

2020年11月27日 (金)15:00~17:30

You Tubeによるライブ配信



TOHOKU
UNIVERSITY

東北ハイテク研究会セミナー

海鞘（ホヤ）プラスマローゲンの の機能性食品への応用研究

東北大学 未来科学技術共同研究センター (NICHe)

「戦略的食品バイオ未来産業拠点の構築」

プロジェクトリーダー・教授

宮澤陽夫

NICHe食品研究プラットホーム

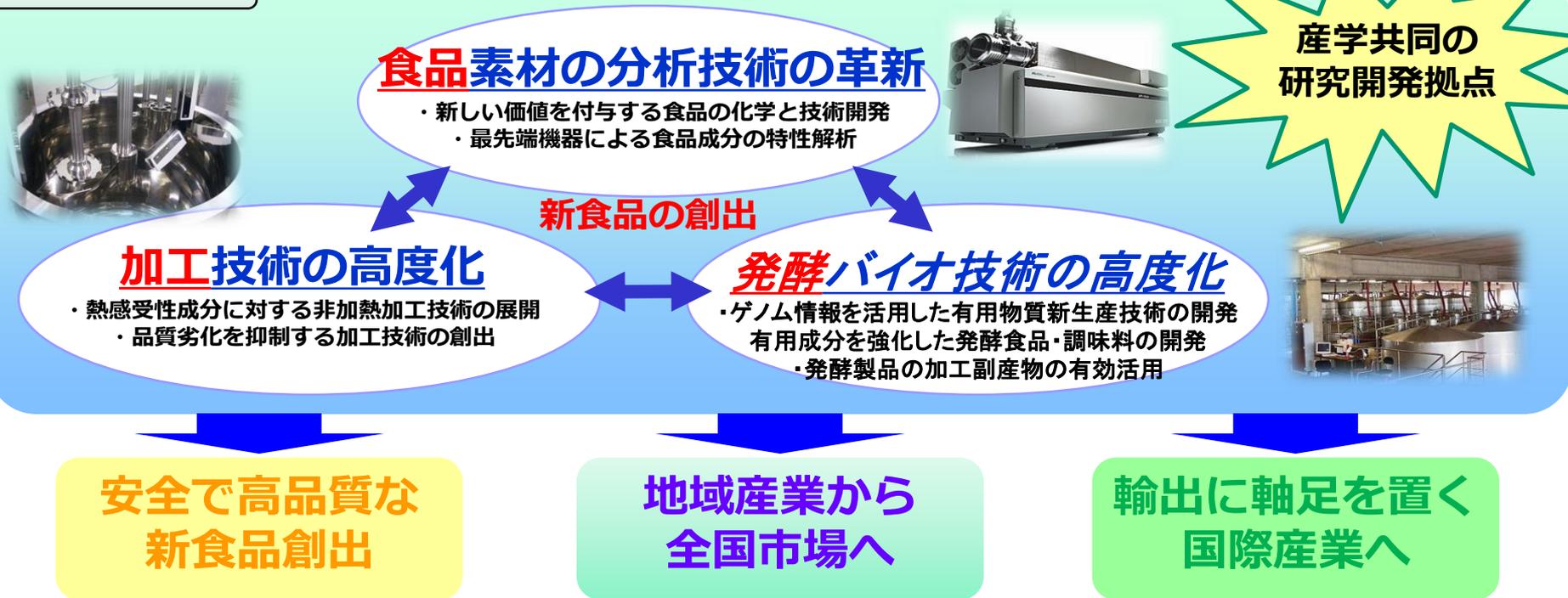
背景

- ・人口減少に伴い、東北の食品産業は瀕死の状態→国際市場に活路を見出す
- ・国際市場で勝てる商材が必須、東北は農畜水産物の供給地に留まる
- ・最高の原料と加工技術で、国際市場で勝てる商材を開発

現状

- ・東北の食品バイオ技術の開発能力は、国際的に最高水準
- 強い国際商材を創出する場として、新技術群を集積・統合した拠点(プラットフォーム)が必要

事業イメージ



出口

- ・多様な研究機関が連携し、食品開発の研究プラットフォームを構築
- ・地域産業界が新商品開発用パイプラインとして活用し、国際市場に打って出る高品質な食品を持続的に開発し、東北が世界のハイテク食品産業の中心となる。(労働市場も活性化)

遺伝子からヒト介入試験まで可能



化学発光-HPLC
過酸化脂質
ポリフェノールの定量



LC-MS/MS
API-6500 QTRAP
(SCIEX)
超高感度定量分析



GC-MS/MS
GCMS-TQ8040(Shimadzu)
代謝物網羅分析
香気分析



クリーンベンチ 細胞実験



顕微鏡 **CO₂ インキュベータ**
細胞培養



DNA マイクロアレイ
遺伝子発現変化



リアルタイム PCR
遺伝子定性



LC-ESI-TOF
MS/MS
X500R QTOF
(SCIEX)
精密質量分析

フォトカウンター

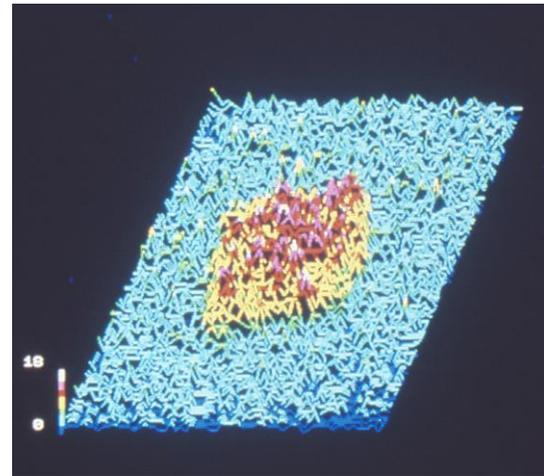
$10^{-14} \sim 10^{-15}$ Watt



Drosophila melanogaster 幼虫



活性酸素の検出



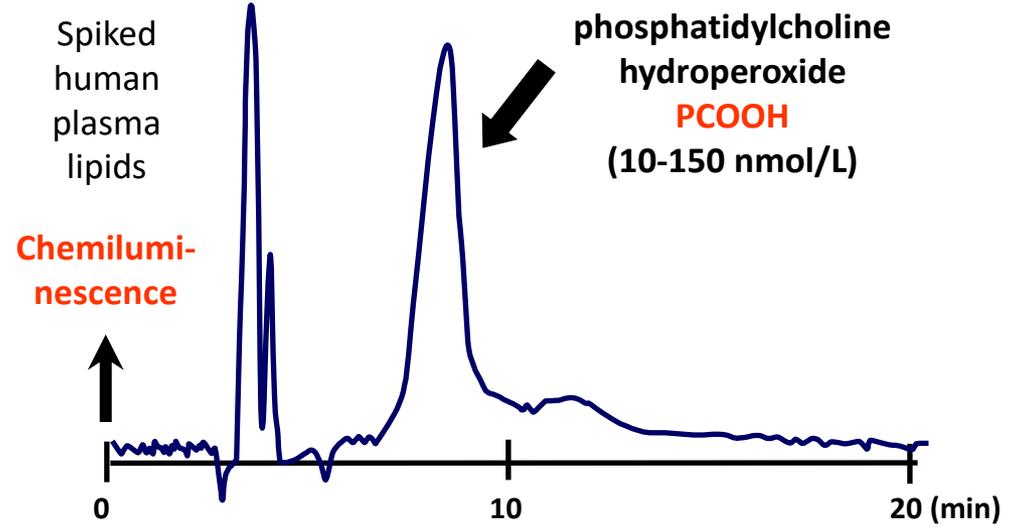
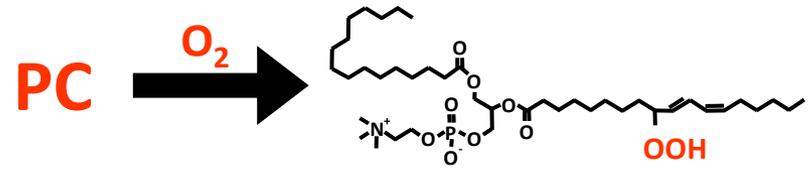
H. Inaba, T. Miyazawa et al., *Optics Lasers Engineer.* 1982
T. Miyazawa et al., *Agric. Biol. Chem.* 1982, 1984, 1987

JST Bio-photon
project (1985~1990)

化学発光（CL）検出-HPLC



PCヒドロペルオキシド



Miyazawa T., et al., *Methods Enzymol.* (1994)
Miyazawa T., *Free Radic. Biol. Med.* (1989)
Miyazawa. T., *J. Lipid Res.* (1992)
Bundesrepublik Deutschland Patents, Nr. 38 09 171, (1989)
United States Patent, No. 4,900,680, (1990)

Miyazawa T. et al., *J. Biochem.* (1990)

ヒト血清の脂質ヒドロペルオキシドを検出可能にした



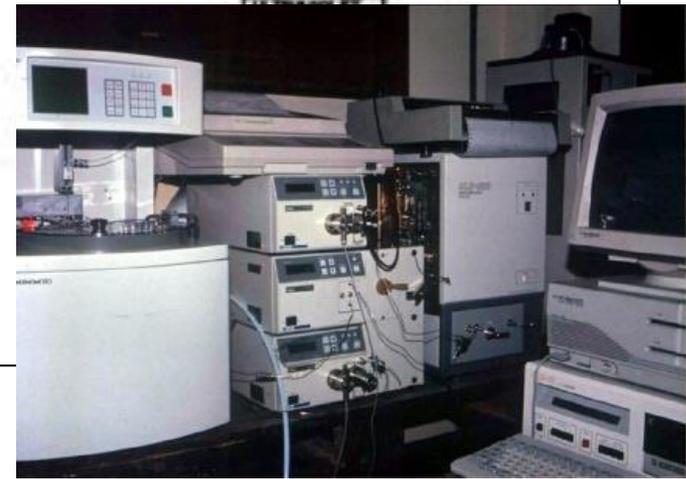
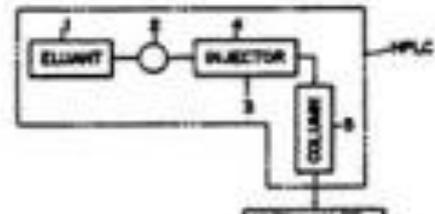
United States Patent 4,900,080
Miyazawa et al. Feb. 13, 1990

4,900,080 METHOD AND APPARATUS FOR MEASURING LIPID PEROXIDE

4,900,080 METHOD AND APPARATUS FOR MEASURING LIPID PEROXIDE

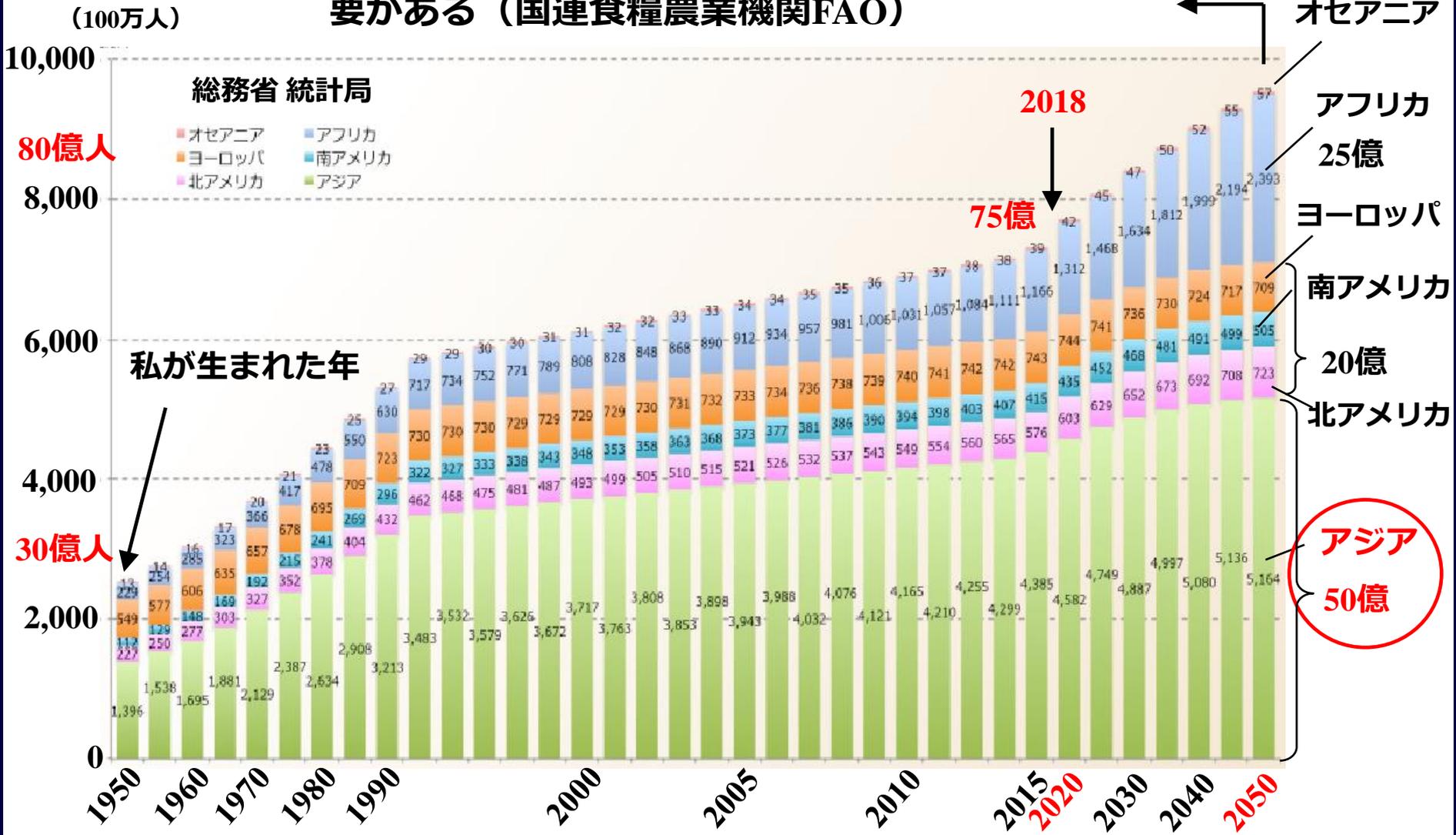
OTHER PUBLICATIONS
Van D. B. Mestdahl, "Analytische Anordnungen für Chemolumineszenz", *Angew. Chem.* 81, 528-532 (1970).

