

令和4年3月2日

報道機関 各位

学校法人 千葉工業大学

アルツハイマー病の新規の病態を発見
L-アルギニンとリモノイドの投与が、病気の進行を抑制する機構を解明
---アルツハイマー病の新しい治療薬成分として期待---

千葉工業大学(学長 松井孝典)(以下「千葉工大」という) 大学院先進工学研究科 生命科学専攻¹⁾、先進工学部 教育センター²⁾ 南澤磨優寛 准教授^{1, 2)} を中心とする、大学院生 佐藤佑真さん¹⁾、坂本泰一教授¹⁾、河合剛太 教授¹⁾、谷合哲行 准教授²⁾、株式会社 i-on 石黒栄太郎 氏らの研究グループは、理化学研究所脳神経科学研究センター神経老化制御研究チーム³⁾、名古屋市立大学大学院医学研究科・脳神経科学研究所⁴⁾ 齊藤貴志 教授^{3, 4)}、西道隆臣シニアチームリーダー³⁾ らが作製したヒトアルツハイマーモデルマウスを用いて、アルツハイマー病(AD)の新規の病態を発見し、病気の進行をL-アルギニンとリモノイドの投与によって抑制するメカニズムを解明しました。

本成果は、2021 年 12 月 27 日付で、医学学術雑誌 Life に掲載されました。

■ 概要

私たちは、ヒト AD モデルマウスの腸内で腸内細菌叢が Dysbiosis [注1](#) へ移行するとともに、腸内から消失した細菌が膵臓－肝臓－脳を中心とする多臓器へバクテリアルトランスロケーション(BT) [注2](#) して AD の病態が進行する様子を見出しました。ヒト AD モデルマウスへ L-アルギニンと柚子種子より抽出したリモノイド [注3](#) を投与すると、腸内の細菌叢の多様性が維持されて腸から膵臓へ細菌の BT が起こらず、AD は進行しない事を明らかにしました(図 1)。従って、L-アルギニンと柚子種子抽出リモノイドは、AD および神経変性に関連する疾患の治療薬成分となることが期待されます。なお、この研究の詳細は、スイス・パーゼルに本部を置く MDPI が発行する医学学術雑誌 Life に 2021 年 12 月 27 日付けで掲載されました。本成果は、千葉工業大学の支援を受け、本学で実施して得られました。

■ 研究の社会的背景と経緯

認知症は、多大な経済的及び社会的コストを伴い、緊急な克服すべき重要な課題です。患者数は世界で約 5000 万人、日本では 700 万人以上、そのうち約 500 万人がアルツハイマー病を発症しているとされています。AD は、進行性の神経の炎症と損傷が認知症につながる特定の神経変性疾患です。治療薬は、現在までありません。千葉工大の南澤准教授らのグループはこれまでに、視床の神経脱落による神経症状を呈し確実に死亡する、治療方法がないサンドホフ病(SD)のヒトモデルマウスの病態を脳と腸から観察しています。

SD を発症し腸内細菌叢が Dysbiosis に陥ったマウスに、柚子種子から抽出したリモノイドを投与し腸内細菌叢の多様性を回復させました。これらの腸内細菌が作り出す代謝産物と誘導された免疫応答により、脳内の神経変性を抑制させ寿命を伸長させることに成功しています[Minamisawa, M. *et al.*, Med. Sci. (Basel) 2021; 9(1): 17. 10.3390/medsci9010017.]. これまでも、腸内細菌叢が健康な人間の免疫システムを維持するプロセスの多くに影響を与える報告は数多くありました。しかし、SD を含む神経変性を示す脳と腸の相互のつながりを示す機構を説明できてはいませんでした。

AD は、脳内の神経変性はもちろんですが、遺伝的要因、心血管の健康、糖尿病、メタボリックシンドローム、免疫機能不全などの要因が数多く報告されている多因子性の神経変性疾患で、治療方法の無い病気です。

