

ZSZ 療 育 (2015)

- 筋ジストロフィーの患者が食べるとよいもの食べないほうがよいもの
～リン過剰摂取が骨格筋に与える影響を中心に～
(第52回日本筋ジストロフィー協会全国大会より)



競輪補助事業 <http://www.ringring-keirin.jp/>
公益財団法人JKA <http://www.keirin-autorace.or.jp/>



筋ジストロフィーの患者が食べるとよいもの 食べないほうがよいもの

～リン過剰摂取が骨格筋に与える影響を中心に～

(第52回日本筋ジストロフィー協会全国大会より)

東京医科大学 病態生理学分野 助教 **和田 英治 先生**

(東京大学大学院 総合文化研究科 博士課程修了)

東京大学大学院 総合文化研究科 教授 **松田 良一 先生**

目次

筋ジストロフィーの患者が食べるとよいもの 食べないほうがよいもの ～リン過剰摂取が骨格筋に与える影響を中心に～

(第52回日本筋ジストロフィー協会全国大会より)

はじめに	2
1. 筋ジストロフィーと食事に関して	3
2. 筋ジストロフィー研究	5
3. リン過剰摂取	8
4. リン過剰摂取による筋ジストロフィー症状の悪化	13
5. 動物実験や臨床研究で効果が検証されている 栄養素やサプリメント	27
まとめ：バランスの良い食事を心がける	40

mdx マウス（リン過剰摂取による DMD モデルマウス）（5 ページ）

WT マウス（正常対照マウス）（6 ページ）

5. 動物実験や臨床研究で効果が検証されている栄養素やサプリメント

前述したように、筋ジストロフィー症状と栄養についての実験報告はそれほど多くはなく、さらにそのほとんどがDMDモデルマウスを用いた研究です。それでも、近年では様々な臨床研究も行われていますので、ここからは動物実験や臨床研究で筋ジストロフィー症状に対する効果が検討されている栄養素やサプリメントを簡単な基本情報とともに紹介します。

1) カルシウムとビタミンD

カルシウムとビタミンDは主にステロイド治療を行っているDMD患者さんの骨へ対する補完治療として用いられています。カルシウムは体に必須のミネラルで骨や歯を作る主成分であり、筋肉の収縮にも必要です。牛乳などの乳製品や魚(骨ごと食べられる小魚)、甲殻類(殻まで食べられるエビやカニ)などにはカルシウムが多く含まれています。一方、現代の日本人の食生活ではカルシウムが不足していると懸念されています。そのため食事から摂取するカルシウム量が不足している場合はサプリメントで補うことも推奨されています。ビタミンDはビタミンの一種(脂溶性ビタミン)で、腸や腎臓でカルシウム吸収を促進する働きにより、(カルシウムと共役して)丈夫な骨をつくるために必要です。ビタミンDは日光に浴びることで皮膚からも生成できますが、体内で生成される量だけでは不十分なので食品からの摂取が必要です。ビタミンDはキノコ類や卵、そして様々な種類の魚に多く含まれています。興味深いことに、典型的な欧米のライフスタイルでは魚類を摂取する習慣があまりなく、日照不足の傾向にあることから、ビタミンDが添加されている牛乳が販売されています(日本ではあまり見かけません)。

カルシウムとビタミンD



カルシウムの吸収にはビタミンDが重要な働きを担う

図31 ビタミンDはカルシウムと共役して丈夫な骨を作ります。また、近年では骨格筋への効果も認められつつあり、今後さらに研究が進むと思います。

カルシウムとビタミンDを多く含む食品



図32 カルシウムは乳製品や魚に、ビタミンDはキノコや魚に多く含まれています。アメリカではビタミンDを添加した牛乳が市販されています(右)。

長期のステロイド治療を行っているDMD男児に対するビタミンDのサプリメントと十分なカルシウム摂取によって、骨密度減少の抑制や骨折リスクの低下が報告されています(Bianchi, ML et al., Osteoporos Int. 2011)。ステロイド治療を行っている日本のDMD患者さんもカルシウムとビタミンDの補充療法が行われている方がいらっしゃるかと思います。日本人は海外の方よりも体が小さいことで治療に用いるステロイドの量も比較的少なくすむため、カルシウムとビタミンDのサプリメントに対しては骨の状態や血中ビタミンD値などを元に、主治医の先生や栄養士の方と相談されることが望ましいと思います。また、独立行政法人国立精神・神経医療研究センター研究グループが発行している冊子「デュシェンヌ型筋ジストロフィーのお子さんを持つ家族のためのガイド(監修：武田伸一先生)」([http://www.jmda.or.jp/4/4-pdf/DMDguidebook%20\(2\).pdf](http://www.jmda.or.jp/4/4-pdf/DMDguidebook%20(2).pdf))にも、骨粗鬆症や骨折を予防する観点からカルシウムとビタミンD摂取に対するアドバイスが記載されています。DMD以外の筋疾患患者さんも日照不足になりがちであればビタミンDが不足している可能性もありますので、骨の健康維持のためにも食事からの摂取を心がけると良いと思います。