ABSTRACT
A method and apparatus for measuring lipid peroxide in which a sample containing lipids is subjected to a light chromography to separate the lipids into lipid classes. The lipid classes are brought into contact with a luminous reagent which specifically reacts with a lipid hydroperoxide contained in the lipid classes to generate a light in an amount corresponding to a concentration of the hydroperoxide. The light is optically detected by a photomultiplier.

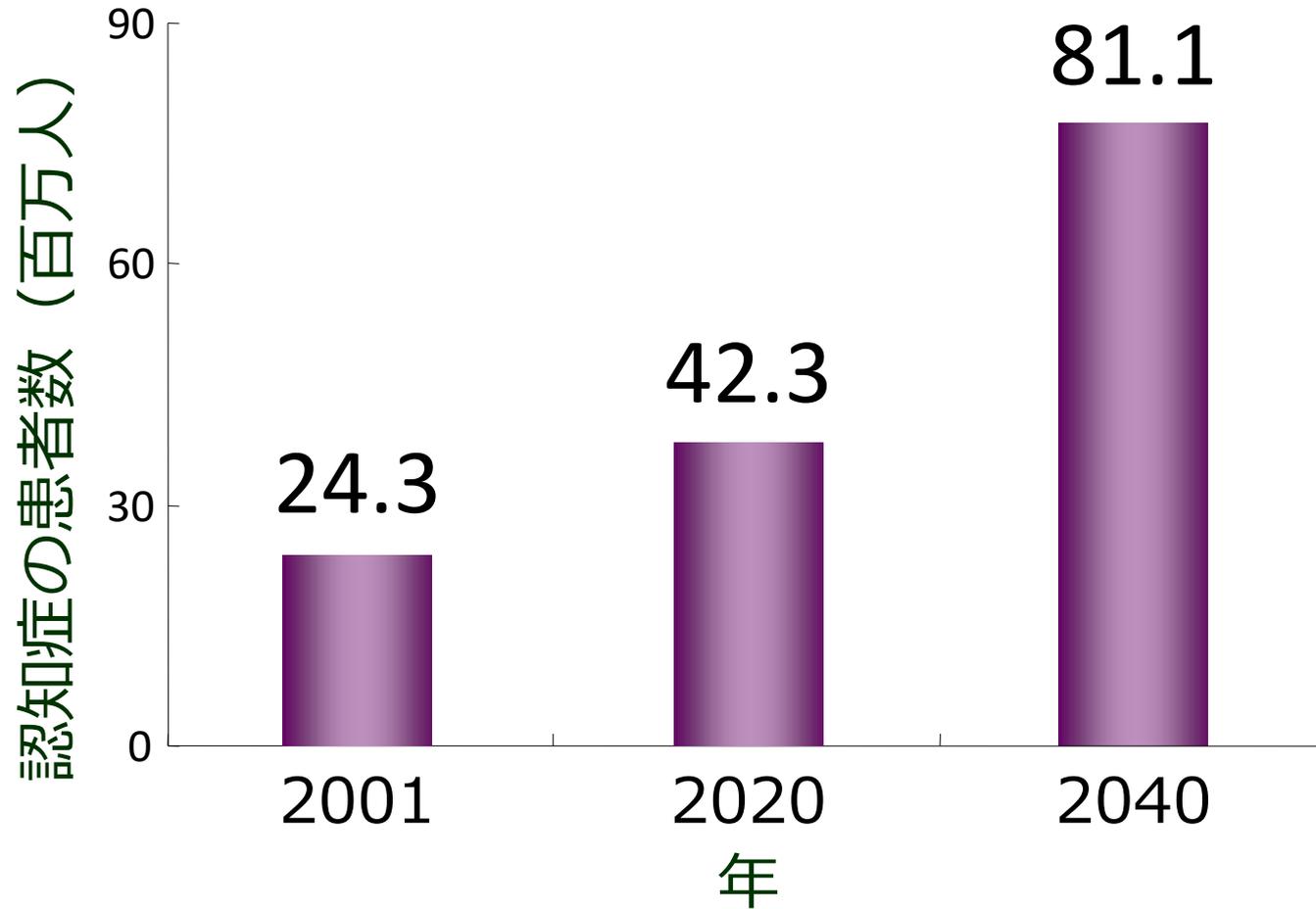


世界の人口推移

2050年までに世界の食料生産を70%増加させる必要がある (国連食糧農業機関FAO)



米をどれだけ増産させるべきか？

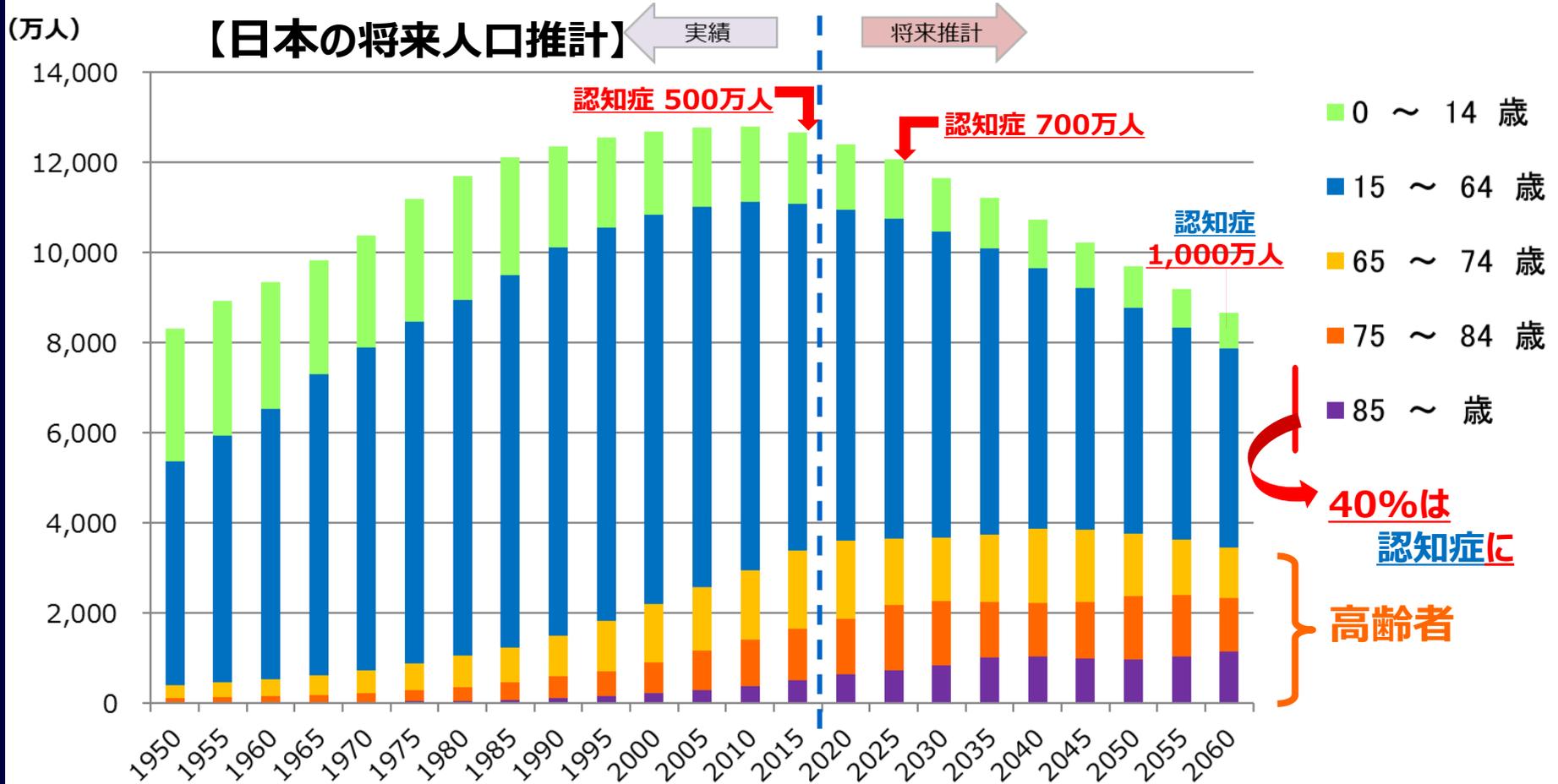


Cleusa P. Ferri et al., *The Lancet* (2005)

世界の認知症の患者数は20年ごとに倍増する

社会保障費が財政圧迫、経済停滞

65歳以上は横ばい



2010年と2015年は総務省「国勢調査」、2016年は総務省「人口集計」（平成28年10月1日確定値）

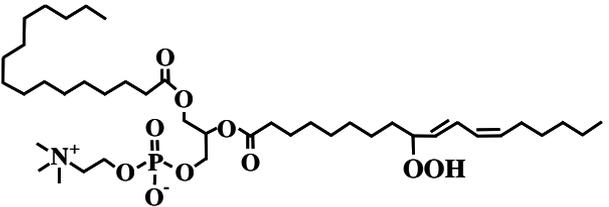
2020年以降は国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口（平成29年推計）」の出生中位・死亡中位家庭による推計結果

（注）2010年、2015年の総数は年齢不詳を含む。

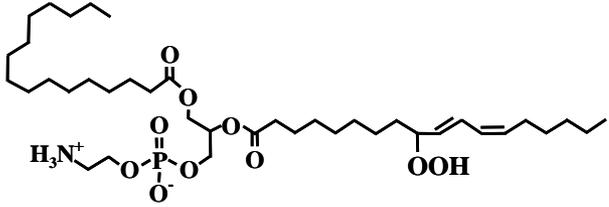
認知症を予知する方法と
予防・悪化防止できる
食品成分を見つけない



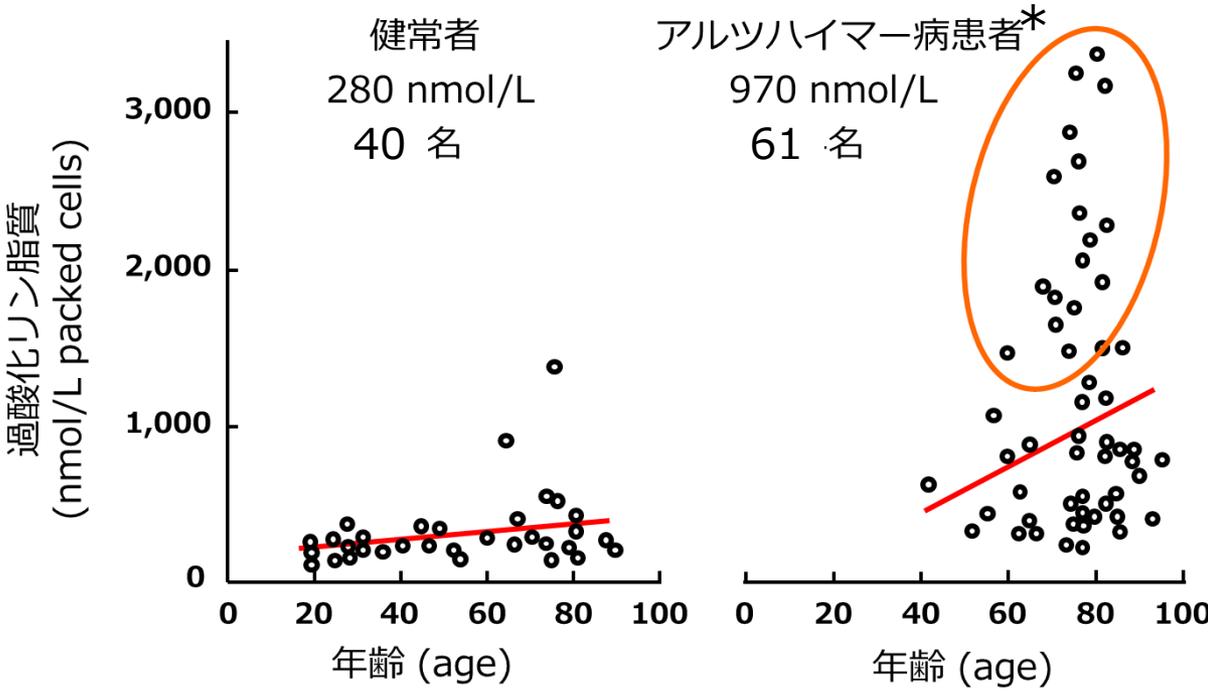
東北大学医学部老人科 佐々木英忠教授との共同研究



Phosphatidylcholine hydroperoxide (PCOOH)



