

## トピックス

# アルツハイマー病に対するビタミン A の影響

## Influence of vitamin A on Alzheimer's disease

### 1. はじめに

世界的な高齢化に伴い認知症患者数が増加しており、世界の認知症罹患患者数は 2050 年には現在の約 3 倍程度にまで増えて 1 億 5,200 万人に達すると予想されている<sup>1)</sup>。認知症には脳血管性、レビー小体型、前頭側頭型など発症機序の異なる複数のタイプがあるが、全ての認知症のうち 60–80% と最も大きな割合を占めるのがアルツハイマー型認知症である<sup>2)</sup>。そして、ビタミン A の欠乏がアルツハイマー病の発症・進行に関与することを示唆する研究結果が増えてきているが、実際にアルツハイマー病患者の海馬でビタミン A が欠乏しているかは不明である。最近、一般に公開されているトランスクリプトームデータセットの解析から、アルツハイマー病患者の海馬でビタミン A が欠乏すること、そしてそれに起因するアルツハイマー病の発症・進行機序を考察する上で貴重な研究結果が示されたため、本トピックスで紹介する。

### 2. アルツハイマー病

アルツハイマー病発症・進行の機序として、2 つの仮説が提唱されている。1 つ目は、アミロイド  $\beta$  と神経原線維変化が神経細胞の働きを阻害する「アミロイド  $\beta$ ・タウ仮説」である。アミロイド  $\beta$  は、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) が  $\beta$ -セクレターゼ (BACE1) による切断によって産生された後、凝集して神経細胞を障害する。タウタンパク質は神経軸索内の微小管に結合している構造タンパク質であり、異常にリン酸化されると微小管から脱落して凝集し神経細胞に対するアポトーシスを誘導する<sup>3)</sup>。2 つ目は、ミトコンドリアで産生される活性酸素種 (ROS) の蓄積による「ミトコンドリアフリーラジカル仮説」である。ミトコンドリアで呼吸に伴って産生される ROS は抗酸化物質により消去されるが、ROS が蓄積すると核酸、脂質やタンパク質に酸化ダメージを与えて細胞機能が障害される<sup>4)</sup>。

現在、アルツハイマー病に対する薬物療法の効果は、症状の緩和や病態の進行抑制にとどまっている。また、病態の進行に伴って生じる神経変性を改善する方法が確立していないため、根本的な予防・治療法が求められている。アルツハイマー病のリスク因子には ApoE 遺伝子などの遺伝的要因や加齢のほか、喫煙、生活習慣病の有無や食事などの生活習慣要因がある<sup>5)</sup>。その中でも食事は修正可能な要因の 1 つであり、野菜の摂取量がアミロイド  $\beta$  の蓄積量や血中の抗酸化物質に相関することなど<sup>6)</sup>、食事や特定の栄養素、特にビタミン A (レチノール) がアルツハイマー病の予防・進行抑制に有効であることを示唆する報告が近年増加している。

### 3. アルツハイマー病患者における atRA 代謝関連遺伝子発現の低下

肝臓に貯蔵されているレチノールは retinol binding protein 4 (RBP4) と結合した状態で血流によって海馬へと運ばれ、stimulated by retinoic acid 6 (STRA6) を介して血液脳関門と細胞膜を通過し、神経細胞に取り込まれる<sup>7)</sup>。細胞質に移行したレチノールは retinol dehydrogenase (RDH) によってレチナールへ、さらにレチナールは aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) によってビタミン A の活性本体である all-trans レチノイン酸 (atRA) へと代謝される。atRA は核内受容体 (RAR : レチノイン酸受容体/RXR : レチノイド X 受容体、または、PPAR : ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体/RXR) に結合し、レチノイン酸応答領域 (RARE) または PPAR 応答領域 (PPARE) を有する atRA 標的遺伝子の転写を制御する<sup>8)</sup>。興味深いことに、アルツハイマー病モデルマウスに atRA を投与すると、前頭葉や海馬へのアミロイド  $\beta$  の蓄積が抑制されて学習能力や記憶力が改善することが報告されている<sup>9)</sup>。さらに、APP を切断する  $\alpha$ -セクレターゼ (ADAM10) の転写を atRA は RAR を介して促進しアミロイド  $\beta$  の産生を抑制することなど<sup>10)11)</sup>、atRA はアルツハイマー病の発症・

