

# シンポジウム 「プラズマローゲンの基礎と臨床」 －アルツハイマー病に対する有効性－

アルツハイマー病が今や、世界の喫緊の重要課題になったことは、アメリカ、日本の状況そして最近の G8 の認知症サミットの共同声明からも明らかです。アメリカの先行研究で、アルツハイマー病患者の血液で脳内プラズマローゲン (PIs : リン脂質の一種) の減少が報告され、PIs がアルツハイマー病の予防・治療で注目を浴びるようになりました。

2003 年よりレオロジ-機能食品研究所が鶏に関する共同研究を開始し、2009 年には PIs の大量抽出・精製法に世界で初めて成功しました。これにより、それまで不可能だった動物・ヒトへの投与を現実化すると共に、アルツハイマー病への有効性を強く示唆する研究成果を生み出しました。

今回のシンポジウムは、これまでの我々の研究成果を公表し、研究ネットワークの拡大とさらなる研究の進展を目指すと共に、現時点での PIs の現実的利用を早期に進行させることを目的としています。また、このシンポジウムがアルツハイマー病対策に向けての大きな一歩となるものと確信します。

## 1. シンポジウム 13:00~16:00

- 主催者挨拶 13:00~13:10
- 来賓挨拶 13:10~13:20
- 基調講演 13:20~13:50 (30分)

### 「PIs 研究開発の経緯：到達点とその価値」

九州大学名誉教授 藤野 武彦

- 研究発表 14:00~16:00 (120分)

### 「PIs の基礎および精製 PIs 経口投与のラットへの影響」

レオロジ-機能食品研究所 所長 馬渡 志郎

### 「PIs の神経系における重要性」

九州大学大学院医学研究院統合生理学分野 准教授 片淵 俊彦

### 「アルツハイマー病患者の血中 PIs 動態に関する研究

### および PIs 含有食品の認知機能改善効果－単盲検試験－」

福岡大学医学部神経内科 教授 坪井 義夫

助教 合馬 慎二

### 「討 論 会」

総合コーディネーター 藤野 武彦

## 2. プレス発表 16:10~16:40

## 3. 懇親会 17:00~18:30 (参加費@1,000円)

日時：平成 26 年 2 月 4 日(火) ※参加は予約制です。裏面の申込用紙にてお申込みください。

開場 12:30~ 1.シンポジウム 13:00~16:00 2.プレス発表 16:10~16:40 3.懇親会 17:00~18:30

場所：九州大学医学部 百年講堂 (中ホール) 福岡市東区馬出 3 丁目 1 番 1 号 TEL092-642-6257

定員：150 名 (先着順) 入場料：(一般) 3,000 円、(研究会会員・賛助会員) 無料

主 催/プラズマローゲン研究会 〒812-0025 福岡市博多区店屋町 6-18-6F TEL092-273-2411

## ■プラズマローゲンに関する我々のこれまでの発見

[Journal of Neuroinflammation 2012, 9:197](#) Masataka Ifuku, Toshihiko Katafuchi, Shiro Mawatari, Mami Noda, Kiyotaka Miake, Masaaki Sugiyama and Takehiko Fujino: Anti-inflammatory/anti-amyloidogenic effects of plasmalogens in lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in adult mice

<<要旨>>**結果** : LPS(250 μg/kg)を7日間腹腔内注射した結果、前頭前野と海馬において Iba-1 陽性ミクログリア細胞とグリア線維性酸性タンパク質陽性のアストロサイトの数が増加し、同時に IL-1βおよび TNF-α mRNA が強く発現した。さらに、LPS 投与群のマウスには、前頭前野と海馬にβアミロイド(Aβ1-16)陽性ニューロンが発現した。ところが LPS を注射した後に Pls(20 mg/kg、腹腔内注射)を同時投与すると、サイトカイン産生を伴うグリア細胞の活性化とβタンパク質の蓄積が著しく減弱した。また、前頭前野と海馬における Pls の含有量が LPS によって減少したが、Pls の同時投与で、その減少は抑制された。**結論** : 上記所見から、Pls には抗神経炎症作用とアミロイド生成予防効果があると考えられ、アルツハイマー病の予防または治療への Pls の応用が示唆される。

[Lipids in Health and Disease 2012, 11:161](#) Shiro Mawatari, Toshihiko Katafuchi, Kiyotaka Miake and Takehiko Fujino: Dietary plasmalogen increases erythrocyte membrane plasmalogen in rats