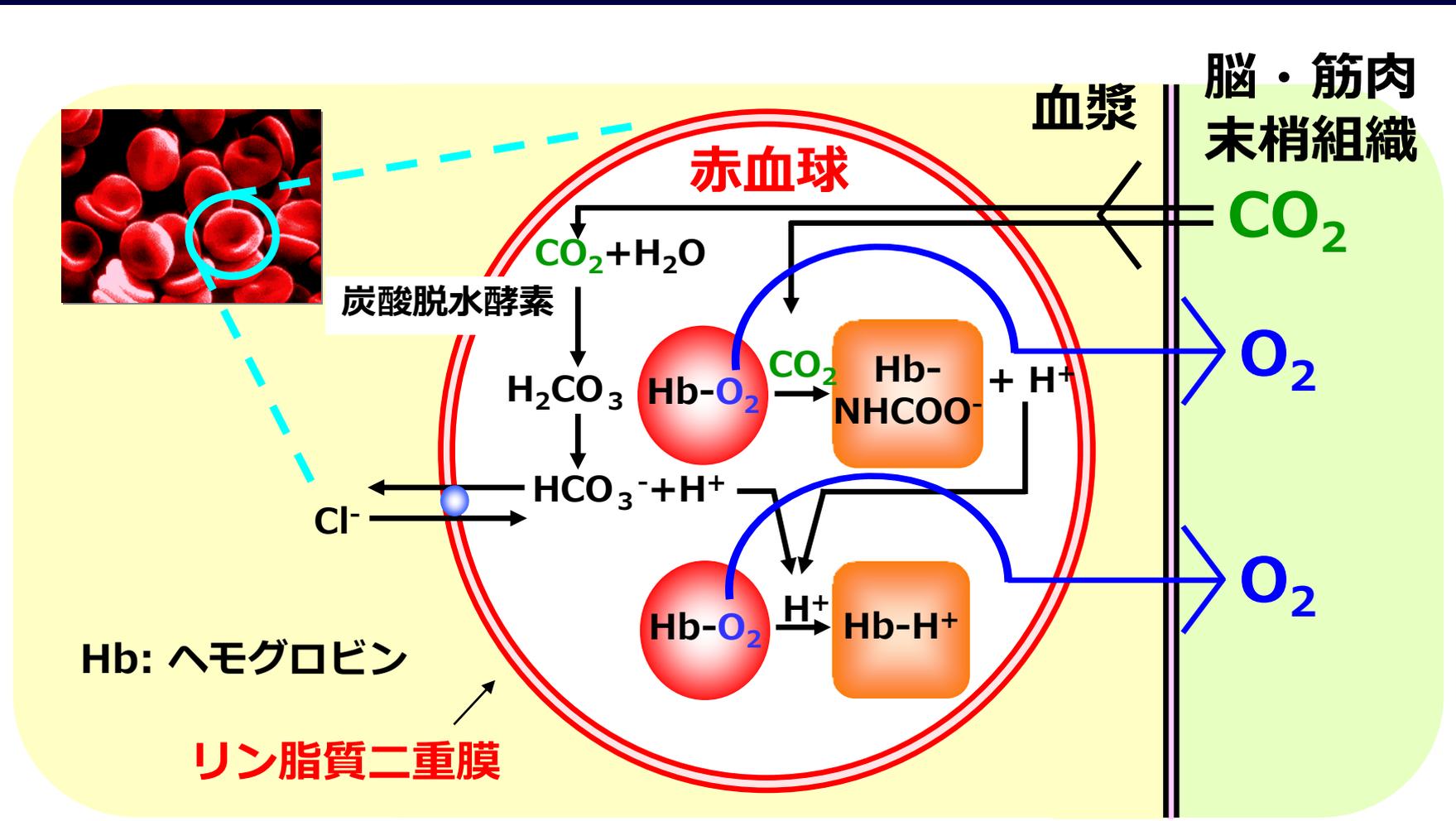
Phosphatidylethanolamine hydroperoxide (PEOOH)



Miyazawa T. et al. Oxygen radicals (1994)

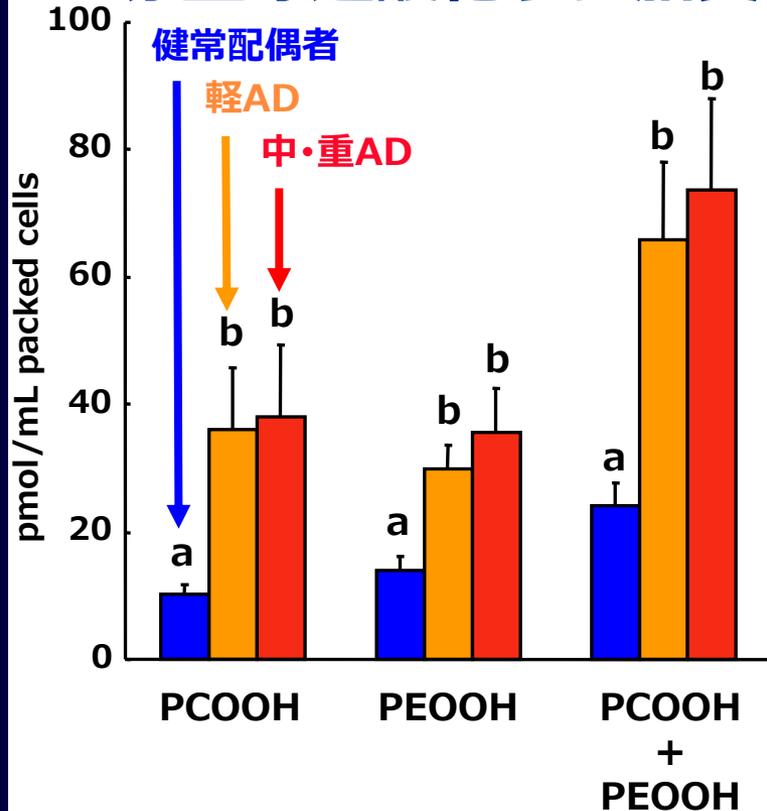
アルツハイマー病患者*の赤血球膜には過酸化リン脂質が蓄積

*** 米国神経医学界DSM-IIIR法とミニメンタルテストによる**

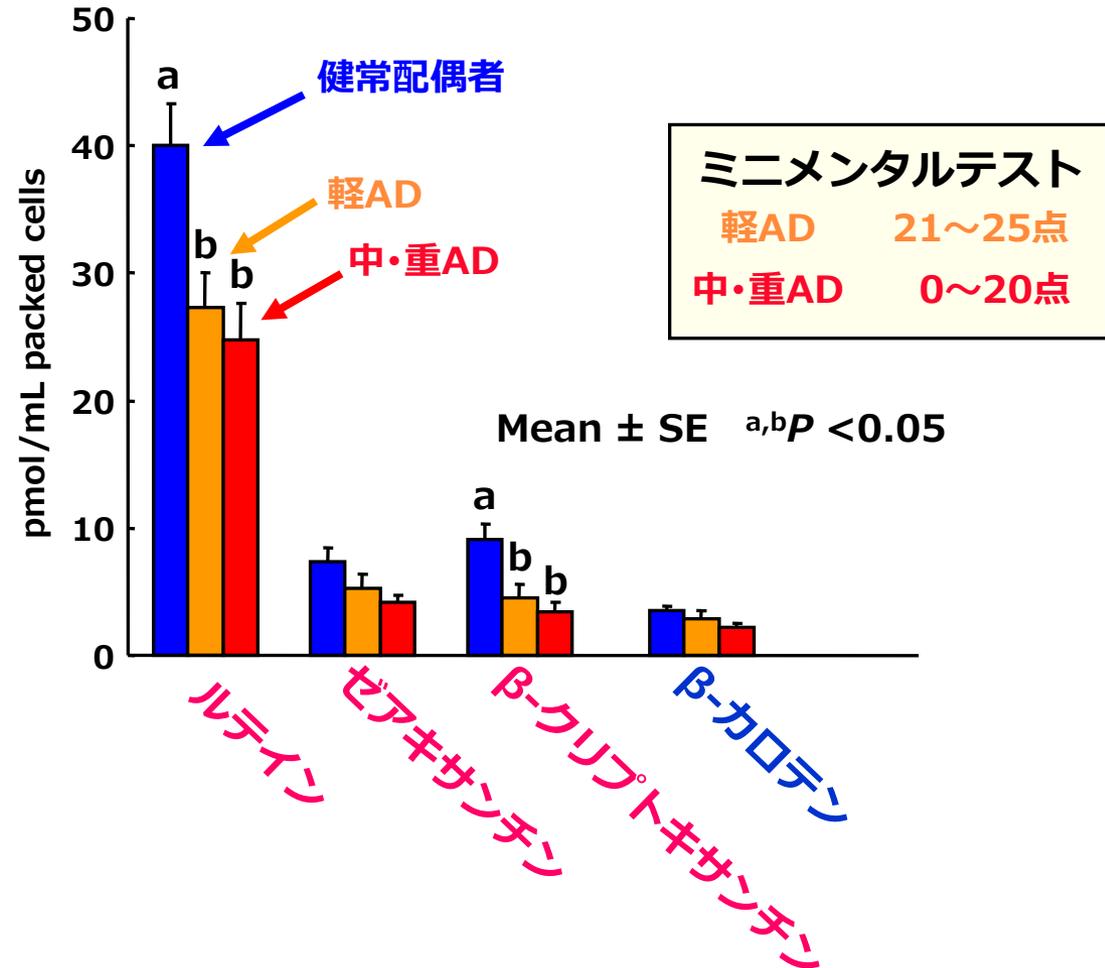


赤血球膜に過酸化脂質が多いとヘモグロビンからの
 O_2 解離が阻害され、脳や筋肉に O_2 を十分供給できない

赤血球過酸化リン脂質

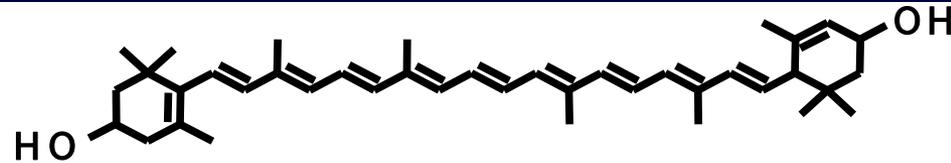


赤血球ルテイン



アルツハイマー病患者の赤血球の過酸化リン脂質濃度は高く、
抗酸化物質であるルテイン濃度は低い

“ルテインの補給による赤血球の老化抑制の可能性”



ルテイン

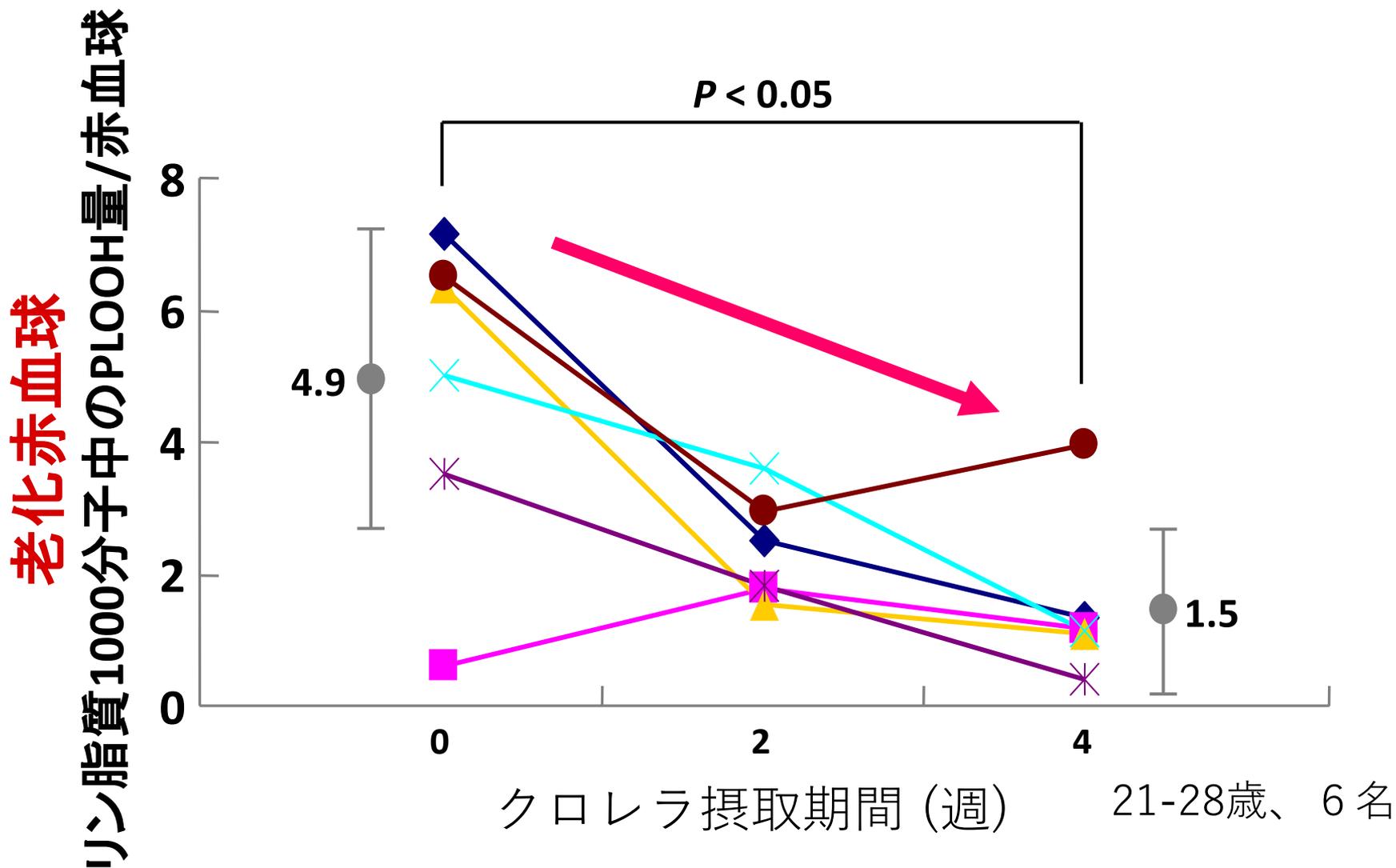
Food	Lutein content (µg/100 g)
Spinach (ホウレンソウ)	12,197
Lettuce (レタス)	2,312
Broccoli (ブロッコリー)	1,403
Sweet corn (トウモロコシ)	644
Carrot (ニンジン)	256
Orange (オレンジ)	129
Kiwi (キウイフルーツ)	122
Red pepper (トウガラシ)	51
<i>C. pyrenoidosa</i> (クロレラ・ピレノイドサ)	200,647 *分析の一例

クロレラはルテイン補給に有用！

J.M.F. Sevilla et.al., *Appl. Microbiol. Biotech.* (2010)

X-M. Shi et.al., *Enzyme. Microb. Technol.* (2000)

