



2017年8月1日

東北大学大学院医学系研究科

### ミカンのポリフェノールによる緑内障治療の可能性を示唆

－ ヘスペリジンは網膜細胞障害において神経保護作用を持つことを発見 －

#### 【研究のポイント】

- ・ 緑内障<sup>注1</sup>の治療として薬剤や手術によって眼圧を低下させる治療法が普及しているが、眼圧が正常の場合には効果が薄いことが問題となっている。
- ・ 網膜を保護する作用を持つ抗酸化食品成分としてポリフェノールの一種であるヘスペリジンを同定した。
- ・ 網膜障害のマウスモデルにヘスペリジンを投与すると、網膜内の酸化ストレス<sup>注2</sup>が軽減し、視力の低下が軽減されることを発見した。

#### 【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科 眼科学分野の中澤 徹(なかざわ とおる)教授、前川 重人(まえかわ しげと)医師、佐藤 孝太(さとう こうた)助教らのグループは、ポリフェノールの一種であるヘスペリジンがマウスの網膜神経節細胞を保護する効果を示すことを明らかにしました。

緑内障は網膜神経節細胞および視神経が障害されることで発症する、日本人の中途失明原因第一位の疾患です。現在唯一科学的根拠のある治療法は、薬物、レーザーまたは手術による眼圧下降療法ですが、日本の緑内障患者の多くは眼圧が正常範囲である正常眼圧緑内障であり、眼圧下降以外の治療法の開発が重要であると考えられています。

本研究は、薬剤によって作成したマウス網膜障害に対して、ヘスペリジンが酸化ストレスを軽減させることで網膜神経節細胞死を防ぐことを初めて明らかにした報告です。近年、緑内障の発症・進行と酸化ストレスの関与が注目されており、血液中の抗酸化力が低い緑内障患者は緑内障が重症化する傾向があると言われています。本研究によって、ヘスペリジンが持つ抗酸化作用<sup>注3</sup>が緑内障治療の一助となることが期待されます。

本研究成果は、2017年7月31日午前10時(英国時間、日本時間7月31日午後6時) Scientific Reports に掲載されました。本研究は文部科学省科学研究費およびわかもと製薬株式会社の支援を受けて行われました。

## 【研究内容】

緑内障は、網膜神経節細胞が障害されて視野が狭くなる疾患です。2000年～2001年に行われた調査によると、40歳以上の緑内障有病率は5.0%（20人に1人）であることが報告され、中途失明原因1位の疾患です。

現在緑内障の治療は、点眼薬や手術によって眼圧を下げる治療が第一選択となりますが、眼圧コントロールが良好であっても病状が進行する緑内障患者は少なくありません。そこで我々は、眼圧以外の緑内障へ影響を与える因子として酸化ストレスに着目し、41種の食品成分の中からマウス培養網膜細胞に対して抗酸化作用を有する素材を調査しました。その結果、みかんの皮に含まれるポリフェノール的一种であるヘスペリジンが最も高い抗酸化能を持つことを見出しました。

薬剤を注射して網膜の障害を誘導したマウスにヘスペリジンを投与したところ、投与しなかったマウスに比べて、生き残った網膜神経節細胞の数が多いたことが分かりました（図1）。これは、酸化ストレスの指標である脂質過酸化物質や細胞死を誘導するタンパク質であるカルパインの活性化、炎症性サイトカインの発現を抑制することで、神経保護作用を示したためと考えられます。さらに、ヘスペリジンは網膜障害により生じる脳波の減弱や視力低下を防ぐことが電気生理実験や行動学的評価から明らかとなりました。

以上の結果より、ヘスペリジンには網膜神経節細胞を保護する効果があること、またヘスペリジンは食品素材であることから、サプリメント等で内服することにより緑内障性の網膜神経節細胞障害を軽減させる可能性があることが示されました。

本研究は文部科学省科学研究費およびわかもと製薬株式会社の支援を受けて行われました。

## 【用語説明】

- 注1. 緑内障：眼圧が上昇して視神経を圧迫し、視野欠損が出現・進行する疾患。  
ただし、日本の場合眼圧が正常範囲の正常眼圧緑内障が多い。
- 注2. 酸化ストレス：細胞内で発生した活性酸素と消去のバランスが崩れ、DNAやタンパク質、脂質が傷害されること。
- 注3. 抗酸化作用：活性酸素を消去する作用。