そこで今回、千葉工大の南澤准教授らの研究グループは、これまでの SD の病態改善結果を基礎に、AD での腸内細菌叢変化および脳の炎症とのつながりを解明し、AD の治療へつながる糸口を探りたいと考え、理化学研究所³⁾、名古屋市立大学⁴⁾ 齊藤貴志 教授^{3, 4)}、西道隆臣シニアチームリーダー³⁾らが作製した AD の病態をより忠実に再現するヒト AD マウスモデル[Saito, T. *et al.*, Saido, T.C. Nat. Neurosci. 2014. 10.1038/nn.3697.]を用いた前臨床試験を実施しました。

■ 研究の内容

腸内の細菌叢の変化は、糞便中に含まれるバクテリアを次世代シーケンサーで検出解析することで予想出来ます。本研究では、ヒト AD モデルマウスの飼育期間内で、マウス糞便を用いた腸内細菌叢の経時変化測定を実施しました。ヒト AD モデルマウスの腸内細菌叢は、飼育週数の増加と共に **Dysbiosis** へと移行していきました。細菌叢の乱れと共にマウスの血液中には、膵臓と肝臓および末梢の免疫細胞や中枢神経系の強い炎症を示すサイトカイン・ケモカイン [注4](#) が特異的に産生された後に、虚血性脳損傷や AD 脳疾患に結び付ける特徴的なサイトカイン・ケモカインが著しく亢進することを見出しました。

驚くことに、マウスの腸内の細菌叢が完全に **Dysbiosis** の状態を示したとき、腸内から消失した細菌は、マウスの脳、膵臓、腎臓、せき髄、肝臓、脾臓、心臓、白色細胞、胃への **BT** を生じていました([図 2](#))。特に腸-膵臓間の炎症による破壊は著しく([図 3A](#))、腸からの **BT** の入り口は膵臓であることが示唆されました。さらに組織の病理学的分析([図 3](#))およびメタボローム解析 [注5](#)を実施すると、AD の病態が進行するメカニズムは、腸－膵臓－肝臓－脳の連関に影響を及ぼす、すなわち腸内細菌叢の機能動態に依存する3つの代謝経路に深くかかわっていました。

今回見出した代謝経路の **Key** 化合物である L-アルギニンとリモノイドをヒト AD モデルマウスに投与すると、腸内細菌叢は豊かな多様性を維持し、膵臓を含む全身の組織への **BT** は、ほとんど認められず、脳内の神経変性も改善され組織や外観の炎症も示しませんでした([図 2](#), [図 3B](#))。AD を発症していない同週齢の野生マウス([図 2](#), [図 3C](#))と比較しても、健康な状態を維持していたのです。これは、L-アルギニンおよび柚子種子リモノイドがヒト AD モデルマウスにおける病理学的症状の進行や老化を阻害する可能性があることを示し、腸内細菌叢の多様性の維持が宿主の生命の維持に計り知れない影響を与えることを明確にしました。

■ 今後の展開

本研究成果は、腸内常在菌と中枢神経機能との連関には、腸－膵臓－肝臓－脳が連携するメカニズムが重要な役割を担っていることを明らかにしたものです。神経変性疾患の患者では、腸の細菌叢が **Dysbiosis** を示すことが多く報告されています。本発見は、AD のみならずバクテリアルトランスロケーションによって悪化する多くの疾患に対する予防や治療への応用につながると期待されます。

