

もう1つの脳の存在に挑戦した「ナトリードの発見」

国際学術誌「PLOS ONE」で発表

2021年1月28日(日本時間)、神経科学分野

鈴木 幸一 | バイオコクーン研究所 代表取締役フェロー
岩手大学名誉教授



冬虫夏草と出会ったのが2007年。それから13年以上の歳月を経て「ナトリード(アストロサイト増殖因子)^{*1}」が世界に発信された。その内容は、これまでの認知症薬および脳の機能性食品が神経伝達物質や抗酸化に着目したメカニズムとはまるで異なり、脳を包括的に捉える新しい提案である。それは、アルツハイマー病を含む認知症に対して朗報になるだけでなく、多くの脳疾患にも効果を発揮するであろうし、人類の脳を向上させる引き金になる可能性もあることを、以下の論文内容で説明する。

アルツハイマー病を含む認知症は21世紀の人類の難題であり論文はその解決の糸口になるのでは？

新型コロナウイルスによる突然の脅威は一般的には予想できなかった。しかし、世界中で大きな犠牲者の発生は否めないが、1918年から1920年までのスペイン風邪のようにワクチンの登場と公衆衛生の普及で必ずや抑制されるだろう。

ところが、21世紀になってもアルツハイマー病を含む認知症薬に限ってはお手上げ状態で、私どもの論文の書き出しはこうである。――「2018年の世界の認知症患者は5千万人で2050年には1億5420万人まで増加すると推定されている。しかし、2019年にアルツハイマー型認知症薬の開発で132の化学候補物

質が合成されているが、高い確率で失敗している。その理由として、よく分からない技術的な限界に直面しており、そして治療のための適正な標的という重要な問題が残っているのではないかと思われる」――文章は続く。

これら難題の糸口になるのは、2010年に論文発表したアルツハイマー病モデルの老化促進マウスにカイコハナサナギタケ冬虫夏草(以下カイコ冬虫夏草^{*2})の熱水抽出物を経口投与すると、脳海馬の傷(グリオーシス)が消えていたこと、カイコ冬虫夏草の粉末をカプセル化してアルツハイマー型認知症患者に投与したパイロット試験では、アセチルコリン(脳内で神経

伝達を担う物質)が増加することの2点から研究を続けた。われわれの研究グループ^{*1}は世界初となる環状ペプチド(4個のアミノ酸が環状に結合している化学物質)を発見し、これを「ナトリード」と命名した^{図1}

表1。このナトリードは、培養した脳内細胞の神経細胞の成長を促進するだけでなく、これまで注目されてこなかったグリア細胞^{*3}(アストロサイト^{*4}とミクログリア^{*5})にもポジティブに作用することを明らかにした。これは、「グリア細胞-神経細胞の相互作用」を同時に調整する世界初の物質となる。さらに、アルツハイマー型認知症のモデルとして使用されている老化促進マウス^{*6}(SAMP8)の記憶障害を改善

★1 バイオコクーン研究所、岩手大学、大阪市立大学、九州大学、岩手医科大学による共同研究グループ。

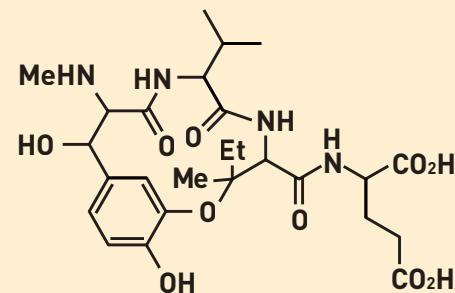


図1 ナトリードの構造式

し、毛髪でのアンチエイジング効果も明らかにした。これらの結果から、ナトリードは脳疾患の新しい治療薬開発のための重要な糸口になるということ論文で提案した¹⁾。

ナトリードの語源とその発見の経緯

岩手在住の作家で、宮沢賢治研究者でもある佐藤竜一氏^{*2}と出会ったのは、岩手大学構内だった。佐藤氏が非常勤職員(現宮沢賢治学会副理事)として働いていることを知って著書にサインをいただいた。その後、彼からエスプレント語の「Naturido(ナトリード)」をプレゼントされた。“Natur”は自然、“id”は子供や子孫を意味する接尾辞の合成語であり「それに相応しい物質が見つかった際には、是非命名を！」と伝えられていた。

