

## トコトリエノールの神経保護における新規経路

2020年1月13日アメリカ合衆国ニュージャージー州エジソン発——初代海馬ニューロンにおけるトコトリエノール介在性神経保護の新しい経路がInternational Journal of Molecular Sciencesに発表された最新研究で明らかとなりました[1]。その研究は、イェール大学とアラバマ大学のグループによって実施された共同研究でした。

今回の研究で得られたエキサイティングな所見は、過去20年間にChandan Sen教授（インディアナ大学）が解明した非抗酸化性経路の根拠、すなわち、5つの分子チェックポイントにさらに加わることとなります[2-6]。上述の研究論文は、トコトリエノールがその神経保護作用を抗酸化機能と非抗酸化機能の両方を含む新規経路によって発揮することを詳述しています。

ミトコンドリアの活性酸素種（ROS : reactive oxygen species）は興奮毒性状態時（例、グルタミン酸毒性後）の海馬ニューロンで産生されます。グルタミン酸毒性は一般的に、脳卒中や頭部外傷のような損傷を受けたときに発生します。結果として生じたROS産生は、引き続き、アポトーシス誘導に関与するタンパク質であるカスパーゼ3を活性化します。正常の状態であれば、B-cell lymphoma extra-large (Bcl-xL) と呼ばれるタンパク質が神経突起伸長や神経伝達をサポートします。しかしながら、興奮毒性状態では、カスパーゼ3がBcl-xLを $\Delta$ N-Bcl-xLとして知られている断片型に変換します。Bcl-xLの抗アポトーシス機能とは対照的に、ミトコンドリアの $\Delta$ N-Bcl-xL蓄積はミトコンドリア機能不全や神経細胞死を引き起こします。それゆえに、アポトーシス促進性の $\Delta$ N-Bcl-xLの産生を抑制したり遅らせたりできるような治療薬が重要となってきます。

本研究で、初代海馬ニューロンの興奮毒性からの保護における $\alpha$ -トコトリエノール（トコトリエノールのうちで最も神経保護作用があるタイプ）の役割が検討されました。研究結果から、グルタミン酸誘導興奮毒性は海馬の神経細胞死を増加させる一方、興奮毒性誘導前の $\alpha$ -トコトリエノール処理は海馬ニューロンを興奮毒性の刺激から保護することが明らかとなりました。さらに、 $\alpha$ -トコトリエノールは酸化ストレスの発生を有意に減弱させて、ROS誘発性神経細胞死のシグナル伝達を防ぐことがわかりました。

$\alpha$ -トコトリエノールはROSを捕捉できるため、その強力な抗酸化活性によってニューロンにおける $\Delta$ N-Bcl-xL形成を間接的に減少させます。

より興味深いこととして、本研究はまた、 $\Delta$ N-Bcl-xLとBaxの結合が競合的阻害によってブロックされる際に $\alpha$ -トコトリエノールが重要な役割を果たしているとするもう一つの新規経路を報告しています。本来、 $\Delta$ N-Bcl-xLとBaxの結合は、最終的に神経細胞のミトコンドリアを介するアポトーシスの誘因となります。しかし、 $\alpha$ -トコトリエノールの存在下では、同トコトリエノールが $\Delta$ N-Bcl-xLと競合的に結合し、結果としてそのような神経細胞死を防止します。

研究者らは、トコトリエノールは神経細胞のミトコンドリアにおけるROS媒介 $\Delta$ N-Bcl-xL形成を阻止する新規の栄養学的戦略となり、神経細胞死を防ぐ可能性があると結論づけました。

「 $d$ - $\alpha$ -トコトリエノールは $d$ - $\alpha$ -トコフェロールよりもグルタミン酸毒性による神経細胞死を防ぐ力が1,000倍強いことが2000年に初めて報告されました。過去20年の間に、EVNol®およびEVNol SupraBio®フルスペクトラム・パームトコトリエノール複合体を用いて細心の注意を払って実施された脳の健康に関する研究と一連の米国国立衛生研究所（NIH）助成研究から、EVNol®とEVNol SupraBio®は、神経細胞の死または生存の制御に関与する5つの重要なサイトゾルターゲット（非抗酸化経路）を経て神経保護作用を発揮することが発見されました。

今回の新しい研究では、神経細胞、とりわけ海馬ニューロンを興奮毒性から守る際にトコトリエノールは抗酸化経路と競合的阻害によって作用している可能性が明らかとなりました。まとめると、これらの研究はトコトリエノールが抗酸化と非抗酸化の両方の経路によって神経保護効果をもたらしている可能性があることを示しています」とExcelViteのBusiness Development ManagerのBryan Seelは述べています。

