

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 深見 裕之

食酢醸造菌である酢酸菌を構成する膜脂質成分には、一部のグラム陰性菌に限られた特有のアルカリ安定脂質 (ASL) が含まれる。酢酸菌が有するスフィンゴ脂質の大部分は、スフィンガニンを含む遊離のセラミド単一で構成され、主成分は 2-hydroxy-palmitoyl-sphinganine (以下、酢酸菌セラミドと略記) である。一方、動物の脳組織には多様なセラミド代謝物が存在し、神経細胞の分化や神経伝達物質の放出促進などの生理作用が報告されている。動物型セラミドの前駆体構造を有する酢酸菌セラミドは、経口摂取により有益な作用を発揮すると考えられる。しかし、スフィンゴ脂質の経口摂取による脳機能への有効性に関する研究はこれまでに報告されていなかった。

本論文は、酢酸菌セラミドの脳神経に対する生理作用に着目し、食品成分として酢酸菌セラミドや酢酸菌体が、認知症モデルラット、老齢ラット、中高年者の記憶・学習力に及ぼす効果、ならびにその作用機序の検証を行った結果をまとめたものである。

第一章の序論に続き、第二章では、イボテン酸の前脳基底核注入により作出した軽度認知症モデルラットに対して、酢酸菌由来 ASL の胃ゾンデ経口投与による効果を検討した。水迷路試験、脳内神経伝達物質の測定を行った結果、認知症モデルラットにおける各指標の悪化に対して、ASL による有意な改善が認められ、ASL 摂取が記憶・学習力やアセチルコリン作動性神経の機能低下を改善することが明らかになった。

第三章では、推定関与成分であるセラミド生産量が高い酢酸菌株 (*Acetobacter malorum* NCI1683) を発酵乳より単離・培養し、正常な加齢を反映する老齢ラットにおいて酢酸菌体の混餌投与による効果を検討した。その結果、酢酸菌体投与による受動回避学習での記憶力の有意な改善、シナプスからのアセチルコリン放出量の有意な増加、大脳皮質中の amyloid β 、myeloperoxidase 量の有意な低下が認められ、セラミド高生産酢酸菌体の摂取がシナプス伝達機能を改善し、細胞毒性を抑制することが示された。

第四章では、物忘れ傾向を自覚する健常な 50-60 歳代の中高年者を対象として、軽微な認知機能変化を検出する検査方法 (CogHealth) を用い、セラミド高生産酢酸菌体の摂取による効果を検討した。その結果、酢酸菌群において、摂取 12 週後の作動記憶がプラセボ群に対して有意に改善し、酢酸菌体の摂取が認知機能、特に短期記憶に対して有益であることが示唆された。また、継続摂取における安全性に問題はないことも確認された。

第五章では、各 ASL 成分の神経モデル細胞 (PC12 細胞) に対する分化促進作用を検証した結果、酢酸菌セラミドのみがその作用を有しており、ASL やセラミド高含有酢酸菌体によ

る脳機能改善効果に酢酸菌セラミドが関与する可能性が示された。

第六章では、¹³C安定同位体で標識された酢酸をC源として酢酸菌を培養することにより、酢酸菌セラミドの標識体を生合成した。この標識セラミドをマウスに経口投与し、各組織への移行および代謝変換を検証した。その結果、酢酸菌セラミドに由来するスフィンガニンが表皮、肝臓、骨格筋、脳シナプス膜に存在すること、さらにその一部は他のスフィンゴ脂質に変換されることが確認された。以上から、経口摂取後に吸収・代謝され、組織に取り込まれた酢酸菌セラミドが脳神経への生理作用に関与する可能性が示唆された。

本研究において、酢酸菌セラミドやセラミド高含有酢酸菌体は、継続摂取により脳内のシナプス伝達機能および記憶・学習力を改善することが示され、ヒト中高年者の認知機能維持を通じて QOL に貢献しうる新たな食品素材として有望であると考えられる。今後は、他生物由来のセラミドとの効果の比較、腸管吸収後のセラミドの定量、構造解析により、組織での生理作用との関連性がより詳細に明らかとなることが期待される。

以上、本研究は、酢酸菌が保有する脂質成分の健康機能に関する新たな知見を提供するとともに、セラミドを摂取した後の体内動態と生理作用との関連性を示したものであり、食品機能性研究の学術的・応用的意義は少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。