

脳機能改善を有効とする親構造クルクミン

(株)オムニカ こせひら 小齊平 まりえ 麻里衣

はじめに

わが国の高齢化は進み、日本の総人口に占める65歳以上の人口の割合は24.1%に上昇し、過去最高の「超高齢化社会」へと突入している(平成24年)。さらに、平成22年時点で全国の65歳以上の高齢者の認知症有病率は15%と推定され、推定有病者数は平成22年時点で約439万人、平成24年時点で462万人と算出され、高齢化に伴い年々増加傾向にあることが示された。

また、1995年にPetersen¹⁾らが提唱した認知症の最も軽い段階であり、厳密に言えば、健常者と認知症の人の中間の段階にあたる症状に、MCI(Mild Cognitive Impairment：軽度認知障害)というものがある。近年はMCIを対象とした多くの臨床研究が行われ、それらの報告によると、MCIの患者の約半数は5年以内にアルツハイマー病(Alzheimer's disease：AD)に移行することが判明している。MCIの全国有病率推計値は13%、約400万人と推計されており(図1)²⁾、こちらも年々増加傾向であるが、治療法については確立していない。

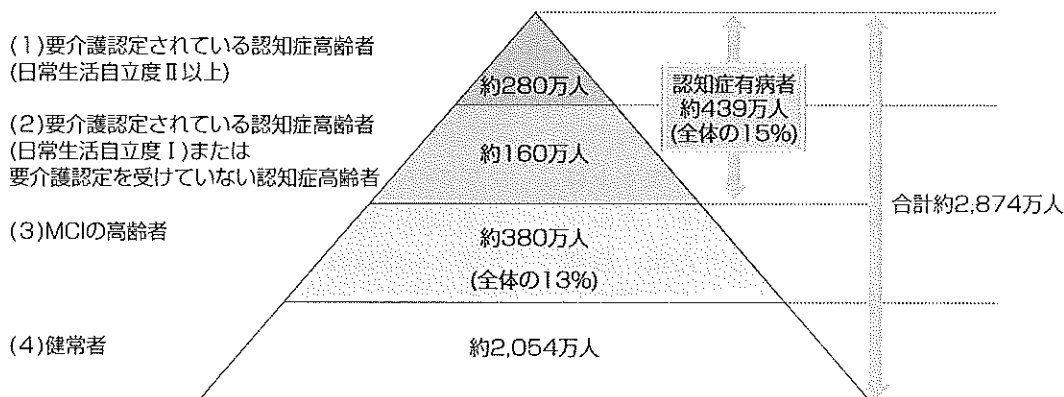
アルツハイマー病に対する根本的な治療薬が存在しない現在、アルツハイマー病予防の食品として、「ウコン」が注目されている。今回は、そのウコンの主要成分である、クルクミンの効果を科学的な視点で説明させていただく。

1. ウコン、クルクミンとは

ウコン(英名：ターメリック turmeric)は、ショウガ科ウコン属の多年草で、南アジアを中心に、アジア、アフリカ、中南米の各大陸の熱帯から亜熱帯にかけて広く分布している。そのウコンの根茎に含まれる主な成分は、クルクミン(図2)である。

クルクミンの生理作用としては、抗酸化作用、抗アミロイド作用、抗炎症作用など多くの作用が知られている。しかし、クルクミンはそのままの状態では水に難溶性であり、可視光や紫外光、弱アルカリ条件下で分解されやすい性質を有している。さらに吸収性も非常に悪く、ヒトに8,000mgの95%クルクミン製剤を摂取させても、血中でクルクミンを検出できなかったという報告もある³⁾。

クルクミンの利用可能範囲を拡大しようと、各種の改善手法(配糖化、補助剤添加、ナノミセル化、超細粒化など)が試みられることが多く、吸収性を高めるための加工をされたとするクルクミン製品の論文では、結果の部分でクルクミンの吸収性を高めているように見せているものの、実際はクルクミンとしてではなく、グルクロン酸抱合されて不活化されているクルクミン(図3)なども含めて定量を行い、「クルクミンの吸収性」としている。従って、クルクミンの高吸収を担保できる結果とは