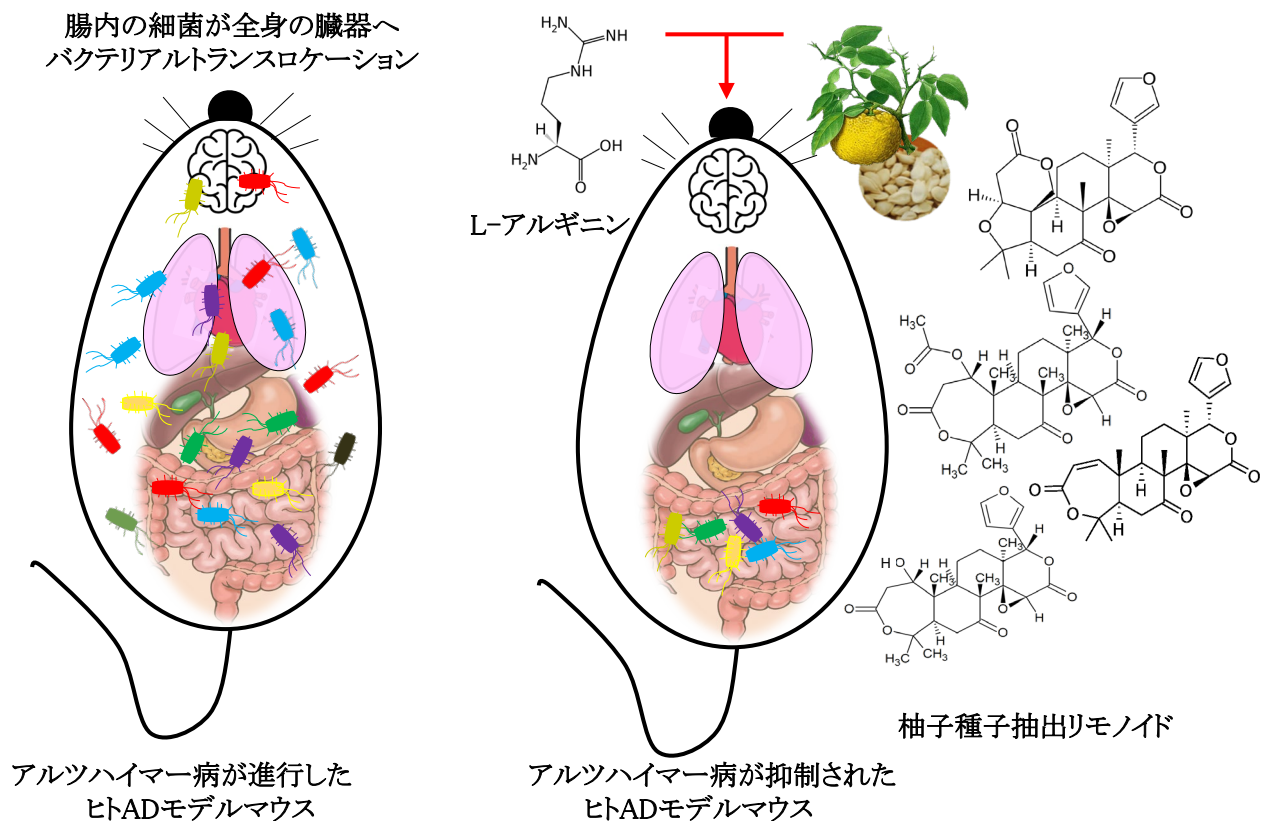


図1 ヒト AD モデルマウスの病気の進行と病態を抑制する仕組みの概念図

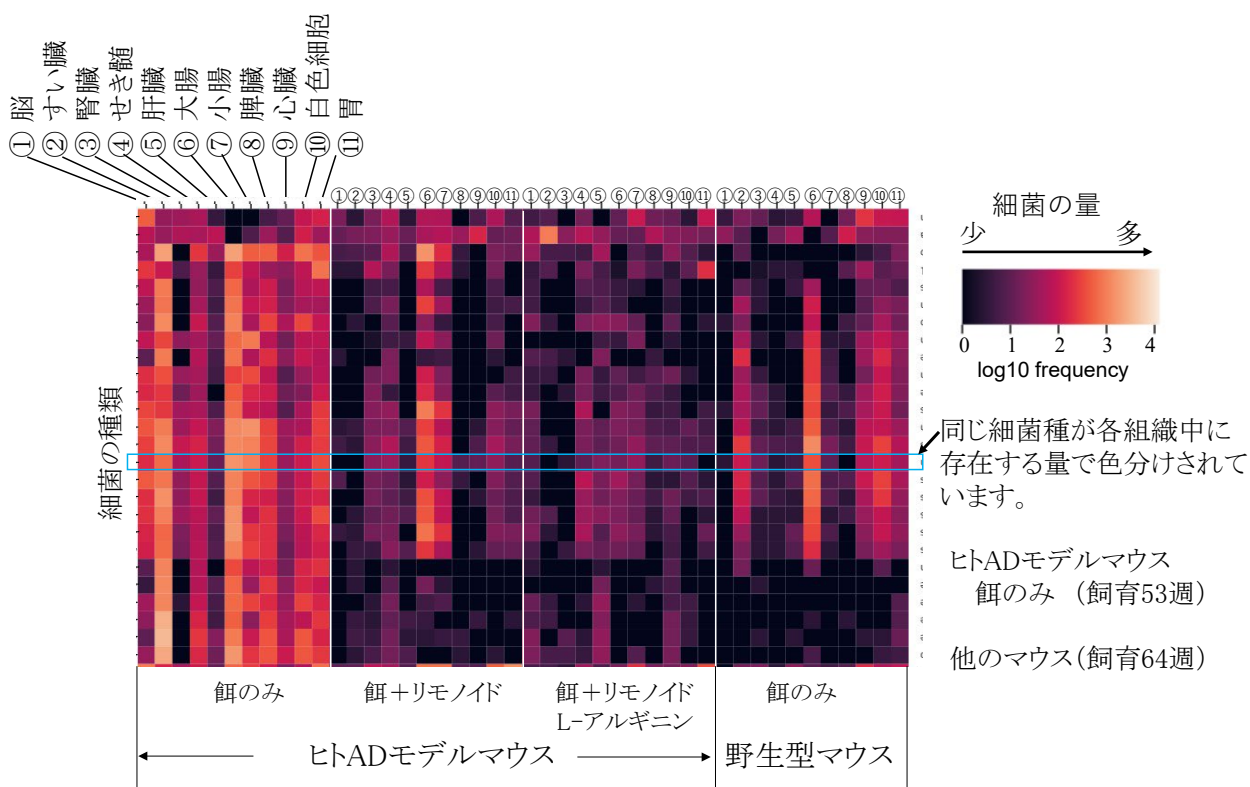


図2 ヒト AD モデルマウスと野生型マウスの生体組織内へ BT した腸内細菌の存在量を示すヒートマップ

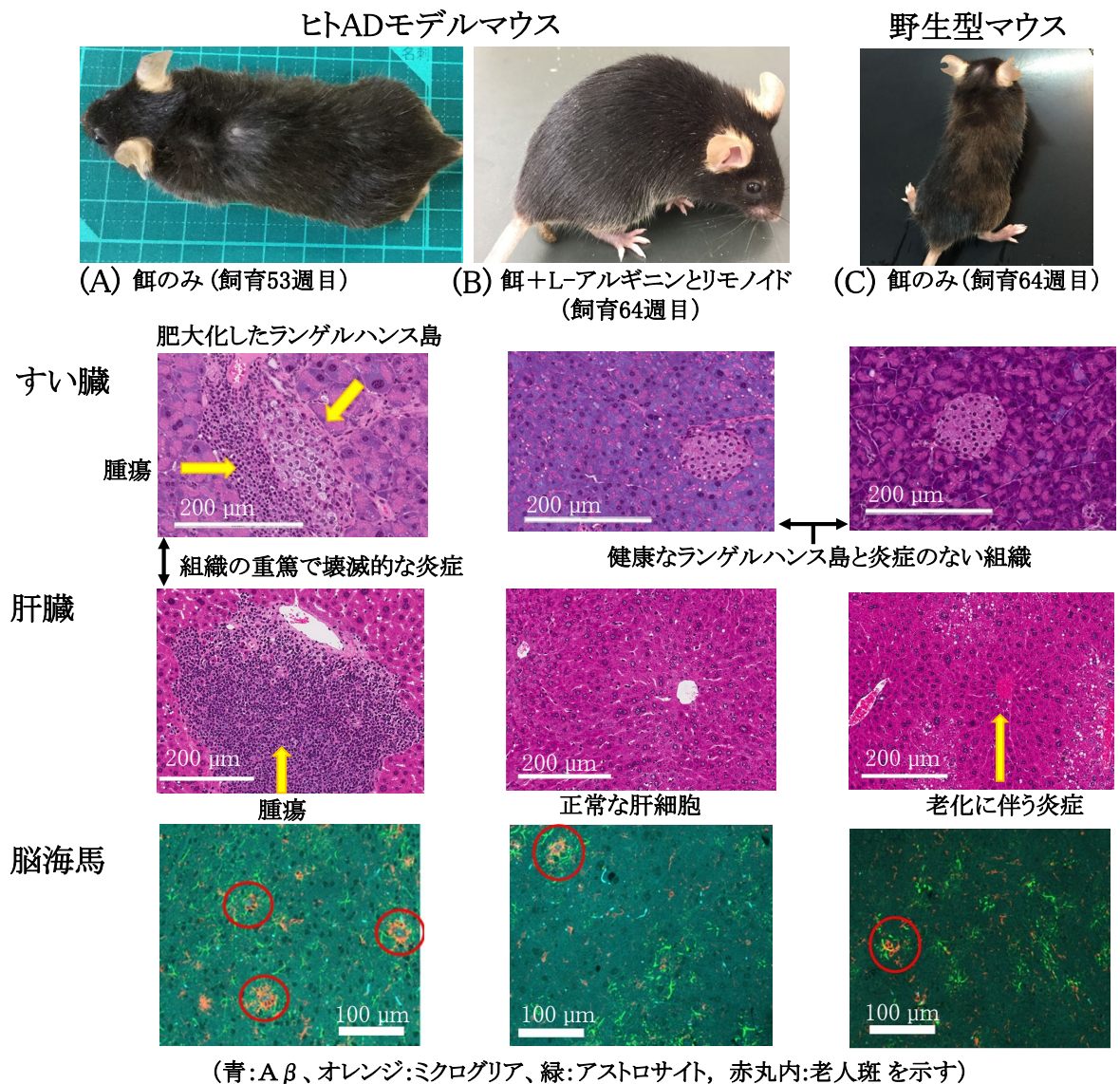