大学の退職1年1カ月前の2011年3月11日が東日本大震災であった。2万2,000人以上の犠牲者の方々の安否もまだ定かではない3月下旬に研究室で後片付けしている際に、科学研究費の事務局(日本学術振興会)から大型研究

★2 代表作に『宮沢賢治 あるサラリーマンの生と死』(集英社親善、2008)など。

精製方法	収率(%)
① スタートのカイコハナサナギタケ冬虫夏草乾燥粉末	100.00
② 熱水抽出物(PTE)	27.20
③ 2層分配Elix水	25.50
④ 逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー	2.01
⑤ HPLC Develosil® C30 RPAQUEOUSカラム (Step1)	0.57
⑥ HPLC Develosil® C30 RPAQUEOUSカラム (Step2)	0.08
⑦ HPLC Develosil® C30 RPAQUEOUSカラム (Step3)	0.07
⑧ HPLC Cosmosil® HILIC カラム	0.03

表1 各精製段階における収率

費の1次審査のパスと、4月8日の2次審査の連絡が届いた。新幹線で東京に行ったのか記憶が定かではなく、7日の午後11時32分に余震があり、片付け途中の研究室が大震災時に戻ったという連絡が入った。そのような状況下でプレゼンの面接を受けて、パスの連絡が入ったのは6月であった。学内の支援を受けながら、退職までの最後の1年も含めて5年間の研究期間(特任教授として4年間)が保証された。

ナトリード探しの研究はすでにスタートしており、試行錯誤を繰り返していたが、手応えはなかった。われわれは教科書通りに、脳の中で最も重要な神経細胞の成長を促す物質を探していたのだが、震災のダメージも重なり悶々とした時間が流れていた。そんな時に、目の前が突然明るくなる瞬間が訪れた。

20世紀の神経科学の分野では、グリア細胞は脇役として神経細胞を支えて栄養を供給する程度の働きとされていた。アルツハイマー病の治療薬も神経細胞だけを標的とするもので、現在もそれが主体である。しかしながら、2006年にア

メリカのR.D.フィールド博士は「20世紀は神経細胞のDoctrine(教義、主義)で縛られ、その先にはグリア細胞がある」と提案していた²⁾。この提案が多くの研究論文とともにまとめられたのが『もうひとつの脳-ニューロンを支配する陰の主役グリア細胞』として2009年に出版され、その日本語版が2018年に発行されている³⁾。一方で、日本の研究者も『脳とグリア細胞』としてグリア細胞に着目し始めた⁴⁾。

こうして、昆虫バイオテクノロジーが専門のスズキラボも神経細胞を扱うようになった時点から、グリア細胞の1つのアストロサイト(日本語では星状膠細胞と呼ぶ)は理解できていた。すなわち、脳を把握するためには、「グリア細胞-神経細胞の相互作用」の重要性に何となく気付いていたことが「閃き」に通じたことになり、その後の研究展開のブレない軸になったと考えている。