資料：厚生労働省

図1 65歳以上の高齢者における認知症の現状(平成22年時点の推計値)

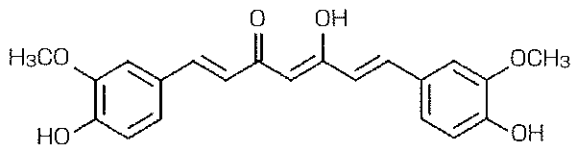


図2 クルクミン構造式

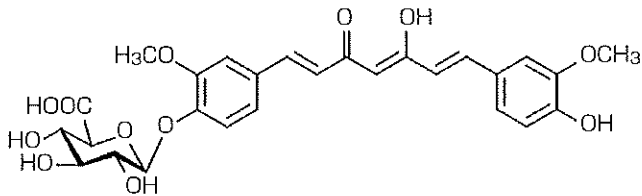


図3 グルクロン酸抱合されたクルクミン構造式

いえないだろう⁴⁾。また、*in vitro*試験において有効性が示されているのはフリークルクミン(親構造クルクミン)を用いた試験であり、グルクロン酸抱合体のクルクミンによる有効性の報告は当社研究チームでは確認できていない。

2. SLCP テクノロジーによるクルクミン吸収性改善

米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)アルツハイマーリサーチチームのSally A. Frautschy教授は、クルクミンの機能性に着目していたが、クルクミンには吸収性が悪いという大きな問題があり、生体内でその効果を発揮させることが不可能だった。そこで、クルクミンをフリークルクミンとして吸収させるためのDDS開発を始め、数年間の研究の末、SLCP(Solid-Lipid Curcumin Particle)テクノロジーの開発に成功した。SLCPテクノロジーによって製造されたクルクミン含有製剤「ロングヴィーダ」は、クルクミンを胃の過酷な環境から守り、吸収部位である小腸内で溶解し、フリークルクミンのまま小腸上皮細胞へ吸収される。そして、小腸上皮細胞内でカイロミクロンに取り込まれ、肝臓へは運ばれずにリンパ管へと運ばれ、フリークルクミンのまま全身へと運ばれる。

ロングヴィーダのクルクミンがリンパ管へ運ばれていることを確認した試験の結果を図4に示す。ラットにロングヴィーダ、またはクルクミン標準品を、クルクミン量として75mg/kg体重、経口摂取させた後、腸間膜リンパ液を採取してリンパ液中クルクミン量を測定した(n=5)。その結果、クルクミン標準品摂取群と比べ、ロングヴィーダ摂取群では多くのクルクミンがリンパに移行していることが確認された。このことから、ロングヴィーダのクルクミンは、リンパ管を通り、そこから血

