

# 小野賢二教授らの研究グループが ミリセチンのアルツハイマー病に対する有効性を示唆

小野賢二教授、木村篤史助教(医学部内科学講座脳神経内科学部門)と辻まゆみ教授(薬理科学研究センター)を中心とする研究グループは、アルツハイマー病の病因蛋白(Aβ)の一種であるAβ1-42毒性オリゴマーに対し、天然フラボノールのミリセチンが神経細胞保護効果を示し、アルツハイマー病の進行を抑制する可能性を示した。本研究成果は国際学術誌であるFree Radical Biology & Medicineにオンライン発表された。

アミロイドβ蛋白(Aβ)の過剰な蓄積は、アルツハイマー病(Alzheimer's Disease: AD)の病因における主要なメカニズムの一つである。Aβの凝集・蓄積は、リン酸化タウを通じて最終的にはADにおける神経細胞死につながる事が知られている。単量体のAβは凝集過程でより毒性の強いオリゴマーを形成するが、特に高分子Aβオリゴマーの1つであるプロトフィブリルは、強い酸化傷害作用を持ちADの疾患修飾療法の標的になる。一方、ミリセチンは果物由来の天然フラボノールの1つで、強力な酸化作用を持つため、近年神経変性疾患に対する保護作用が注目されている。今回の研究の目的は、ヒト神経細胞モデルを用いて高分子Aβオリゴマーの神経毒性に対するミリセチンの保護効果の詳細なメカニズムを明らかにすることであった。

本研究では、まず単量体Aβをインキュベートし、高速液体クロマトグラフィーを用いて高分子Aβオリゴマーを精製分取した。これをヒト神経細胞モデルである神経芽腫細胞(SH-SY5Y)細胞へ処置し複数の細胞アッセイで毒性機序を明らかにし、更にミリセチン処置を加え、その保護効果について検討した。

すなわち、細胞生存率、活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)産生の測定に加え、細胞膜機能(脂質過酸化能・流動性・細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度・静止膜電位・細胞膜電気の抵抗)、ミトコンドリア膜電位・ミトコンドリア局在性酵素種・マンガンスーパーオキシドジスムターゼ(MnSOD)・酸化還元型グルタチオン・アデノシン三リン酸濃度)の状態を評価した。また、撮取されたミリセチンが血管から脳へと、血液脳関門という生体内バリアを通過できるかどうか、サル型血液脳関門細胞in vitroモデルを用いて検討した。

高分子Aβオリゴマーにより、酸化傷害は増加し、細胞生存率は低下した。また細胞膜でも強い酸化ストレスの増加があり、細胞膜の流動性や機能が低下することが分かった。また、ミトコンドリア局在の活性酸素種も増加し、ミトコンドリアの機能低下に伴い、エネルギー産生低下や酸化ストレスに対する防御因子の減少も見られた。一方、ミリセチンはこれら酸化傷害と細胞生存率を改善し、Aβオリゴマーによる細胞傷害の要となる細胞膜やミトコンドリアにおいて酸化傷害を有意に抑制し、複数の機序で高分子Aβオリゴマーに対し保護的に働くことが分かった。特に、ミリセチンは直接的に高分子Aβオリゴマーの酸化傷害を抑制するだけではなく、神経細胞が本来持つ酸化作用を強化し、間接的にも防御機構として働く可能性が示唆された。また、脳血流関門モデルでは、ミリセチンが有意に血液脳関門を通過することが分かった。これらの結果から、今後ミリセチンがADの進行に対する疾患修飾化合物として活用できる可能性が示唆された。

# カンナビノイドを用いた 共同研究・事業化に向け 包括連携契約を締結

4月1日、学校法人昭和大学(以下「昭和大学」)は、新たな機能性素材として注目されているカンナビノイドを用いた研究に関して、プレミア・ウェルネスサイエンス株式会社(本社・東京都港区、代表取締役社長・細山紳二)との共同研究および事業化に向けた包括連携契約を締結した。大学が保有する医薬専門分野での高い基礎・応用研究力と、プレミア・ウェルネスサイエンス株式会社が新たな機能性素材事業の基盤としているカンナビジオール(cannabidiol: CBD)を組み合わせた、機能性素材の研究開発および実用化とそれに伴う知的財産の創出を目指す。

