2014 年 2 月 4 日プレスリリース（報道発表資料）

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－

要　旨

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。アルツハイマー病（AD）の患者数は World Alzheimer Report によれば今全世界で 4,400 万人（日本は認知症全体で 463 万人）、2050 年には 1 億 3,500 万人になると予測されています。そして、他の病気と異なり治療薬と呼べる薬物はないのが現状です。

この AD とプラズマローゲン（Pls：脳に存在するリン脂質の一種）との深い関係を明らかにしたのは、Ginsberg（1995）、Guan（1999）らで AD 患者の脳（死後）の Pls が低下していることを発見しました。その後、生存中の AD 患者の血液で Pls が低下していることを Goodenowe（2007）、我が研究グループの福岡大学の Ouma（2012）が報告しました。

一方、レオロジー機能食品研究所 Mawatari ら（2007）は、先行して Pls の簡便で正確な検出法を発明すると共に、鶏から高純度の Pls を大量抽出する事に世界で初めて成功しました。この結果、それまで不可能だった動物・ヒトへの投与が現実化しました。

研究グループの九州大学 Katafuchi ら（2012）がアルツハイマー病モデル動物で以下のことを証明しました。

1）Pls は学習記憶障害を伴う老化促進マウス及び正常マウスで神経新生を促進した。

2）Pls はβアミロイド蛋白の学習記憶障害と神経炎症を抑制した。

3）Pls は LPS（炎症物質）による神経炎症とβアミロイド沈着を抑制した。

4）Pls の神経細胞死と学習記憶改善のメカニズムを明らかにした。

今回研究グループの合馬らは軽症、中等症 AD 患者 40 名を実薬群とプラセボ(偽薬)群とに分け、

6 ヶ月間観察した結果

1）実薬低用量群で統計的に有意に認知機能が改善した。

2）実薬群で血中 Pls が有意に上昇した。

以上の結果は、プラズマローゲンがアルツハイマー病の治療と予防に有効である事を強く示唆します。

Pls 研究開発の経緯：到達点とその価値

プラズマローゲン研究会　世話人代表

九州大学名誉教授　藤野　武彦

＜研究の経緯＞

1．アメリカの先行研究

1）アルツハイマー病で脳のプラズマローゲンが低下する（1995 年,1999 年）

2）アルツハイマー病の血清プラズマローゲンが低下（2007 年）

２．我々の先行研究

１）プラズマローゲンの検出法の高度化に成功（2007 年）

２）高純度プラズマローゲンの抽出・製造法を発見した（2009 年）

３）赤血球プラズマローゲンがアルツハイマー病で減少する（2012 年）

４）プラズマローゲンを投与するとアルツハイマー病動物モデルの学習・記憶機能が改善する。

（１）ラット経口投与で血中 Pls 増加（2012 年）

（２）炎症モデルでの実験（2012 年）

（３）培養細胞での実験（2013 年）

＜我々の研究開発の成果：到達点とその価値＞

１．プラズマローゲンがアルツハイマー病に有効である事を世界で初めて明らかにした。

１）アルツハイマー病動物モデルでプラズマローゲンが治療と予防に有効である事を明らかにした(論文 2012 年)

２）ヒトアルツハイマー病で予備臨床試験を行った結果、プラズマローゲン摂取により有意に認知レベルが改善した（2013 年 12 月に結果が判明し論文投稿準備中）

２．プラズマローゲンの抽出・製造・実用化に世界で初めて成功した。

１）鶏などから抽出・製造する方法を発見し、実用化した(2006 年)

２）精製プラズマローゲンの安全性を確認した(2012 年)