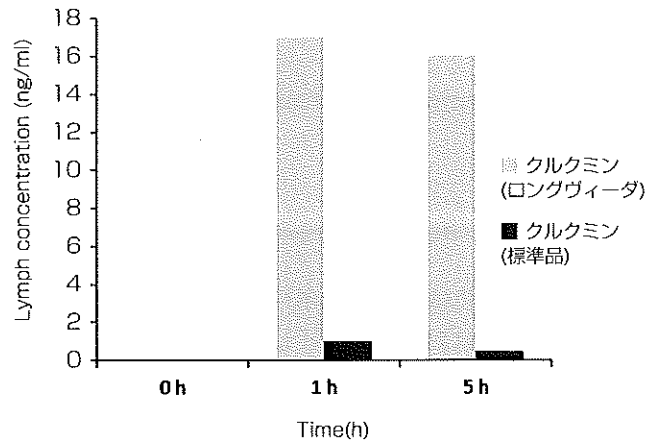


図4 リンパ液中クルクミン量

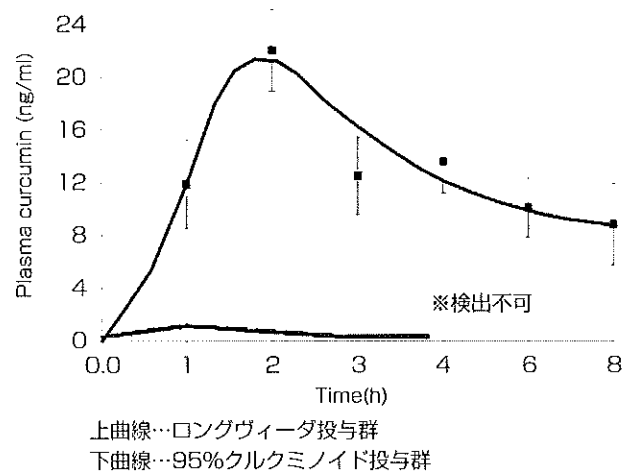


図5 ヒト血漿中クルクミン濃度

管へ運ばれることで、フリークルクミンとして全身循環されることが明らかとなった。

図5は、ロングヴィーダ、または95%クルクミノイド製剤を摂取した時のヒト血漿中クルクミン濃度を測定した結果である。95%クルクミノイド製剤摂取群では、定量限界以下だったのに対し、ロングヴィーダ摂取群ではクルクミンがしっかり測定できる量だった⁵⁾。

3. アミロイドβの減少

アルツハイマー病の原因は諸説さまざまだが、現在有力なのが、脳へのアミロイドβの蓄積、凝集である。老人斑とも呼ばれるアミロイドβの凝集は、脳へこびりつく形で凝集した結果、神経細胞死へと至り、脳の容積が小さくなり、アルツハイマー病となる。アミロイドβの蓄積は、アルツハイマー病発症の10~20年前から始まっているといわれており、アミロイドβの蓄積を抑えることが予防の一つと考えられている。

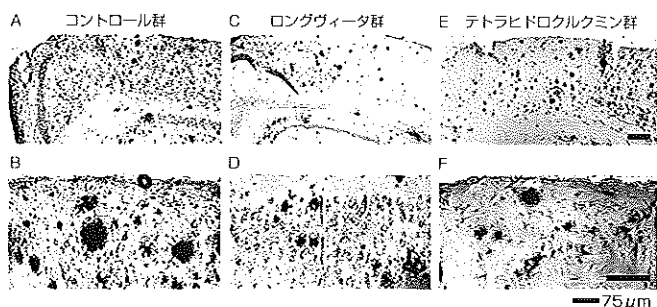
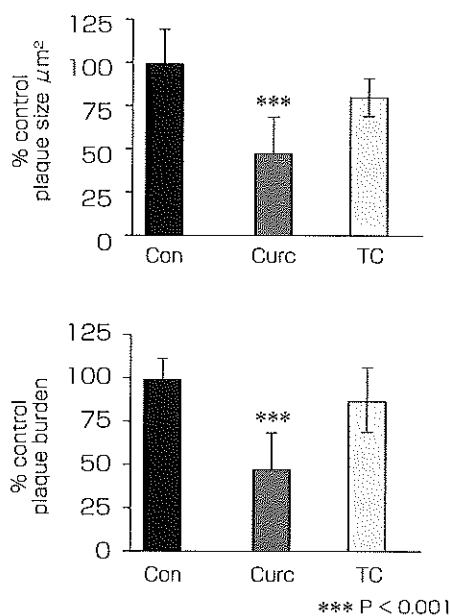


