

## GABA×エクソソームによる認知機能改善メカニズムを新たに解明 “新発見”を国際学術誌に掲載

株式会社ファーマフーズ(本社：京都市西京区、代表取締役：金武祚)は、九州大学・片倉喜範教授との共同研究において、 $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)の継続的な摂取が、エクソソーム<sup>※1</sup>を介して加齢に伴う認知機能の低下を改善するメカニズムを解明し、国際学術誌「International Journal of Molecular Sciences」に掲載されたことをお知らせします。これまで当社素材GABAはヒト試験により認知機能改善効果が確認されておりましたが、本研究によりその作用機序が解明されたことで、エビデンスの質が飛躍的に向上しました。これにより、科学的根拠が重視される海外市場において、単なる機能性素材から「メカニズムまで説明可能な高付加価値素材」へと進化し、グローバル展開のさらなる加速につながるものと期待しております。

### ◆論文情報

GABA-Induced Exosomes Improve Memory Impairment in Aged Mice

Y. Akama *et al.*, *Int J Mol Sci* . 2026 Mar 10;27(6):2519. doi: 10.3390/ijms27062519.

### ◆研究概要

当社はこれまでの研究で、中高齢者がGABAを摂取することにより、加齢に伴い低下する認知機能の維持に役立つことを明らかにしました(先行研究 1, 2)。一方で、血液脳関門<sup>※2</sup>を通過しないとされるGABAが、なぜ認知機能を改善するのか、詳しい作用メカニズムは未解明なままでした。そこで我々の研究グループは、血液脳関門を通過し、細胞間の情報伝達を担うことが報告されている「エクソソーム」に着目しました。エクソソームは情報伝達を行う核酸などを含んだ細胞外に分泌される小胞です。我々はすでにGABAを投与したヒト腸管細胞由来のエクソソームは神経細胞の突起伸長<sup>※3</sup>を促進することを明らかにしてきました(先行研究 3, 4)。そこで本研究では、そのようなエクソソームを介した認知機能改善効果が実際に高齢マウスで観察されるかどうかを調べました。

本研究では、GABA0.5%を含む餌とGABAを含まない通常餌を、それぞれ加齢マウスに 8 週間摂食させた後、血中のエクソソームを回収し精製されたエクソソームを、別の加齢マウスへ血中投与し認知機能テスト(新奇物体認識<sup>※4</sup>)を行いました(図 1)。

その結果、GABA 0.5%を含む餌を摂食した個体から得られたエクソソームを与えた加齢マウスでは、若いマウスと同等程度まで認知機能が改善することが見出されました(図 2)。このような効果は、通常餌を摂食した個体のエクソソームをあたえても見られず、GABA摂取にตอบสนองして分泌されたエクソソームに特異的な作用であることが示されました(図 2)。

さらにGABAを与えた加齢マウスのエクソソームを与えると認知症の発症・進行に深くかかわる脳海馬における炎症状態<sup>※5</sup>や細胞老化<sup>※6</sup>が抑制されたことが見出されました(図 3)。