クロレラからのルテイン摂取は赤血球の過酸化・老化を抑え得る/44

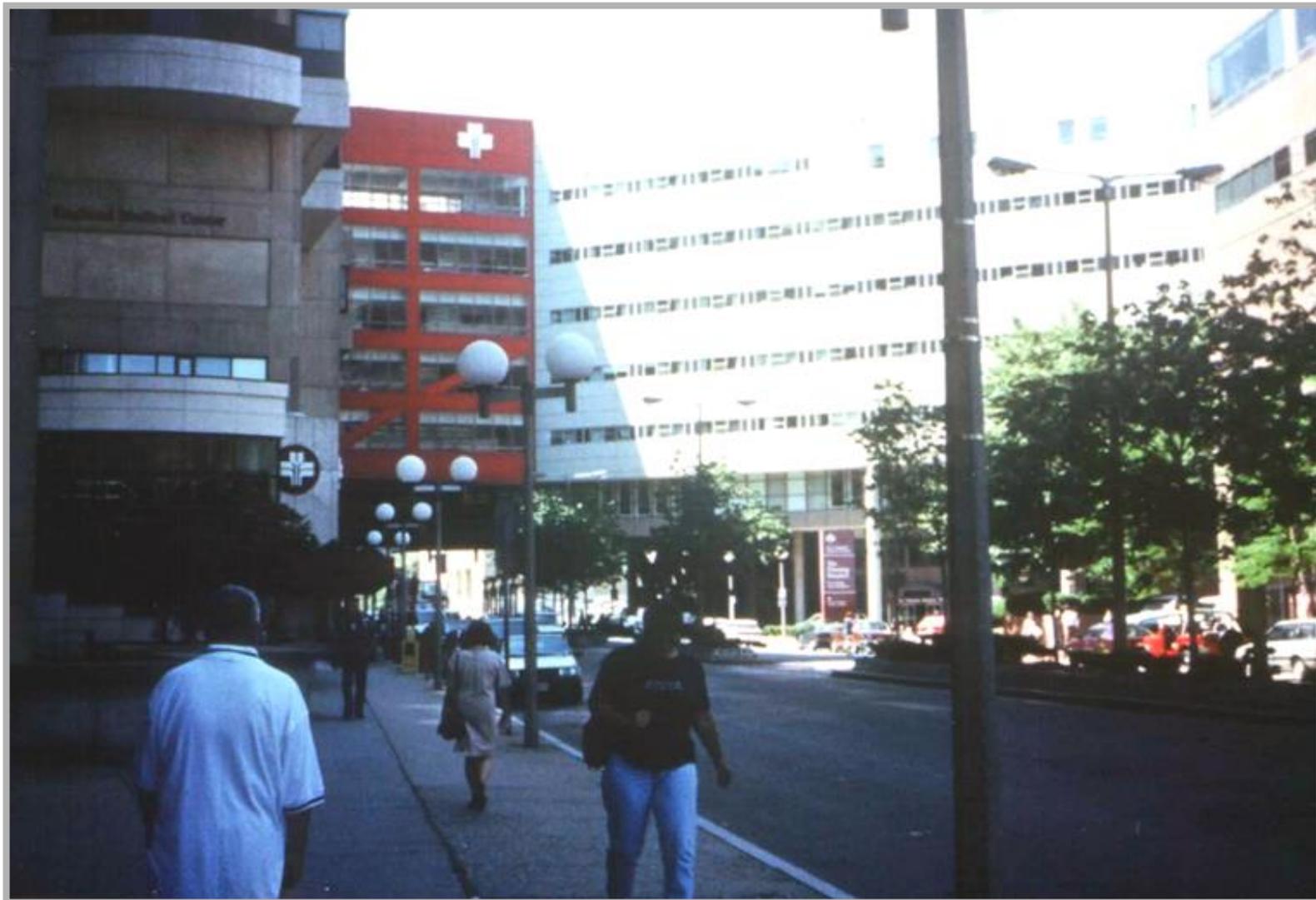


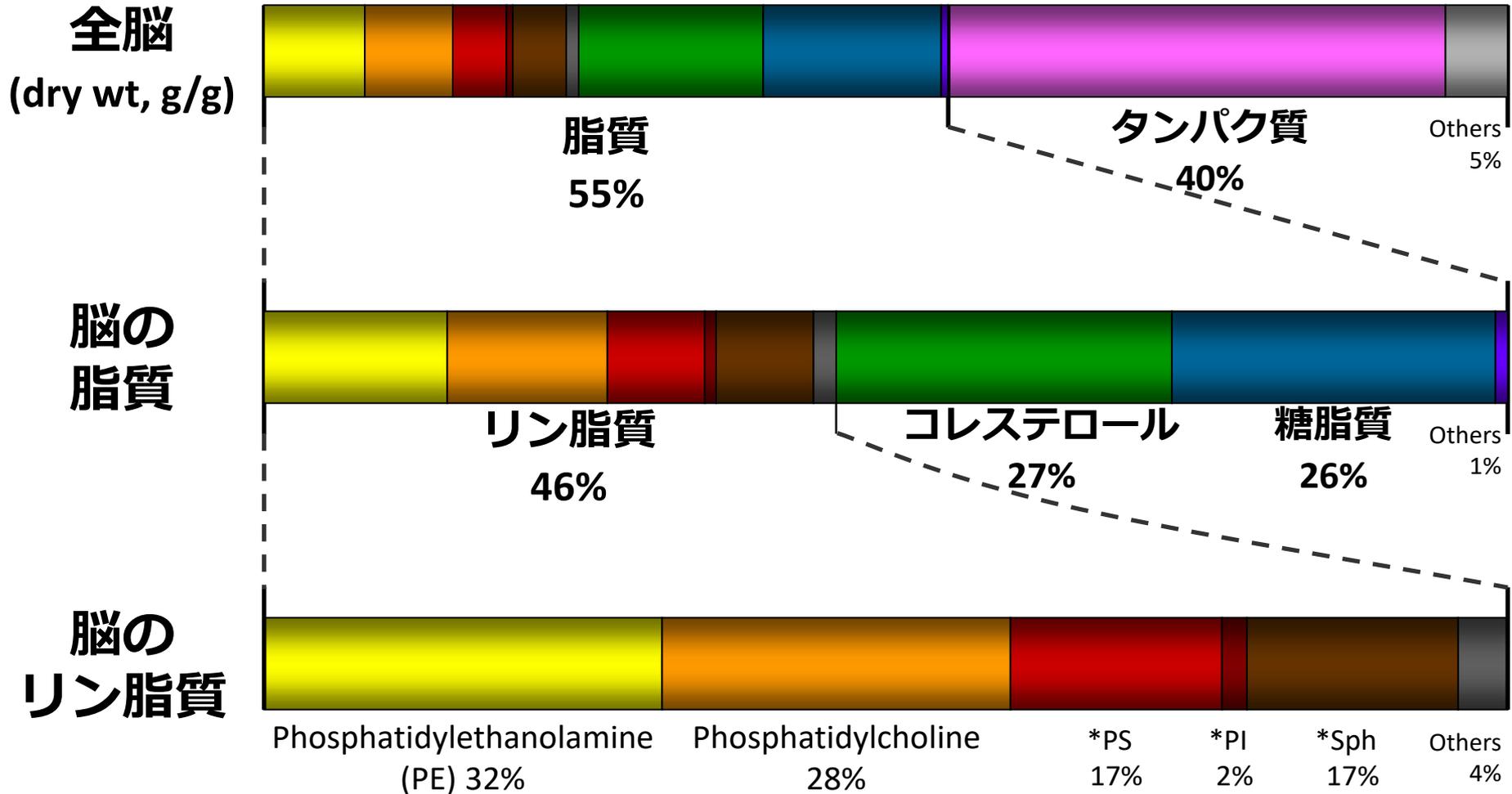
T. Miyazawa et al, (2005)

**認知症特有の老化赤血球の出現は
食品からのルテイン摂取により
防止できる**

**赤血球の過酸化脂質分析で
認知症を予知できる**

米国タフツ大学USDA Jean-Mayerヒトの老化・栄養研究所とハーバード大学付属病院（マサチューセッツ総合病院）に留学





60-90% of PE (5-8 g/100 g brain) is **plasmalogen-PE**

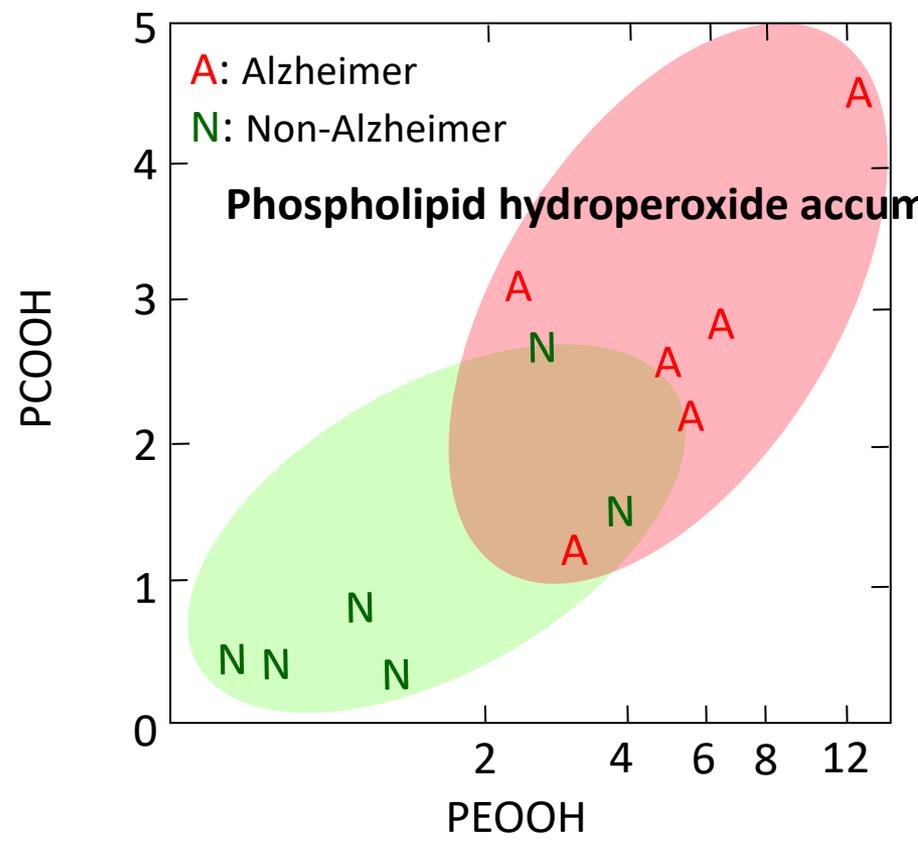
脳の8%はプラズマローゲン。

*PS: phosphatidylserine
 *PI: phosphatidylinositol
 *Sph: Sphingomyelin

Miller, A. L. et al., J. Neurochem. (1967)

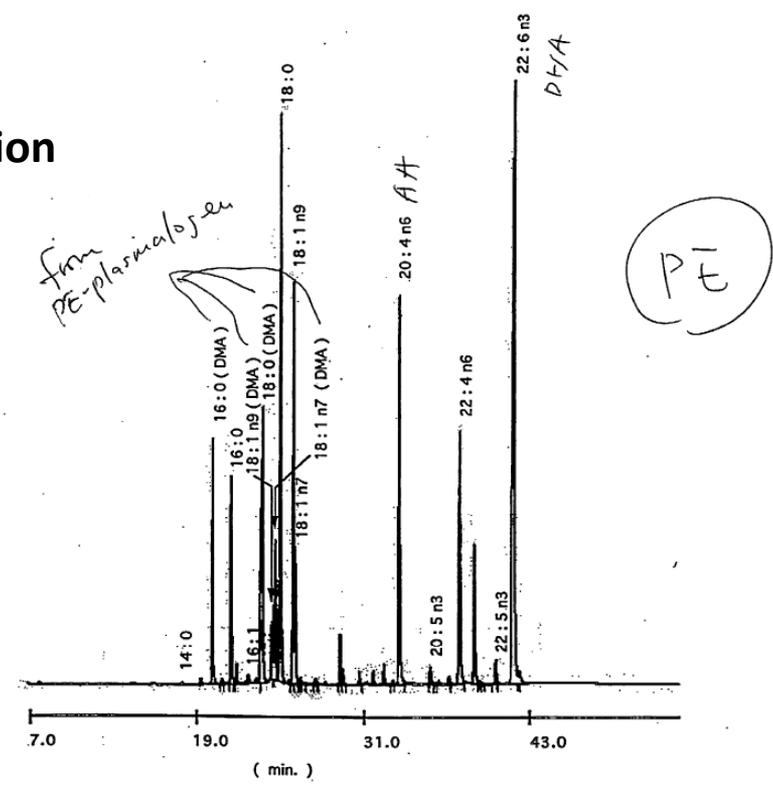
Suzuki, K. et al., "Basic Neurochemistry" 2nd Ed. (1976)

Cerebellum小脳



P < 0.01 by Student's t-test
Wilcoxon-Mann-Whitney test
Pitman randomization test

Decreases in DHA and AA concentrations



GC chromatograms of the fatty acid methyl esters of phosphatidylethanolamine from human cerebellum.

Miyazawa T. et al. (1997)