図3 ヒト AD モデルマウスと野生型マウスの飼育 53 週目または 64 週目の外観とすい臓、肝臓、脳海馬組織

- (A) 餌だけで飼育したヒト AD モデルマウスの外観は、毛が抜け落ちツヤもなく、すい臓と肝臓の組織は、壊滅的な炎症を示して機能は破壊され、脳海馬では神経炎症を示した。
- (B) L-アルギニンとリモノイドを投与されたヒト AD モデルマウスは、美しい毛並みと若々しい姿を維持し、すい臓と肝臓の炎症は認められない。脳海馬は、野生型マウスと同程度の老人斑が認められた。
- (C) 餌だけで飼育した野生型マウスは、毛並みが乱れ毛先も白く変化した。肝臓や脳内では、老化に伴う炎症を示した。

■ 用語の説明

注1) Dysbiosis (ディスバイオシス)

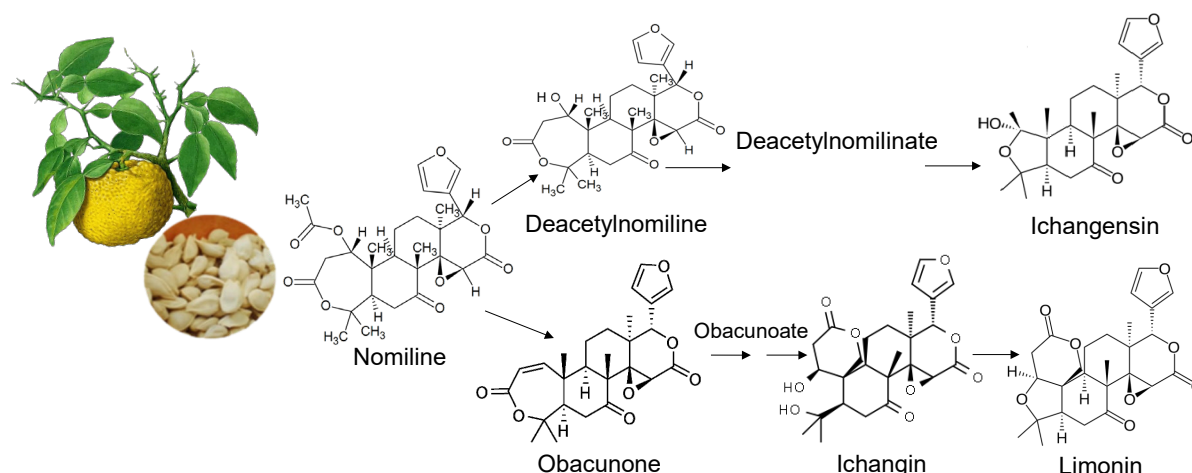
腸内細菌叢の多様性を低下した状態を示す。宿主(しゅくしゅ)の腸内細菌叢を構成する細菌の種類や数の減少など健康な状態とは異なる様子を示すために、微生物叢の恒常性の崩壊として特徴付けられ、炎症性や過敏性腸症候群、メタボリック症候群、喘息、心血管疾患など種々の疾患との関連性が示されている。