ここまでが当時のスズキラボ(特任教授時代)の研究で、この後のナトリードの「化学構造」は、かねてより共同研究のメンバーで生物有機化学が専門の品田哲

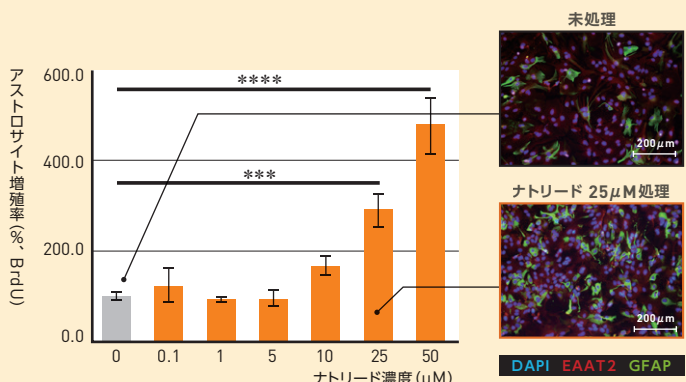


図2 ナトリードによるグリア細胞(アストロサイト)の増殖効果

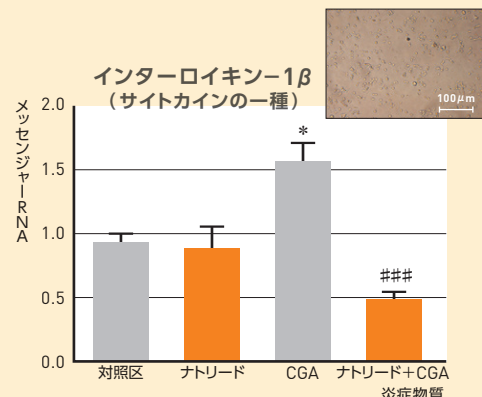


図3 ミクログリアでの抗炎症作用

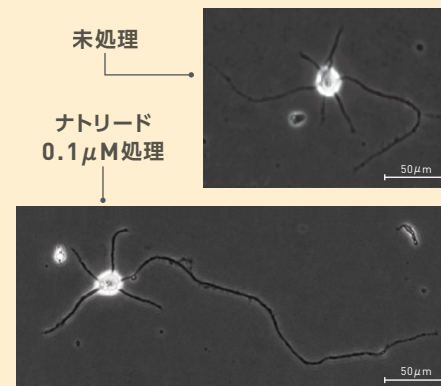


図4 神経細胞での成長促進

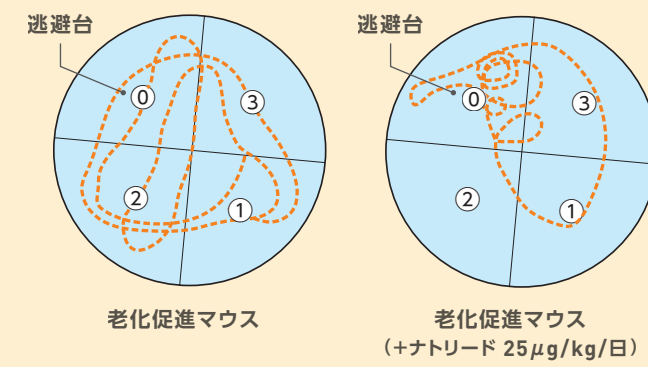


図5 空間記憶実験(モリス水迷路実験)

郎教授の仕事になった。ナトリードは4個のアミノ酸が環状に結合した化学構造を有しており、世界で初めての新しい発見である。日本で最初に特許出願したのは2014年9月24日である。

特許の要約は「アストロサイト増殖活性を有するハナサナギタケに由来する環状ペプチド誘導体またはその塩」で、日本・EU・台湾で査定された。その後、いよいよアメリカでの査定になるかどうかで、親会社知財と渡米し、ワシントンD.C.で2019年11月6日にインタビューに臨み、結果的には2020年2月に査定に成功した。このような経緯でナトリードが生まれてビジネスの基盤固めを終えたので、今度はナトリードを世界に発信するための論文の作成となる。新型コロナウイルスの影響をまともに受けながら編集者とのやり取りで、国際学術誌「PLOS ONE」の神経科学分野に投稿したのが2020年6月26日。神経科学が専門のレフリー2人と戦いながら最終的に

受理されたのが2020年12月26日で、2021年の1月28日に発表できた。

ナトリードは神経科学分野で新しい機能を発揮

20世紀の神経科学の分野は、ヒトの脳で1,000億個の神経細胞が主役であり、現在世界中で使用されているアルツハイマー病治療薬は、この神経細胞だけに着目したものだ。ところが21世紀になって、脳には神経細胞の約10倍も存在するグリア細胞(アストロサイトやミクログリアなど)が「もう1つの脳」と表現されるぐらいに重要な役割を担っている。