DHAとアラキドン酸 (AA) が健常脳より少ない

ボストンから帰国後にプラズマローゲン研究の基礎部分は以下の学位論文と国プロにより進められた。

1994 認知症者の老化赤血球を、1995からボストンへ、1998に教授になったので

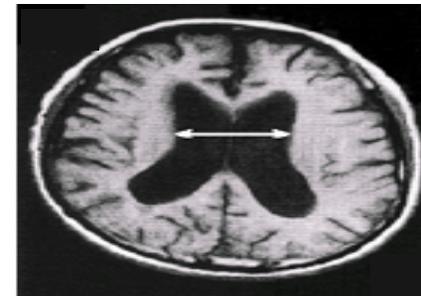
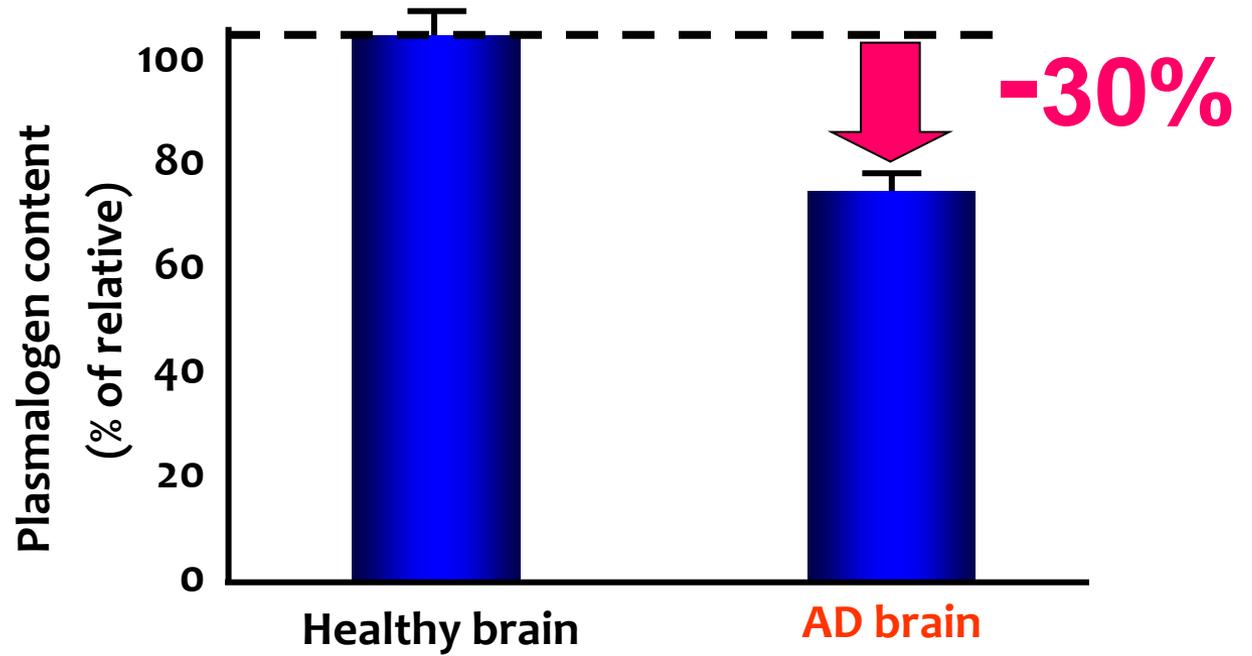
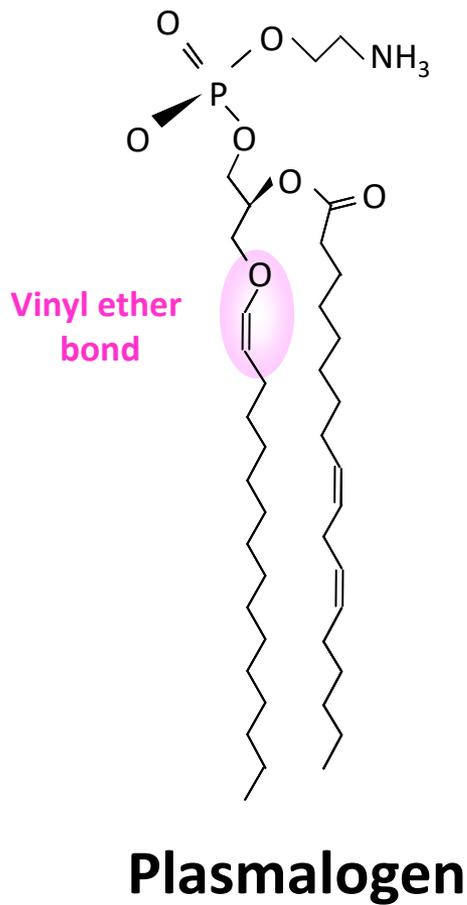
- 2004 有賀 みずえ「エタノールアミンプラズマローゲンによる神経細胞死抑制機能」
修士論文、東北大学
- 2005 阿部 彰宏「プラズマローゲン含有資源探索のための新規定量法の開発」
修士論文、東北大学
- 2006 山下 慎司「アルツハイマーモデルラットの空間認知力とアミロイドβ凝集反応に
対する食餌性プラズマローゲンの効能に関する研究」博士論文、東北大学
- 2007 菅野 範「食品脂質の新規機能性の探索」修士論文、東北大学
- 2008 本庄 亜矢子「食品中のプラズマローゲン分析に関する研究」修士論文、東北大学
- 2010 串田 康子「脳神経系プラズマローゲンの生理的意義とその応用」修士論文、東北大学

2004-2006年度

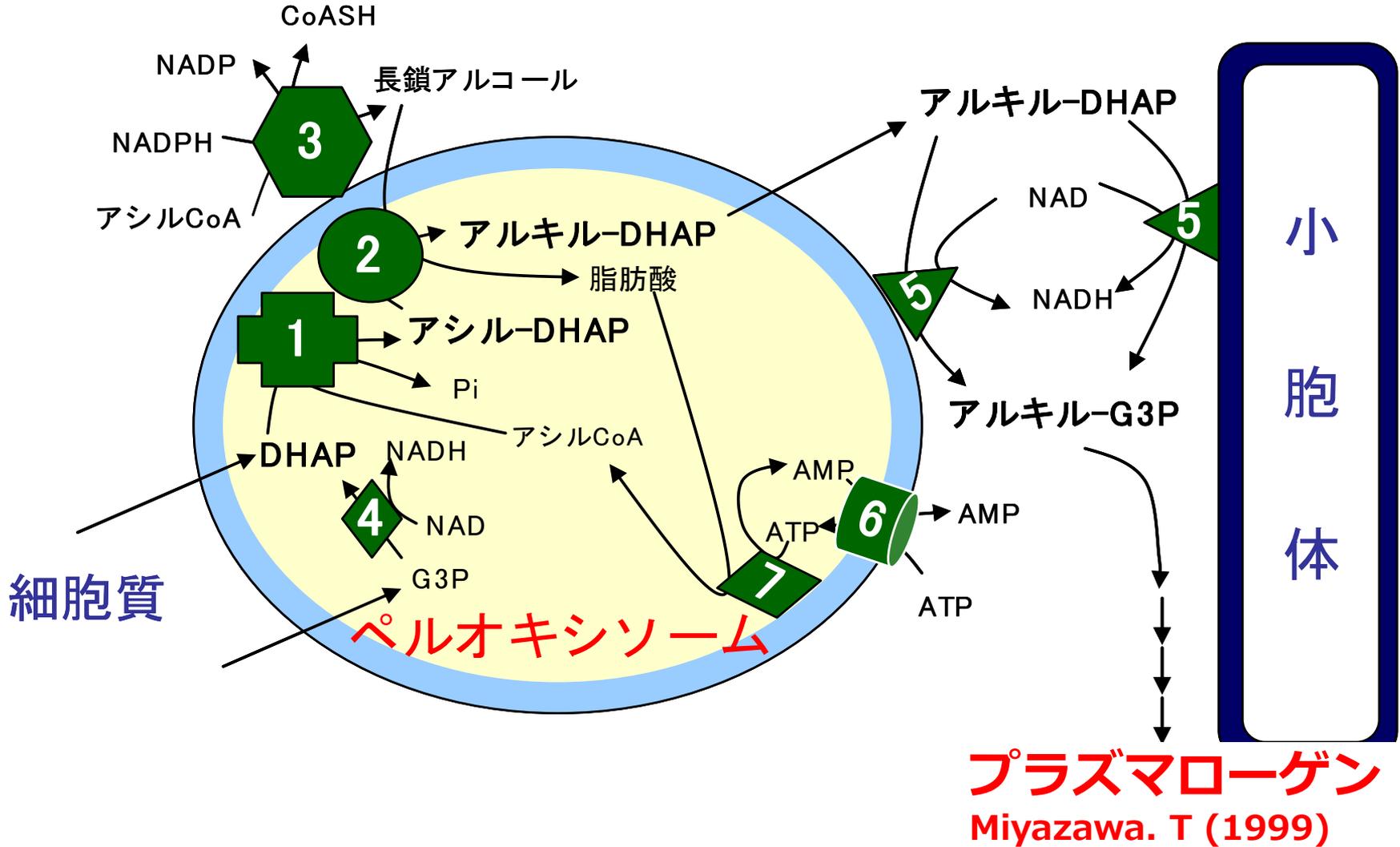
- 経済産業省地域新生コンソーシアム研究開発事業
「脳神経細胞活性成分を含む高機能脂質食品原体の製造技術開発」（総額1億2000万円、
代表：宮澤）海鞘プラズマローゲンに着目

2008-2012年度

- 科学研究費基盤研究（S）「生体過酸化脂質の生成と制御に関する食品科学的研究」
（総額1億6000万円、代表：宮澤）

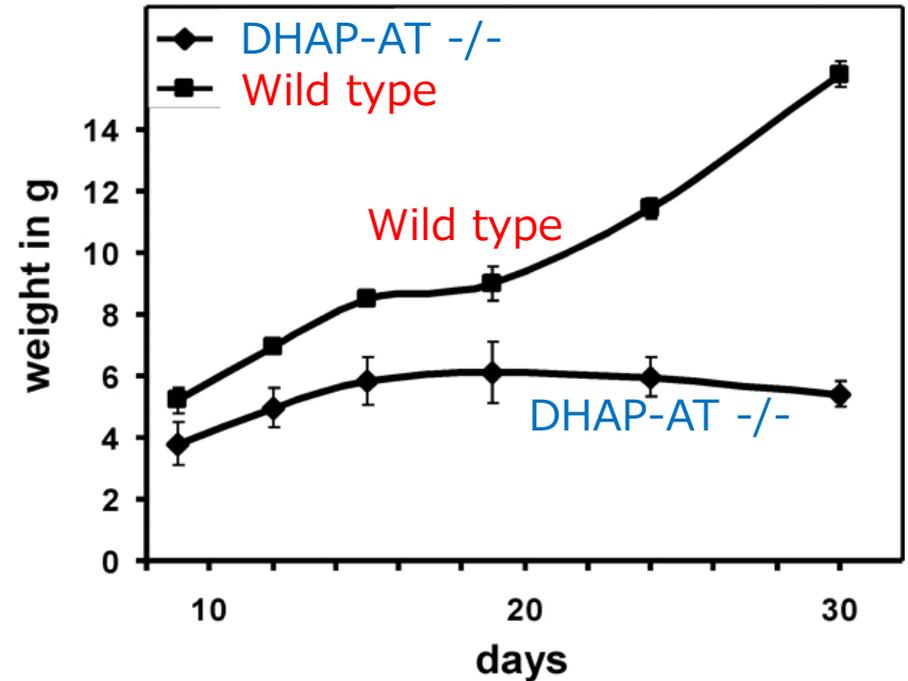


A.A. Farooqui. et al, *Biochem. Soc. Trans.* (1998)



- ①DHAP-AT; ②ADHAP-S; ③アシルCoAレダクターゼ;
- ④グリセロール-3-リン酸脱水素酵素; ⑤AADHAP-R;
- ⑥PMP34; ⑦VLACS

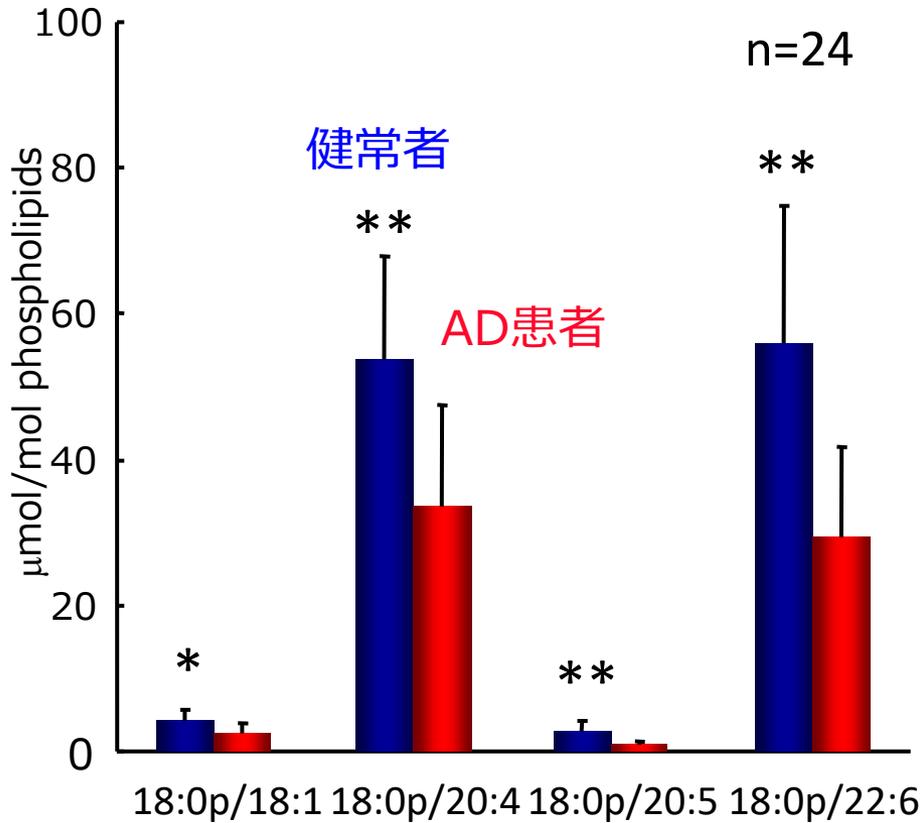
DHAP-ATノックアウトマウス 通常マウス



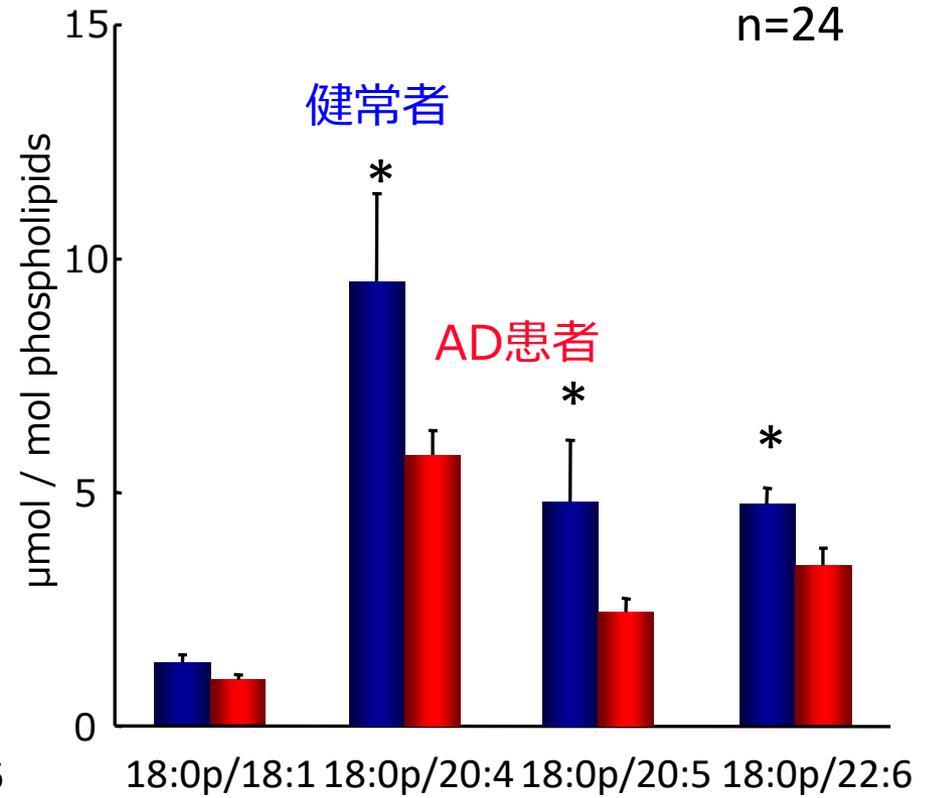
プラズマローゲン合成酵素 **ジヒドロキシアセトン-リン酸
アセチルトランスフェラーゼ (DHAP-AT)** 欠損マウスで、
生殖不能、白内障、神経発育不全が認められる

