

## アルツハイマー病発症予防に植物（こんにゃく）セラミドが有効

～認知症予防目的の機能性食品素材・新薬開発に期待～

### ポイント

- ・植物（こんにゃく）セラミド摂取により脳内のアルツハイマー病原因物質が減少し認知機能が改善。
- ・植物セラミドは同病の発症原因物質を除去する神経細胞由来エクソソームの産生を促進。
- ・認知症予防目的の機能性食品素材や新薬開発への貢献に期待。

### 概要

北海道大学大学院先端生命科学研究院産業創出部門の五十嵐靖之招聘客員教授，湯山耕平特任准教授らの研究グループは，植物由来のセラミドがアミロイドβペプチド\*<sup>1</sup>（Aβ）蓄積を軽減させることを疾患モデルマウスを用いた実験で発見しました。

アルツハイマー病（AD）の発症原因の一つは，Aβが脳内に過剰に蓄積することであるとされています。また，最近の研究によってAβ蓄積はAD発症の15年以上前から始まることが明らかになり，Aβ蓄積を抑制することはAD予防を目的とした薬剤や機能性食品の開発戦略の一つとなっています。

研究チームはこれまでに，Aβがエクソソーム\*<sup>2</sup>と呼ばれる細胞外小胞と結合することによって分解除去されることを明らかにしてきました。本研究では，エクソソーム分泌を促進させる分子の探索を行い，その結果，植物（こんにゃく）に含まれる脂質成分のセラミドがエクソソーム産生を促進する作用をもつことを発見しました。植物性セラミドは，皮膚バリアの改善作用をもつことが知られている機能性食品素材で，美肌目的のサプリメントや飲料によく利用されています。

研究チームは今回，脳内でAβを過剰発現するADモデルマウスへ植物性セラミドを継続的に2週間経口投与する試験を実施しました。その結果，こんにゃく芋から精製したセラミド（グルコシルセラミド）投与によって，大脳皮質や海馬領域でAβ濃度の低下やアミロイド蓄積が減少することがわかりました。また，セラミド投与マウスでは炎症やシナプス障害の軽減も観察され，短期記憶を評価する認知行動試験では指標の回復が認められました。

本研究で明らかになった植物性セラミドのAβ関連病理軽減作用は，アルツハイマー病予防目的の機能性食品素材開発や創薬に繋がる可能性が期待されます。

なお，本研究成果は2019年11月14日（木）公開のScientific Reports誌に掲載されました。

## 【背景】

アルツハイマー病 (AD) は主要な老年期の認知症性疾患であり、現在早急な予防法・治療法の確立が望まれています。AD 発症には様々な要因が関与していますが、脳内での A $\beta$  蓄積増加が主な原因と考えられており、脳内 A $\beta$  レベルを制御することが治療・予防戦略の一つとして有望視されています。五十嵐教授らの研究グループはこれまでに、神経細胞から放出される二重膜で構成されたナノ顆粒"エクソソーム"が A $\beta$  を除去する能力をもつことを培養細胞と AD モデルマウスを用いた実験で明らかにしてきました。これらの知見から、本研究グループではエクソソーム依存性 A $\beta$  分解系の促進というアプローチを用いた AD 予防法の確立を目的に研究を進めており、本研究では新たに発見したエクソソーム産生を促進する分子の一つである植物セラミドの効果を AD モデルマウスを用いた実験で検証しました。

## 【研究手法】

研究グループは、実験材料の植物性セラミドとしてこんにゃく芋から精製したセラミド (グルコシルセラミド) を用いました。こんにゃく芋由来セラミドは、機能性食品素材として美肌目的のサプリメントや飲料に配合されている脂質成分です。また、AD モデルマウスには脳内で A $\beta$  を過剰発現する APP トランスジェニックマウスを使用しました。このマウスに植物セラミド 1 日 1mg 量を 2 週間継続的に経口投与した後、A $\beta$  病理とエクソソーム量を解析しました。

## 【研究成果】

AD モデルマウスに植物セラミドを経口投与すると、大脳皮質や海馬領域で A $\beta$  濃度の低下とアミロイド斑 (老人斑様の A $\beta$  沈着) が減少していました (図)。また、海馬領域ではシナプス障害の抑制も観察され、行動実験では短期記憶の改善が認められました。さらに、同じ脳標本中のエクソソームを解析したところ、神経細胞由来のマーカートンパク質の増加がみられました。

