



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110691599 B

(45) 授权公告日 2023. 05. 02

(21) 申请号 201780091325.7

A61K 35/741 (2015.01)

(22) 申请日 2017.12.04

A61P 25/28 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110691599 A

(56) 对比文件

CN 106714827 A, 2017.05.24

YUTARO KOBAYASHI等.Effect of

(43) 申请公布日 2020.01.14

Lipopolysaccharide Derived from Pantoea agglomerans on the Phagocytic Activity of Amyloid β by Primary Murine Microglial Cells.《ANTICANCER RESEARCH》.2016,第3693-3698页.

(30) 优先权数据

2017-105133 2017.05.28 JP

Masahiro Fukasaka等.A

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.11.28

Lipopolysaccharide from Pantoea Agglomerans Is a Promising Adjuvant for Sublingual Vaccines to Induce Systemic and Mucosal Immune Responses in Mice via TLR4 Pathway.《pone》.2015,全文.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2017/043429 2017.12.04

Jean-Philippe Michaud等.Toll-like

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/220886 JA 2018.12.06

receptor 4 stimulation with the detoxified ligand monophosphoryl lipid A improves Alzheimer's disease-related pathology.《PNAS》.2013,全文. (续)

(73) 专利权人 自然免疫制御技术研究组合

地址 日本香川县

专利权人 国立大学法人香川大学

生物医学研究集团有限公司

自然免疫应用技研株式会社

审查员 王明

(72) 发明人 柚源一郎 稻川裕之 河内千惠

小林优多郎

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 吴宗颐

(51) Int.Cl.

A61K 31/739 (2006.01)

A23L 33/135 (2016.01)

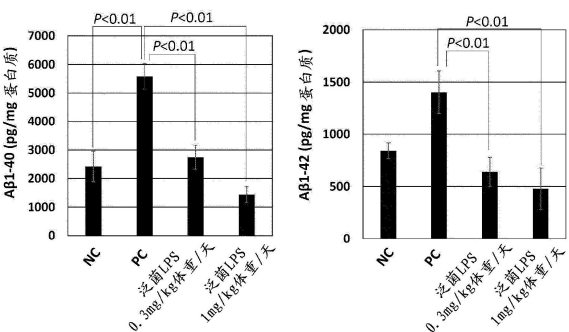
权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

使用脂多糖的脑功能改善剂、食品和药品

(57) 摘要

向阿尔茨海默病模型小鼠口服施用泛菌LPS,研究其影响,结果发现,通过口服泛菌LPS,可以显著减少脑内A β 肽的蓄积量并改善学习功能,由此提供一种可容易获得的具有对A β 脑内沉积的抑制效果或学习功能的改善效果的脑功能改善剂或食品组合物。



[转续页]

[接上页]

(56) 对比文件

Kazue Nakata等.A mixture of Salacia oblonga extract and IP-PA1 reduces

fasting plasma glucose (FPG) and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels.《Nutrition Research and Practice》.2011,全文.

1. 由泛菌LPS构成的脂多糖在制备用于预防阿尔茨海默病的脑功能改善剂或药品中的用途,其中,口服施用由泛菌LPS构成的脂多糖。
2. 权利要求1所述的用途,其中,脑功能改善剂或药品包含有效量的泛菌LPS。
3. 权利要求1所述的用途,其中,泛菌LPS以每日剂量单位0.1~1mg/kg体重的比例施用。

