

第5回

カルノシン・アンセリン研究会

講演要旨

講演者:

1. 川原 正博 先生(九州保健福祉大学)

「脳血管性認知症およびプリオン病予防・治療薬シーズとしてのカルノシン」

2. 清水 誠 先生(東京大学大学院)

「カルノシンと腸管機能」

平成 23 年 5 月 14 日(土) 18:00~20:30

お茶の水女子大学 共通講義棟 1 号館 302 室

脳血管性認知症およびプリオン病予防・治療薬シーズとしてのカルノシン

○ 川原 正博、小山 裕也、定金 豊 (九州保健福祉大学薬学部分析学講座)

現在、日本は75歳以上人口が総人口の1割を越えるという、超高齢化社会に突入している。その結果、老年性認知症患者数は年々増加してきており、平成25年には300万人を越えると試算されている。老年性認知症の約3分の1を占める脳血管性認知症は、脳梗塞、脳虚血後の神経細胞死が原因であり、脳梗塞の発作3年以内に約3分の1の患者が発症する。従って、発作後の予防・治療が重要である。脳虚血後の神経細胞死にはグルタミン酸が重要な役割を果たすことが報告されているが、近年、亜鉛が虚血時に過剰放出され、グルタミン酸による神経細胞死を増強することが明らかになってきた。さらに、亜鉛キレーターとの投与によって、脳梗塞の増悪が抑制されることも報告されている。

そこで、演者らは神経細胞を亜鉛から保護する物質が脳血管性認知症の予防・治療薬に成るのではないかと考え、亜鉛に対する感受性が高いGT1-7細胞(不死化視床下部神経細胞)を用いるスクリーニング系を開発した。数百種類の宮崎県産魚介類の探索の結果、ウナギ魚肉中に活性成分を見だし、HPLC、LC-MSにより単離・構造解析を行った結果、神経細胞保護活性成分はカルノシンであることが判明した。この結果を基に、カルノシンの脳血管性認知症予防・治療薬としての特許を出願している(特開2007-314467)。現在、RT-PCRによる遺伝子発現や細胞内 Ca^{2+} イメージングなどを用いてその作用メカニズムを検討しているが、カルノシンは、亜鉛が細胞内に入ることによって誘導されるZnT-1(亜鉛トランスポーター1)の誘導を阻害しないことなどから、亜鉛に対するキレート作用や抗酸化作用の関与は少ないことが考えられる。また、演者らはHypercarbカラムを用いるカルノシン類の一斉分析法を開発し、様々な魚介類中のカルノシン含量や脳内カルノシン含量の発達変化の解析も行っている。

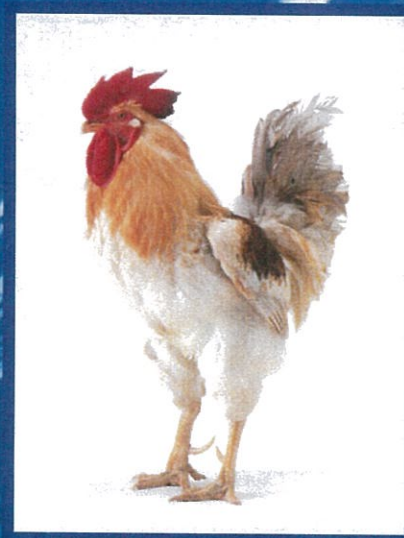
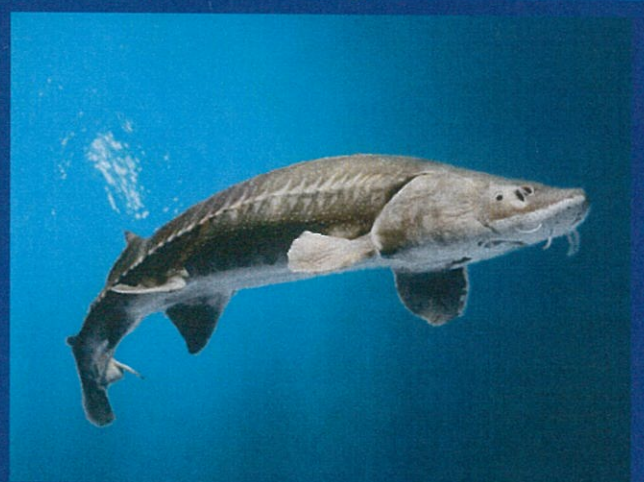
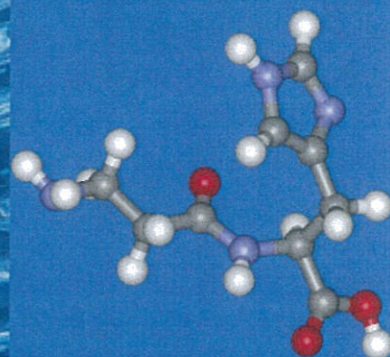
さらに、演者らは、カルノシンがanti-crosslink作用を持つことに着目して、プリオン病との関連について検討した。プリオン病は、ヒトではクロイツフェルト・ヤコブ病、動物では牛海綿状脳症(BSE)などの伝染性アミロイドーシスであり、プリオン蛋白のコンフォメーション変化が発症に重要な役割を果たすと考えられている。演者らは、プリオン蛋白の断片ペプチド(PrP106-126)が37°C数日間のincubation(aging)によって、 β シート構造を取り、神経毒性が増強されることを見いだしている。そこで、PrP106-126のaging過程において、カルノシンを添加したところ、 β シート構造形成およびラット初代培養海馬神経細胞に対する神経毒性のいずれもが抑制されることを見いだした。現在、このメカニズム解明を検討中であり、カルノシンがBSE予防のための牛飼料添加物として活用できるのではないかと考えている。