図6 アルツハイマー病モデルマウス脳断面写真



Con…コントロール群、Curc…ロングヴィーダ群、TC…テトラヒドロクルクミン群

図7 脳中アミロイドβプラーク量

UCLAで行われた実験では、アルツハイマー病モデルとして使われている遺伝子改変マウスTg2576を用い、アミロイドβ蓄積に関するロングヴィーダの働きを確認している。ロングヴィーダの慢性的経口投与量が500ppm(<1.25 mg/dayまたは83 mg/kg b.wt.相当量)となるよう飼料に混合し、4カ月間飼育後、脳のアミロイドβプラーク(アミロイド斑)を確認した。図6は、その時の脳の断面写真である。コントロール群では、大きなアミロイドβプラークが確認されたのに対し、ロングヴィーダ群では大きなものは発現していなかった。また、テトラヒドロクルクミン群では、ロングヴィーダ群ほどの効果は見られなかった。数値としても、ロングヴィーダ群のみ、プラーク面積、重量で有意に減少している結果となった⁶⁾。

また、臨床試験では、健康な中年(40~60歳)各19名

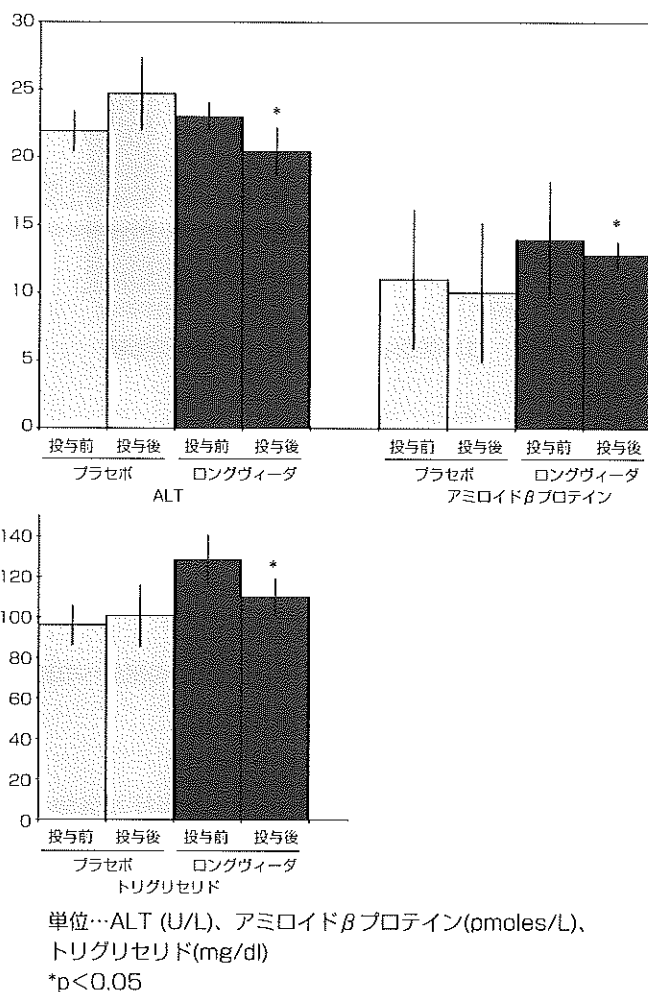


図8 各物質のヒト血漿中濃度

に、ロングヴィーダ(400mg/日)、またはプラセボを4週間摂取してもらい、血液を採取し、摂取前後における健康増進に関連するさまざまな分析を行った。その結果、血漿中アミロイドβの量がロングヴィーダ摂取前より有意に減少していること(図7)、さらに肝障害の程度の指標として利用されるアラニンアミノ基転移酵素(ALT)、血漿中トリグリセリド値も有意に減少していることが確認された(図8)⁷⁾。

4. 記憶、気分の改善

高齢者の「記憶」、「集中力」、「気分」などに対するロングヴィーダの効果を確認するため、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験を行った。

健康な60~85歳の被験者60名に、ロングヴィーダ(400mg/日)またはプラセボを30日間摂取してもらい、記憶力、集中的注意などに関する課題、また課題後の気分の調査を行った。その結果、注意や記憶について、ロングヴィーダ摂取群では、プラセボ摂取群に比べて有意