Human Molecular Genetics, 12, 1881-95 (2003)

赤血球



血漿



プラズマローゲン分子種

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
Mean \pm SE (n=24)

Yamashita S. et al. (2007)

アルツハイマー患者の血中プラズマローゲン濃度は低い
(30~40%も低い)

現在のプラズマローゲン供給源

○牛脳・豚脳

→BSE問題、食品としての使用に懸念

○牛乳・母乳にはほとんど含まれない

○化学合成品

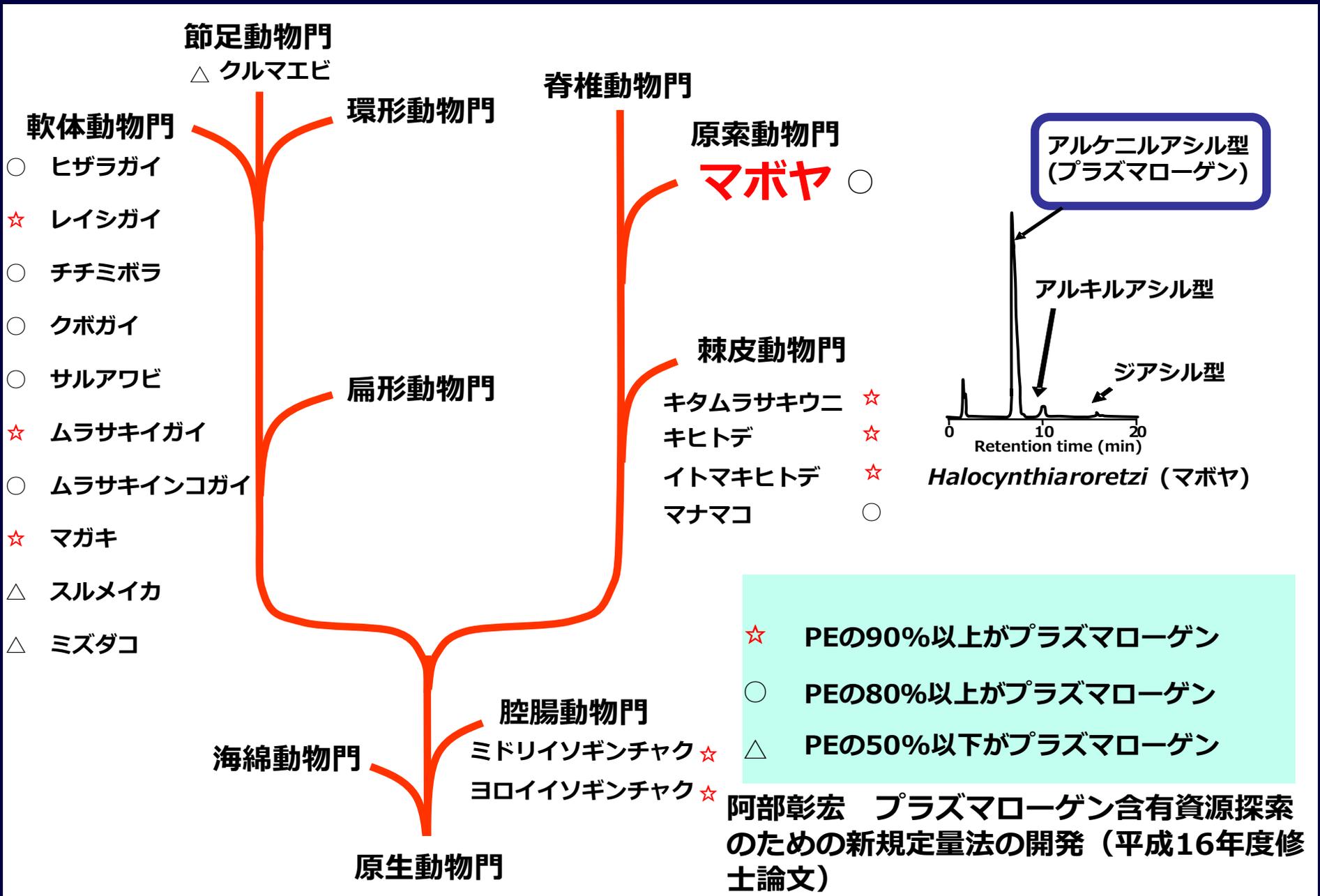
→1g 960~1200万円、非常に高価

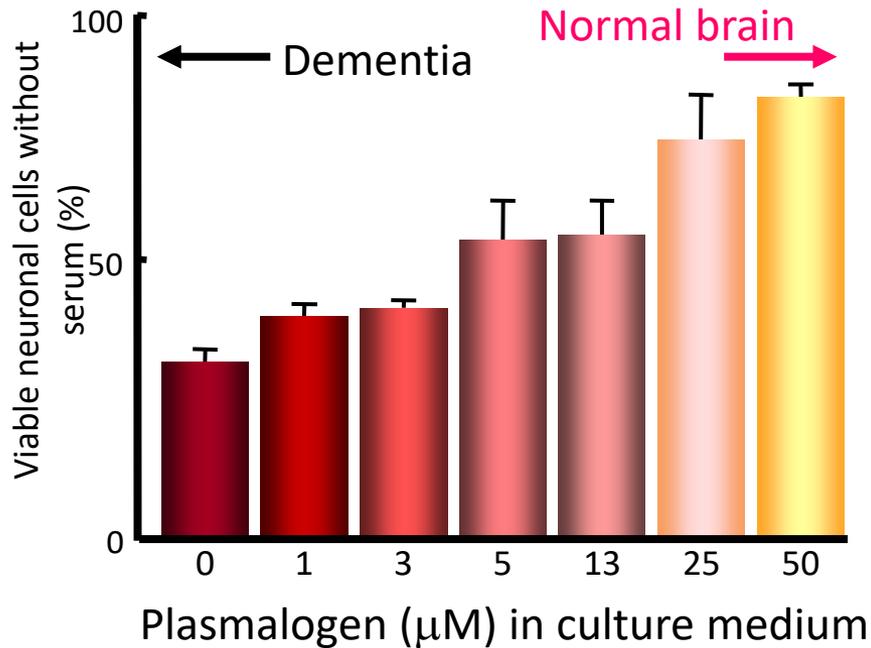
プラズマローゲン供給源に求められる条件

・ **プラズマローゲン量**

・ **分子種組成** (sn-2位にDHAを多く持つ) : ヒト脳と家畜

脳の分子種は異なる!!





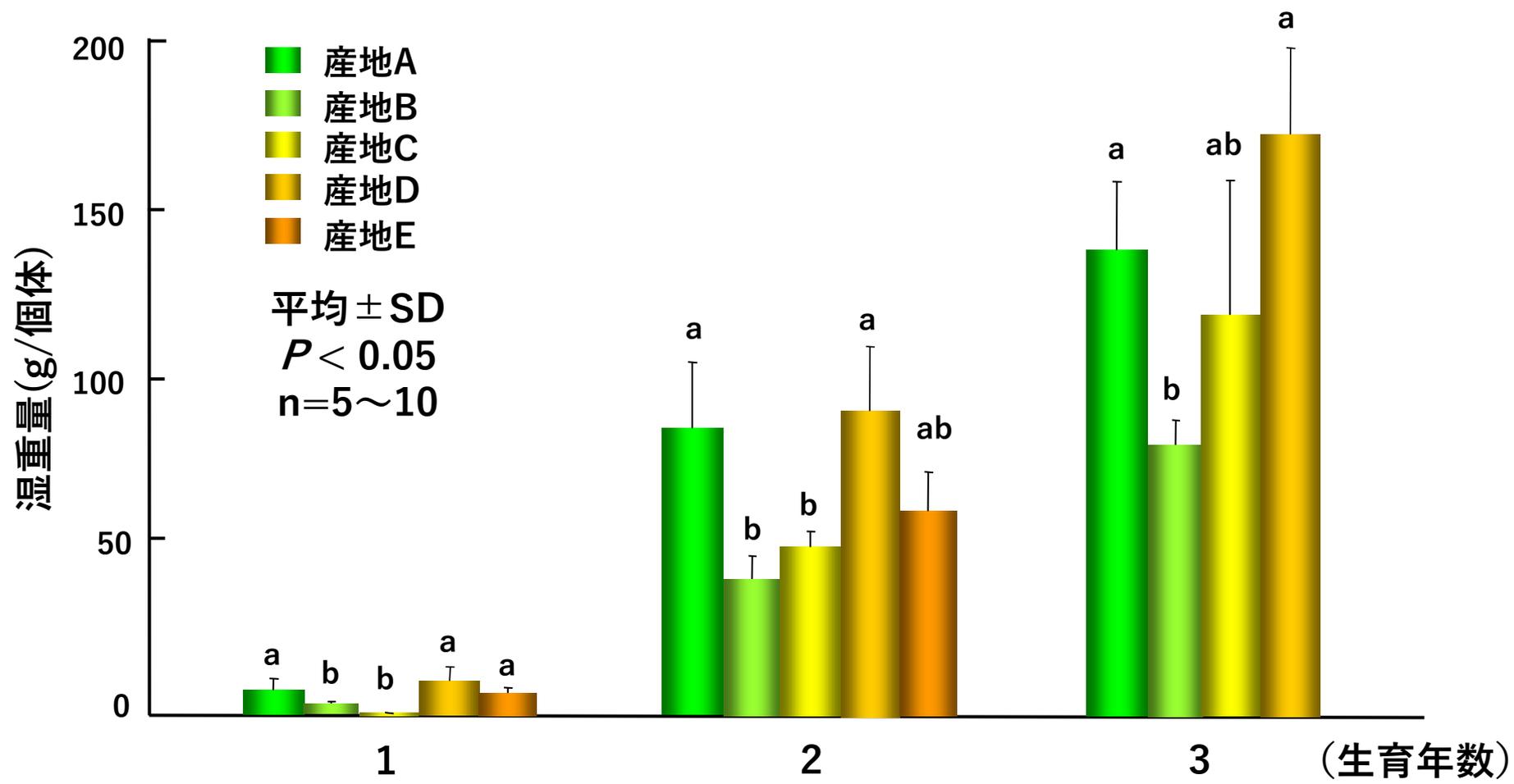
Ascidian (Sea squirt)

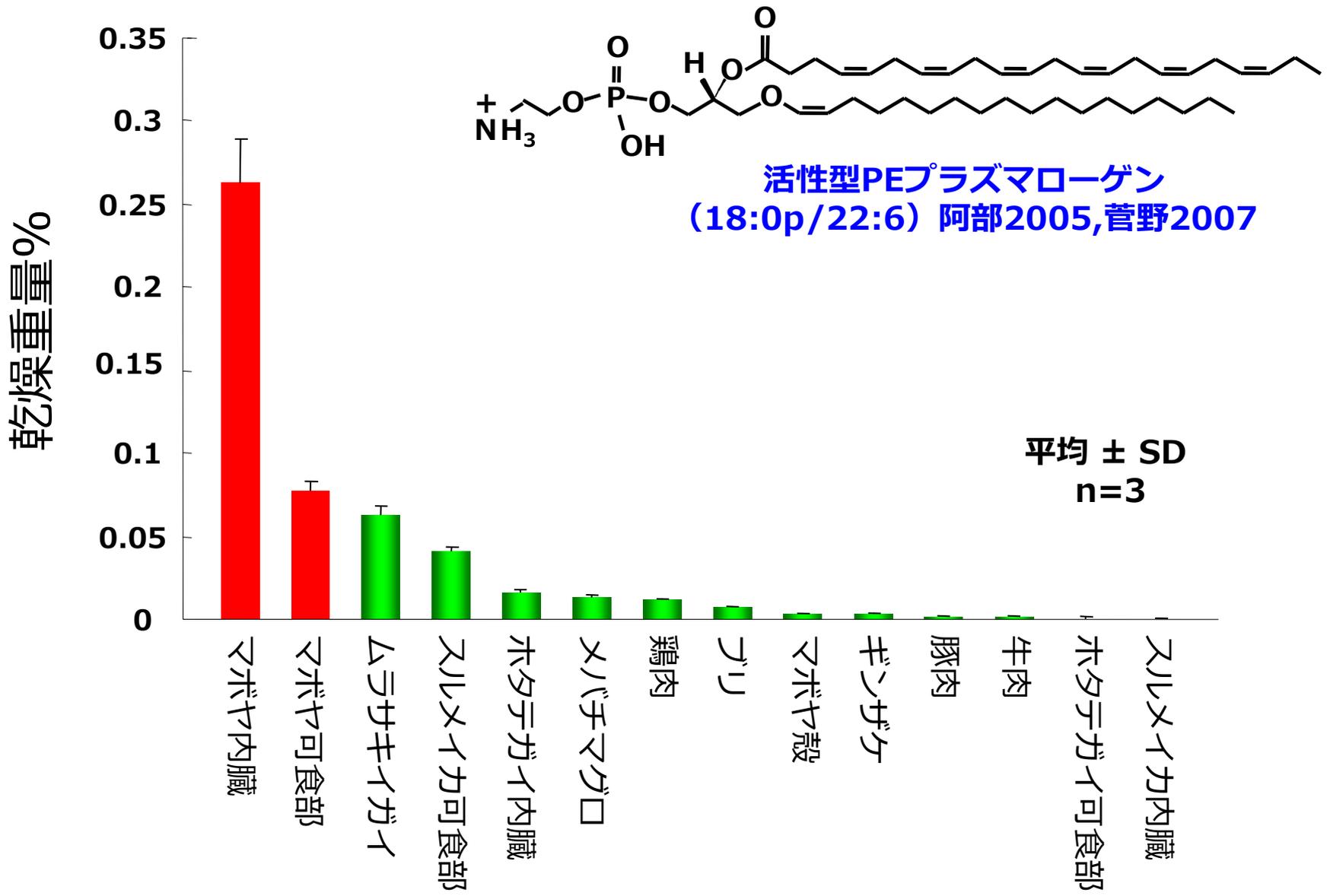
Local marine products, Miyagi Sanriku coast