今回の実験で、植物セラミドの経口摂取によって AD のような A $\beta$  関連病理が低減することが実証され、また、植物セラミドの作用でエクソソーム依存性 A $\beta$  分解を促進させる可能性を示唆する結果が得られました。

## 【今後への期待】

脳内 A $\beta$  蓄積の抑制は AD 予防の有効な戦略とされており、本研究で得られた新たな知見は機能性食品素材や新薬開発に繋がる可能性があります。今後研究グループでは、ヒト介入試験による植物性セラミドの認知機能改善効果の検証を実施する予定です。

## 論文情報

論文名	Plant sphingolipids promote extracellular vesicle release and alleviate amyloid- $\beta$ pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease (植物スフィンゴ脂質は細胞外小胞放出を促進しアルツハイマー病モデルマウスにおいてアミロイド $\beta$ 病理を軽減する)
著者名	湯山耕平 <sup>1</sup> , 高橋香織 <sup>3</sup> , 白杵靖剛 <sup>1</sup> , 三上大輔 <sup>1</sup> , 孫 慧 <sup>1</sup> , 花松久寿 <sup>2</sup> , 古川潤一 <sup>2</sup> , 向井克之 <sup>3</sup> , 五十嵐靖之 <sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院先端生命科学研究院, <sup>2</sup> 北海道大学大学院医学研究院, <sup>3</sup> 株式会社ダイセル)
雑誌名	Scientific Reports
DOI	10.1038/s41598-019-53394-w
公表日	2019 年 11 月 15 日 (金) (オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院先端生命科学研究院 特任准教授 湯山耕平 (ゆやまこうへい)

T E L 011-706-9047 F A X 011-706-9087 メール kyuyama@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <http://biomem.pharm.hokudai.ac.jp/index.html>

北海道大学大学院先端生命科学研究院 招聘客員教授 五十嵐靖之 (いがらしやすゆき)

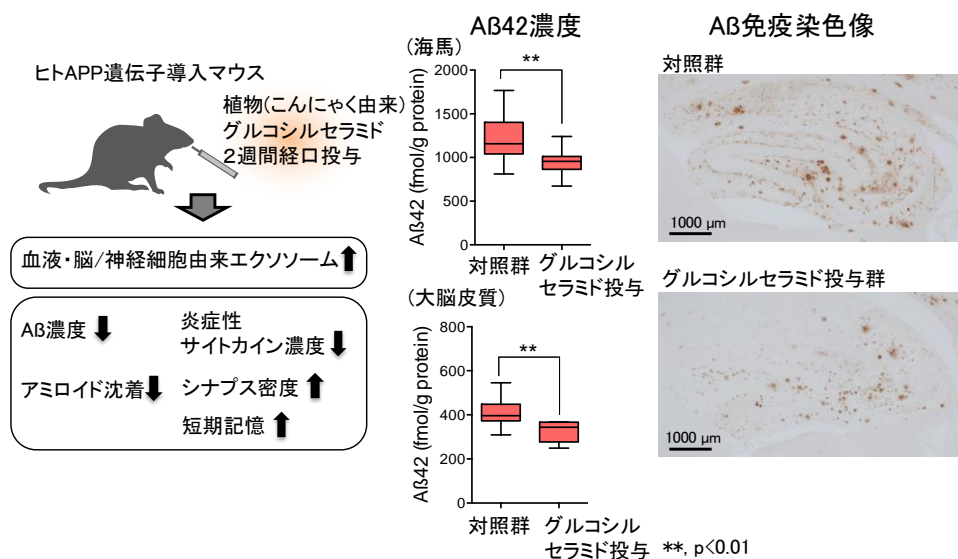
T E L 011-706-9001 F A X 011-706-9087 メール yigarash@pharm.hokudai.ac.jp

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

## 【参考図】



植物 (こんにゃく) 由来セラミド経口投与のアルツハイマー病モデルマウスにおける効果

## 【用語解説】

\*1 アミロイドβペプチド … アミロイドβ前駆体タンパク質から切断されて産生される約40アミノ酸からなる生理的ペプチド。アルツハイマー病では、このペプチドの過剰な蓄積がアルツハイマー病発症の引き金と考えられている。

\*2 エクソソーム … 様々な種類の細胞から分泌される直径50~150nm程度の細胞外小胞。特定の分子を包含し、細胞間で受け渡すキャリアーの役割を担う。神経細胞由来エクソソームは表面膜の糖脂質でAβを捕捉しグリア細胞に運搬することでAβ分解を促進させる。