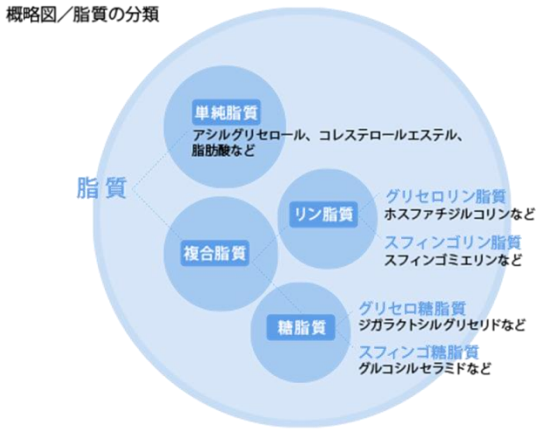
３．プラズマローゲンの血中濃度を簡便に測定する方法を世界で初めて開発し、アルツハイマー病診断の一助となった（2012 年）

研究発表１

「Pls の基礎および精製 Pls 経口投与のラットへの影響」

レオロジー機能食品研究所　所長　馬渡　志郎

１．脂質の分類

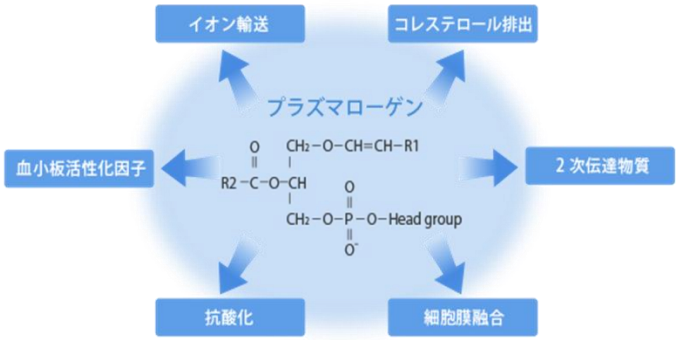


脂質は単純脂質と複合脂質に大別され，複合脂質はさらにリン脂質と糖脂質に分類される．リン脂質と糖脂質はともにグリセロールを構造骨格とするものとスフィンゴイド塩基を構造骨格とするものに分類される

脂質は単純脂質と複合脂質に大別され、複合脂質はさらにリン脂質と糖脂質に分類される。

リン脂質と糖脂質はともにグリセロールを構造骨格とするものとスフィンゴイド塩基を構造骨格とするものに分類される。

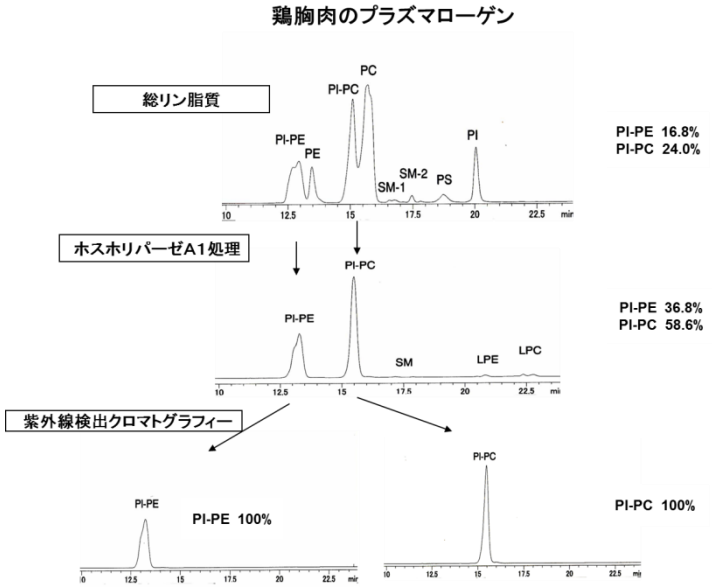
２．脳組織におけるプラズマローゲンの役割



(Farooqui AA and Horrocks LA 2001)

プラズマローゲンのいろんな機能の中で、抗酸化機能が一番有名で、細胞内におけるいろんな酸化ストレスに対して、最初に身をもって酸化に抗する役割を示す。そのほか重要な役割を担っている。