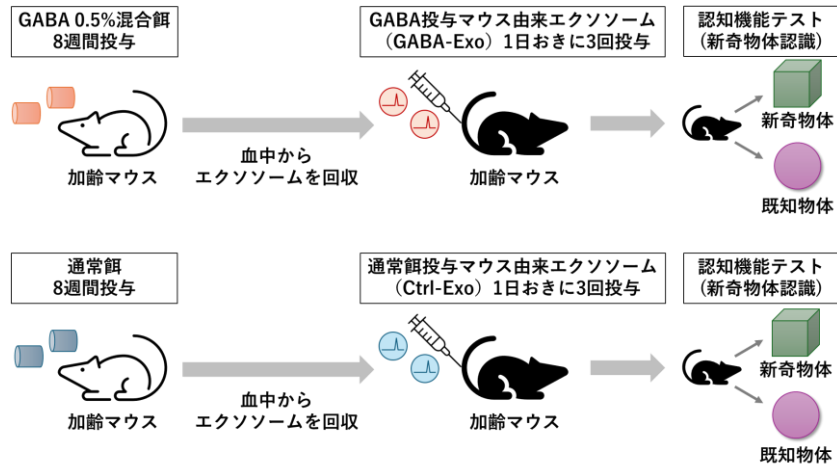
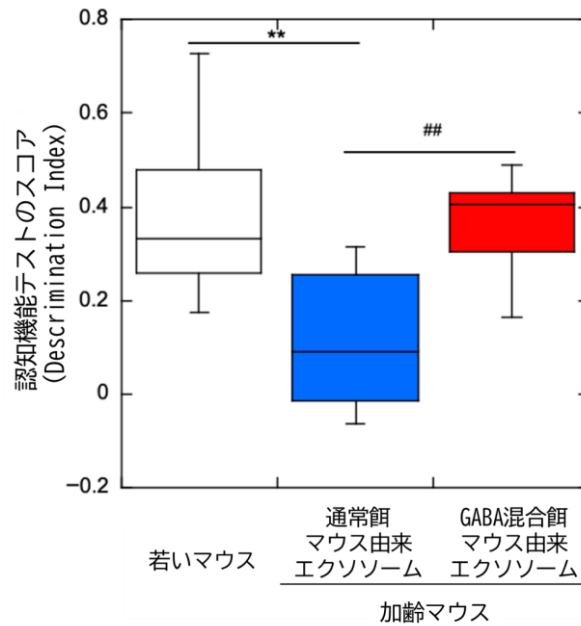


図 1. モデル実験系の概要図



\*\* $p < 0.01$  vs. 若いマウス; ## $p < 0.01$  vs. 通常餌マウス由来エクソソーム投与した加齢マウス

図 2. 認知機能テスト(新奇物体認識)のスコア : Discrimination Index

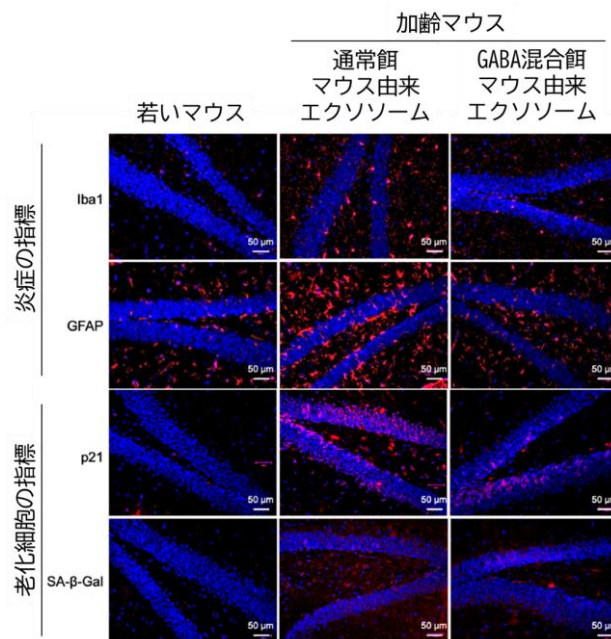


図 3. GABA 投与マウス由来エクソソームが加齢マウスの脳海馬に及ぼす影響

本研究の結果から、GABAの継続摂取によって血中に分泌されたエクソソームを介して脳海馬の炎症状態や細胞老化が抑制され、その結果、加齢マウスの認知機能が改善したと結論できます。この研究成果はこれまで複数のヒト試験で示されたGABAによる認知機能改善効果を補完する重要な知見と考えられます。また、GABA摂取に応答したエクソソームは腸管細胞から血中へ分泌された可能性が示唆されており、GABAの作用メカニズムにおいて「腸脳相関」という新たな視点をもたらす成果となりました。

本成果は、当社GABA素材の認知機能改善効果について作用機序レベルでの裏付けを与えるものであり、エビデンス競争が激化する海外市場において、当社のポジショニングを大きく高めるものと考えております。さらに機能性食品に加えて、メディカル・ニュートリション領域や認知機能ケア市場への応用可能性を示唆するものであり、当社の中長期的な成長機会の拡大に寄与するものと考えております。