補足として、近年ビタミンDのサプリメントは骨の健康維持だけでなく、高齢者の転倒防止や筋力にも効果があることが報告されています。2014年にベルギーの研究グループが行ったメタ解析の結果、これまでに報告されている様々な臨床研究(論文)を解析したところ、ビタミンDのサプリメントは筋肥大の効果はなかったものの、骨格筋維持にはある程度の効果が認められると報告しています(Beudart, C et al., J Clin Endocrinol Metab. 2014)。また、ビタミンDサプリメント

体を構成するアミノ酸

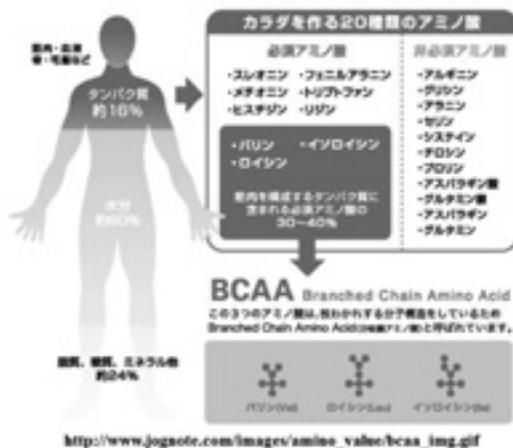


図33 BCAAは骨格筋を構成する必須アミノ酸の20~30%を占める生理活性の高いアミノ酸です。

テーションによる骨格筋への効果は劇的なものとはいえないものの、若齢者よりも65歳以上の高齢者への効果が期待できるようです。現在までのところDMDをはじめ筋疾患の骨格筋へ対するビタミンDの効果については報告がありませんが、今後研究が進められることが期待されます。

2) アミノ酸(BCAA)

骨格筋量は、骨格筋タンパク質量によって実質的に左右されます。そのため、タンパク質を構成するアミノ酸の摂取は骨格筋を維持する上で中心的な役割を担います。タンパク質を構成するアミノ酸はヒトの場合、20種類あります。その中でも体内で生成されないため食事からの摂取が必要な必須アミノ酸が9種類あり、残りの11種類は体内で他のアミノ酸または中間代謝物から合成することができる非必須アミノ酸です。必須アミノ酸の中でも有名なのがBCAA(バリン、ロイシン、イソロイシン)です。骨格筋タンパク質のうちBCAAだけで約30%を占めており、生理作用の強いアミノ酸として注目されています。薬局などでもプロテインなどの健康食品と同じ場所に陳列されており、様々なメーカーが販売しています。骨格筋に対するBCAA摂取の効果は、運動との関連で多くの報告があります。健康成人男性に強度の高い運動を行う前に5~6gのBCAAを経口投与した研究では、BCAAの補充は運動による骨格筋の分解(筋内アミノ酸の遊離)を抑制する効果があると報告しています(MacLean, DA et al., Am J Physiol. 1994)。別の研究では、BCAA(14 g/day)を2週間摂取した被験者(健康男性)はBCAAを摂取していない群と比較して、運動負荷後の血中CK値が有意に低下しました(Coombes, JS and McNaughton, LR, J Sports Med Phys Fitness. 2000)。これらの結果から、BCAAのサプリメントにはタンパク質の分解抑制や合成

促進効果が期待されています。

筋疾患に対するBCAAの効果についての報告はほとんどありませんが、mdxマウスにロイシンを4週間投与した結果、自発的運動量と骨格筋の機械的ストレスに対する抵抗性が増加したという結果が報告されています(Davoodi, J et al., *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012)。著者らはこの研究は予備実験結果であり、今後さらに詳細な効果の検証が必要だと述べていますが、残念ながら追加実験の報告はありません。

3) アミノ酸(L-アルギニン)