使用脂多糖的脑功能改善剂、食品和药品

技术领域

[0001] 本发明涉及含有脂多糖的脑功能改善剂、食品和药品。

背景技术

[0002] 近年来,日本的总人口在减少,65岁以上的老年人口存在逐年增加的倾向。根据日本厚生劳动省的数据,老年人口(2015年)已超过3300万,据说老年人口比例已达到26.7%。关于作为老龄疾病之一的痴呆症,目前日本的患者人数已超过460万,预计到2025年将达到700万,每5名老年人中就有1名。痴呆症患者中约60%患有阿尔茨海默病,约20%患有血管性痴呆症,其余则包括雷维小体痴呆等各种痴呆症疾病。阿尔茨海默病的临床症状是记忆障碍、语言障碍等认知功能障碍、精神症状、行为障碍等。作为阿尔茨海默病的病理学特征,有时,也被称为淀粉样蛋白斑块的老年斑和神经原纤维缠结等的异常结构物沉积在大脑皮层和海马的大范围。淀粉样斑的主要构成成分是 β -淀粉样蛋白(以下也简称为“ $A\beta$ ”),特别是由42个残基构成的 $A\beta$ 肽(以下也简称为“ $A\beta_{1-42}$ ”)具有高的凝集性,已知在淀粉样蛋白沉积中起关键作用。后者由过度磷酸化的Tau蛋白构成。目前,一般认为淀粉样蛋白假说支持阿尔茨海默病的病理级联。时间顺序为:由 $A\beta$ 过度蓄积引起的淀粉样蛋白斑块的形成、Tau蛋白(神经原纤维缠结)的蓄积,进而导致神经变性和神经元细胞死亡(非专利文献1)。尽管即使在健康人的大脑中, $A\beta$ 也会随着年龄的增长而出现,但是认为 $A\beta$ 的蓄积是由参与 $A\beta$ 产生的酶的基因突变或 $A\beta$ 分解系统的活性降低而促进的。作为阿尔茨海默病的治疗药,已经开发出了以神经递质或其受体为靶标的治疗药(乙酰胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂),但这些都不是治疗 $A\beta$ 蓄积和tau蛋白聚集等病理变化的治疗药,因此不是根本的能够阻止阿尔茨海默病发展的治疗药。

[0003] 另一方面,发现小胶质细胞是脑组织中的巨噬细胞,在维持脑内的稳态性中起着重要作用,例如修复受损的组织,吞噬去除脑内的废物等。小胶质细胞表达 $A\beta$ 受体,并通过吞噬反应进行 $A\beta$ 的摄取和分解,因此,通过激活小胶质细胞的 $A\beta$ 吞噬能力,可以期待预防由 $A\beta$ 过度蓄积引起的阿尔茨海默病。近年来,寻找具有能够激活小胶质细胞的 $A\beta$ 吞噬能力的作用的化合物已经取得了进展,报道了油酸酰胺(非专利文献2)和肽(专利文献1)等食品成分在体外实验体系中的效果。

[0004] 但是,脂多糖是革兰氏阴性菌的细胞壁的外膜成分。“内毒素”一词在1892年被赋予了源自霍乱弧菌的有毒物质,1954年报道了内毒素的主体是脂多糖(非专利文献3)。然而,近年来有报道称,向阿尔茨海默病模型小鼠颅内注射脂多糖可诱导小胶质细胞活化,并抑制 $A\beta$ 的脑内沉积(非专利文献4)。同样地,据报道,腹膜内注射MPL(单磷酸脂质A)表现出 $A\beta$ 脑内沉积抑制作用和学习功能的改善效果,所述MPL是作为脂多糖的构成成分的、脂质A的衍生物,被批准用作(免疫刺激剂)(非专利文献5)。另一方面,据报道,通过口服或经皮摄入脂多糖,没有明显的毒性,并且显示出对高脂血症、过敏症等疾病的改善效果(非专利文献6)。杣等人发现,该脂多糖之一是源自小麦共生菌的成团泛菌(*Pantoea agglomerans*)的脂多糖(以下也称为“泛菌LPS”),并报道了一种用于添加到化妆品、食品、功能性食品等中也

能获得安全的脂多糖 (LPS) 的发酵和培养方法 (专利文献2)。深坂等人报道了,在动物实验中,舌下施用的泛菌LPS (Pantoea LPS) 可作为佐剂并提高粘膜的免疫活性 (非专利文献7)。另外,小林等人通过使用小鼠脑来源的小胶质细胞的原代细胞进行研究,报道了泛菌LPS提高了对A β 1-42 (非专利文献8) 的吞噬能力。顺便提及,口服给予的脂多糖几乎不从消化道吸收。例如对于淀粉来说,其是因为人类具有消化淀粉 (由葡萄糖的 α 1-4键键合而成的高分子多糖) 的酶 (淀粉酶、麦芽糖酶) 而被消化的 (维基百科,淀粉),而LPS的多糖是由3-5种的6碳糖或5碳糖构成的结构 (维基百科,脂多糖),不会被消化,因为人类不具有能够分解LPS的多糖结构的消化酶。另外,关于向脑内的转移,由于存在血脑屏障等,即使通过口服将脂多糖吸收到血液中,向脑内转移的效率也非常低下,因此认为口服的脂多糖无法到达脑内。此外,迄今为止,脂多糖的口服对A β 脑内沉积的抑制效果或对学习功能的改善效果尚未被报道,也未在任何文献中被提及。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:特开2016-193865号公报

