

# アルツハイマー病に対する クルミの摂取の有益性

Dr. Abha Chauhan

アルツハイマー病は重篤な神経変性疾患であり、認知症の60～70%を占めています。もっともよくみられる症状は、記憶力の低下、見当識障害、認知機能の低下です。現在のところ治療法はありませんが、ニューヨーク州発達障害基礎研究所 (New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities; 米国、ニューヨーク)のAbha Chauhan博士の研究により、アルツハイマー病マウスの餌にクルミを加えると、発症を遅らせるのに有用である可能性が示されました。この研究では、クルミがこの病態に特徴的な酸化ストレスを抑制する可能性や生体内に備わっている酸化防御メカニズムを促進する可能性が示されています。

アルツハイマー病は重篤な神経変性疾患であり、主に高齢者が罹患します。患者は5～20年かけて徐々に記憶力や言語能力、認知機能を失っていき、生活の質に大きな影響が及びます。米国では500万人以上がアルツハイマー病に罹患していますが、現在のところ治療法は確立していません。

この病態は、脳内に毒性のあるアミロイドβ(Aβ)タンパクがアミロイド班として蓄積され、脳細胞の周りを取り囲むために細胞死が起こり、発症します。正確な発症メカニズムは完全には解明されていませんが、Aβタンパクにより誘発される酸化ストレスの増加が一因となっていることが、いくつかのエビデンスで示されています。

朗報は、クルミを含む食事を摂取することで、本疾患の進行が

有意に遅延する可能性を示唆する複数の研究が報告されていることです。Abha Chauhan博士は、その効果はクルミに含まれる高容量の抗酸化物質[γ-トコフェロール(ビタミンE)、フラボノイドおよびメラトニンなど]と豊富な植物性オメガ3必須脂肪酸[α-リノレン酸(ALA)、1オンス当たり2.5g]によるものである可能性を示唆しています。同氏はこれまで、クルミを含む食事による認知症のリスク抑制、アルツハイマー病の発症や進行の遅延効果やそのメカニズムの解明を試みてきました。

**クルミにはアルツハイマー病に関与するアミロイドβタンパクにより誘発される酸化ストレスと細胞死を抑制する作用があります\***

まず、クルミとアルツハイマー病および酸化ストレスとの関係を検討するために、培養細胞に合成Aβタンパクを添加し、アルツハイマー病の病態に似た状態を作りました。その結果、予想通り、高レベルの脂質過酸化反応、DNA断片化、およびフリーラジカルの産生が起き、最終的に細胞死に至りました。ところ



が、クルミの抽出液を加えた細胞では、合成Aβタンパクの作用は抑制され、細胞死の割合が低減しました。

これらの結果から、クルミにはフリーラジカルを捕捉し、酸化ストレスを抑制し、Aβタンパクにより誘発される細胞死を防ぐ効果があることが示されました。

研究者らは、その理由として、クルミの抗酸化物質の含有量が多いためと考察しています。実際に、クルミは抗酸化特性をもつ1,000種類以上の食品リストの上位2位に挙げられています。Chauhan博士は、「こうした効果は、クルミに含まれる内因性の抗酸化防御能を促進し、細胞の酸化還元状態を調整する可能性のある活性成分によるものと考えられます。そのため、クルミを多く含む食事は、Aβタンパクを介した細胞毒性、神経細胞脱落、そしてアルツハイマー病の発症リスクを抑制する可能性があります」と述べています。

**アルツハイマー病マウスの餌にクルミを加えると、記憶障害が改善されます。**

次に、こうしたクルミの効果をアルツハイマー病のトランスジェニック(AD-tg)マウスモデルを用いて検討しました。通常の餌にクルミを6%または9%加え、AD-tgマウスに与えました。これは、ヒトにおいて推奨される

