

ジャワショウガ抽出成分の脳への効能とそのメカニズムを発見

－ 認知症症状改善のための創薬研究に期待 －

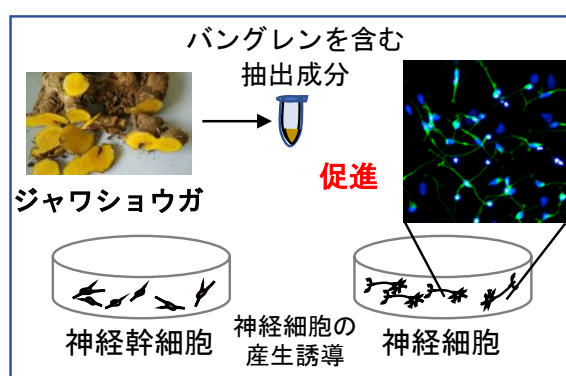
■ ポイント ■

- ・ インドネシア原産植物ジャワショウガ抽出成分にヒトの脳神経細胞の産生を促す効果があることを新たに発見
- ・ ジャワショウガ抽出成分の効能発揮に至る仕組みも世界で初めて解明
- ・ アルツハイマー病などの認知症の進行を遅らせるなど医療分野への貢献に期待

■ 概要 ■

脳機能調節因子研究グループ 平野 和己 主任研究員と 波平 昌一 研究グループ長は、徳島文理大学薬学部 福山 愛保 教授、久保 美和 准教授、株式会社ホソダ SHC と共同で、インドネシア原産で食用として栽培されているジャワショウガの抽出成分にヒトの神経細胞の産生を促す効果があることと、その効能発揮に至る仕組みを発見した。

今回、脳の神経細胞を作り出すヒト神経幹細胞を培養し、その細胞を用いて神経細胞の分化に対するジャワショウガ抽出成分と有効成分の一つである**バングレン**の効能を評価したところ、両者に神経細胞への分化と神経突起の伸長を促す効果があることを発見した。更に、ジャワショウガ抽出成分が細胞内の β （ベータ）-カテニンと呼ばれるタンパク質の機能を活性化することで、神経細胞への分化を促しているという効能発揮の仕組みも突き止めた。脳内の β -カテニンの活性化はアルツハイマー病の症状改善に繋がる可能性があることが報告されているため、今後、アルツハイマー病などの認知症の治療や予防への貢献が期待される。なお、本成果は、2020年7月5日に科学誌 *International Journal of Molecular Sciences* にオンライン掲載された。



ジャワショウガ抽出成分がヒト神経幹細胞の神経細胞産生を促す新たな効能の概略図

■ 開発の社会的背景 ■

ジャワショウガは、インドネシアを中心に食品や伝統的な薬として食されており、安全性が高い作物であることが知られている。これまでマウスなどのげっ歯類を実験モデル動物として利用した研究において、ジャワショウガ抽出成分の脳機能改善作用が報告されているが、その効能発揮に至る仕組み（メカニズム）は明らかにされていなかった。また、げっ歯類とヒトでは脳の構造や大きさ、その成り立ちも異なることが知られており、ヒトの細胞を用いた効能とメカニズムの検証が求められていた。

■ 研究の経緯 ■

産総研は、細胞の機能の理解や解明に基づく創薬のための基盤技術の開発を推進してきた。この中でバイオメディカル研究部門では、市販のヒト由来神経幹細胞を利用した神経疾患のための創薬技術に資する新しい実験モデルを創出し、様々な化合物の効能や影響の評価に取り組んできた。今回、有効成分バングレンを含むジャワショウガの抽出成分を用いて、ヒト神経幹細胞の神経細胞分化への影響に着目した解析を行い、その効能とメカニズムの解明に取り組んだ。

■ 研究の内容 ■

これまでげっ歯類を実験モデルとして用いた実験から、ジャワショウガの有効成分であるバングレンに脳内の神経細胞の産生を促す効果があることが共同研究者らのグループにより報告されている。今回、培養されたヒト神経幹細胞に対してジャワショウガ抽出成分とバングレンを添加し、神経細胞の分化への影響を評価した。その結果、ジャワショウガ抽出成分とバングレンの添加により、神経細胞への分化と神経突起の伸長が促進されることを発見した（図1）。この結果は、ジャワショウガ抽出成分とバングレンは、ヒトにおいても神経細胞の産生と神経発達を促進する作用があることを示している。

