

Study on the elucidation of neuroprotective mechanism of natural food compounds in nerve cells

史, 彩月

<https://hdl.handle.net/2324/7396302>

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (農学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名	Shi Caiyue (史 彩月)			
論 文 名	Study on the elucidation of neuroprotective mechanism of natural food compounds in nerve cells (神経細胞における天然食品成分の神経保護作用機構の解明に関する研究)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	松井 利郎
	副 査	九州大学	准教授	田中 充
	副 査	九州大学	准教授	宮崎 義之

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、アルツハイマー型認知症（AD）の改善が期待される食品成分の作用機作の解明を目的として、神経細胞を用いて作用機構の解明を図ったものである。なお本研究では、対象食品成分として血液-脳関門を越えて脳実質へと移行するアディポネクチン受容体（AdipoR1）アゴニストジペプチド Tyr-Pro ならびにヒスチジン誘導体であるエルゴチオネイン（2-mercaptohistidine trimethylbetaine）を用いて神経細胞に対する作用を検討している。

まず、Tyr-Pro についてマウス脳神経細胞（分化 NE-4C）を用いてアセチルコリン（ACh）系に対する作用を検討している。高速液体クロマトグラフ-飛行時間型質量分析法により細胞内 ACh 量を測定したところ、Tyr-Pro は ACh 量を増大させたのに対して、逆配列である Pro-Tyr はその作用は認められないことを明らかにしている。そこで、ACh 産生に関わる酵素（ACh 合成酵素、ChAT）および ACh 分解に関わる酵素（ACh エステラーゼ、AChE）の発現量を評価したところ、Tyr-Pro は AChE には影響せず、ChAT 発現を誘導して ACh 量を増加させていることを突き止めている。さらに、Tyr-Pro による ACh 量および ChAT 発現量の増大は AdipoR1 をノックダウンすることによって有意に抑制され、さらに細胞外シグナル調節キナーゼ（ERKs）および AMP 活性化プロテインキナーゼ（AMPK）活性の増大がキャンセルされたことから、脳移行ジペプチド Tyr-Pro は AdipoR1 を介して ERKs/AMPK/ChAT 経路を活性化していることを突き止めるに至っている。

次いで、エルゴチオネインの神経保護作用について NE-4C 細胞を用いて検討を加えている。その結果、エルゴチオネインは cAMP 応答配列結合タンパク質のリン酸化を介して脳由来神経栄養因子の産生を促進させることを明らかにしている。さらに、この作用はエルゴチオネインが有機カチオントランスポーターによって細胞内に取り込まれたのち、小胞体でのイノシトール 1,4,5-トリリン酸受容体刺激によって細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させた結果であると結論付けている。また、エルゴチオネイン類似体を用いた構造-活性相関解析によって、エルゴチオネインの作用発現にはトリメチルアンモニウム構造が重要であると推察するに至っている。

以上要するに、本研究はジペプチド Tyr-Pro およびヒスチジン誘導体エルゴチオネインが AD 発症を改善可能な食品成分であることを明らかにし、その作用機構を脳神経細胞を用いて解明したものである。本研究で得られた知見は、他の脳移行性食品成分についても AD 予防効果を発揮できる可能性を示唆していることから、食品分析学ならびに食品機能学分野の発展に寄与する価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有するものと認める。