３．鶏胸肉からプラズマローゲンを抽出する方法を発見した。



４．ラットにプラズマローゲン食(0.1%含有)を４週間投与したら血中プラズマローゲンが統計的に有意に増加した。

プラズマローゲン食　４週間のZDFラット赤血球膜リン脂質への影響

	Control diet		0.10% pl diet		t-test
	Mean	SD	Mean	SD	
pl-PE	14.58	0.76	15.65	0.75	p<0.006
PE	7.94	0.54	8.82	0.58	p<0.002
pl-PC	0.39	0.08	0.43	0.07	
PC	62.69	2.76	59.74	1.53	p<0.001
SM	9.27	0.63	9.66	0.52	
PS	4.21	1.04	4.66	0.47	
PI	0.91	0.21	1.04	0.15	

・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

<<要旨和訳>>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ロ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。

・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

<<要旨和訳>>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、通常の血漿検査の数値、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。その他通常の血漿検査の数値、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。

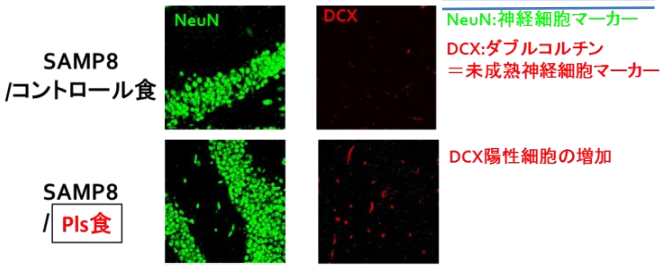
研究発表２

「Plsの神経系における重要性」