**本件に関するお問合せは、下記よりご連絡ください。**

株式会社ファーマフーズ お問い合わせフォーム：<https://www.pharmafoods.co.jp/contact/ir>

#### ◆詳細な論文情報

掲載誌：International Journal of Molecular Sciences

題目：GABA-Induced Exosomes Improve Memory Impairment in Aged Mice

著者：Yukina Akama<sup>1</sup>, Shunsuke Maeda<sup>1</sup>, Miyako Udono<sup>2</sup>, Utano Nakamura<sup>3</sup>, Yusuke Yamashita<sup>3</sup>, Youngil Kim<sup>3</sup>, Bungo Shirouchi<sup>4</sup>, Kiichiro Teruya<sup>2</sup> and Yoshinori Katakura<sup>2,\*</sup>

1 Graduate School of Bioresources and Bioenvironmental Sciences, Kyushu University, Fukuoka 819-0395, Japan

2 Faculty of Agriculture, Kyushu University, Fukuoka 819-0395, Japan

3 Pharma Foods International Co., Ltd., Kyoto 615-8245, Japan

4 Faculty of Nursing and Nutrition, University of Nagasaki, Nagasaki 851-2195, Japan

DOI：<https://www.mdpi.com/1422-0067/27/6/2519>

#### ◆先行研究

1) A. Yamatsu et al., Jpn Pharmacol Ther., 2020, 48(3): 461-474.

2) A. Yamatsu et al., Jpn Pharmacol Ther., 2020, 48(3): 475-486.

3) R. Inotsuka et al., Food Funct., 2020, 11, 9285.

4) R. Inotsuka et al., Nutrients, 2021, 13, 2544.

#### ◆用語説明

※1：エクソソーム

エクソソームとは、細胞から分泌される直径 100nm程度の微粒子です。タンパク質やマイクロRNAを含み、別の場所の組織・細胞へ情報を伝えます。

## ※2：血液脳関門

血液脳関門とは、脳内に入れる成分を選択する検問所です。酸素やブドウ糖といった成分は通過できますが、ビタミンC、ビタミンB群などは通過できないといわれています。GABAは脳内で産生される物質ですが、経口摂取したGABAは血液脳関門を通らない報告が多数あります。

## ※3：神経細胞の突起伸長

神経細胞から突起（枝）が伸び、周囲の神経細胞と新たなネットワークを形成します。脳の情報の伝達経路を構築・修正に重要であり、認知機能の維持・回復において不可欠な現象です。

## ※4：認知機能テスト（新奇物体認識）

新奇物体認識試験は、マウスが持つ「未知のもの（新奇性が高いもの）を優先的に探索する」という習性を利用した認知機能（記憶力）の評価手法です。健全な記憶力を持つマウスは既知物体を記憶しているため、新しく導入された物体（新奇物体）に強い興味を示し、探索行動が長くなる傾向があります。一方で、記憶力が低下したマウスでは既知物体の記憶を保持できていないため、新旧どちらの物体に対しても同程度の探索行動を見せます。この探索時間の差を数値化したものがDI値（Discrimination Index）であり、「新奇物体の探索時間と既知物体の探索時間の差を総探索時間で割る」ことで求められます。この値が高いほど、マウスの記憶力が正常であることを示します。

## ※5：脳における炎症状態

Iba-1 はミクログリア（脳内の免疫を担う細胞）の活性状態を、GFAPはアストロサイト(脳内環境を整える細胞)の活性化状態を示し、脳内の炎症レベルを評価できます。認知症の発症・進行には脳内の炎症が深く関与しています。

## ※6：細胞老化

老化した細胞とは、細胞分裂を停止した（細胞周期が停止した）細胞を指します。P21 は細胞周期の停止に関わるタンパク質で、細胞分裂を停止した細胞ではSA-β-Galの活性が高まっています。したがって、p21、SA-β-Galの検出頻度が高いことは、細胞老化が進んでいることを示します。

以上