進行に寄与する遺伝子の転写を制御することが分かっている。また, atRA は PPAR $\beta/\delta$  を介して酸化ストレス, 神経炎症や神経毒性を軽減することで, アミロイド $\beta$  や異常にリン酸化したタウタンパク質の凝集体の蓄積を抑制する<sup>12)-14)</sup>。しかし, atRA がアルツハイマー病の海馬で欠乏しているかは不明であったため, Joey らは, アルツハイマー病患者の海馬のトランスクリプトームデータセットを用いて atRA 代謝関連遺伝子の発現変化を調べた。解析の結果, RBP1/4 だけでなく, RDH12, ALDH1A3 などの atRA 合成に関わる酵素の遺伝子発現の低下がみられた。一方, atRA を水酸化して不活化する酵素 cytochrome P450 26 (CYP26) は atRA 量に依存して増加することが分かっているが, CYP26A1 および CYP26B1 の遺伝子発現もアルツハイマー病患者の海馬で低下していた<sup>15)</sup>。これらの結果から, アルツハイマー病の海馬では atRA が欠乏している可能性が示された。

#### 4. atRA 欠乏に伴う酸化ストレス応答の異常

酸化ストレスは加齢に伴って増大するが, アルツハイマー病では加齢よりもさらに酸化ストレスが増大する<sup>16)17)</sup>。ビタミン A はビタミン E や C と同様に外因性抗酸化物質としての機能を有する<sup>18)</sup>。一方, 内因性抗酸化物質のマスターレギュレーターである Nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 1/2 (Nrf1/2) は, Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) との結合が解除されると核内に移行し標的遺伝子の転写を制御する。Joey らの解析結果では, アルツハイマー病の海馬における, Nrf1/2 の遺伝子発現が増加していた<sup>15)</sup>。これは, アルツハイマー病の海馬において予想される atRA 不足により分解されなかった ROS が Keap1 を Nrf2 から解離させ, 内因性の抗酸化力を増強させることで蓄積した酸化ストレスを解消しようとした結果だと考えられる<sup>19)</sup>。実際に, atRA が充足していて酸化ストレスが十分に解消されている状況では, Nrf2 と Keap1 の結合が解除されずユビキチン・プロテアソーム系により Nrf2 が分解される<sup>20)</sup>。また, atRA が結合した RAR やリガンド非結合型 RXR は, Nrf2 の抗酸化剤応答配列 (AREs) への結合を阻止することで, Nrf2 を介した必要以上の内因性抗酸化力を抑制する<sup>21)22)</sup>。Joey らの解析結果では, アルツハイマー病の海馬において Nrf1/2 遺伝子の発現は増加したにも拘わらず, NADPH Quinone oxidoreductase (NQO2) や glutathione-S-reductase (GSR) といった Nrf1/2 の下流遺伝子の発現は減少した<sup>15)</sup>。つまり, 実際には ROS が増加していても, それに対応する内因性の抗酸化力が増強していないと

考えられる。

#### 5. atRA 欠乏に伴うエピジェネティックサイレンシング

ヒストンにアセチル基が付加されるとクロマチン構造がゆるみ, 遺伝子の転写が亢進される<sup>23)</sup>。例えば, ミクログリアではヒストン H3, H4 の脱アセチル化は Nrf2 による転写調節を抑制することが報告されている<sup>24)</sup>。そして, atRA による転写調節もエピジェネティックな制御を受ける。atRA 欠乏時には atRA 非結合の RAR や PPAR にヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) を含む N-CoR 複合体 (転写抑制複合体) が結合しており, RAR や PPAR を介した転写を抑制している<sup>25)-29)</sup>。しかし, RAR や PPAR に atRA が結合すると, N-CoR 複合体が解離して RXR と二量体を形成し, ヒストンアセチル化酵素 (HAT) 活性を有する CREB-binding protein (CBP) /EIA-binding protein (p300), steroid receptor co-activator (SRC) /p160, p300/CBP-associated factor (P/CAF) などに結合して転写が促進する<sup>30)31)</sup>。さらに, ビタミン A 欠乏ラットの海馬では, CBP/p300 の発現量減少に起因するヒストンアセチル化の低下が RAR を介した転写を抑制させる結果, 学習機能や記憶力の障害が生じることが報告されている<sup>32)</sup>。そして, Joey らの解析結果では, アルツハイマー病の海馬において atRA で制御される遺伝子の転写活性を抑制する RAR-related co-repressor (NCOR1, ZBTB16, TNIP1, LCOR) 遺伝子の発現が増加していた<sup>15)</sup>。このことから, アルツハイマー病の海馬では atRA が欠乏するだけでなく, RAR-related co-repressor を介した RAR 依存的な遺伝子発現が抑制される可能性が示唆される (図 A)。