アルギニンは成人では非必須アミノ酸ですが、小児はアルギニン合成能力が低いいため必須アミノ酸として考えられています。アミノ酸には構造の違いからL型とD型が存在し、体内ではL-アミノ酸が作られています(近年では、D-アミノ酸も体内で存在することが報告されています)。食品などにアルギニンとだけ記載されている場合、L-アルギニンだと考えて差し支えありません。アルギニンは大豆類、肉類、魚介類などタンパク質が多く含まれる食品に豊富です。また、ウナギやニンニクなど栄養価の高い食品にも多く含まれています。スポーツ大国アメリカでは、L-アルギニンは代表的なサプリメントの一つでもあります。L-アルギニンは体内のアンモニアを尿素に代謝する尿素回路(肝臓のミトコンドリアと細胞質が中心的な役割を担う)を構成するアミノ酸と知られていますが、この他にも一酸化窒素合成酵素(NOS)の基質として一酸化窒素(NO)を生成する代謝反応にも重要です。NOには血管を拡張させる作用が知られており、血圧降下の効果や動脈硬化抑制効果があります。

このような効果から、L-アルギニンの補充療法はミトコンドリア病の中でも頻度の高いMELAS(ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群)の患者さんの血管内皮機能改善や脳卒中様発作予防に有効であることが証明されており、今後は保険承認の申請が行われる予定です。詳細については独立行政法人 国立精神・神経医療研究センターのプレスリリース(<http://www.ncnp.go.jp/pdf/press130809.pdf>)や臨床神経 48巻 1010-1012, 2008(http://www.neurology-jp.org/Journal/public_pdf/048111010.pdf)をご参照ください。

L-アルギニンの骨格筋に対する効果については、mdxマウスを用いた実験が報告されています。L-アルギニンを投与したmdxマウスは筋変性領域が減少し(Barton, ER et al., *Muscle Nerve.* 2005)、骨格筋内の炎症も軽減されました(Hnia, K et al., *Am J Pathol.* 2008)。さらに興味深いことに、アルギニンはNO代謝経路の効果的な因子であり、NOの活性化はジストロフィンのホモログであるユートロフィン(正常では、胎児期の筋細胞膜にはユートロフィンが発現しており、その後ジストロフィンに置き換わる)の遺伝子発現を高める機能が報告されています。L-アルギニンを投与したmdxマウスではこのユートロフィンの筋細胞膜での発現が亢進して、筋症状の改善につながりました(Chaubourt, E et al., *Neurobiol Dis.* 1999; Vianello, S et al., *FASEB J.* 2013; Vianello, S et al., *FASEB J.* 2014)。

アメリカ国立衛生研究所(NIH)のClinicalTrial.gov(<https://www.clinicaltrials.gov/>)

L-アルギニン(酪酸アルギニン)投与によるmdxマウスへの効果

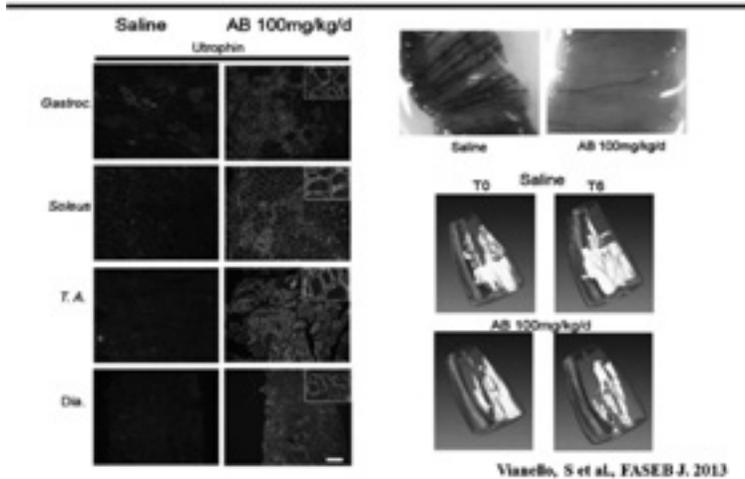


図34 アルギニンは大人では非必須アミノ酸ですが、合成能力が低い小児では必須アミノ酸として考えられています。mdxマウスに投与することでユートロフィンの発現が増加し(左)、骨格筋内の炎症が抑制されました(右)。