有賀みずえ (修論、2004)

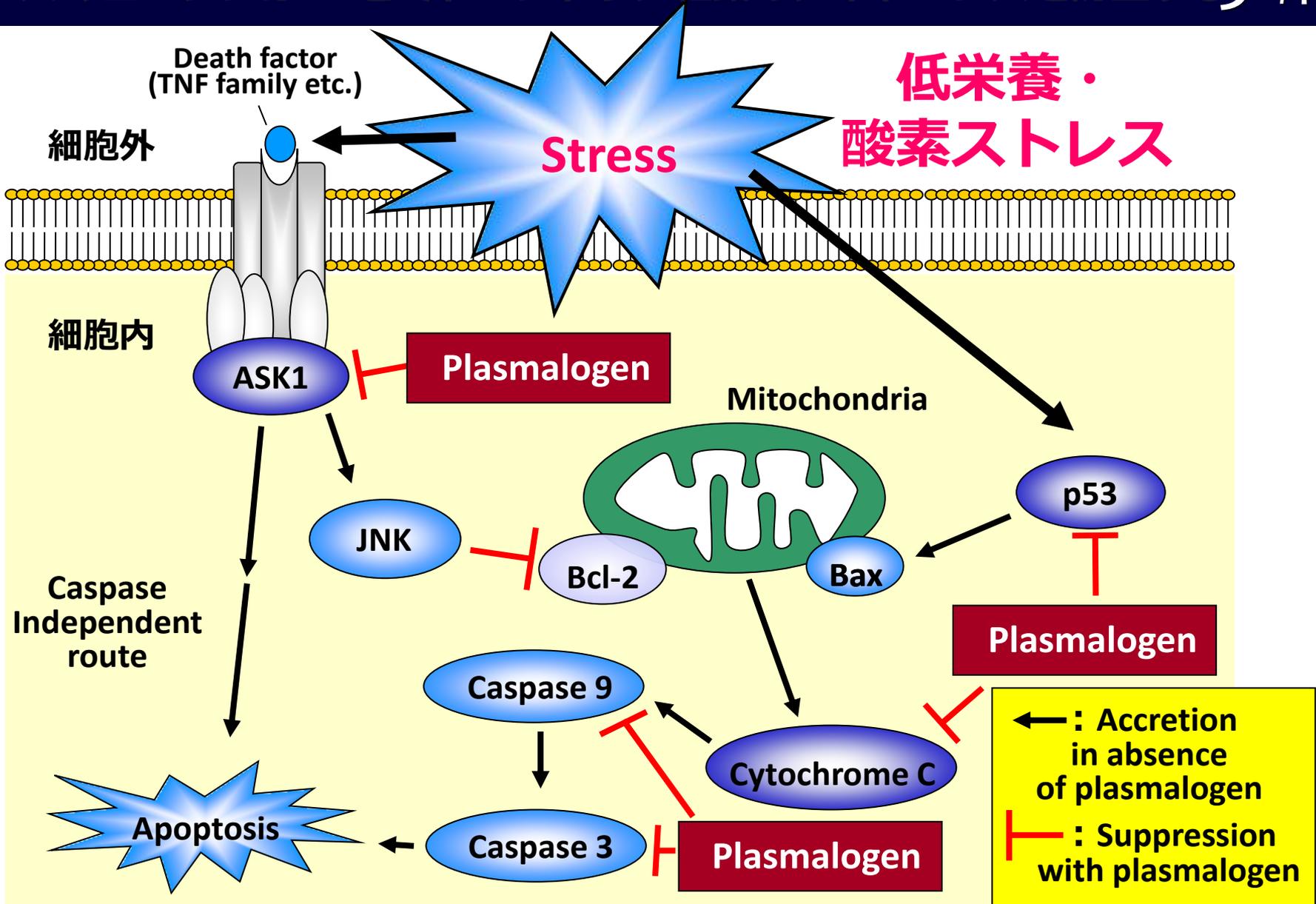
**ホヤ由来のプラズマローゲンは神経細胞の
抗アポトーシス因子である**

ホヤの個体重量は生育年数とともに増大する 通常は3年ものが市販される (菅野2007,本庄2008)





PlasmalogenはFasとミトコンドリア経路のアポトーシスを防止する 32/44



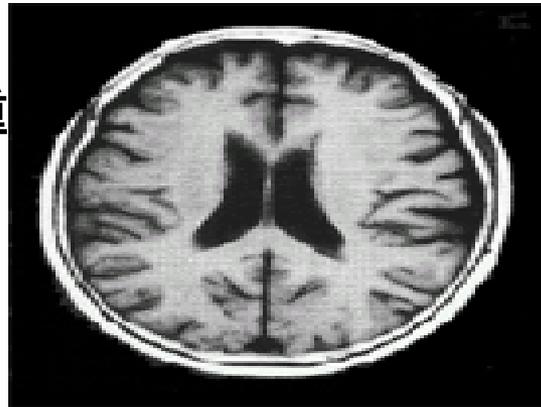
Yamashita S. et al. (2007)

脳の萎縮

250mL O₂/分/70kg体重
50mL O₂/分/脳
→ 体全体の20%のO₂消費

0.8L 血液/分/脳

灰白質 > 白質



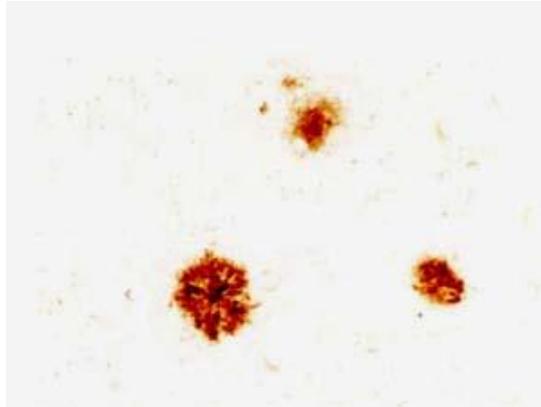
Normal brain



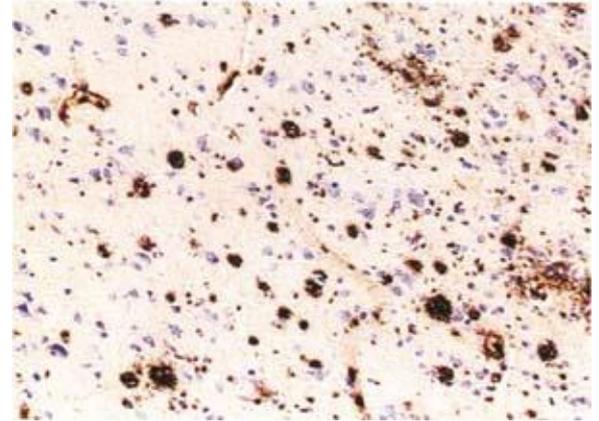
Alzheimer brain

老人斑

神経原繊維変化

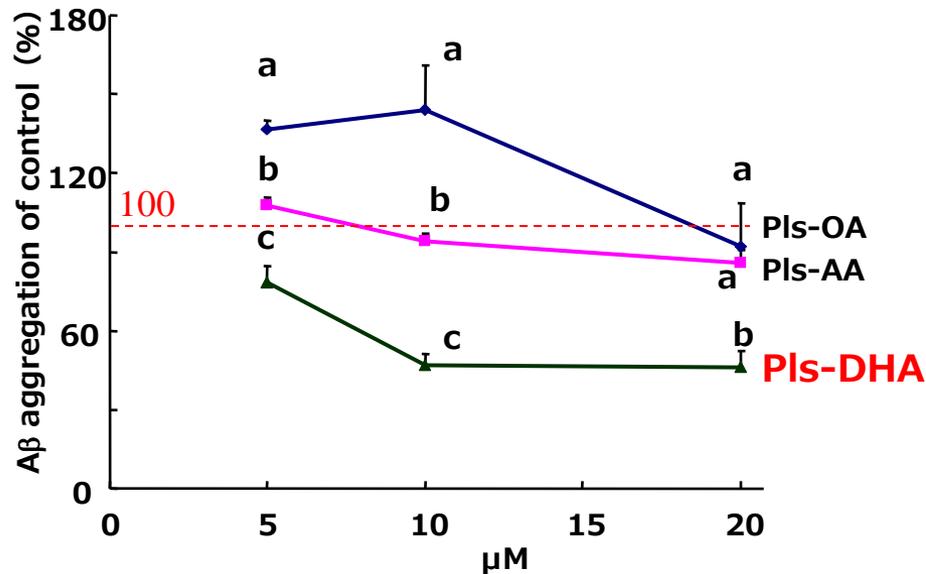


アミロイドβの蓄積

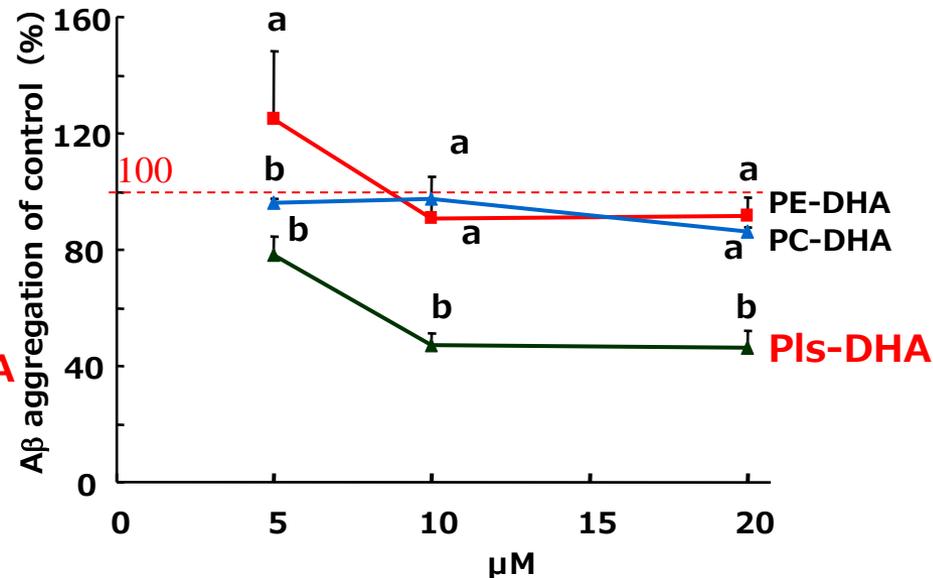


リン酸化タウを基本骨格とする
繊維(PHF)の蓄積

PE-Plasmalogen



DHA Phospholipid



n=3, p<0.05, Mean±SD

DHAを2位に持つPEプラズマローゲンはAβの凝集を抑制する

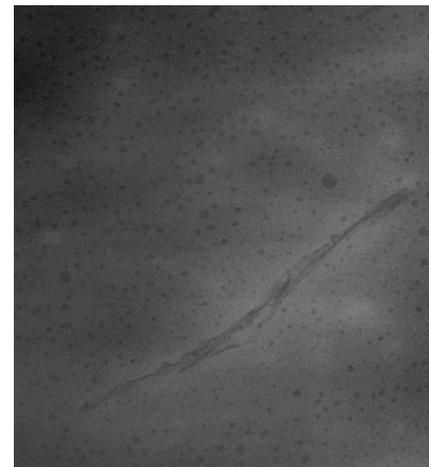
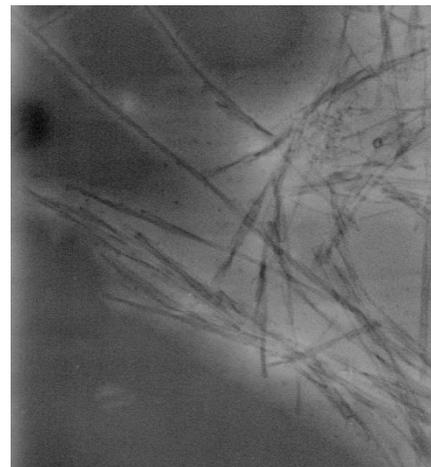
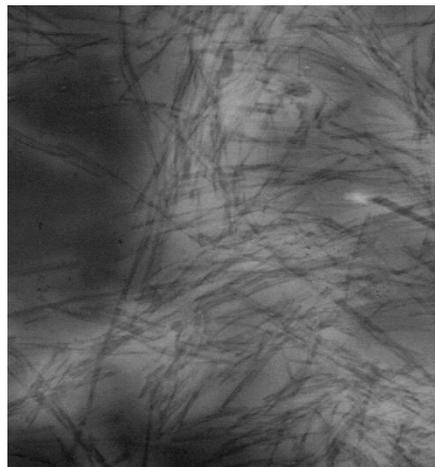
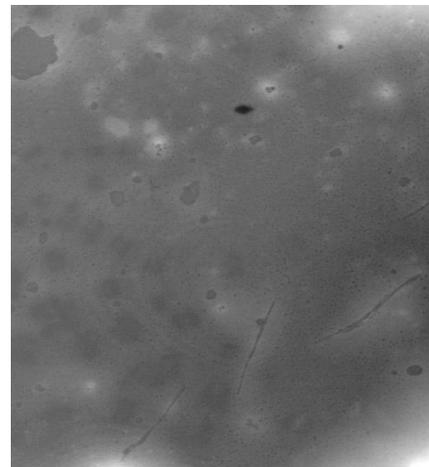
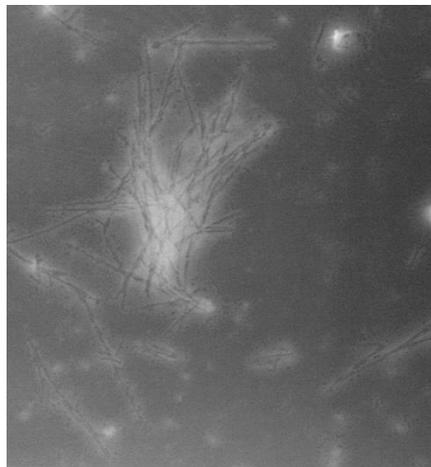
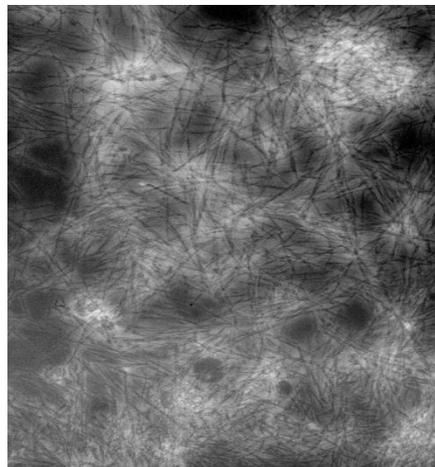
DHAを含むプラズマローゲンのAβ分解促進作用(山下2006)5/44