[0008] 专利文献2:特开2011-193877号公报

[0009] 非专利文献

[0010] 非专利文献1:J.Hardy等人,Science,297,353-356,2002

[0011] 非专利文献2:Y.Ano等人,PLOS ONE,10,e0118512,2015

[0012] 非专利文献3:O.Westpal等人,Angewandte Chemie,66,407-417,1954

[0013] 非专利文献4:D.L.Herber等人,Journal of NeuroImmune Pharmacology,2,222-231,2007

[0014] 非专利文献5:J.P.Michaud等人,Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,110,1941-1946,2013

[0015] 非专利文献6:C.Kohchi等人,Journal of Bioscience and Bioengineering,102,485-496,2006

[0016] 非专利文献7:M.Fukasaka等人,PLOS ONE,10,e0126849,2015

[0017] 非专利文献8:Y.Kobayashi等人,Anticancer Research,36,3693-3698,2016

[0018] 非专利文献9:J.E.Morley等人,Biochimica et Biophysica Acta,1822,650-656,2012

[0019] 非专利文献10:J.Mehla等人,Journal of Alzheimer's Disease,39,145-162,2014

[0020] 非专利文献11:K.Nakata等人,Nutrition Research and Practice,5,435-442,2011

发明内容

[0021] 发明要解决的课题

[0022] 脑内A β 沉积的抑制效果或学习功能的改善效果被认为可用于预防痴呆症,尤其是阿尔茨海默病。本发明证实鉴于上述这样的背景而做出的,其目的是提供具有由通过上述发酵培养方法 (专利文献2) 比较容易获得的脂多糖产生的A β 脑内沉积的抑制效果或学习功

能的改善效果的脑功能改善剂、食品和药品。

[0023] 解决课题的手段

[0024] 本发明人等为了解决上述课题,进行了深入研究。向阿尔茨海默病模型小鼠口服施用泛菌LPS,研究了其影响。结果发现,通过口服泛菌LPS,可以显著减少脑内的A β 肽蓄积量并改善学习功能,从而完成了本发明。本发明的脑功能改善剂是针对阿尔茨海默病的药剂,其特征在于,含有泛菌脂多糖(泛菌LPS)作为有效成分。

[0025] 即,本发明具有以下构成。

[0026] (1) 一种脑功能改善剂、食品或药品,其以由泛菌LPS构成的脂多糖为有效成分,并通过口服施用、经皮施用或经颊施用。

[0027] (2) 根据项目(1)所述的脑功能改善剂、食品或药品,其中,改善的脑功能是由于衰老或伴随衰老的脑疾病而下降的认知功能。

[0028] (3) 根据项目(1)所述的脑功能改善剂、食品或药品,其含有有效量的泛菌LPS。

[0029] (4) 根据项目(1)所述的脑功能改善剂、食品或药品,用于预防阿尔茨海默病。

[0030] (5) 根据项目(1)所述的脑功能改善剂、食品或药品,其以每日剂量单位0.1~1mg/kg体重的比例含有泛菌LPS。

[0031] 发明效果

[0032] 根据本发明,可以提供由于泛菌LPS而具有预防阿尔茨海默病的效果,特别是A β 脑内沉积的抑制效果和学习功能的改善效果的药剂、食品等的组合物。已确认,泛菌LPS以食品、化妆品、饲料等形式口服或经皮施用是安全的,因此可以预期具有副作用的风险低的预防作用。