<<要旨>>**結果** : PlsEtn 餌をズッカー糖尿病肥満(ZDF)ラットに4週間与えたところ、コントロール群と比較して、血漿コレステロールおよび血漿リン脂質が減少した。その他、トリアシルグリセロール、ブドウ糖、肝機能および腎機能、アルブミン等、通常血漿検査の数値、ならびに体重には、違いは見られなかった。PlsEtn 餌投与群では、赤血球 PlsEtn およびホスファチジルエタノールアミン(PE)の相対組成は増加したが、ホスファチジルコリンの相対組成は減少した。PlsEtn 餌を正常ラットに9週間与えた場合にも血漿コレステロールおよび血漿リン脂質が減少し、それにより赤血球細胞膜中の PlsEtn の相対組成が増加した。その他通常血漿検査の数値、ならびに体重には違いは見られなかった。**結論** : 正常ラットおよび ZDF ラットに PlsEtn を経口投与すると赤血球細胞膜中の PlsEtn の相対組成が増加し、それにより血漿コレステロールおよび血漿リン脂質が減少する。正常ラットに PlsEtn 餌を9週間与えた場合でも、その健康状態への悪影響は一見認められない。

[Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2012\(2\),298-303](#) Shinji Oma, Shiro Mawatari, Kazuyuki Saito, Chikako Wakana, Yoshio Tsuboi, Tatsuo Yamada, Takehiko Fujino. : Changes in Phospholipid Composition of Erythrocyte Membrane in Alzheimer's Disease

<<要旨>>**結果** : アルツハイマー病患者の赤血球の血液組成を年齢適合対照群の数値と比較すると、スフィンゴミエリンに対する pl-PE、ホスファチジルエタノールアミン(PE)、およびホスファチジルセリン(PS)の割合が低かった。**結論** : 赤血球中のリン脂質の割合の変化は、酸化ストレスにより誘発された変化を反映している可能性があり、アルツハイマー病患者の末梢血中に強い酸化ストレスが存在していることを示唆している。

[PLoS ONE 2013, 8: e83508. doi:10.1371/journal.pone.0083508](#) Md Shamim Hossain, Masataka Ifuku, Sachiko Take, Jun Kawamura, Kiyotaka Miake, Toshihiko Katafuchi: Plasmalogens rescue neuronal cell death through an activation of AKT and ERK survival signaling

<<要旨>>**結果** : 神経細胞由来の細胞株である Neuro-2A 細胞において培養液中の血清濃度を低下させると、ミトコンドリアを介した内因性経路内のカスパーズ 9、および共通経路のカスパーズ 3 が活性化され、Neuro2A 細胞のアポトーシスが起きた。ところが培養液中に Pls を加えると、これらのカスパーズの活性化が抑制されアポトーシスが有意に減少した。さらに低濃度血清によって AKT および ERK のリン酸化が抑制され、Pls によってその抑制が消失した。また Pls によるアポトーシス抑制作用は、神経細胞の初代培養系でも同様に見られた。**結論** : Pls によるアポトーシス抑制作用は、アポトーシス促進蛋白である Bad および Bim 蛋白を抑制する AKT および ERK の活性化によると考えられる。その分子機構として、AKT/ERK の活性化に関与する種々のチロシンキナーゼや G 蛋白を含む細胞膜上のリピッドラフトにおける Pls の役割が示唆される。

[Analytical Biochemistry 370 \(2007\) 54-59](#) Shiro Mawatari, Yumika Okuma, Takehiko Fujino: Separation of intact plasmalogens and all other phospholipids by a single run of high-performance liquid chromatography

<<要旨>>プラズマローゲンは、グリセロール骨格の sn-1 位にビニルエーテル結合を有することで特徴づけられるグリセリン脂質に特有のサブクラスであり、多くの哺乳類の組織の細胞膜中に高濃度で確認されている。しかし、プラズマローゲンを変質していないリン脂質として分離した例はこれまで報告されていない。本論文では、クロマトグラフィーを1回実行しただけで、変質していないエタノールアミンプラズマローゲン(pl-PEs)とコリンプラズマローゲン(pl-PCs)、および哺乳類の組織中に通常認められるその他リン脂質を分離できる高速液体クロマトグラフィー法について述べている。HPLC 用ジオールカラム、および1%酢酸と0.08%トリエチルアミン含有のヘキサン/イソプロパノール/水系の勾配を利用して分離された物質を得た。HPLC 法によって、ジアシル類似体からプラズマローゲンを変質する事なく分離することが可能となった。ヒドロペルオキシドを用いたヒト赤血球の過酸化の研究にも応用されている通り、HPLC 法によって、pl-PEs は他のジアシル類似体と比較して、2倍近く酸化されやすいことが明らかとなった。

## 「プラズマローゲンの基礎と臨床」シンポジウム・記者発表会参加申込書

貴社名		参加人数	
ふりがな			
申込者 (お名前)			
ご住所			
TEL/FAX			
メールアドレス			
懇親会 参加費@1,000	ご出席 (参加人数 名)・ご欠席 ※どちらか必ず○をお願いいたします。		

お申込みは1月28日必着とさせていただきます。

**プラズマローゲン研究会事務局 FAX 送付先 092-283-6854**