また, アルツハイマー病の海馬では HDAC1/4/7 の遺伝子発現が増加することから<sup>15)</sup>, Nrf1/2 の発現増加に反して Nrf1/2 の下流遺伝子 (NQO2 や GSR) の発現が抑制されるのはヒストン脱アセチル化によるエピジェネティックサイレンシングが関与している可能性がある。つまり, RAR や Nrf2 を介した転写の抑制は広範囲なヒストン修飾によるエピジェネティックサイレンシングの結果であるため, atRA 補充だけではこれらの遺伝子発現の異常を完全には是正するのは難しい可能性がある。

#### 6. おわりに

本トピックスでは, アルツハイマー病患者の海馬のトランスクリプトームデータセットを用いて, atRA 欠乏とエピジェネティックサイレンシングがアルツハイ

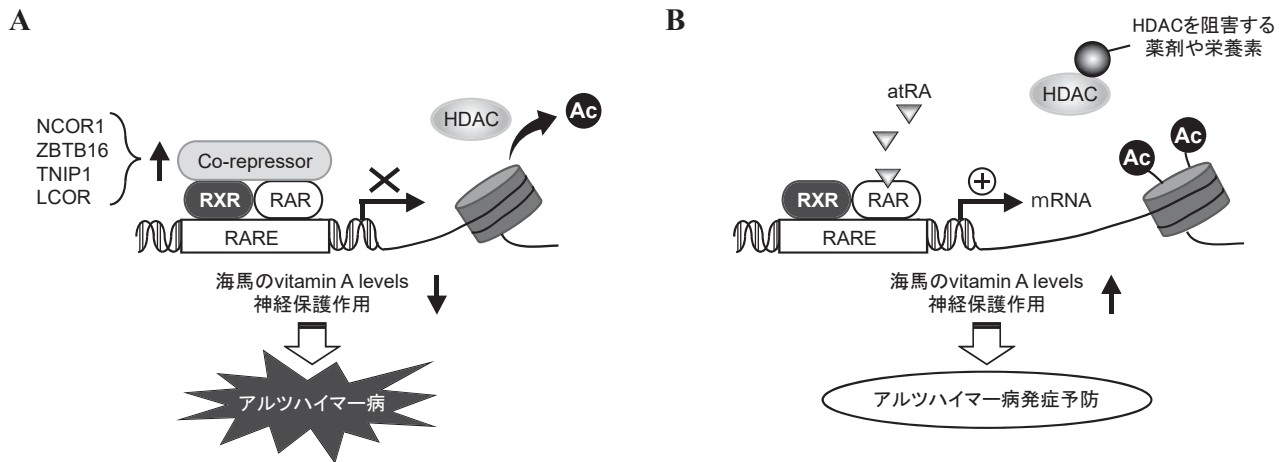


図 ビタミン A 欠乏によるアルツハイマー病発症機序とその対策の提案 (仮説) の概略図

A. 海馬におけるビタミン A 欠乏と RAR-related co-repressor (NCOR1, ZBTB16, TNIP1, LCOR) の発現が増加することで神経保護に作用する因子の遺伝子発現が負に制御される結果, アルツハイマー病発症に寄与している可能性がある。  
 B. 海馬におけるビタミン A の活性本体である atRA の補充と HDAC を阻害する薬剤や栄養素の組み合わせが, アルツハイマー病発症の予防に貢献できるかもしれない。

マー病の発症・進行に寄与する可能性を示した。現在、いくつかの HDAC 阻害剤が医薬品として承認されているが、その他にも HDAC を阻害すると評価されている生理活性物質が数多く見つかっており、その多くは健康長寿食と考えられている地中海食と関連深い。従って、ビタミン A の充足だけでなく、HDAC 阻害剤や HDAC を阻害する特定の栄養素の組み合わせが健康的な加齢、長寿、アルツハイマー病発症予防に効果的であるかもしれない (図 B)。