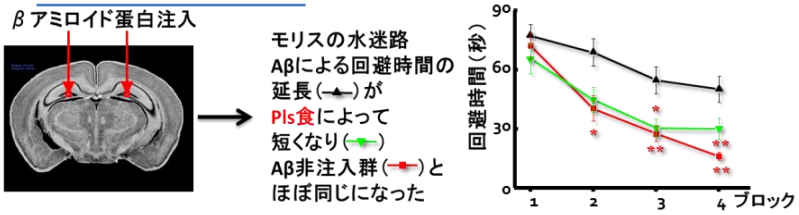
九州大学大学院医学研究院統合生理学分野　准教授　片渕　俊彦

1．アルツハイマー病モデルを用いた実験（1）

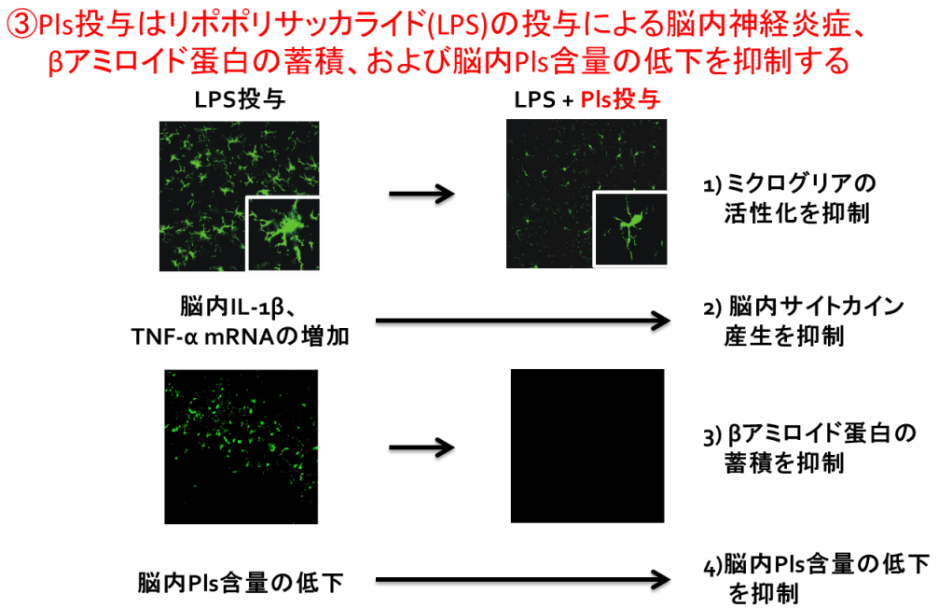
①Pls含有食は老化促進マウス(SAMP8)の海馬における神経新生を増強する



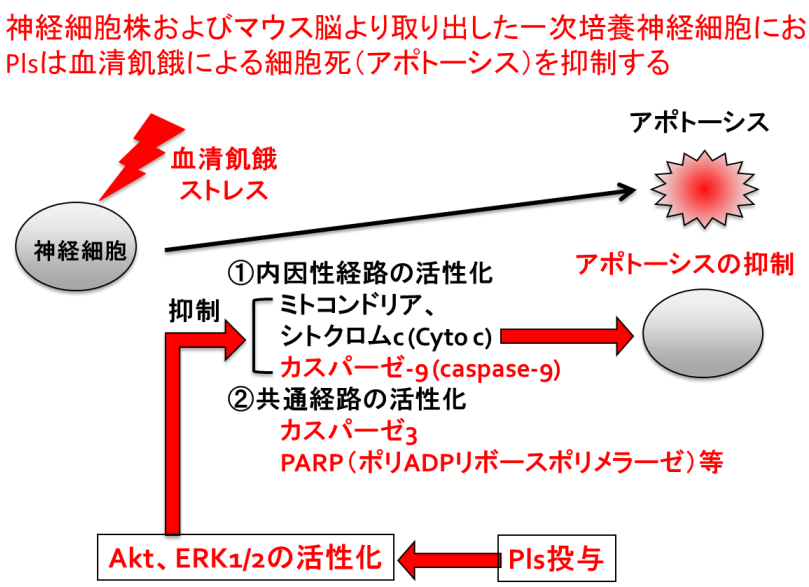
②Pls含有食はラット両側海馬にβアミロイド蛋白(Aβ)を注入しておこる空間認知学習障害を抑制する



２．アルツハイマー病モデルを用いた実験（2）



３．培養神経細胞を用いた実験



・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

<<要旨和訳>>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 Aβ 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。

・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

<<要旨和訳>>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キャスペース 9、および共通経路のカスペース 3 が活性化され、Neuro2A 細胞のアポトーシスがおこった。ところが培養液中に Pls を加えると、これらのカスペース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。

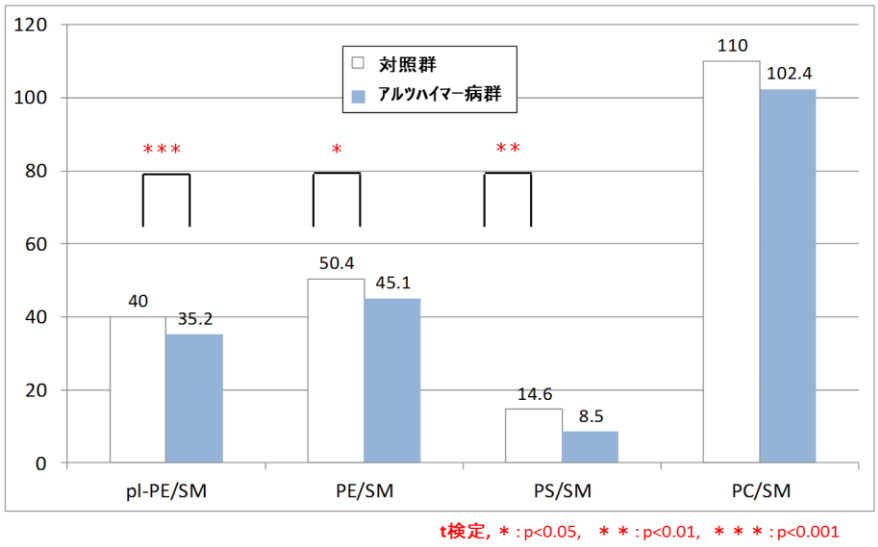
研究発表３

「アルツハイマー病患者の血中 Pls 動態に関する研究 および Pls 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　助教　合馬　慎二