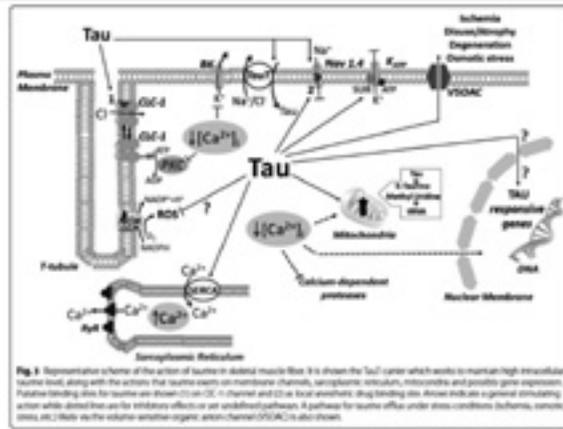
ct2/home)には、世界中で行われている(いた)臨床試験を検索することができます。筋ジストロフィーに対するL-アルギニンの効果についてはアメリカとスイスで行われた計2件が報告されています。どちらも第一相試験はすでに終了していますが、アメリカのMassachusetts General Hospitalで行われた研究結果はまだ報告されていないようです(NCT01388764)。スイスのUniversity Hospital, Baselで行われた研究(NCT02516085)では、歩行可能なDMD男児5名(7~10歳)に対してL-アルギニン(2.5 gを1日3回)と血糖降下薬であるメトホルミン(250 mgを1日2回)を16週間服用させた結果、深刻な副作用はなく、筋ミトコンドリアの機能回復と歩行可能距離が延びるなどの運動機能の回復が認められました(<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0035-1550745>)。今後さらに臨床試験が進み、他の筋疾患への効果も検討されることが望まれます。

4) タウリン

タウリンは代謝促進効果などから栄養ドリンクの主成分として含有されています。含酸アミノ酸として分類されることが多いですが実際にはアミノ酸ではなく、蛋白質を作らないアミノ酸様物質です。ヒトは体内でタウリンを合成することができ、心臓や骨格筋に多く貯蔵されています。タウリンを含む代表的な食品は、タコやイカ、サザエ、ホタテ、カツオ、ブリなどの魚介類です。

タウリンの効果については、mdxマウスを用いた実験で検討されています。前述したようにmdxマウスは非常に高い筋再生能を有しており実験的に筋損傷を誘発させ

骨格筋でのタウリンの作用



De Luca, A et al., J Transl Med. 2015

図35 骨格筋に多く含まれるタウリンは膜の安定性や体内の浸透圧調節に寄与し、さらに抗酸化作用や抗炎症作用が期待できると考えられています。

るために運動を行わせたりしますが、運動負荷をかけたmdxマウスはタウリンを含んだ食餌を与えると、上肢筋の筋力が有意に増加し、運動後の筋膜抵抗性(筋損傷への抵抗性)が増加しました(De Luca, A et al., J Pharmacol Exp Ther. 2003)。すなわちmdxマウスにタウリンを投与することで、運動による筋損傷の悪化が抑制できることが明らかとなりました。

タウリンは膜の安定性や体内の浸透圧調節に寄与し、さらに抗酸化作用や抗炎症作用が期待できると考えられています。1980年代には筋強直性ジストロフィー (MD) の患者やうっ血性心不全患者、高血圧の若齢患者に対してタウリンの効果が検討されており、重篤な副作用はなく、これらの疾患に対して改善効果が認められたことが報告されています(Durelli, L et al., Neurology. 1983; Azuma, J et al., Clin Cardiol. 1985; Fujita, T et al., Circulation. 1987)。これらの背景から、MDだけでなく他の筋疾患に対してもタウリンの摂取が補完治療法になりえると期待されています(De Luca, A et al., J Transl Med. 2015)。

5) 緑茶抽出物(茶ポリフェノール、茶カテキン)

日本人には馴染みの深い緑茶に含まれるポリフェノール(カテキン等)もmdxマウスを用いた実験において筋機能改善効果が認められています。近年、アメリカなど海外でも体に良い飲み物として緑茶や抹茶が流行していますが、お茶に含まれるポリフェノールには抗酸化作用、抗炎症作用、抗菌作用、抗ガン作用が期待されています(Mukhtar H & Ahmad N. Toxicol Sci 1999)。

2002年に発表された研究では、若齢mdxマウス(21日齢)に4週間、緑茶抽出物を

緑茶エクストラクト(Green tea extract)