たとえば、アストロサイトは神経細胞に栄養成分(糖分とかエネルギー源のATP)を供給するだけでなく、アミノ酸の1種のグルタミン酸を神経伝達物質として



神経細胞に供給しリサイクルする機能もある。ミクログリアは脳内の老廃物を処理し炎症を抑える働きがある。そのために、複雑な脳に関する疾病の治療薬を研究開発するには、神経細胞だけとか、グリア細胞のアストロサイトまたはミクログリアだけを目的にする従来のアプローチでは必ず限界があり、成功しないことが容易に推論される。そこで「グリア細胞-神経細胞の相互作用」という視点からの研究手法が大事になる。この包括的な視点から、ナトリードがアストロサイト、ミクログリア、神経細胞にどのような効果を発揮するかを研究した結果が、以下の通りである。

ナトリードはアストロサイトを増殖する

図2に示したように、濃度依存的にアストロサイトの細胞は増殖している。レフリーの1人から、これは驚くべき実験結果とお墨付きをもらった。なぜなら、脳内でのアストロサイトの機能が今世紀

に明らかにされつつある中で、神経細胞に栄養以外に神経伝達物質を供給しリサイクルの活発な役割を担うとすれば、ナトリードによるアストロサイト細胞の増殖は新しい発見になる。

一方で不思議なことに、ヒトの肝臓がんの細胞(HepG2)や骨髄性白血病由来のがん細胞(K562)に対してはむしろ増殖抑制を示した。

ナトリードはミクログリアの炎症を抑える

図3のデータは九州大学との共同研究である。ミクログリアというデリケートな細胞に対して、ナトリードは何ら毒性がない(図3下のナトリード添加区でも、対照区とメッセンジャーRNAレベルは同じ)。しかも、炎症物質の1つ(CGA)を細胞に添加すると炎症物質の発現であるインターロイキン-1βが増加する(最近、新型コロナ感染で体内にサイトカインストームが発生する意味は、感染による大量の炎症物質が放出されるため)。しかし、このCGAと一緒にナトリードを添加すると、イ

ンターロイキン-1βの発現量は対照区以下まで減少し、脳内の炎症を抑えるデータになった。

ナトリードは神経細胞の成長を促進する

脳細胞としては全体の10%程度であるが、脳の主役は情報の入力から伝達、そして処理まで司る神経細胞になっている。アルツハイマー病や脳梗塞の場合、主役の神経細胞が脱落するので、重篤な損傷となる。神経細胞は成人になると増殖することはなく、健常者でも毎日脱落していく運命とみられていたが、最近高齢者でも神経細胞の増殖が脳内でわずかに確認され、再生医療の可能性が提案されている。神経細胞の数も重要となるが、実は1個の神経細胞からでる突起(樹状突起)と軸索が隣の神経細胞との情報のやり取りには決定的な鍵になる。高齢者でも頭脳明晰なメカニズムは、まさに神経細胞の突起数と軸索の長さ起因している。

図4の上は、ナトリードを添加しない未処理区で、下はナトリードを添加して24時間培養した実験区である。1本の軸索が倍以上伸びていることが明らかになった。論文の中では、ヒトの脳内にもともと存在している神経栄養因子(NGFやVGF)に比較しても、ナトリードは遜色ないか、またはそれら以上に神経細胞の突起数や軸索の長さを誘導した。脳疾患の分野ではこの神経栄養因子を治療に使用するという研究報告もある。しかし、ナトリードはこれらの神経栄養因子よりも神経細胞の成長を促す機能があることを明らかにした。

以上のように、神経科学の分野ではグリア細胞のアストロサイトとミクログリアの新しい働きが次から次と報告され、21世紀は「グリア細胞-神経細胞の相互作用」から包括的にアプローチしなければ、ヒトの脳のネットワークも理解できないし、脳疾患の治療薬のイノベーションもないだろうと言われてきた。そのような

