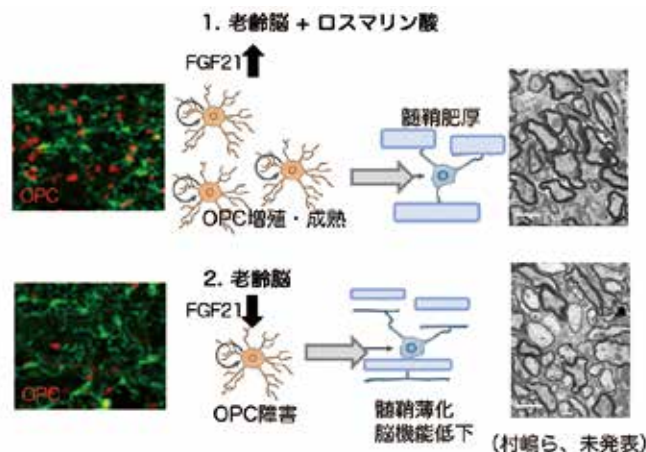


図 1 ロスマリン酸による FGF21 遺伝子脱メチル化と、OPC/ 髄鞘の整備

るとともに、認知などの前頭前野機能の改善効果を行動学的解析により評価した。

④青ジソ摂取がヒト脳老化病態に及ぼす影響の検討

高齢 MCI 患者による青ジソの継続的な摂取（3 ヶ月間の毎日青ジソ乾燥粉末 0.5g を毎食に摂取）が、脳前頭前野の髄鞘薄化の改善に及ぼす影響を MRI 拡散強調画像法で髄鞘厚を定量解析することによって検討した。そして、青ジソの老化脳病態の予防、改善のための青ジソの摂取法の至適化と、青ジソ由来成分含有のアンチエイジングサプリメントを創製するための技術的基盤を構築した。