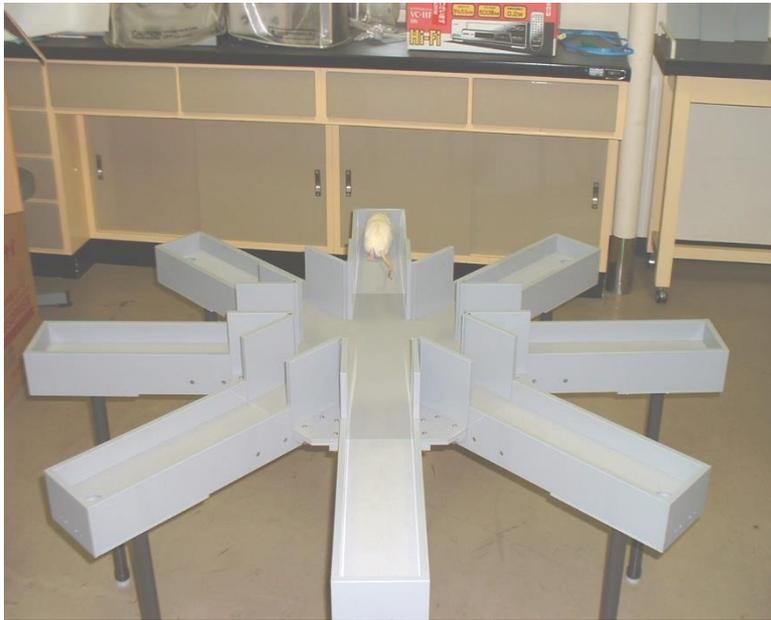
Control

Pls-DHA 10 μ M

Pls-DHA 50 μ M

透過電子顕微鏡
倍率





- 8方向放射状迷路
- 8つのうち4つのアームに報酬(餌)を設置

- 行動評価

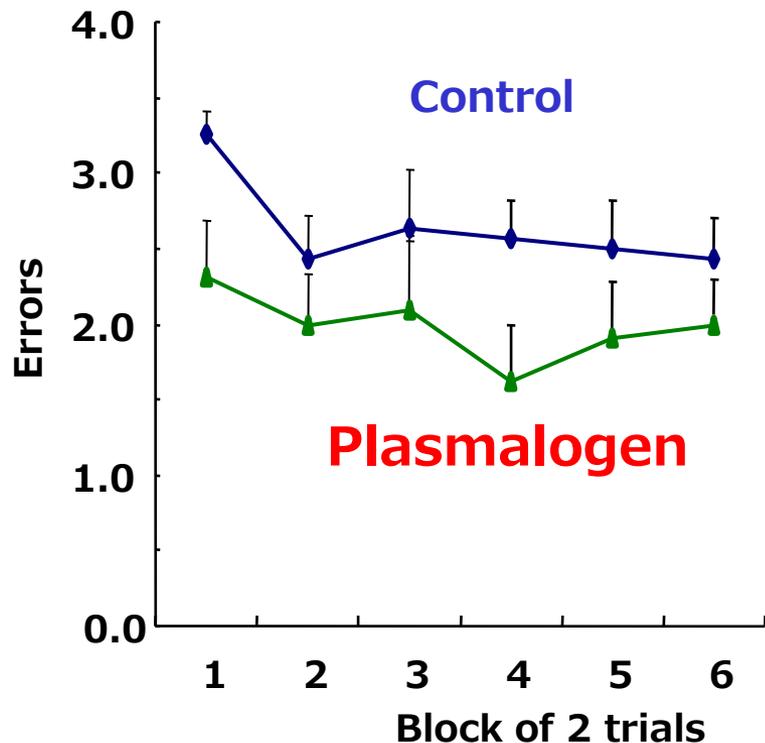
- 参照記憶エラー (長期記憶)

- 報酬のないアームに入った回数

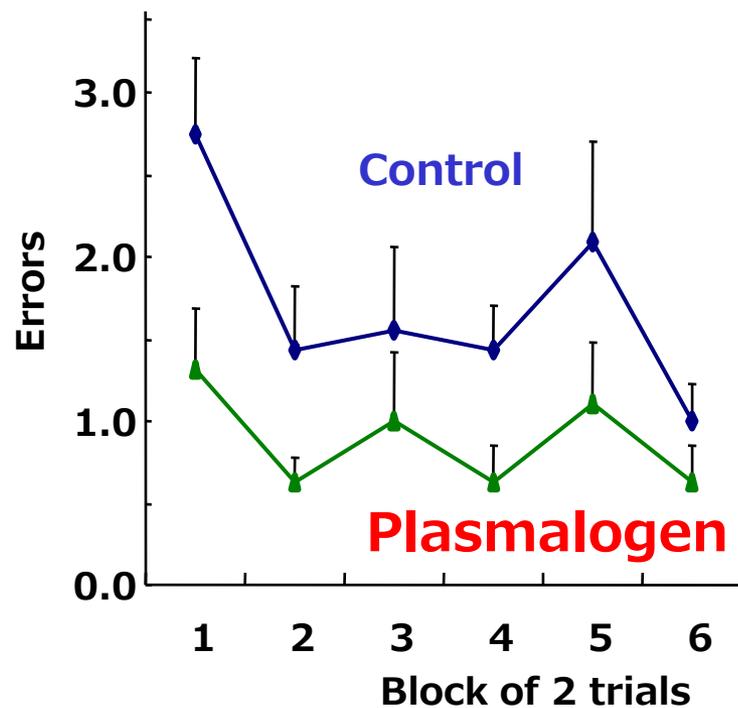
- 作業記憶エラー (短期記憶)

- 一度入ったアームに再び入った回数

参照記憶エラー



作業記憶エラー

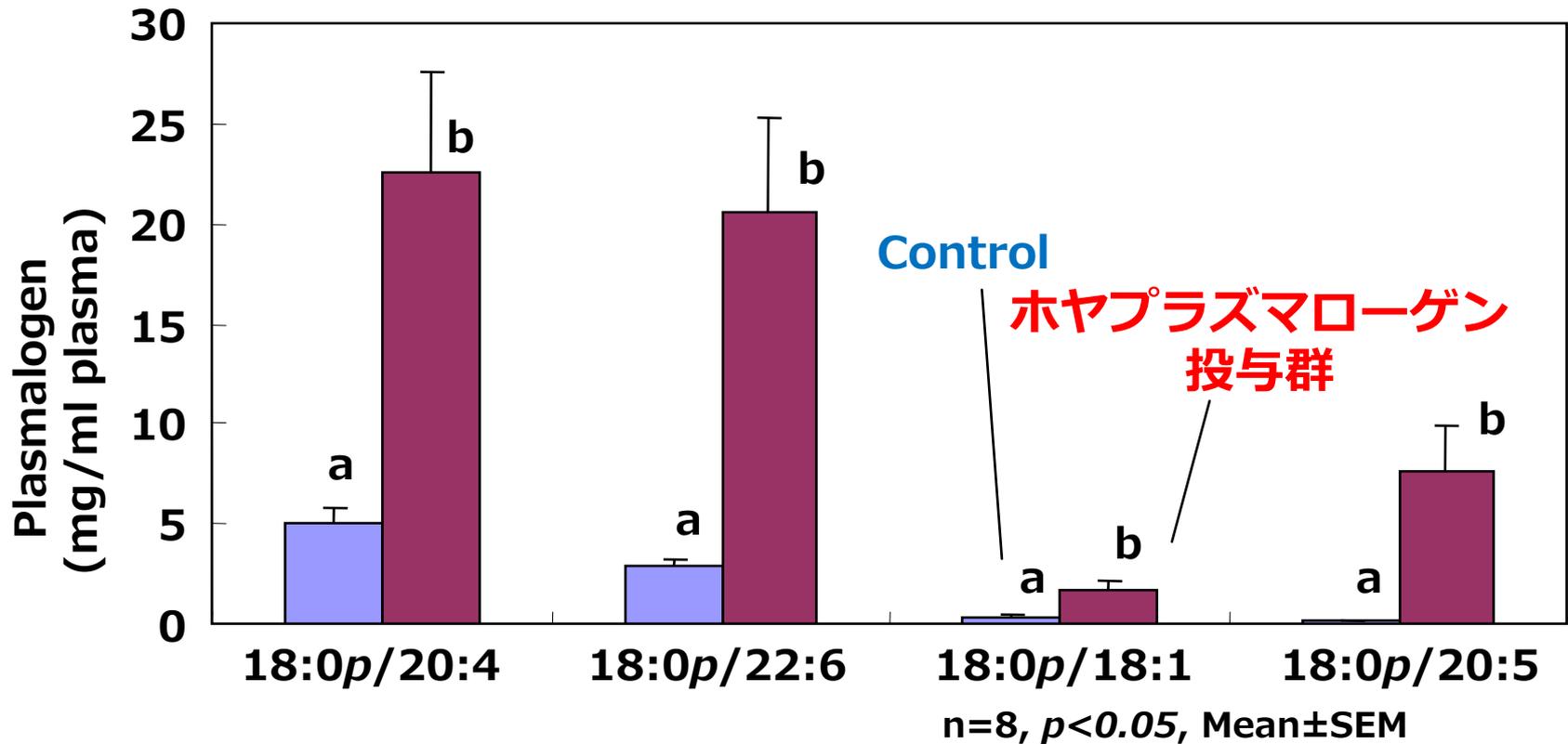


Mean ± SE (n=8)

p < 0.05

*Plasmalogen (150 mg/kg/day) was orally administered for 4 weeks, and RMEs and WMEs were examined.

海産プラズマローゲンの投与はアルツハイマーモデルラットの認知機能(参照記憶エラーおよび作業記憶エラー)を改善した



ホヤプラスマローゲン投与群ではコントロール群と比べ、AA、DHA、EPAが多い

↳ **n-3系のDHAは、血管の拡張、血栓の生成抑制を示す
脳の神経細胞保護に役立つ可能性**

ホヤにアルツハイマー予防効果

海に生息するホヤなどに含まれる脂質の「プラズマローゲン」がアルツハイマー病を防ぐ効果を持つ可能性が高いことが、東北大学院農学研究所の宮沢陽夫教授(食品学)らの研究でわかった。動物実験で証明できたことから、来年にも錠剤の健康食品として発売する。

脂質「プラズマローゲン」

東北大が研究 来年にも錠剤化

ひどい物忘れなどを引き起こすアルツハイマー病は、脳の神経細胞が死ぬことが原因と考えられている。これまで、患者の脳内ではプラズマローゲンが通常より3割程度減少していることがわかってきたが、その働きは明らかにされていないかった。

れがある。そこで手に入りやすい海産物を調べ、ホヤやカキ、ウニなどに含まれていることを発見。とりわけ、ホヤの場合は廃棄する内臓への含有率が約0・1%と高く、有効活用できるという。

宮沢教授らは、細胞の培養実験の結果、プラズマローゲンに神経細胞死を防ぐ効果があることを突き止めた。さらにアルツハイマー病を発生させたラットにプラズマローゲンを食べさせ、迷路を経て餌にたどり着かせる実験をしたところ、記憶・学習能力の低下を防ぐことができた。



宮沢教授らは昨年8月、ベンチャー企業を設立。ホヤからプラズマローゲンを抽出する方法も開発している。また、4～5年をかけて患者への効果を確かめ、医薬品などの開発に結び付けたいとしている。

プラズマローゲンは牛の脳にも含まれるが、BSE(牛海綿状脳症)感染の恐れがある。

宮沢教授は「ホヤは宮城、岩手両県の三陸沿岸が産地。先進各国では高齢化が進んでおり、日本だけでなく世界で需要が高まれば、東北の新しい産業に結びつく可能性がある」と話している。

- アルツハイマー病で、血漿、赤血球膜、脳のPEプラズマローゲンは少ない
- ホヤは0.1%乾燥重量の活性型PEプラズマローゲン(18:0p-22:6)を含む
- PEプラズマローゲンは神経細胞のアポトーシスを抑制した
- ホヤPEプラズマローゲンのアルツハイマーモデルラットへの経口投与は、脳の脂肪酸組成に影響し、行動を改善した
- ホヤに含まれDHAを2位にもつPEプラズマローゲンは、アミロイド β の凝集を抑制し、分解を促進した

DHA型プラズマローゲン+ルテインで

認知症の予防と悪化防止を

図りたいです。

老化赤血球の出現は認知症の

予知に有効です。

農研機構「知」の集積と活用による研究開発 モデル事業（2018-2020年度）

研究計画名

「海鞘（ホヤ）プラズマローゲンの機能性食品への応用研究」

プラットフォーム名：科学的根拠に基づく高付加価値日本食・食産業研究開発
プラットフォーム

コンソーシアム名：確かな分析技術と科学的根拠が支える機能性表示食品
研究開発コンソーシアム

代表機関名：国立大学法人 東北大学

【コンソーシアム参画機関】

東北大学（代表機関）、帯広畜産大学、東京大学、京都大学
焼津水産化学工業(株)、(株)サン・クロレラ、はたけなか製麺(株)、(株)機能性植
物研究所、イーザイ(株)

【協力機関】

(株)東北テクノアーチ、(株)プロジェクト地域活性（宮城県食品産業協議会事
務局）

研究室が総合優勝（雨宮の農学部キャンパスにて、2013年6月）/44





You are what you eat.

私たちの体は
私たちが食べたもので
できている。

食事をするのは、何のため？「今日1日を元気に過ごすため」「家族や友達、パートナーと楽しい時間を過ごすため」。その答えも、もちろん正解。だけど食事にはもうひとつ、とても大切な役割がある。それは「未来の自分をつくる」こと。今日、私たちが食べたものが、明日の、来月の、来年の、そして10年後の自分をつくる。遠い未来の出来事は予測できないけれど、それだけは間違いない事実。今日あなたが食べたものは何？ 食べなかったものは何？ ちゃんと考えて、正しく、おいしく食べることを。それが未来のあなたの「きれい」と「元気」につながっている。

from “Power of Fruit and Vegetable” (祥伝社) edited by T. Miyazawa (2016)