**米国人の500万人以上がアルツハイマー病に罹患していますが、現在のところ治療法はありません。**

クルミの1日摂取量(それぞれ1オンス=約28グラムおよび1.5オンス=約42グラム)に相当します。マウスの餌に含まれるタンパク質、炭水化物、脂肪、および総カロリー摂取量は、クルミを与えた実験マウスと与えなかった対照マウスとで同程度でした。

その結果、餌にクルミを加えたマウスでは、学習能および運動能の改善がみられました。クルミを加えたマウスでは、クルミを加えなかった対照マウスと比べてストレスおよび不安が軽減し、間違いが減少し、迷路からの脱出速度が速くなりました。Chauhan博士は、「今回の研究では、クルミに含まれる酸化ストレスおよび炎症を抑制する成分の累積作用により、クルミを豊富に含む餌を与えたAD-tgマウスにおいて記憶および認知機

能の改善がもたらされた可能性があります」と説明しています。

これらの結果を踏まえると、クルミに含まれる様々な成分による抗酸化作用や抗炎症作用により、クルミを食事に加えるとアルツハイマー病の発症リスクが低減し、発症や進行を遅らせるの

に有用である可能性があると考えるのが妥当です。少なくとも今回の結果からは、ヒトを対象に同様の研究を実施する価値があることが示されました。

これらの有益性が厳密にクルミのどの成分によるものかは、現段階では断言できませんが、クルミに含まれる抗酸化物質に加え、ALA=α-リノレン酸(オメガ3脂肪酸)もひとつの寄与因子である可能性があります。多くのナッツには一価不飽和脂肪が含まれていますが、ALAを主成分とする多価不飽和脂肪を含むのはクルミだけです。ALAは、



\*クルミには、ポリフェノール(69.3 ± 16.5 μmolカテキン当量/g)やγ-トコフェロール(5.91 mg/オンス)など、多種の抗酸化物質(3.721 mmol/オンス)が含まれています。

セロトニンやドパミン濃度の調整、さらに炎症や免疫機能の調整にとって重要な必須脂肪酸の前駆物質です。

は非常に不安定であり、脂質およびタンパク質と容易に反応します。たとえば、脂質はフリーラジカルの攻撃の絶好の標的であり、細胞内の破壊を生じる不安

なく、身体のフリーラジカル産生に対する対抗能を促進させるという2つの要因により、有益な効果が発揮されることが考えられました。Chauhan博士は、「総括すると、今回の研究からは、餌にクルミを加えると、内因性の抗酸化機能が改善され、蓄積されたフリーラジカルが除去され、フリーラジカルと抗酸化物質とのバランスが改善されたために、AD-tgマウスにおける酸化による脂肪およびタンパク質への損傷が抑制されたことが示唆されました」と説明しています。

## アルツハイマー病マウスの餌にクルミを加えると、酸化ストレスが抑制され、身体の防御メカニズムが改善されます。

研究グループは、アルツハイマー病の特徴をもつマウスを用いて、クルミによる効果の背景メカニズムを探索しました。Chauhan博士の研究では、アルツハイマー病マウスにクルミを6%または9%加えた餌を与えると、酸化ストレスが軽減し、身体の防御メカニズムが改善することが示されています。

定な化合物が産生されます。クルミを含む餌を与えたAD-tgマウスでは、フリーラジカルの発生を抑える数種の特殊な抗酸化酵素が増加しました。一方、餌にクルミを加えなかったマウスでは、フリーラジカルの産生および脂質とタンパク質の酸化が増加し、防御作用をもつ抗酸化酵素の活性が低下しました。

クルミを豊富に含む食事を取り入れた早期介入を行えば、フリーラジカルによる損傷が抑制され、身体の防御メカニズムが増強されることから、認知機能を維持し、認知症やアルツハイマー病の発症および進行を遅らせるのに有用と考えるのは理にかなっています。

餌にクルミを加えると、予想通りフリーラジカル値が低下し、脂質およびタンパク質の酸化が低減しました。フリーラジカル

これらの結果から、クルミを補充すると、酸化ストレスを抑制して細胞中の脂質およびタンパク質への損傷を低減させるだけで

**Keywords:** Alzheimer's disease Dr. Abha Chauhan neurodegenerative disease New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities oxidative stress walnuts

## References

Muthaiyah B, Essa MM, Chauhan V, Chauhan A (2011). Protective effects of walnut extract against amyloid beta peptide-induced cell death and oxidative stress in PC12 cells. *Neurochem Res.* 36(11):2096-103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3183245/> [Accessed 18th April 2019].