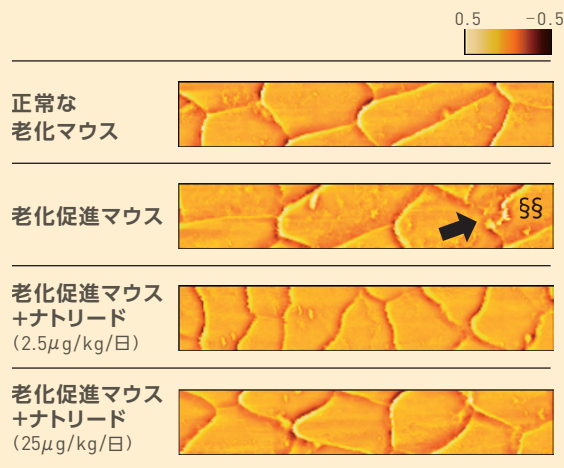


図6 毛髪評価実験

時代の流れの中で、ナトリードの培養細胞実験結果は「グリア細胞-神経細胞の相互作用」を解き明かすための最初の生物活性物質になると提案した。

ナトリードの経口投与でアルツハイマー病モデルの老化促進マウスを改善

脳の「グリア細胞-神経細胞の相互作用」の複雑なネットワークを明らかにするための糸口として、脳の培養細胞の結果から、ナトリードを有力候補として提案することができた。そこで、ナトリードが本当の意味で生体内でその効果を発揮するかどうかは、マウスを含めた動物実験が必要になる。

世界中で使用されている京都大学が開発した正常な老化マウスとしてSAMR1系統と、老化が進んだ老化促進マウスとしてSAMP8系統を選んでいる。岩手大学と九州大学の動物実験に

関するガイドラインに沿って、マウス購入から一通りの実験を終えるまで緊張の約80日間が続き、以下の結果が得られた。

ナトリードは老化促進マウスの空間認識を改善する

記憶実験の1つの「モリス水迷路実験」を行った。これはプールに不透明な水を張り周囲をカーテンで囲み、マウスが溺れないように一隅に逃避台をセットする(図5のプール平面図の①)。カーテンの周囲には景色を覚えるように図形などの飾りをセットしておく。正常な老化マウスと老化促進マウスで、あらかじめ逃避台の位置を学習してから逃避台を取り除く。

ナトリードを与えなかった老化促進マウスの場合、図5の左に示したように、逃避台の位置(①)とは無関係にランダムに泳いだ軌跡がビデオカメラにおさまっていた。ところが、7週間医薬品並

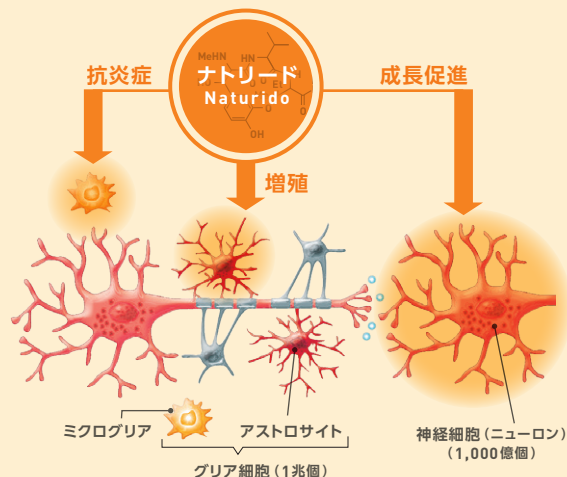


図7 神経細胞とその10倍も存在するグリア細胞(アストロサイト、ミクログリアなど)に作用するナトリード

みの低い濃度のナトリード(25 μg/kg/日)を与えた老化促進マウスの泳ぎの軌跡は、逃避台(①)を中心にして横断している様子がビデオカメラにおさまった。このテストは、海馬などの破壊を評価するために用いられているので、ナトリードの効果は老化に伴う脳の海馬の破壊を修復している可能性がある。こうしてスズキラボは、アルツハイマー病を含む認知症以外の脳疾患をも治療する有力な生物活性物質を手中にすることができた。

