

コリン摂取による中枢神経での炎症抑制の作用機序の検討 —自然免疫系からの検討—

広島大学大学院人間社会科学研究科・教授 松原 主典

■ 目的

超高齢社会を迎えた日本では健康寿命の延伸が大きな課題となっている。特に、認知症のような脳機能の低下は、高齢者自身の生活の質を低下させるだけでなく、介護者の負担や社会保障費の増加にもつながっていることから、その予防は大きな社会的課題である。われわれは、加齢に伴う脳機能の低下を抑制する食品機能成分について研究を進めている。これまでのマウスを用いた動物実験により、コリン化合物の一種であるグリセロホスホコリン(GPC)の摂取が有効であることを明らかにしている。コリン化合物は神経伝達物質であるアセチルコリンの原料となることから、アセチルコリンの増加による効果の可能性が示されているが、GPC 摂取による脳機能保護には他の作用機序も関与している可能性が考えられる。本研究では、コリン化合物である GPC の摂取による脳機能保護に、アルツハイマー病などの原因となっている脳での自然免疫系活性化に対する抑制効果が関与しているかどうか明らかにすることを目的とした。

■ 方法

実験には老化促進マウス(senescence-accelerated mouse prone 8 : SAMP8)を使用した。GPC 溶液(0.07mg/ml)を飲料水として与えた群を GPC 群(10 匹)とし、対照として水のみを与えた群を対照群(10 匹)とした。8ヶ月間投与した後、脳を回収しホルマリン固定・パラフィン包埋した。脳組織の切片を作製し、免疫組織染色法により自然免疫系による炎症について評価した。なお、投与期間中に行動試験を行い、脳機能保護効果についても確認した。

脳の炎症にはミクログリアが大きな役割を果たしていることから、ミクログリアの自然免疫系活性化による炎症への影響について検討した。ミクログリアの自然免疫系が活性化するとインフラマソームが形成され、炎症が亢進することが知られている。そこで、ミクログリアに対する特異的抗体とインフラマソーム関連分子のうち apoptosis-associated speck-like protein containing caspase recruitment domain(ASC)に対する特異的抗体を用いて、ミクログリア内での ASC スペック形成について二重蛍光免疫染色法により検討を行った。

また、脳の機能に関わる分子としてニューロペプチド Y(NPY)が知られていることから、NPY 産生細胞についても免疫染色法により検討した。

■ 結果および考察

GPC 群では加齢に伴う認知機能の低下が抑制されることが行動試験で確認された。

両群の脳の皮質と海馬について検討したところ、皮質では ASC スペックを含むミクログリアの割合は両群でほぼ同じであった。一方、海馬では GPC 群の方が ASC スペックを含むミクログリアの割合が対照群より有意に少なかった。しかし、NPY 産生細胞数には両群で明確な差は認められなかった。以上のことから、加齢に伴う脳機能の低下にミクログリアでの自然免疫系の活性化による炎症が関与し、GPC を摂取することにより、その活性化が抑制されることが明らかとなった。

GPC はコリン化合物であることから、GPC の摂取はアセチルコリンの増加につながり、認知機能維持に有効であると考えられている。本研究では、脳での自然免疫系による炎症に注目し、GPC の新規作用機序を明らかにすることができた。今後は、その詳細な作用機序についてさらに検討を進めていく必要がある。

■ 結語

加齢に伴う認知機能の低下にコリン化合物である GPC が有効に働く作用機序として、脳での炎症、特にミクログリアでの自然免疫系に注目し検討した。その結果、GPC を摂取したマウスの脳では、ミクログリアでの炎症に関わる ASC スペック形成が抑制されていた。この結果から、GPC は単にアセチルコリンの原料として脳機能に働くだけでなく、脳での自然免疫系による炎症に対しても抑制的に働き、それが加齢に伴う脳機能の低下を抑制することが示唆された。