

養蚕技術を活用して得られたカイコ冬虫夏草から、
 認知機能を改善する新規物質「ナトリード」を発見
 株式会社バイオコクーン研究所と岩手大学、他との共同研究による成果

I. はじめに

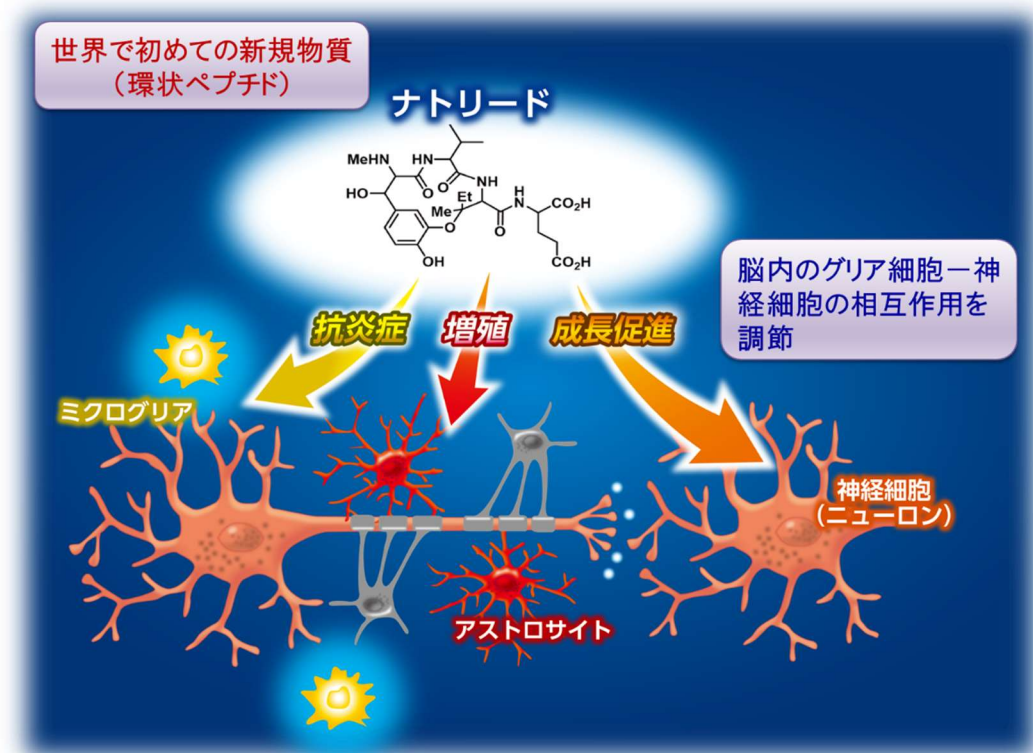
岩手大学発ベンチャーの(株)バイオコクーン研究所は岩手大学・大阪市立大学・九州大学・岩手医科大学との共同研究により、アルツハイマー病を含む認知症および老化を改善するための世界初の新規物質(ナトリードと命名)をカイコ冬虫夏草(ハナサナギタケ)から発見しました。

II. 研究概要

グリア細胞(約60%のアストロサイトと約10%のミクログリアなど)は神経細胞(1,000億)の約10倍存在する。

- ① アストロサイトの増殖(星状膠細胞)
- ② ミクログリアの抗炎症
- ③ 神経細胞の成長
- ④ 記憶の改善(老化促進マウス)
- ⑤ 毛髪 of 改善(老化促進マウス)

} グリア細胞－神経細胞の相互作用に着目



Ⅲ. 研究の目的

- ① 2018年の世界の認知症患者は5千万人で2050年までに1億5420万人まで増加すると推定されています。
- ② 2019年のアルツハイマー病型認知症薬の開発で、「132」の化学候補物質が研究されていますが、いずれも成功に至っておりません。
- ③ (株)バイオコクーン研究所のこれまでの研究で、養蚕技術で育成したカイコハナサナギタケの冬虫夏草抽出液には海馬修復機能があり、ヒト試験(パイロット)も行っています。
- ④ 21世紀はグリア細胞－神経細胞の相互作用の研究に注目すべきで(R. Douglas Fields, 2006)、グリア細胞および神経細胞の個々を標的にするのではなく、本研究もイノベーション的アプローチで進めながら、新しい技術と戦略的な標的を目指すことにしました。
- ⑤ 本研究は、カイコ冬虫夏草(ハナサナギタケ)の熱水抽出物から①ブレイクスルーする候補物質を決定し、②それがグリア細胞－神経細胞の相互作用を調節する機能があり、③マウスの経口投与実験で、脳機能と毛髪の老化を改善しました。④その結果、新規環状ペプチドは(ナトリード)、中枢神経系の疾患の新しい治療薬になる可能性を提案しています。

IV. 結果(その1)

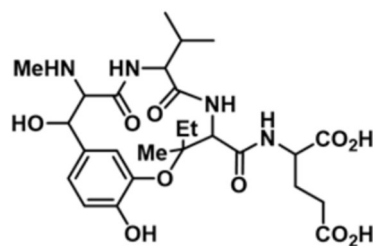
A. 天然のハナサナギタケ



養蚕技術で育成したカイコ
ハナサナギタケ冬虫夏草



B. ナトリード



ナトリード Naturido とは、エスペラント語で 'Naturo' は「自然」の意味で、'id' は「子供達・子孫」の意味の接尾辞による合成語

C.