「この研究で得られた情報のもう一つのエキサイティングな部分は、海馬ニューロンを用いて実施されたということです。海馬は脳の中で学習と記憶に関与する領域とされています。海馬機能不全は神経変性疾患や加齢性認知障害の病因と関連しています。今回新たに実施された研究、そして過去20年間に実施されたすべての神経保護関連研究は、トコトリエノールがとりわけ認知と脳の健康に対して抗酸化、非行酸化両方の経路から神経を保護していることを裏付ける強力な証拠を提示しています。それにより、EVNol SupraBio<sup>®</sup>もしくはEVNol<sup>®</sup>が脳の保護と認知機能の健康のための幅広い天然の治療薬となる可能性が強まったことに非常に興奮しています」とBryan Seelは言い添えました。

#### 参考文献

1. Park, H. A., *et al.* (2020). Alpha-Tocotrienol Prevents Oxidative Stress-Mediated Post-Translational Cleavage of Bcl-xL in Primary Hippocampal Neurons. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 220.
2. Sen, C. K., *et al.* (2000). Molecular Basis of Vitamin E Action Tocotrienol Potently Inhibits Glutamate-Induced Pp60c-Src Kinase Activation and Death of Ht4 Neuronal Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 275(17), 13049-13055.
3. Khanna, S., *et al.* (2003). Molecular Basis of Vitamin E Action Tocotrienol Modulates 12-Lipoxygenase, A Key Mediator of Glutamate-Induced Neurodegeneration. *Journal of Biological Chemistry*, 278(44), 43508-43515.
4. Khanna, S., *et al.* (2010). Nanomolar Vitamin E  $\alpha$ -tocotrienol Inhibits Glutamate-induced Activation of Phospholipase A2 and Causes Neuroprotection. *Journal of Neurochemistry*, 112(5), 1249-1260.
5. HA Park, *et al.* (2011). Natural Vitamin E Alpha-Tocotrienol Protects Against Ischemic Stroke by Induction of Multidrug Resistance-Associated Protein 1. *Stroke*, 42(8), 2308-14.
6. Khanna S, *et.al* (2013). Loss of MiR-29b Following Acute Ischemic Stroke Contributes to Neural Cell Death and Infarct Size. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 33:1197-1206.

## エクセルバイト社 (ExcelVite Sdn. Bhd.) について



2013年にマレーシアで法人化されたエクセルバイト社 (ExcelVite Sdn. Bhd.) は、特許取得済みの技術により生み出された天然のトコトリエノールとトコフェロールの全種類を含有する複合体「エヴァノール™ (EVNol™)」および「エヴァノール スープリバイオ™ (EVNol SupraBio™)」、天然ミックスカロテノイド複合体「エヴァテン™ (EVTene™)」、フィトステロール複合体「エヴァロール™ (EVRol™)」、ならびにレッドパームオイル濃縮物「エヴァスペクトラ™ (EVSpectra™)」の世界最大のメーカーとして今や先導的な立場にあります。

- エクセルバイト社は、医薬品GMP (Good Manufacturing Practice for Medicinal Products) の PIC/S GMPガイドラインに従って操業しており、その研究室は ISO/IEC 17025 の認定を受けています。
- エヴァノール スープリバイオ™は、トコトリエノールの最適な経口吸収を確実にする自己乳化型のパーム・トコトリエノール複合体で、米国で特許を取得しています (US Patent No. 6,596,306)。
- エクセルバイト社が製造・販売している「エヴァノール™ (EVNol™)」、「エヴァノール スープリバイオ™ (EVNol SupraBio™)」、「エヴァテン™ (EVTene™)」、「エヴァロール™ (EVRol™)」および「エヴァスペクトラ™ (EVSpectra™)」に使用されている成分はnon-GMOであると同時に、KosherとHalal両方の認証も取得済みです。
- エクセルバイト社は、RSPO (持続可能なパーム油のための円卓会議) クレジットにより、認証パーム油 (CSPO : certified sustainable palm oil) の生産を支援しています。

### 【原著】

ExcelVite Press Release (13 Jan 2020). Novel Pathway for Tocotrienol in Neuroprotection.

### 【参考 URLs】

- エクセルバイト社の企業情報 (英語) [www.excelvite.com](http://www.excelvite.com)
- トコトリエノールの学術情報 (英語) [www.tocotrienol.org/en/](http://www.tocotrienol.org/en/)
- トコトリエノールの学術情報 (日本語) [www.tocotrienol.org/jp/](http://www.tocotrienol.org/jp/)
- カロテンの学術情報 (英語) [www.carotene.org](http://www.carotene.org)

### 【お問い合わせ先】

株式会社 光洋商会 営業部  
東京 (電話) 03-3563-7531  
大阪 (電話) 06-6341-3119

株式会社 光洋商会

[www.koyojapan.jp/](http://www.koyojapan.jp/)

東京本社 〒104-0061 東京都中央区銀座1-19-7 銀座一丁目イーストビル3F  
Tel: 03-3563-7531 Fax: 03-3563-7538

大阪支店 〒530-0002 大阪府大阪市北区曽根崎新地2-6-23 MF桜橋ビル10F  
Tel: 06-6341-3119 Fax: 06-6348-1732