《 《 《 《 《 参考文献 》 》 》 》 》 》

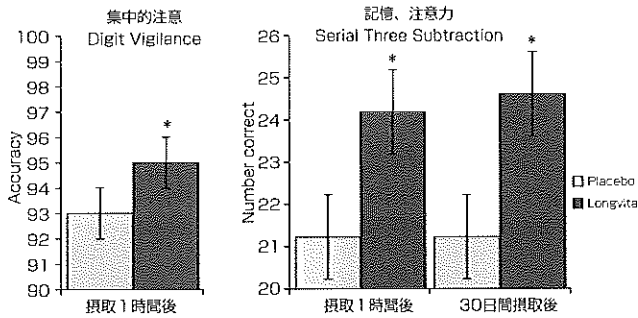


図9 ロングヴィーダ投与後の課題への影響

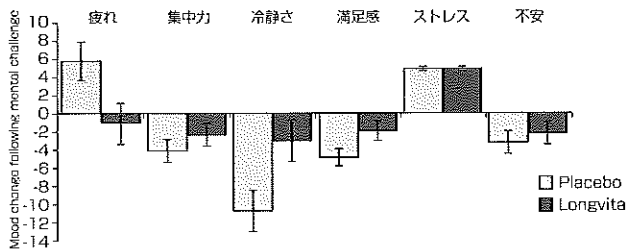


図10 ロングヴィーダ30日間投与後の課題後の気分への影響

に改善されていることが確認された。課題後の気分への影響についても、「疲れ」などの項目で有意な結果となり、ロングヴィーダは高齢者の記憶および気分について、改善効果を示すことが確認された(図9、10)。

おわりに

クルクミンは、生体外の試験において有益な効果が出ている成分である。しかし、経口摂取した場合においては、生体外で効果を示している「抱合されていないフリークルクミン」として検出できるクルクミン製剤は存在していなかった。UCLAで開発された技術を用いて製造されたロングヴィーダは、フリークルクミンとしての吸収性の低さを改善し、親構造クルクミンのまま吸収されることで、脳に届くクルクミン製剤として、他のクルクミン製剤では示せない機能性を発揮できるといえるだろう。その結果、アルツハイマーモデルマウスの脳中アミロイドβの蓄積抑制や、ヒトでの血漿中アミロイドβの減少、高齢者の集中力、記憶、気分の改善など、脳にかかわる機能が見られることが確認されている。また、ラットでNOAEL720mg/kg bw/dayを確認⁸⁾、2012年には米国GRAS認証を取得など、安全面においても十分なデータがある。

ロングヴィーダは、超高齢化社会へと突入した日本において、アルツハイマー病の予防や、高齢者のQOL向上対策として期待される。

- 1) Petersen, R.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., et al.: Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals., *JAMA*, 273, 1274-1278 (1995)
- 2) 厚生労働科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業)総合研究報告書「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」(2013)
- 3) Lao CD, Ruffin MT 4th, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, Boggs ME, Crowell J, Rock CL, Brenner DE.: Dose escalation of a curcuminoid formulation., *BMC Complement Altern Med.*, 17, 6-10 (2006)
- 4) Gescher AJ.: Dose escalation and pharmacokinetic study of nanoparticlecurcumin ...by Kanai et al., *CCP* 69:65-70, 2012., *Cancer Chemother Pharmacol.*, 70(3), 487 (2012)
- 5) Gota VS et al.: *J Agric Food Chem.*, 24, 58(4) 2095-9 (2010)
- 6) Begum AN et al.: *J Pharmacol Exp Ther.*, 326(1), 196-208 (2008)
- 7) DiSilvestro RA, Joseph E, Zhao S, Bomser J.: Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people., *Nutr J.*, 2012 Sep 26;11:79. doi: 10.1186/1475-2891-11-79 (2012)
- 8) Dadhaniya P. et al.: *Food Chem Toxicol.*, 49(8), 1834-42 (2011)

こせひら・まりえ / Kosehira Marie

(株)オムニカ 研究チーム

2010年 城西大学薬学部薬科学科卒業、2012年 城西大学大学院薬学研究科薬科学専攻博士前期課程修了、同年 (株)オムニカ入社、現在に至る