■共同研究の背景・目的  
人間や動物の体内には、身体調節機能ECS(エンド・カンナビノイド・システム)があることが、1990年代に発見された。ECSは、食欲、痛み、免疫調整、感情制御、運動機能、発達と老化、神経保護、認知と記憶など多様な生理機能を有し、細胞同士のコミュニケーション活動を支えている。近年の研究において、ECSは外部からの強いストレスを受けたり、加齢に伴う老化によって働きが弱くなることでカンナビノイド欠乏症になり、様々な疾患に繋がる可能性があることが明らかになってきた。植物性のカンナビノイド化合物は、現在確認されているだけで114種類あり、特にその中の一つであるCBDは、ECSのみならず多様な薬理ターゲットに作用することが近年解明され、医薬品やサプリメントの新たな機能性素材として期待されている。また、2020年4月に厚生労働省がカンナビジオール

# 認定看護師教育課程 開講式 —ファースト・セカンドレベル—

2021年度認定看護師教育課程のファーストレベルおよびセカンドレベルの開講式を5月21日と6月11日、オンラインで開催した。

同課程は日本看護協会が資格認定を行っている制度で、管理者として優れた資質を持ち、創造的に組織を発展させることができる能力を有する看護師を育成するために、「ファースト」「セカンド」「サード」3つの教育課程が実施されている。本学は全国の大学に先駆けて認定看護師教育機関として認定されており、3つの教育課程を実施している大学は本学を含め3校のみである。

開講にあたり、小川良雄昭和大学リカレントカレッジプリンシパルは「普段の仕事とは異なる新たな視点で、将来の組織管理・指導者としてのファーストステップを学び、セカンドレベル・サードレベルへステップアップし、認定看護師の資格を取得してほしい」と告辞を述べた。

サードレベルは8月20日に開講式が開催される予定である。



告辞：小川良雄プリンシパル



オンライン開催の様子

# 令和3年度 学校法人昭和大学奨学生採用式

令和3年度学校法人昭和大学奨学生採用式を6月18日に富士吉田キャンパス、6月21日に旗の台キャンパスでそれぞれ挙行了した。

今年度の採用者は医学部17人、歯学部10人、薬学部15人、保健医療学部18人の合計60人。小口勝司理事長から各学部の代表者へ採用証書が授与された。

小口理事長は挨拶で「みなさんに奨学金をお渡しできることをとてもうれしく思います。みなさんが、ここらゆきまで大学生活を堪能し、学業とともに人間性を磨き上げ、建学の精神である立派な医療人として社会で活躍されることを期待します」と述べた。



挨拶：小口勝司理事長(富士吉田キャンパス)

の輸入に必要な書類・審査を明文化したことで国内におけるカンナビジオールを用いた製品の輸入・流通が活発化してきた。

プレミア・ウェルネスサイエンス株式会社はカンナビジオール含むカンナビノイド化合物が持つポテンシャルについて、グローバルリサーチを重ね、製品実用化と流通に必要な事業ガイドラインを策定の上、各国研究機関との有識者ネットワークを構築する等、参入の準備を行ってきた。同社では、最終製品の用途・目的・剤型などを定義し、実用化に向けた研究開発を推進していく。(研究代表者・薬学部基礎医療薬学講座薬物動態学部門 佐藤均教授)

# 令和4年度 新入試制度を導入します

## 総合型選抜入学試験

対象 歯・薬・保健医療学部

WEB出願 9/1(水)~9/14(火)必着

試験日 <1次> 10/2(土) <2次> 10/23(土)

## 卒業生推薦入学試験

対象 全学部(医・歯・薬・保健医療)

WEB出願 11/1(月)~11/12(金)必着

試験日 11/27(土)

詳細については、必ず「令和4年度入学試験要項」をご確認ください。 ※最新情報は昭和大学受験生サイトをご覧ください。