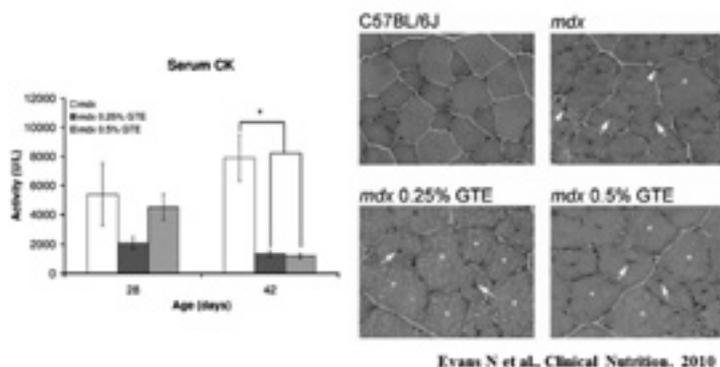


図36 緑茶エクストラクト(抽出物)をmdxマウスに投与すると骨格筋の炎症が抑制され、筋機能が改善することが報告されました。

与えた結果、速筋線維の代表格である長趾伸筋(EDL)の筋変性領域が有意に減少しました(Buetler, TM et al., Am J Clin Nutr. 2002)。また、同じ緑茶抽出物を投与したmdxマウスは筋機能が改善したことも報告されています(Dorchies, OM et al., Am J Physiol Cell Physiol. 2006)。さらに他の研究グループの実験では、若齢mdxマウス(21日齢)に回転ケージを用いた自発的運動を3週間行わせた結果、緑茶抽出物投与群も非投与群も週単位で運動量が増加しましたが、2週目において投与群は非投与群の約2倍も走行距離が伸び、3週目では約3倍にまで達しました(Call, JA et al., J Appl Physiol (1985). 2008)。緑茶抽出物投与mdxマウスの走行距離の結果は、3週目には非投与WTマウスと同程度にまで増加しました。自発的運動を行ったmdxマウスの血中CK値には差は認められませんが(投与群は約3倍も運動量が増加していたことが起因すると示唆されます)、通常ケージ内飼育のmdxマウスは緑茶抽出物を投与することで血中CK値が有意に低下しました。緑茶抽出物投与によるこれらの運動機能の改善は抗酸化作用によって筋内の酸化ストレスが軽減し、結果的に筋病変の進行が遅延した結果だと考えられています。

余談ではありますが、緑茶ポリフェノールがmdxマウス骨格筋症状改善に効果があると最初に証明したのは日本人研究者ではなく、著名な筋ジストロフィー研究者で親日家でもあるスイスのRuegg教授のグループです。

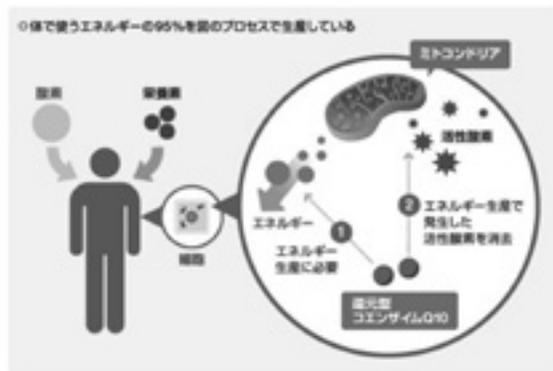
さて、mdxマウスを用いた緑茶抽出物のDMD症状への研究成果をもとに、2010年からドイツのCharite UniversityでDMD男児(5~10歳)に対する臨床試験がスタートしています(NCT01183767)。この治験の最終的な終了年は2018年と予定されていますので、安全性やDMD症状への効果に対する結果が公表されることが待ち遠しいところです。

6) コエンザイムQ10

コエンザイムQ10も抗酸化作用やアンチエイジングなどを掲げたサプリメントとして有名ですが、筋ジストロフィー患者さんに対する補完治療としても広く臨床研究が行われています。コエンザイムQ10の体内での主な働きは、ミトコンドリアの電子伝達系でエネルギー産生に関与することと、体内で過剰に発生された活性酸素(フリーラジカル)を除去することだと言われています。コエンザイムQ10は、体内において呼吸活性の高い組織である心臓や肝臓、骨格筋などに多く含まれています。コエンザイムQ10はビタミンだと勘違いされがちですが、ビタミン様物質でありヒトの体内でも合成されています(ヒトはビタミンを体内で合成することはできません)。また、コエンザイムQ10が多く含まれる食品には脂質性の肉類や魚介類などが挙げられます。サプリメント(健康食品)や医薬品(効能：軽度および中程度のうっ血性心不全)としても市販されており、厚生労働省の報告書「コエンザイムQ10を含む食品の取り扱いについて」では健康食品としての推奨摂取量は1日30~300 mg、医薬品としては30 mgと報告されています(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/hokenkinou/dl/16.pdf>)。

DMDに対するコエンザイムQ10の効果については、2011年に予備的な臨床実験(非盲検研究)の結果がCooperative International Neuromuscular Research Group (CIN-RG)によって報告されています(Spurney, CF et al., Muscle Nerve. 2011)。ステロイド治療を行っている12名の歩行可能なDMD男児(5~10歳)を対象にコエンザイムQ10投与の効果を検証した結果、筋力の増加が有意に認められました(P=0.03)。

