



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

S-アリルシステインを活性本体とする熟成ニンニク抽出物による学習記憶能の改善効果

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-06-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 橋本, 雅和 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/81594

氏名（本籍）	梶本 雅和（岐阜県）
学位の種類	博士（薬科学）
学位授与番号	甲第 55 号
学位授与日付	令和 3 年 3 月 25 日
専攻	創薬科学専攻
学位論文題目	S-アリルシステインを活性本体とする熟成ニンニク抽出物による学習記憶能の改善効果 (Improvement of Learning and Memory in Senescence-Accelerated Mice by S-Allylcysteine in Garlic Extract)
学位論文審査委員	(主査) 教授 江坂 幸宏 (副査) 教授 上田 浩 (副査) 特任教授 赤尾 幸博

論文内容の要旨

高齢社会白書によると、2012 年の認知症高齢者数は 462 万人であり、65 歳以上の高齢者の約 7 人に 1 人（有病率：15.0%）であったが、2025 年には約 5 人に 1 人になると推計されている。最も発生頻度が高いアルツハイマー型認知症の原因となる神経変性疾患では、早期に老人斑が見られ、その後に神経原線維変化が生じ、神経細胞の変性および脱落が生じる。現状では、神経回路網の働きを維持するための神経伝達物質のコントロールを目的とした薬剤はいくつか本国で実用化されている。一方、発症前から予防効果のある抗酸化物質等の摂取による疾患発症リスクの低減のためのブレインフード開発が進められている。本研究では、ブレインフードとして健康促進や疾病予防のための伝承薬として認識されているニンニク (*Allium sativum* L. *Amaryllidaceae*) に注目した。ニンニクを特殊環境下で低温熟成させて得られる熟成ニンニク抽出物 (mature garlic extract: MGE) に含有される S-アリルシステイン (SAC) は、優れた抗酸化能、高い生体内利用能等、多くの有用作用が報告されている成分である。我々は、MGE および SAC の海馬神経細胞に対する栄養因子としての機能と学習記憶能の改善について検討を行った。

まず、神経回路網の脆弱性への有用性評価として、MGE および SAC の初代培養海馬神経細胞に対する影響を検討した結果、総突起長の伸長および突起数を有意に増加させた。これらは明らかな神経栄養因子としての作用を有しており、MGE は SAC を含む他の構成成分との相乗効果を発揮することが推測された。これら成分の総突起長に及ぼす効果は、神経可塑性を生じさせる神経回路網の構築や維持を促し、情報伝達効率や処理能力を高めることが推察された。同様に、突起数の増加も、神経回路の新たな結合や繋ぎ変えを促進させる重要な効果であり、シナプス伝達効率を持続的に増加させることが推測された。興味深いことに、総突起長の伸長効果は培養 72 時間で SAC (10 ng/mL) が最も強い効果を示した。この濃度においては、MGE のいずれの濃度よりも強い効果を示したことから、SAC が活性本体であることが推察された。さらに、SAC は血液脳関門を通過する生体内利用能が非常に高い成分であることから、*in vivo* 試験による学習記憶効果を検証した。

次に、老化促進マウス（senescence-accelerated mouse: SAM）の一種であり、正常なヒトの加齢に伴う脳内変化と類似している SAMP10 マウスに対し、SAC または MGE を 2 か月齢から 10 か月間摂餌させ、学習記憶能の低下に対する抑制効果を薬理的行動試験によって評価した。海馬機能に依存する Y 字型迷路試験（空間作業記憶：短期記憶）、海馬および扁桃体の機能に依存するステップスルー型受動回避試験（恐怖記憶：短期・長期記憶）、海馬および嗅周皮質の機能に依存する新奇物質認識試験を行った結果、すべての行動試験において、加齢に伴う学習記憶能の低下が認められたが、MGE または SAC を摂餌した SAMP10 マウスは、学習記憶障害が抑制され、短期および長期記憶能の改善が認められた。これら試験によって、MGE および SAC は、外部の情報や刺激を取り込み（記銘）、それを保持（固定）し、その保持された記憶を想起する海馬の学習記憶能の亢進を中心に、その周辺の神経回路も活性化させることが示唆された。

