

学位論文の審査結果の要旨

本論文は、米由来機能性成分である酒粕由来乳酸菌乾燥粉末および甘酒由来ペプチドの神経保護および認知機能低下抑制作用を明らかにしたものである。本論文では、認知機能低下抑制作用を有する機能性食品の開発を目指し、酒粕由来乳酸菌と甘酒由来ペプチドの認知機能低下抑制作用を検討し、得られた成果をまとめている。

(1) 本研究の背景と目的について

高齢化社会においては、高齢者医療費の伸びにどう歯止めをかけるかが大きな課題となっており、健康で長生きするためには、脳機能を健全に維持することが重要である。こうした背景の中で、脳機能改善効果をもたらす食品成分の探索と応用は、健康長寿の重要な戦略として今後の展開が大いに期待される。古来より発酵食品は親しまれているが、食材を発酵させることは保存性を高めると同時に、消化吸収性や栄養価を高めることが可能となる。米を原料とした発酵食品としては米麴や酒粕を原料とした日本酒や甘酒が挙げられる。そこで本研究では、発酵飲料由来機能性素材として酒粕由来乳酸菌と甘酒由来ペプチドに着目し、これらの神経保護作用および認知機能低下抑制作用についてモデルマウスを用いて検討することを目的とした。

(2) 認知機能低下抑制作用を有する酒粕由来乳酸菌について

植物性乳酸菌の機能性探索を目的として、酒粕および米から分離した乳酸菌の長期摂取による認知機能低下抑制効果について老化促進モデルマウスSAMP8を用いて検討した。SAMP8（雌、14週齢）を3群に分け、コントロール群にはAIN-93M食を、試験群には米由来乳酸菌*Lactobacillus casei* subsp. *casei* 327 (L. 327) または酒粕由来乳酸菌*Lactobacillus paracasei* K71 (L. K71) の死菌粉末を0.1%含む試験食をそれぞれ自由摂取させ、43週間飼育した。その結果、バーンズ迷路試験では、L. K71摂取群においてコントロール群およびL. 327摂取群と比較して、逃避箱への到達時間の短縮が認められた。受動的回避試験においても、L. K71摂取群では、再生試行の反応潜時がコントロール群よりも延長した。血中および脳ホモジネート中のセロトニン濃度はL. K71摂取群でコントロール群よりも高い値を示した。さらに、L. K71摂取群では、脳海馬での脳由来神経栄養因子 (BDNF) 発現量および転写因子CREBのリン酸化亢進が認められた。以上の結果より、酒粕由来乳酸菌L. K71の長期摂取は脳内のセロトニン量の増加およびBDNF発現亢進を介して認知機能の低下抑制作用を発揮することが示唆された。

(3) 神経細胞保護作用を有する甘酒由来新規ペプチドについて

甘酒ペプチドの認知機能改善作用についてスコポラミン健忘症モデルマウスを用いて検討した。甘酒は不溶性成分を除去した後、透析と限外ろ過により、ペプチド画分（0.5–5 kDa）を回収した。C57BL/6Jマウスに試料を7日間連続で腹腔内投与後、8日目にムスカリン受容体拮抗剤スコポラミンを投与した。受動回避試験において、甘酒ペプチド投与群はVehicle群と比較して再生試行時の明室潜在時間が顕著に延長した。また、甘酒ペプチド投与群では、Vehicle群と比べて全脳のMDA濃度の低下やSOD活性の増加、血清中のNO濃度の低下など、酸化ストレスの軽減効果が認められた。さらに、脳海馬ではアセチルコリン分解酵素の活性低下、アセチルコリン濃度の増加、BDNFおよびPSD95の発現増加、ERKおよびCREBのリン酸化が認められた。甘酒ペプチドをゲルろ過クロマトグラフィーおよびODS C18カラムに供し、主要ピークを回収した。MALDI-TOF/TOF MS/MS 分析の結果、His-Ser-Met-Asn-Pro-Ser-Thr-Asn-Pro-Trp-His-Ser-Thr-Val-His-Thr（1848.87 Da）と同定した。以上より、甘酒ペプチドは酸化ストレスを軽減させるとともに、海馬でのERK/CREB/BDNFシグナル経路を活性化してスコポラミン誘発性記憶障害を緩和させることが示された。

以上のように、本研究では酒粕由来乳酸菌の死菌粉末と甘酒由来コメペプチドの認知機能改善作用に関する詳細な研究が展開されており、コメ由来機能性成分の加齢関連認知機能低下等の防止、遅延の可能性に関する新たな知見を提示した。申請者を筆頭著者とした論文が2編あり、それらの掲載された学術雑誌の最新のインパクトファクターの合計は7.1（Nutrients 4.171、Brain Research 2.929）であり、本専攻の学位審査基準のめやす（筆頭著者である論文を2編以上）および早期修了の要件（インパクトファクターの合計が4.0以上）を満たしている。以上のことから、本論文は博士（農学）論文に値するものであるとの結論に達した。

公表主要論文名

- [Henry Marzo Corpuz](#), Saki Ichikawa, Misa Arimura, Toshihiro Mihara, Takehisa Kumagai, Takakazu Mitani, Soichiro Nakamura, Shigeru Katayama. Long-term diet supplementation with *Lactobacillus paracasei* K71 prevents age-related cognitive decline in senescence-accelerated mouse prone 8. *Nutrients*, 2018, 10(6): 762.
- [Henry Marzo Corpuz](#), Hiroshi Fujii, Soichiro Nakamura, Shigeru Katayama. Fermented rice attenuate scopolamine-induced memory impairment in mice by regulating neurotrophic signaling pathways in the hippocampus. *Brain Research*, 2019, DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146322.