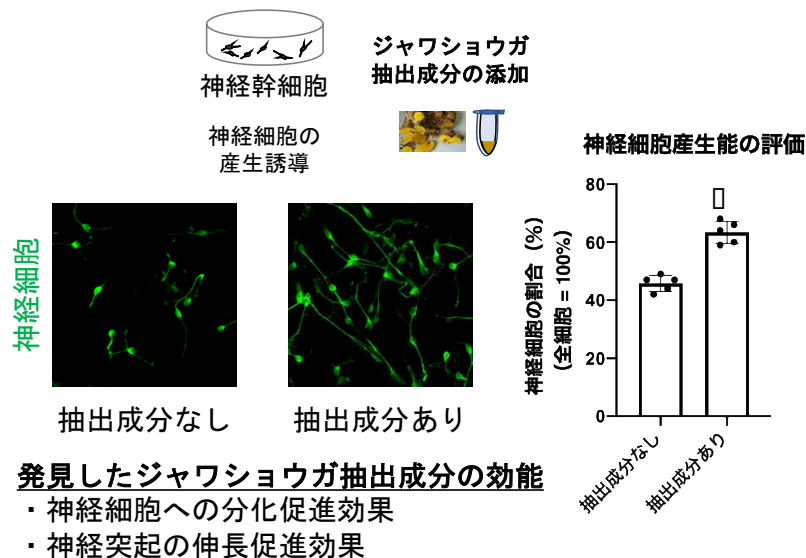
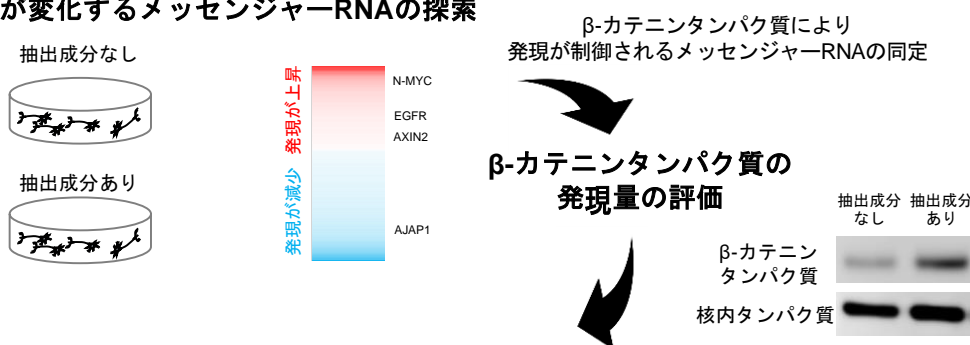


図1 ヒト神経幹細胞から神経細胞に分化する際のジャワショウガ抽出成分の影響の解析結果

神経細胞への誘導時にジャワショウガ抽出成分を添加すると、ヒトの神経細胞の産生と神経突起の伸長が促進される。グラフにおける「*」は統計的に有意であることを示す。

ジャワショウガ抽出成分の神経分化促進効果のメカニズムを明らかにするために、ヒト神経幹細胞に対してジャワショウガ抽出成分の添加を行い、細胞内の各タンパク質の設計図であるメッセンジャーRNA (mRNA)の発現量の変化を調べた。その結果、神経細胞への分化や神経幹細胞の増殖に関わるβ-カテニタンパク質の活性化によって発現量が調節される mRNA が複数同定された(図2)。更に、β-カテニタンパク質の活性化を生化学的な実験により直接確認するとともに、その活性化を妨げる薬剤(阻害剤)を用いた確認実験を行い、ジャワショウガ抽出成分がその活性化を通して神経分化促進効果を発揮していることを証明した(図2)。また興味深いことに、ジャワショウガ抽出成分はβ-カテニタンパク質の活性化を通して、DNA(遺伝子)からの情報の読み取りを調節するエピジェネティクス制御機構にも影響を与え、神経分化を促していることも発見した。

ジャワショウガ抽出成分の添加によって発現量が増えるメッセンジャーRNAの探索



β-カテニタンパク質の阻害剤を利用した確認実験

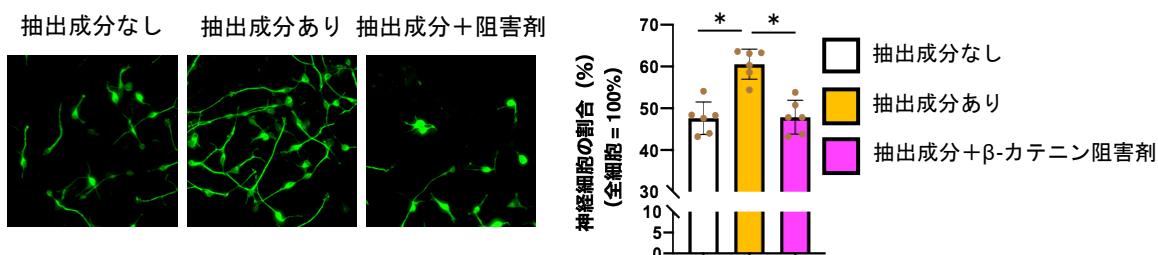


図2 ジャワショウガ抽出成分の神経分化促進効果におけるβ-カテニタンパク質の役割の解析
ジャワショウガ抽出成分により、β-カテニタンパク質の活性化に関連する遺伝子の発現が変化する。β-カテニン阻害剤によりジャワショウガ抽出成分の神経分化促進効果が打ち消されたことから、β-カテニンが重要な役割を担っていることを示している。グラフにおける「*」は統計的に有意であることを示す。