注2) バクテリアルトランスロケーション(BT)

Bacterial translocation (BT)は、宿主の生理的な異常によって腸内に生息する細菌が腸管上皮を通過して腸管以外の臓器に移行する現象をいう。

注3) 柚子種子より抽出したリモノイド

柑橘類に特有に含まれるリモノイドは、抗腫瘍、抗酸化、抗炎症作用などの生理活性能を多く示す。わが国で最も古い実生(接ぎ木のない原木)の柚子の種子には、驚異的なリモノイドの産生能力があり、次の代謝が種子の中で進み、本研究では **Nomiline** (ノミリン)、**Deacethylnomiline** (デアセチルノミリン)、**Obacunone** (オバクノン)、**Limonin** (リモニン)の4種類を主成分とした混合物を柚子種子抽出リモノイドとして投与した。



Minamisawa M, Yoshida S, Uzawa A. *Food & Function*, 2014; 5 (2): 330-336. 10.1039/c3fo60440c.

注4) サイトカイン・ケモカイン

サイトカインは、免疫系細胞から分泌されるタンパク質で細胞同士の情報を伝達し、免疫細胞を活性化させたり抑制したりして免疫機能のバランスを保つための重要な役割を担っている。サイトカインは、その作用からインターロイキン、ケモカイン、インターフェロン、造血因子、細胞増殖因子、細胞壊死因子に大別されるが、重複するものも多い。ケモカインは、おもに細胞遊走活性を機能とするサイトカインの一群で、細胞の組織内の移動や局在を制御する。

注5) メタボローム解析

メタボローム (metabolome) とは、代謝物 (metabolite) と全てを意味するギリシャ語の ome を組み合わせた、生体内に含まれる全ての代謝物を意味し、数百種類以上の代謝物の含有量を、質量分析計を用いて一度に丸ごと一斉分析する成分分析技術である。

■ 論文情報

<論文名>

Amelioration of Alzheimer's Disease by Gut-Pancreas-Liver-Brain Interaction in an App Knock-In Mouse Model

(App ノックインマウスモデルにおける腸-膵臓-肝臓-脳の相互作用によるアルツハイマー病の改善)

<著 者>

Mayumi Minamisawa, Yuma Sato, Eitarou Ishiguro, Tetsuyuki Taniai, Taiichi Sakamoto, Gota Kawai, Takashi Saito and Takaomi C. Saido

<掲載雑誌>

Life (公開日 2021 年 12 月 27 日)

Abstract: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/1/34>

PDF Version: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/1/34/pdf>

■ 開発・研究についてのお問い合わせ

南澤 磨優寛(ミナミサワ マユミ)

千葉工業大学 先進工学部 教育センター

大学院先進工学研究科 生命科学専攻

〒275-0023 千葉県習志野市芝園 2-1-1

TEL:047-454-9610 FAX:047-454-9640

E-Mail: minamisawa.mayumi@it-chiba.ac.jp

■ 広報関連についてのお問い合わせ

大橋 慶子(オオハシ ケイコ)

千葉工業大学 入試広報部

〒275-0016 千葉県習志野市津田沼 2-17-1

TEL:047-478-0222 FAX:047-478-3344

E-Mail: ohhashi.keiko@it-chiba.ac.jp