体内でのコエンザイムQ10の役割



<http://www.kak-lab.jp/ingredient/ubiquinol.html>

図37 コエンザイムQ10はミトコンドリアでエネルギー産生に関与しており、さらに体内の活性酸素除去に寄与します。DMDへの効果も報告されています。

また、これまでに様々な疾患や年齢層を対象にコエンザイムQ10の効果についての臨床研究が行われており、NIHのClinicalTrials.govで“Coenzyme Q10”と検索すると心不全や糖尿病に対する試験など合計119件の臨床研究が見つかります(2015年12月現在)。コレステロール低下剤であるスタチンは同時にコエンザイムQ10の生合成も抑制してしまい、副作用として横紋筋融解症や筋肉痛が知られています。コエンザイムQ10を1日100 mg摂取したグループ(スタチンの副作用として筋肉痛の症状がある)では、1か月間の服用で痛みの重症度が約40%改善されました(Caso, G et al., Am J Cardiol. 2007)。一方、30歳以上(平均年齢62.5歳)の初期のパーキンソン病患者600人を3群に分け(コエンザイムQ10を1日に1,200 mg摂取群、2,400 mg摂取群、摂取しない群)、16週間後の効果を検討した試験では高濃度のコエンザイムQ10摂取に副作用はなく安全であることが証明されたものの、パーキンソン病進行へ対する抑制効果は認められませんでした(Beal, MF et al., JAMA Neurol. 2014)。同様に筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者(21歳~85歳)に対するコエンザイムQ10(1日200 mgまたは300mg、9か月間)の効果を検討した第二相試験では、安全性には問題がなかったもののALSに対する効果は認められず、第三相試験は行われませんでした(Kaufmann, P et al., Ann Neurol. 2009)。

以上のように様々な疾患に対するコエンザイムQ10の効果が報告されていますが、報告数が少なく小規模の臨床研究が多いことから、結論を得るには今後さらに多くのデータの蓄積が必要であると言えます。また、疾患によっても効果に差が認められているたえ、ミトコンドリアの機能や酸化ストレスの程度が関与している可能性があり、同じ疾患でもその効果に個人差が生じる可能性も示唆されています。

7) ビタミンA、C、E

ビタミンA、C、Eは抗酸化作用が期待されるビタミンであり、まとめて摂取することで効果が高いビタミンACE(エース)として注目されています。余談ですが、1910年に初めてビタミン(ビタミンB1)を発見・抽出したのは理化学研究所の設立者でもある鈴木梅太郎(1874-1943)です。「あるのかないのか?日本人の創造性—草創期科学者たちの業績から探る(著者:飯沼 和正、ブルーバックス)」は、鈴木梅太郎をはじめ北里柴三郎、高峰讓吉、長岡半太郎、池田菊苗、夏目漱石の業績を振り返りながら、日本人による世界的な発見を改めて誇りに思えるお勧めの著書です。

ビタミンAは脂溶性ビタミンの一種で動物性食品に多く、ビタミンAの前駆体(体内でビタミンAに変換される)であるプロビタミンA(カロテノイド)はニンジンなど緑黄色野菜に多く含まれています。残念ながら、筋原性疾患や神経原性疾患に対するビタミンA投与の効果について検討した基礎研究や臨床研究はほとんどありません。ビタミンA欠乏は不十分な摂取や肝臓疾患によって起こることが知られており、小児では成長遅滞が認められます。欠乏によって目に障害をきたすほか、皮膚など臓器の角質化が起こり免疫機能も低下します。

ビタミンC(L-アスコルビン酸)は抗酸化作用が期待されている水溶性ビタミンで

ビタミンEース(ビタミンA,C,E)



図38 ビタミンA、C、Eはまとめて摂取することで効果が高いビタミンと言われています。

す。体内ではコラーゲンの生成など多くの代謝経路で必要不可欠です。ビタミンCが多く含まれる食品は、果物(キウイフルーツ、イチゴ、レモンなど)や野菜(ピーマン、ブロッコリー、菜の花、ジャガイモなど)です。歴史的には壊血病を予防する成分として発見されましたので、ビタミンC不足は歯茎や皮膚からの出血を引き起こします。