参考文献

- 1) Kawahara M., Koyama H., Nagata T., Sadakane Y.: Zinc, copper, and carnosine attenuate neurotoxicity of prion fragment PrP106-126, *Metallomics*, in press (2011).
- 2) Kawahara M., Konoha K., Nagata T., Sadakane Y.: Protective substances against zinc-induced neuronal death after ischemia: carnosine a target for drug of vascular type of dementia, *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 2: 145-149 (2007).
- 3) Kawahara M., Konoha K., Sadakane Y.: Neurotoxicity of zinc: the involvement of calcium homeostasis and carnosine, *Biomed. Res. Trace Elements*, 18:26-34 (2007).

天然のアンチ・エイジング物質

カルノシン



九州保健福祉大学薬学部
カルノシン研究グループ

カルノシンとは？

カルノシン (carnosine : β -alanyl histidine) は、アミノ酸が2個つながったジペプチドと呼ばれる構造を持っています。

カルノシンは、マグロなどの回遊魚やウナギ、鶏などの筋肉内に多く含まれていますが、その役割はずっと謎のままでした。

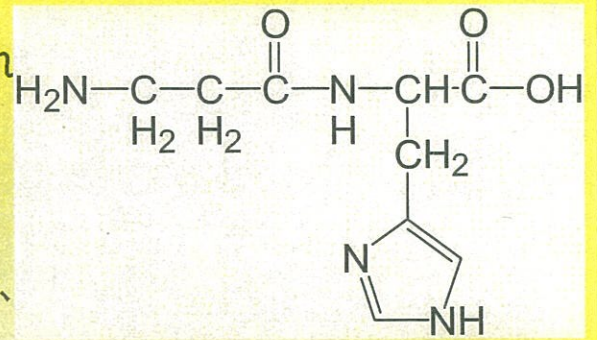
最近、カルノシンが我々の脳にも含まれており、抗酸化作用、抗老化作用（アンチ・エイジング）などさまざまな役割を持っていることが明らかになってきています。

カルノシンと老年性認知症

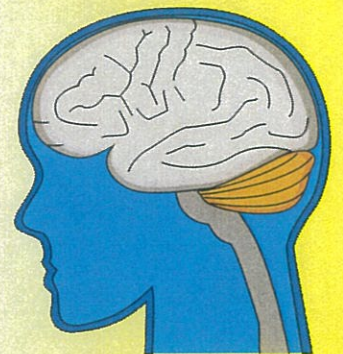
日本は現在、75歳以上人口が総人口の1割を越えるという、これまでに例が無い超高齢化社会に突入してきています。

その結果、老年性認知症患者は年々増加し、2020年には300万人を越えると推計されています。

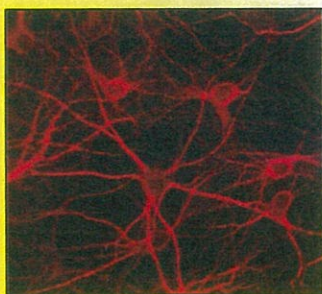
老年性認知症の約半数を占める脳血管性認知症（脳卒中、脳梗塞の後に生じる認知症）は、卒中時に放出されてきた亜鉛が神経細胞を殺すことにより起こります。我々は、カルノシンが亜鉛から神経細胞を保護することを発見し、脳血管性認知症の予防・治療薬としての特許を出願しました（特開2007-314467「脳血管性認知症の予防または治療用飲食物、その包装または容器ならびに脳血管性認知症の予防または治療薬」）。



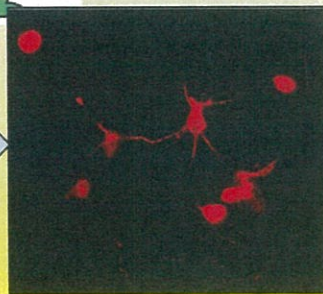
DEMENTIA



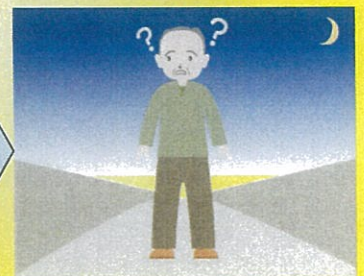
脳を保護する
カルノシン



神経細胞死



認知症



脳の中でカルノシンがどんな役割を果たしているのか？は未だに明らかではありませんが、老化とともに体の中のカルノシンは減ってきます。カルノシンは、天然のニューロ・プロテクター（神経保護物質）かもしれません。