ナトリウム濃度 (μM)	アストロサイト増殖率 (% BrdU)	Significance
0	~100	
0.1	~120	
1	~90	
5	~90	
10	~160	
25	~280	***
50	~480	***

アストロサイト増殖率 (% BrdU)

ナトリウム濃度 (μM)

ナトリド 25 μ M 処理

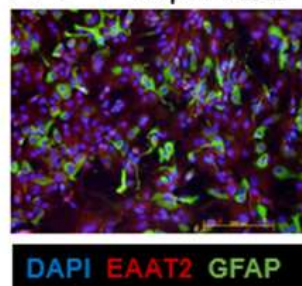
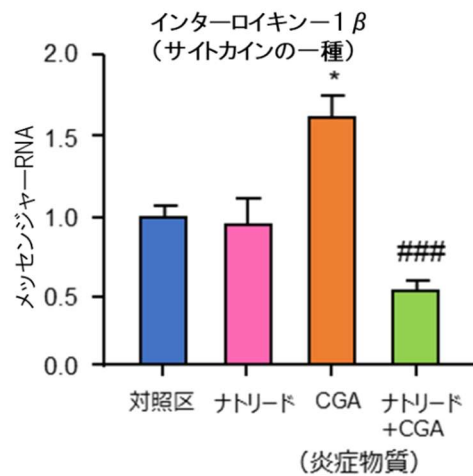
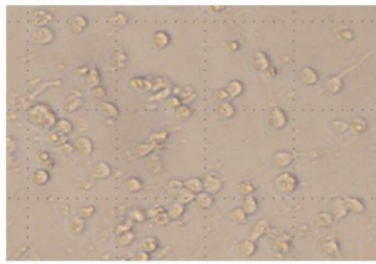


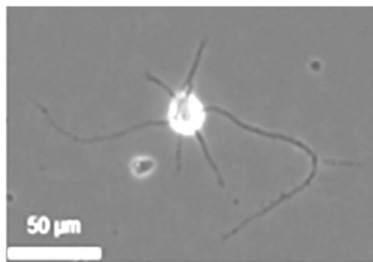
図 1. ナトリドの化学構造とグリア細胞(アストロサイト)での増殖効果

V. 結果(その2)

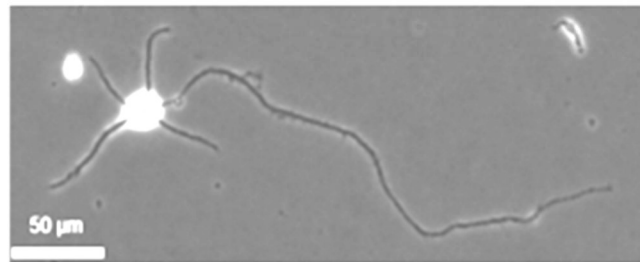
A. ミクログリアでの抗炎症作用



B. 神経細胞での成長促進



無処理



0.1 μ M ナトリド処理

図 2. ナトリドによるミクログリア(A)および神経細胞(B)への効果

VI. 結果(その3)

A. 空間記憶実験 (モリス水迷路実験)

老化促進マウス(ーナトリド)

老化促進マウス(+ナトリド 25 μ g/kg/日)



B. 毛髪評価実験

正常老化マウス

老化促進マウス

老化促進マウス+
ナトリド(2.5 μ g/kg/日)

老化促進マウス+
ナトリド(25 μ g/kg/日)

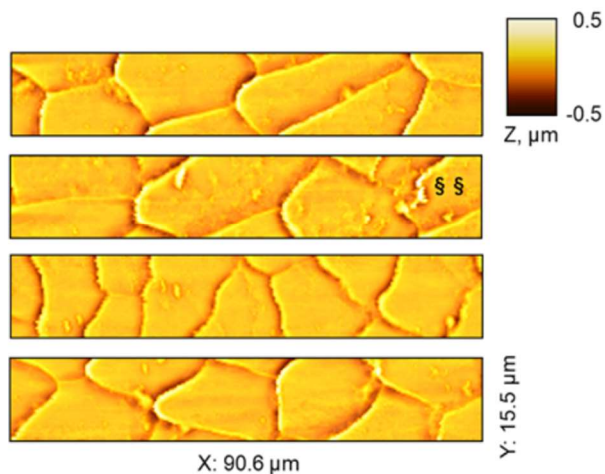
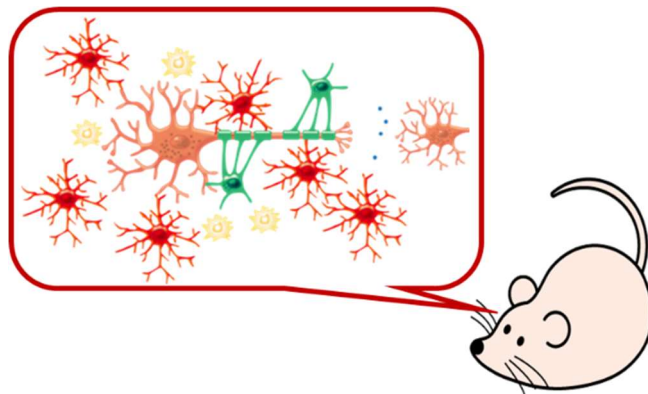