ビタミンC(L-アスコルビン酸)はmdxマウスを用いた実験において、離乳前の若齢(14日齢)から14日間投与するとCK値の有意な減少と横隔膜の筋変性・炎症の抑制が認められたと報告されています(Tonon, E et al., Nutrition. 2012)。さらに、遺伝性ニューロパチーであるシャルコー・マリー・トゥース病(CMT)の最も頻度の高いタイプであるCMT 1Aのモデルマウスにアスコルビン酸を投与した結果、症状の改善が認められました(Passage, E et al., Nat Med. 2004)。しかしながら、ヒトやサル、ラットはビタミンC生合成経路に関与する酵素に遺伝子変異があるため体内で合成できませんがマウスはビタミンCを体内で合成できるため、効果については不明な点が残ります。

ビタミンC投与についてはCMT(CMT1A)患者(18~70歳)を対象に2年間の臨床研究が行われましたが、症状改善効果は認められませんでした(Pareyson, D et al., Lancet Neurol. 2011)。一方、フランスのグループ(INSERM)が行った顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者(成人)に対する臨床試験は、ビタミンCとビタミンE、グルコン酸亜鉛、セレオメチオニン(アミノ酸)の同時投与(17週間)の結果、2分間の歩行距離に有意差は認められなかったものの、大腿四頭筋の最大筋収縮力と筋持久力が有意に増加しました(Passerieux, E et al., Free Radic Biol Med. 2015)。

ビタミンEは脂溶性のビタミンで、アーモンドなどのナッツ類やウナギなどの魚

類、さらにほうれん草やブロッコリーなどの野菜にも豊富に含まれています。マウスと培養細胞を用いた実験では、重篤なビタミンE欠損は致死性のミオパチー症状を呈すること、さらにビタミンEは筋細胞膜の修復に重要な役割を持つことが明らかとなっており、Natureの姉妹誌であるNature Communicationsに報告されています(Howard, AC et al., Nat Commun. 2011)。

ビタミンE(同時に抗酸化作用の高いセレンを投与)を用いた臨床研究では、DMDやMD患者への有効な効果は認められませんでした(Fenichel, GM et al., Muscle Nerve. 1988; Bäckman, E et al., Acta Neurol Scand. 1988; Bäckman EI & Henriksson KG, J Intern Med. 1990; Orndahl, G et al., J Intern Med. 1994)。しかしながら、これらの報告は臨床試験としては規模が小さく、主な評価項目は筋張力や運動機能の改善でした。今後、評価項目の追加や、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー患者(成人)に対する臨床試験のように他のビタミンやミネラルとの同時投与による効果が検討されることが望まれます。

8) EPAとDHA

青魚(魚油)に多く含まれるエイコサペンタエン酸(EPA)はオメガ3脂肪酸であり、食品からの摂取が必要な必須脂肪酸です。中性脂肪を下げる、動脈硬化を防ぐ、血液を固まりにくくするといった特徴から心筋梗塞や脳梗塞を予防する効果が期待されています。ドコサヘキサエン酸(DHA)も同様に必須脂肪酸であり、脳や神経機能を高める働きがあると言われています。また、メカニズムについては不明な点がありますが、EPAやDHAなどの多価不飽和脂肪酸は抗炎症作用があることが知られています(生化学 第80巻第11号)。

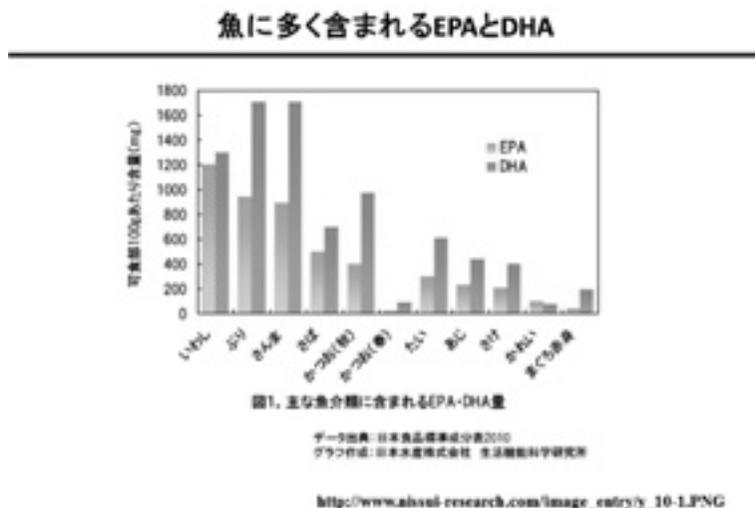


図39 EPAやDHAは特に青魚に豊富に含まれており、抗炎症効果も期待されています。

mdxマウスにEPAを含む食餌を与えた実験では、骨格筋内の炎症が抑制され筋ジストロフィー症状が改善しました(Machado, RV et al., J Neuroimmunol. 2011)。さらに、mdxマウスにEPAを5か月間長期摂取させた結果、骨格筋の炎症抑制と筋再生の促進が認められました(Apolinário, LM et al., Anat Rec (Hoboken). 2015)。これらの基礎研究の結果を受け、メキシコでDMD患者とBMD患者を対象にEPAとDHA摂取に関する臨床研究が行われています(NCT01826422)。