Muthaiyah B, Essa M, Lee M, Chauhan V, Kulbir K, Chauhan, A (2014) Dietary Supplementation of Walnuts Improves Memory Deficits and Learning Skills in Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 42(4):1397- 1405. Available at:

<https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad140675>. [Accessed 18th April 2019].

Pandareesh MD, Chauhan V, Chauhan A (2018). Walnut Supplementation in the Diet Reduces Oxidative Damage and Improves Antioxidant Status in Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 64 (4):1295-1305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6087457/> [Accessed 18th April 2019].

# 研究者について

## Abha Chauhan博士 (Ph.D.)

### 主な研究分野

酸化ストレス、ミトコンドリア機能不全、シグナル伝達、膜生化学、アルツハイマー病、自閉症

### 所属

Abha Chauhan, Ph.D.  
ニューヨーク州発達障害基礎研究所 発生発達神経化学ラボラトリー室長  
Head, Developmental Neuroscience Lab  
NYS Institute for Basic Research in  
Developmental Disabilities  
1050 Forest Hill Road  
Staten Island, New York 10314  
E: abha.chauhan@opwdd.ny.gov

### 経歴

Abha Chauhan博士(Ph.D.)は、ニューヨーク州発達障害基礎研究所(IBR)の発生発達神経科学ラボラトリー室長およびニューヨーク市立大学(City University of New York)の神経科学博士課程非常勤教授を務め、神経化学分野において80以上の論文を公表しています。

### 資金提供

カリフォルニアくるみ協会(CWC)、ニューヨーク州障害者福祉支援局(OPWDD)

### 共同研究者

Ved Chauhan, Ph.D.  
ニューヨーク州発達障害基礎研究所、細胞神経化学ラボラトリー室長  
Head, Cellular Neurochemistry Lab  
NYS Institute for Basic Research in  
Developmental Disabilities  
Staten Island, New York

### 今後の研究予定

今回の研究では、クルミによる認知機能の保護作用が明らかになりました。次はどのような研究を予定されているでしょうか？

// Abha Chauhan 博士: アミロイド $\beta$ (A $\beta$ )タンパクの蓄積は、A $\beta$ タンパクのクリアランス(排出)と産生の比により決定されます。アミロイド前駆体タンパク質(APP)は、非アミロイド産生経路とアミロイド産生経路によって処理されます。非アミロイド産生経路では、APPは $\alpha$ -セクレターゼにより切断されて可溶性N末端断片(sAPP $\alpha$ )を生じ、sAPP $\alpha$ には神経保護作用があるとされています。アミロイド産生経路では、APPは $\beta$ -セクレターゼ、続いて $\gamma$ -セクレターゼにより切断されてA $\beta$ タンパクが分泌されます。したがって、 $\alpha$ -セクレターゼの活性化と $\beta$ -および $\gamma$ -セクレターゼの阻害はA $\beta$ タンパクの産生を阻害する可能性があります。さらに、A $\beta$ タンパクの排出はタンパク質分解により亢進されます。われわれは、AD-tgマウスにおいて、餌にクルミを加えることで、A $\beta$ タンパクの産生が阻害され、またはプロテアーゼによりA $\beta$ タンパクの分解が促進され(あるいは両者により)、結果的に脳内のA $\beta$ 値が低下するかどうか、研究したいと考えています。 //



カリフォルニア くるみ協会  
日本代表事務所

California Walnut Commission

Japan Representative Office

E-mail : info@kurumi-jp.org

URL : <https://www.californiakurumi.jp>