■ 今後の予定 ■

高齢化が進む昨今、アルツハイマー病などの認知症を伴う神経疾患の治療法の確立が世界的にも急務となっている。最近、脳内のβ-カテニタンパク質の活性が加齢や神経疾患発症に伴い減少することや、アルツハイマー病モデルマウスでの脳内のβ-カテニンの再活性化がその病状を緩和するということが報告されている。また、成人のヒトの脳においても神経幹細胞は存在しており、

神経細胞を産生することで記憶や学習機能の発現に寄与しているが、 β カテニンタンパク質の活性と同様に、加齢や神経疾患発症によりその産生能力が減少することも報告されている。そこで今後は、ジャワシヨウガ抽出成分の認知症治療への応用を目指し、バングレンを含めたジャワシヨウガ抽出成分がどのように β -カテニンタンパク質を活性化するかなど、更なる詳細な解析を行う予定である。また、ジャワシヨウガ抽出成分の他の神経疾患への有効性についても検証する予定である。

【用語の説明】

◆ジャワショウガ

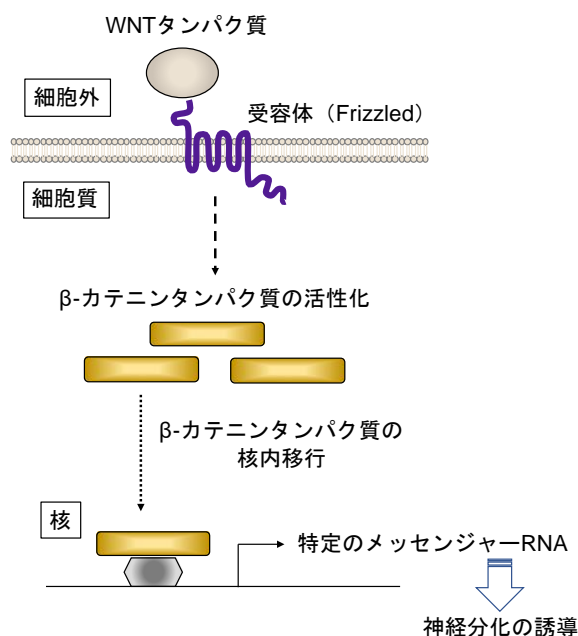
インドネシアジャワ島で食用として栽培されているショウガ科の植物。また古くからインドネシアの伝統薬の一つとして、風邪、頭痛、胃痛、リウマチ、肥満などに対して有効な生薬であることが知られている。バングレンはジャワショウガ有効成分の一つであることが報告されている。

◆神経幹細胞

神経幹細胞とは、分裂を繰り返すことで自己増殖を行うとともに、神経活動の中心となる神経細胞や、その機能を支えるグリア細胞(アストロサイト、オリゴデンドロサイト)へと分化する多分化能を有する細胞である。

◆ β -カテニンタンパク質

β -カテニンタンパク質は、主に細胞接着と遺伝子転写の調節や調整に関与する機能を持っている。特に後者の遺伝子転写の調節機能は、WNT(ウイント)タンパク質により細胞外から伝達される合図(WNTシグナル)に依存している。WNTタンパク質は受容体(Frizzledなど)と結合することで、細胞内の β -カテニンタンパク質を活性化し、特定のメッセンジャーRNAの発現を誘導する(下図)。また、 β -カテニンタンパク質は、ショウジョウバエなどの昆虫からヒトを含む哺乳類まで進化的に保存された重要な因子であり、脳においては、幹細胞の増殖や分化に関連することが知られている。更に、特定のアルツハイマー病患者の脳では、 β -カテニンタンパク質の活性低下が報告されている。



◆メッセンジャーRNA (mRNA)

各タンパク質の合成のためにDNAから読み取られるRNAをメッセンジャーRNAと呼ぶ。通常、細胞内で合成されるタンパク質の発現量はメッセンジャーRNAの発現量に依存する。

◆エピジェネティクス

エピジェネティクス制御機構とは、DNA のメチル化や、ヒストンタンパク質のメチル化・アセチル化などの化学的な修飾を介した遺伝子の発現制御機構を指す。これらの修飾状態の変動により、ヒストンタンパク質と DNA の結合力が変化する。これにより、DNA(遺伝子)からの情報の読み取りが調整され、細胞機能が制御されている。