9) レスベラトロール

レスベラトロール(ポリフェノールの一種)も近年、抗酸化作用がある食品として非常に注目されています。PubMed.govで“resveratrol”と検索すると8,051件の論文が見つかるほどです(2015年12月現在)。尚、レスベラトロールを1939年に初めて精製・命名したのは北海道帝国大学(現北海道大学)の高岡道夫です。このポリフェノールの一種が話題になったのは、2006年に“Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet(レスベラトロールは高カロリー食を与えたマウスの健康を改善させ、寿命を延ばす効果がある)”という論文がNature誌に発表されたからだと言えます。その内容は2011年にNHKでも取り上げられました。その後、寿命に対するレスベラトロールの効果はないという反論や、実験動物で効果があったとされる摂取量はヒトで毎日摂取するのは不可能なほどに大量であるなど引き続き検討しなければならない課題は残されていますが、現在も様々な病気に対するレスベラトロールの治療が行われています(2015年12月現在、NIH ClinicalTrials.govで107件の臨床研究が見つかります)。

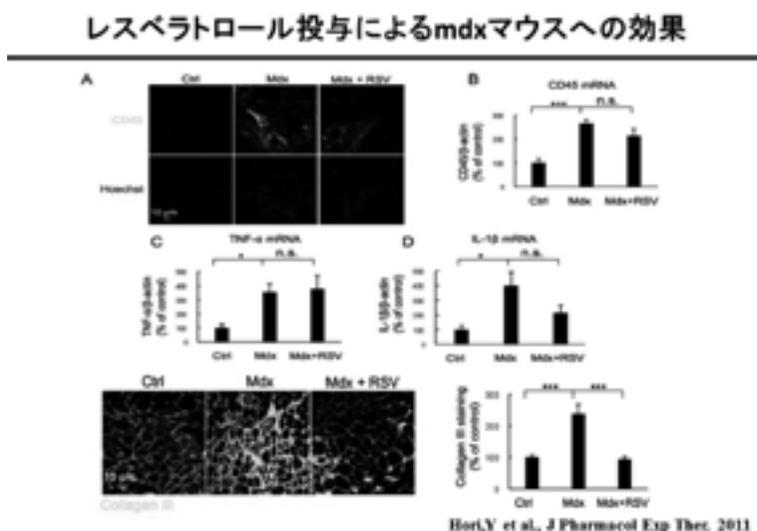


図40 レスベラトロール投与により、mdxマウス骨格筋の炎症は抑制傾向にあり(上部)、線維化は抑制されました(下部)。

レスベラトロール投与による筋疾患へ対する抗酸化作用または抗酸化ストレス作用については、札幌医科大学の堀尾嘉幸教授のグループが長年研究を進められています。2010年にはレスベラトロールを投与すると、細胞内酸化ストレスの軽減によって心不全を自然発症するハムスターの心不全発症が遅くなり、寿命が有意に延長することを報告しました(Tanno, M et al., J Biol Chem. 2010)。そして、2011年と2013年には骨格筋や心筋の線維化抑制、筋力や筋持久力の改善などmdxマウスの筋ジストロフィー症状に対する効果が認められました(Hori, YS et al., J Pharmacol Exp Ther. 2011; Kuno, A et al. J Biol Chem. 2013)。海外のグループも同様にレスベラトロール投与はmdxマウス筋(骨格筋・心筋)症状へ対する改善効果があることを報告しており、DMDの補完治療法として非常に期待されています(Selsby, JT et al., PLoS One. 2012; Gordon, BS et al., Clin Nutr. 2013)。

これら基礎研究の成果を受けて、世界に先駆けて2014年から札幌医科大学で12歳以上のDMD、BMD、福山型筋ジストロフィー患者に対するレスベラトロールを使った自主臨床研究が開始されました(札幌医科大学プレスリリース：<http://web.sapmed.ac.jp/jp/section/publicity/03bqho000023wcru-att/03bqho000025zyqz.pdf>)。レスベラトロールは一般に市販されている健康食品で安全性は高いものと考えられていますが、今回の試験によって筋ジストロフィー患者さんへの安全性、有効性、適切な投与量が検討されます。