１．アルツハイマー病患者では血液中のプラズマローゲンが減少した。

スフィンゴミエリンとグリセロン脂質の比

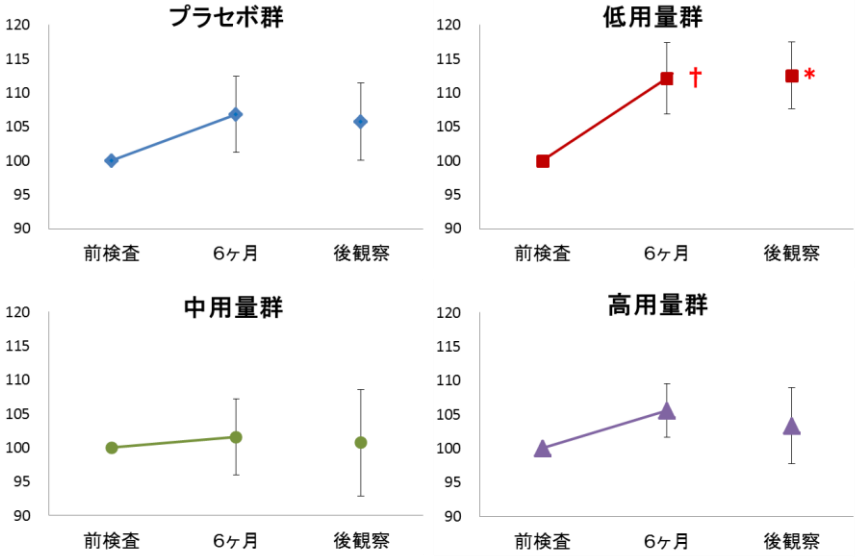


＊pl-PE　：プラズマローゲン（エタノールアミン型）

２．60 歳以上の軽度もしくは中等度のアルツハイマー病患者 40 例を対象に鶏の胸肉より抽出された Pls 含有食品（ドリンク）を用い、6 ヶ月間の服用及び服用後の後観察を行った。

プラズマローゲンを 6 ヶ月間服用者で、統計的に有意に認知機能が改善した。プラセボ（偽薬）服用者は改善しなかった。 今回初めて世界に公開、医学ジャーナルに投稿準備中。

ＭＭＳＥ初回との比較



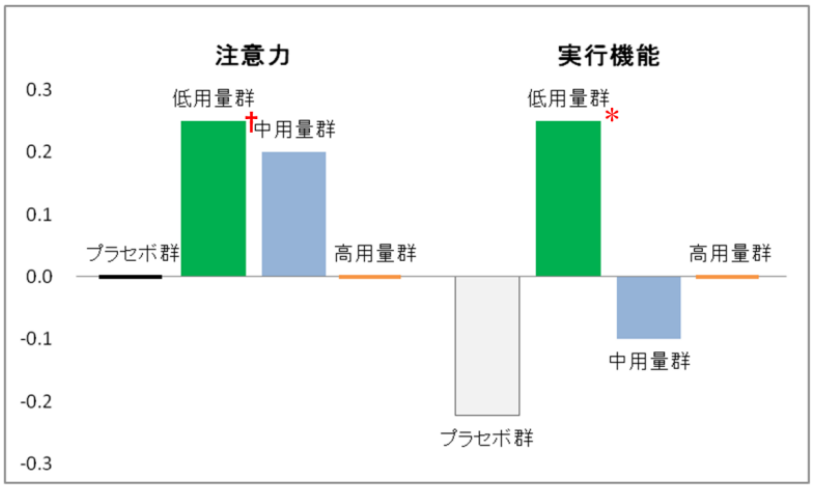
t検定, †: 0.05<p<0.10, ＊: p<0.05, ＊＊: p<0.01

＊ プラセボ：偽薬の意味。プラズマローゲンを含む実薬と形も味も全く変わらず区別がつかない。

＊　MMSE： 世界共通の認知機能テスト

３．MMSEとは別の認知機能評価で、プラズマローゲン服用者で統計的に有意に注意力、実行機能が改善した。

介護者客観的評価　―注意力、実行機能の比較－



Wilcoxon検定, †: 0.05＜p＜0.10, ＊: p＜0.05

・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

<<要旨和訳>>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。