**Key words:** retinoic acid, vitamin A, Alzheimer's disease, oxidative stress, epigenetic silencing

Department of Clinical Nutrition and Food Management,  
 Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University  
 Graduate School

徳島大学 大学院医歯薬学研究部 臨床食管理学分野  
 増田 真志, 濱田 侑希, 谷口 陸斗, 竹谷 豊

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

(2024.9.5 受付)

## 文 献

- 1) GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators (2022) Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* **7**, e105–e125
- 2) Alzheimer's Association (2024) Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* **20**, 3708–3821
- 3) Kolarova M, Garcia-Sierra F, Bartos A, Ricny J, Ripova D (2012) Structure and Pathology of Tau Protein in Alzheimer Disease. *Int J Alzheimers Dis* **2012**, 731526
- 4) Palma FR, Gantner BN, Sakiyama MJ, Kayzuka C, Shukla S, Lacchini R, Cunniff B, Bonini MG (2024) ROS production by mitochondria: function or dysfunction? *Oncogene* **43**, 295–303
- 5) Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G (2019) Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci* **26**, 33
- 6) Vassilaki M, Aakre JA, Syrjanen JA, Mielke MM, Geda YE, Kremers WK, Machulda MM, Alhurani RE, Staubo SC, Knopman DS, Petersen RC, Lowe VJ, Clifford R, Jack J, Roberts RO (2018) Mediterranean diet, its components and amyloid imaging biomarkers. *J Alzheimers Dis JAD* **64**, 281–290
- 7) Kelly M, Widjaja-Adhi MAK, Palczewski G, Lintig J von (2016) Transport of vitamin A across blood-tissue barriers is facilitated by STRA6. *FASEB J* **30**, 2985–2995
- 8) Yu S, Levi L, Siegel R, Noy N (2012) Retinoic Acid Induces Neurogenesis by Activating Both Retinoic Acid Receptors (RARs) and Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\beta/\delta$  (PPAR $\beta/\delta$ ). *J Biol Chem* **287**, 42195–42205