図 3. ナトリドによる老化促進マウスの空間記憶(A)と毛髪(B)の改善

VII. 研究のまとめ

- ① 21世紀はグリア細胞－神経細胞の相互作用が重要で、アルツハイマー病を含んだ中枢神経系疾患には、アストロサイトとミクログリアが多面的に関与しますが、これらをカバーする薬品はまだ存在しないといわれています。
- ② そこで、21世紀では神経細胞およびグリア細胞の個々の細胞を標的にするのではなく、グリア細胞－神経細胞の相互作用を包括的にとらえた新しい研究方法が必要になります。本研究の結論として、ナトリドは疑いなくアルツハイマー病も含んだ神経疾患の治療のための新しい戦略になると提案します。



<論文情報>

- ☐ 掲載誌 国際学術誌『PLOS ONE(神経科学)』
- ☐ 掲載日時 2021年1月27日(水)午後2時(米国ET)
2021年1月28日(木)午前4時(日本時間)
- ☐ 掲載先 URL <https://journals.plos.org/plosone/>
- ☐ 論文表題

A novel cyclic peptide (Naturido) modulates glia-neuron interactions in vitro and reverses ageing-related deficits in senescence-accelerated mice

「新規の環状ペプチド(ナトリド)が、培養したグリア細胞と神経細胞の相互作用を調節し、老化促進マウスモデルの加齢障害を改善します」

☐ 発表者

(株)バイオコクーン 研究所	鈴木 幸一(責任著者、代表取締役フェロー、岩手大学名誉教授)
	石黒 慎一(同等著者、研究部長)
	苅間澤 真弓(主任研究員)
	江幡 真規子(主任研究員)
	シラパング・ピヤマース(主任研究員)
	石黒 裕美(主任研究員)
	江幡 順良(研究専門部長)
大阪市立大学 大学院理学研究科	品田 哲郎(同等著者、教授)
	西村 栄治(研究員)(現株式会社三洋化学研究所)
	保野 陽子(助教)(現九州大学)
九州大学 大学院歯学研究科	武 洲(同等著者、准教授)
	倪 軍軍(元助教)
	姜 慕舟(博士課程4年生)
岩手大学:	内館 道正(理工学部 准教授)
	御領 政信(名誉教授)
岩手医科大学 大学院歯学研究科	原田 英光(教授)
	大津 圭史(准教授)

#本研究への問い合わせは、責任著者 鈴木幸一 koichi@iwate-u.ac.jp; koichi@bcc-lab.jpへ.

以 上

【用語解説】

ナトリード(Naturido):

Naturidoは、エスペラント語で“Natur”は自然、“id”は子供・子孫を意味する接尾辞の合成語として佐藤竜一(作家、宮沢賢治研究家)が提案した言葉。

(株)バイオコクーン研究所 鈴木フェローが、当該環状化合物の可能性に相応しいとして化合物名称に命名した。

※ナトリードは(株)バイオコクーン研究所の登録商標です(登録番号 5706136)

カイコ冬虫夏草:

カイコの幼虫やサナギを培地として、野外から採取した冬虫夏草菌(ハナサナギタケ)を育てて収穫したもので、英語では plant worm という。

グリア細胞:

神経細胞の約10倍存在し、21世紀になって神経細胞の保護から抗炎症作用や栄養因子の供給などの機能が明らかになり、「第2の脳」とも呼ばれている。

アストロサイト:

グリア細胞の一種で、その中でも最も数の多い細胞(約60%)である。日本語では星状膠細胞ともいわれる。その役割は多様で神経細胞の保護、神経伝達物質の取り込み、シナプスのサポートなどがある。

ミクログリア:

グリア細胞の一種で、約10%存在している。脳内の免疫細胞といわれ、アミロイド β を貪食する機能を持つ。

老化促進モデルマウス:

京都大学で確立された実験用マウスで、使用したSAMP8系統は学習・記憶の障害、免疫機能不全の特徴を示すことから、アルツハイマー病型認知症の研究でも世界中で使用されている。

なお、本研究では比較のために正常な老化コントロールとして、SAMR1系統マウスを使用した。