ナトリードは毛髪のアンチエイジング剤にもなる

この実験で使用した老化促進マウスは、海馬の破壊以外に多くの臓器や毛髪に障害を発生している。

スズキラボはすでにこのモデルマウスを使用して、2013年に桑枝条の抽出物には毛髪のアンチエイジングがあることを発表し

ていた。そこで、空間記憶改善以外の1つとして、岩手大学工学部との共同研究で毛髪の評価に着目した。

走査型プローブ顕微鏡観察の結果、図6に示したように、老化促進マウスの毛髪の表面に傷が観察される(§§)。ところが、同じマウスでも低い濃度のナトリード(2.5 μg、25 μg/kg/日)を与えた場合は、正常な老化マウスの毛髪の表面のように傷は観察されてない。この顕微鏡観察以外に、毛髪の摩擦係数(正常な老化マウスでは値が低く、老化促進マウスでは値が高い)を測定して数値で評価したが、やはり著しく老化促進マウスでは高く、ナトリードを与えた老化促進マウスの摩擦係数は正常な老化マウスレベルの低い値になった。

超高齢化社会に伴って深刻な老化関連疾患のための創薬研究が世界中で進んでいる。例えばアルツハイマー病モデルマウスを使用した場合、創薬候補物質の濃度は250mg/kg/日で12週間与えて、認知機能が改善されたと報告されている⁵⁾。ナトリードと創薬候補物質を比較すると、ナトリードの濃度は一万分の一の濃度で認知(空間認識)改善があり、しかも毛髪に代表されるようにアンチエイジングというもう1つの効果もあった。

以上のような結論として、本論文と先のパイロットヒト試験研究の結果から、ナトリード自体が疑いもなく脳疾患の治療薬開発に結びつき、グリア細胞-神経細胞を標的とした有望な候補物質になると考えられる(図7)。

おわりに — 医薬品を超えるナトリードの育成

論文の責任著者として研究をまとめ、2回目のヒト試験に携わりながら、ナトリードは大きな可能性をはらんだ生物活性物質と期待している。今回の論文で明らかになったナトリードの多様で奥深い機能は、ナトリードを含んだカイコ冬虫夏草のヒト試験でも想像以上に発揮されている。すなわち、21世紀の人類の難題であるアルツハイマー病を含む認知症のみならず多くの脳疾患の福音になると思われる。

ナトリードの論文を生み出したバイオコクーン研究所と、ヒト試験ならびに販売も展開する、第一工業製薬の強い連携により、「グリア細胞-神経細胞の相互作用」を促進する類まれなナトリードを育みながら、ヒトの脳の改善と進化に貢献するようであれば、地球上における未来の人類の在り方に智慧を提言できると、Naturido(ナトリード)にはそんな意味も込めている。



鈴木 幸一
株式会社バイオコクーン研究所
代表取締役フェロー
岩手大学名誉教授

用語解説

※1 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、宮沢賢治研究者)が提案した言葉。バイオコクーン研究所 鈴木フェローが、当該環状化合物の持つ可能性に相応しいとして、化合物名称に命名した。登録商標(登録番号5706136)。

※2 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。



(左)天然のハナサナギタケと(右)養蚕技術で育成したカイコハナサナギタケ冬虫夏草

※3 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や抗炎症作用、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。

※4 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。

※5 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。

※6 老化促進マウス
京都大学で確立された実験用マウスで、実験で使用した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。

参考文献

- 1) PLOS ONE, 16 (1): e0245235 (2021)
- 2) Scientific American Mind, 17, 20-27 (2006)
- 3) もうひとつの脳-ニューロンを支配する陰の主役「グリア細胞」、講談社、p538 (2018)
- 4) 脳とグリア細胞、技術評論社、p311 (2011)
- 5) 生化学 Vol. 87, 239-244 (2015)