- 9) Ding Y, Qiao A, Wang Z, Goodwin JS, Lee E-S, Block ML, Allsbrook M, McDonald MP, Fan G-H (2008) Retinoic Acid Attenuates  $\beta$ -Amyloid Deposition and Rescues Memory Deficits in an Alzheimer's Disease Transgenic Mouse Model. *J Neurosci* **28**, 11622–11634
- 10) Chen G, Xu T, Yan Y, Zhou Y, Jiang Y, Melcher K, Xu HE (2017) Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin* **38**, 1205–1235
- 11) Peron R, Vatanabe IP, Manzine PR, Camins A, Cominetti MR (2018) Alpha-Secretase ADAM10 Regulation: Insights into Alzheimer's Disease Treatment. *Pharmaceuticals* **11**, 12
- 12) Strosznajder AK, Wójtowicz S, Jeżyna MJ, Sun GY, Strosznajder JB (2021) Recent Insights on the Role of PPAR- $\beta/\delta$  in Neuroinflammation and Neurodegeneration, and Its Potential Target for Therapy. *Neuromolecular Med* **23**, 86–98
- 13) Barroso E, del Valle J, Porquet D, Vieira Santos AM, Salvadó L, Rodríguez-Rodríguez R, Gutiérrez P, Anglada-Huguet M, Alberch J, Camins A, Palomer X, Pallàs M, Michalik L, Wahli W, Vázquez-Carrera M (2013) Tau hyperphosphorylation and increased BACE1 and RAGE levels in the cortex of PPAR $\beta/\delta$ -null mice. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis* **1832**, 1241–1248
- 14) Altinoz MA, Ozpinar A (2019) PPAR- $\delta$  and erucic acid in multiple sclerosis and Alzheimer's Disease. Likely benefits in terms of immunity and metabolism. *Int Immunopharmacol* **69**, 245–256
- 15) Almaguer J, Hindle A, Lawrence JJ (2023) The Contribution of Hippocampal All-Trans Retinoic Acid (ATRA) Deficiency to Alzheimer's Disease: A Narrative Overview of ATRA-Dependent Gene Expression in Post-Mortem Hippocampal Tissue. *Antioxidants* **12**, 1921
- 16) Smith MA, Rottkamp CA, Nunomura A, Raina AK, Perry G (2000) Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis* **1502**, 139–144
- 17) Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee H, Zhu X (2014) Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis* **1842**, 1240–1247
- 18) Tesoriere L, Ciaccio M, Bongiorno A, Riccio A, Pintaudi AM, Livrea MA (1993) Antioxidant Activity of All-*trans*-retinol in Homogeneous Solution and in Phosphatidylcholine Liposomes. *Arch Biochem Biophys* **307**, 217–223
- 19) Sandberg M, Patil J, D'Angelo B, Weber SG, Mallard C (2014) NRF2-regulation in brain health and disease: Implication of cerebral inflammation. *Neuropharmacology* **79**, 298–306
- 20) Kobayashi A, Kang M-I, Watai Y, Tong KI, Shibata T, Uchida K, Yamamoto M (2006) Oxidative and Electrophilic Stresses Activate Nrf2 through Inhibition of Ubiquitination Activity of Keap1. *Mol Cell Biol* **26**, 221–229
- 21) Wang XJ, Hayes JD, Henderson CJ, Wolf CR (2007) Identification of retinoic acid as an inhibitor of transcription factor Nrf2 through activation of retinoic acid receptor alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**, 19589–19594
- 22) Osama A, Zhang J, Yao J, Yao X, Fang J (2020) Nrf2: a dark horse in Alzheimer's disease treatment. *Ageing Res Rev* **64**, 101206
- 23) Tessarz P, Kouzarides T (2014) Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* **15**, 703–708
- 24) Correa F, Mallard C, Nilsson M, Sandberg M (2011) Activated microglia decrease histone acetylation and Nrf2-inducible antioxidant defence in astrocytes: Restoring effects of inhibitors of HDACs, p38 MAPK and GSK3 $\beta$ . *Neurobiol Dis* **44**, 142–151
- 25) Legrand N, Bretscher CL, Zielke S, Wilke B, Daude M, Fritz B, Diederich WE, Adhikary T (2019) PPAR $\beta/\delta$  recruits NCOR and regulates transcription reinitiation of ANGPTL4. *Nucleic Acids Res* **47**, 9573–9591
- 26) Sodhi RK, Singh N (2014) Retinoids as potential targets for Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav* **120**, 117–123
- 27) Timmermann S, Lehrmann H, Poleskaya A, Harel-Bellan A (2001) Histone acetylation and disease. *Cell Mol Life Sci* **58**, 728–736
- 28) Moon M, Um S-J, Kim E-J (2012) CAC1 negatively regulates RAR $\alpha$  activity through cooperation with HDAC. *Biochem Biophys Res Commun* **427**, 41–46
- 29) Thiagarajan D, Ananthakrishnan R, Zhang J, O'Shea KM, Quadri N, Li Q, Sas K, Jing X, Rosario R, Pennathur S, Schmidt AM, Ramasamy R (2016) Aldose Reductase acts as a Selective Derepressor of PPAR $\gamma$  and Retinoic Acid Receptor. *Cell Rep* **15**, 181–196
- 30) Spencer TE, Jenster G, Burcin MM, Allis CD, Zhou J, Mizzen CA, McKenna NJ, Onate SA, Tsai SY, Tsai M-J, O'Malley BW (1997) Steroid receptor coactivator-1 is a histone acetyltransferase. *Nature* **389**, 194–198
- 31) Tan NS, Vázquez-Carrera M, Montagner A, Sng MK, Guillou H, Wahli W (2016) Transcriptional control of physiological and pathological processes by the nuclear receptor PPAR $\beta/\delta$ . *Prog Lipid Res* **64**, 98–122
- 32) Hou N, Ren L, Gong M, Bi Y, Gu Y, Dong Z, Liu Y, Chen J, Li T (2015) Vitamin A Deficiency Impairs Spatial Learning and Memory: The Mechanism of Abnormal CBP-Dependent Histone Acetylation Regulated by Retinoic Acid Receptor Alpha. *Mol Neurobiol* **51**, 633–647