記憶が固定される際、興奮性神経細胞はグルタミン酸を神経伝達物質として使用し、シナプスの変化を誘導するため、グルタミン酸受容体である AMPA および NMDA 受容体は記憶プロセスで重要な役割を果たす。本研究の行動試験の結果は、MGE および SAC がこれら受容体の活性化や増加に関わり、記憶メカニズムに有用な変化をもたらした可能性を示した。その検証として行動実験後の SAMP10 マウスの海馬タンパク質の分析を行ったところ、AMPA 受容体（GluR1）、NMDA 受容体（NR2B）および CaMKII の発現レベルが MGE 摂餌群で有意に増強されていた。NMDA 受容体の活性化により CaMKII が GluR1 をリン酸化することが長期記憶増強を誘発・持続させる重要なメカニズムであることから、MGE は細胞内カスケードを包括的に促進することが示唆された。一方、SAC は、NMDA 受容体発現に影響はなく、AMPA 受容体と CaMKII の発現増強が見られた。しかし、SAC 摂餌群が MGE 摂餌群と同等の記憶学習能を示したことから、記憶形成や保持能の亢進に一層重要な因子は GluR1 および CaMKII であることが示唆された。

本研究により、SAC は海馬神経細胞の分化を促進し、シナプス微小環境を調節し、記憶関連タンパク質の減少を抑制することで、シナプス可塑性の調節に関与している可能性が示唆された。SAC が示した結果は、現代の超高齢化社会が抱える認知症有病者の増加という社会課題に対して、食を通じて貢献できるものと考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究では、ブレインフードとして健康促進や疾病予防のための伝承薬として認識されているニンニク（*Allium sativum* L. *Amaryllidaceae*）に注目した。ニンニクを特殊環境下で低温熟成させて得られる熟成ニンニク抽出物（mature garlic extract: MGE）に含有される S-アリルシステイン（SAC）は、優れた抗酸化能、高い生体内利用能等、多くの有用作用が報告されている。MGE および SAC の海馬神経細胞に対する栄養因子としての機能と老化促進マウスを用いた学習記憶能の改善について検討を行った。その結果、SAC は海馬神経細胞の分化を促進し、シナプス微小環境を調節し、記憶関連分子の発現低下を抑制することで、シナプス可塑性の調節に関与している可能性が *in vitro*、老化促進マウスを用いた実験結果から示された。SAC が示した結果は、現代の超高齢化社会が抱える認知症有病者の増加という社会課題に対して、食を通じて貢献できるものと考えられた。この研究成果は国際科学雑誌「Nutrients」（impact factor 4.546）に掲載された。以上から本研究は学位（薬科学）の取得に十分な資格を有する研究である。

最終試験結果の要旨

本研究では、ブレインフードとして健康促進や疾病予防のための伝承薬として認識されているニンニク (*Allium sativum* L. *Amaryllidaceae*) に注目した。ニンニクを特殊環境下で低温熟成させて得られる熟成ニンニク抽出物 (mature garlic extract: MGE) に含有される S-アリルシステイン (SAC) は、優れた抗酸化能、高い生体内利用能等、多くの有用作用が報告されている。MGE および SAC の海馬神経細胞に対する栄養因子としての機能と老化促進マウスを用いた学習記憶能の改善について検討を行った。その結果、SAC は海馬神経細胞の分化を促進し、シナプス微小環境を調節し、記憶関連分子の発現低下を抑制することで、シナプス可塑性の調節に関与している可能性が *in vitro*、老化促進マウスを用いた実験結果から示唆された。SAC が示した結果は、現代の超高齢化社会が抱える認知症有病者の増加という社会課題に対して、食を通じて貢献できるものと考えられた。申請者は公聴会において研究の成果を論理立て、わかりやすく説明できた。様々な質問に対して的確に答えることができた。以上の事から学位審査合格とした。