カルノシンとプリオン病

牛海綿状脳症(BSE)、人のクロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病では、脳の中に元々存在しているプリオン蛋白のかたち（高次構造）が変わって毒性を持つようになります。我々は、カルノシンがプリオン蛋白のかたちの変化と神経毒性を押さえることを発見しました（Kawahara、Metalomics(2011)）。カルノシンを与えられた牛肉はBSEから安全になるかもしれません。

BSE



カルノシンと鎮痛

ガンなどの痛みを抑える鎮痛薬は、場合によっては麻薬を使用して身体への負担が大きくなってしまいます。我々は、カルノシンに疼痛を緩和する効果があることを見だし、特許を申請しています（特願2007-247367「疼痛緩和剤および疼痛緩和補助食品」）。

PAIN



カルノシンと不眠症

現代では、ストレスなどによる不眠症が増加してきています。我々は、カルノシンが自然な眠りを得るための健康食品となり得ることを見だし、特許を申請しています（特願2007-228161「睡眠補助剤および睡眠補助食品」）。

SLEEP

さらに我々は、母乳中にカルノシンが存在していることも発見しました。赤ちゃんのすこやかな眠りにも役立つかもしれません。

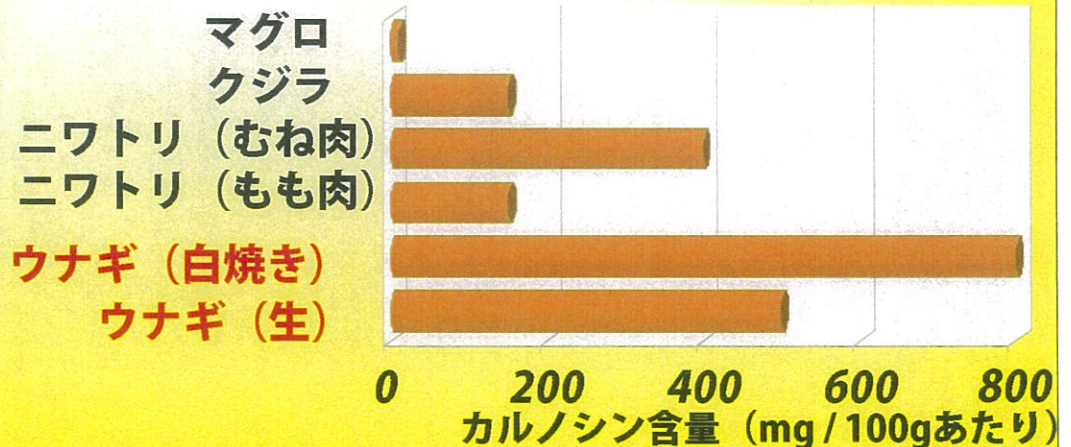


その他にも、カルノシンには、抗酸化作用、抗クロスリンク作用など様々な作用があることが報告されています。

カルノシンは何に多い？

我々はHPLC（高速液体クロマトグラフィー）を用いてカルノシンの濃度を測定するシステムを開発し、これを用いて、さまざまな魚や肉の中のカルノシン濃度の定量を行いました。

ウナギや鶏肉
に多い
カルノシン



その結果、カルノシンは鶏肉やウナギに多いこと、水に溶けやすく、熱にも安定なことが判明しました。このような性質は、健康食品には最適です。

カルノシンで豊かな老後を！



参考文献

- 1) Kawahara M *et al.*: Protective substances against zinc-induced neuronal death after ischemia: Carnosine as a target for drug of vascular type of dementia. *Frontiers in CNS Drug Discovery*, 1: 21-30 (2010).
- 2) Kawahara M *et al.*: Zinc, copper, and carnosine attenuate neurotoxicity of prion fragment PrP106-126. *Metallomics*, 10.1039/C1MT00015B (2011)
- 3) Kamei J, Ohsawa M, Miyata S, Tanaka S: Preventive effect of L-carnosine on changes in the thermal nociceptive threshold in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 600: 83-6 (2008).
- 4) Kawahara M., Konoha K., Sadakane Y.: Neurotoxicity of zinc: the involvement of calcium homeostasis and carnosine, *Biomed. Res. Trace Elements* 18: 26-34 (2007)

我々の夢は
カルノシンから

- ・ 老年性認知症
- ・ BSE
- ・ 不眠症
- ・ 鎮痛

の薬を創ること



九州保健福祉大学薬学部カルノシン研究グループ

お問い合わせは 川原正博 kawamasa@phoenix.ac.jp (Tel:0982-23-5706)まで