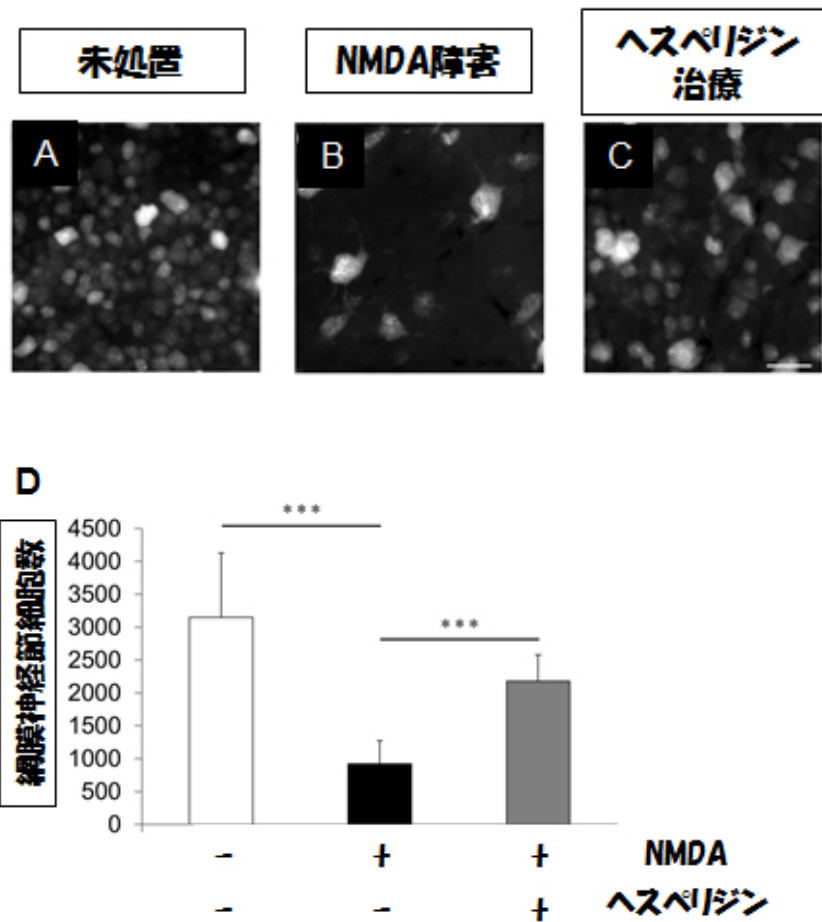


図1. マウス網膜障害に対するヘスペリジンの神経保護効果。

(A) マウス正常網膜の網膜神経節細胞染色。(B) 神経を興奮させる薬剤(NMDA)の眼内投与後の網膜神経節細胞染色。興奮毒性により網膜神経節細胞が障害され、減少している。(C) NMDA 障害眼にヘスペリジンを眼内投与した後の網膜神経節細胞染色。興奮毒性による網膜神経節細胞死が抑制されている。(D) NMDA 障害眼およびヘスペリジン治療眼における網膜神経節細胞数の計測。NMDA 障害眼に対して、ヘスペリジン治療眼の網膜神経節細胞数が有意に増加している。

**【論文題目】**

Title : The neuroprotective effect of hesperidin in NMDA-induced retinal injury acts by suppressing oxidative stress and excessive calpain activation

Authors : Shigeto Maekawa, Kota Sato, Kosuke Fujita, Reiko Daigaku, Hiroshi Tawarayama, Namie Murayama, Satoru Moritoh, Takeshi Yabana, Yukihiro Shiga, Kazuko Omodaka, Kazuichi Maruyama, Koji M Nishiguchi, & Toru Nakazawa

タイトル： NMDA 誘導性網膜障害に対するヘスペリジンの神経保護効果は酸化ストレス抑制およびカルパインの過剰活性化抑制により発揮される。

著者名：前川重人、佐藤孝太、藤田幸輔、大学玲子、俵山寛司、村山奈美枝、森藤暁、矢花武史、志賀由己浩、面高宗子、丸山和一、西口康二、中澤徹

掲載誌名：Scientific Reports

**【お問い合わせ先】**

**(研究に関すること)**

東北大学大学院医学系研究科眼科学分野

教授 中澤 徹 (なかざわ とおる)

電話番号：022-717-7294

E メール：ntoru@oph.med.tohoku.ac.jp.

**(報道に関すること)**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

E メール：pr-office@med.tohoku.ac.jp