附图说明

[0033] [图1]示出了水迷宫试验中的训练试验的结果。该图显示了连续5天的培训后,所有小组缩短了到达平台所需的时间。予以说明,各组之间未发现差异。

[0034] [图2]示出了水迷宫试验的探针试验中的代表性游泳轨迹。虚线圆圈表示平台的安装位置。

[0035] [图3]示出了在水迷宫试验的探针试验中,小鼠在安装有平台的象限区域中的滞留时间的结果。结果表明,摄入高脂肪饲料的PC组的滞留时间缩短了,而泛菌LPS的摄入延长了滞留时间。

[0036] [图4]示出了从饲养18周后的小鼠中摘除的脑中的A β (A β 1-40和A β 1-42)的蓄积量。结果表明,与NC组相比,摄入高脂肪饲料的PC组的A β 1-40的量显著增加,泛菌LPS的摄入与PC组相比,显著降低了A β 1-40和A β 1-42的量。

具体实施方式

[0037] 本发明的脑功能改善剂和食品组合物含有泛菌LPS。

[0038] 在此,除非另有说明,“泛菌LPS”是指根据专利文献2记载的顺序,通过将小麦共生的革兰氏阴性菌的成团泛菌用小麦粉培养,从菌体中热水提取脂多糖,并除去了固体成分而获得的脂多糖。

[0039] 本发明的脑功能改善剂和食品能够改善由于衰老或伴随衰老的脑疾病的脑功能

障碍、特别是认知功能障碍。作为伴随认知功能障碍的脑疾病,例如可举出阿尔茨海默病等。

[0040] 本发明的泛菌LPS可应用于人、人以外的哺乳类(猪、牛、羊、马、狗、猫等家畜)、鸟类(鸡、火鸡、鸭等家禽)等。

[0041] 本发明的药物组合物的给药途径和剂型可以根据目的、症状、受试者的年龄、体重等适当地设计。作为给药途径的实例,包括口服给药、经皮给药、经颊给药(颊部给药、也称口腔粘膜给药)、皮下注射、皮内注射、腹膜内注射、肌肉给药等。优选为口服给药、经皮给药、经颊给药。作为剂型的形式,可举出粉剂、颗粒剂、液体制剂、胶囊剂、细粒剂、丸剂、糖浆剂、乳剂等。该药物组合物可以口服给药并且是有效的。这样的制剂除了含有泛菌LPS以外,还可以含有各种药学可接受的添加剂,例如,稳定剂、填充剂、乳化剂、增量剂、赋形剂、粘合剂、保湿剂、崩解剂、表面活性剂、助悬剂、包衣剂、着色剂、香料、调味剂、甜味剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0042] 本发明的食品组合物可以原样使用泛菌LPS,或者与其他食品或食品成分混合等按照与食品组合物中的常规方法来使用,例如与其他食品或食品成分混合。另外,关于其形态,没有特殊限制,可以是通常使用的食品的状态,例如为固体状(粉末、颗粒状等)、糊状、液状或悬浮状的任一种。本发明的食品组合物可以制成营养功能食品、特定保健用食品、功能性指示食品、健康食品、营养辅助食品、可饮用制剂、清凉饮料、醇饮料、补充剂、饲料、饲料添加剂等。

[0043] 在口服摄入的情况下,本发明的脑功能改善剂或食品组合物优选地被配制为对于成人来说每天以0.1~1mg/kg体重的范围含有泛菌LPS,并且可以分1~数次来施用。剂量优选为0.3~1mg/kg体重,更优选为0.5~1mg/kg体重。所述剂量可以根据受试者的年龄、体重、健康状态、施用方法以及与其他药剂(或食物成分)的联合用药等各种因素来适当地调节。在出于预防目的而长期摄入的情况下,剂量可以小于上述范围。

[0044] 实施例

[0045] 以下,通过实施例更详细地说明本发明,但本发明不限于以下的实施例。

[0046] [实施例1]对阿尔茨海默病模型小鼠口服给药泛菌LPS的试验方法

[0047] 泛菌LPS使用根据柚等人开发的脂多糖的发酵培养法制备和精制的泛菌LPS(专利文献2)(脂多糖,成团泛菌<LPS>;自然免疫应用技研社)。实验中,作为阿尔茨海默病模型小鼠,使用12-14周龄的雄性SAMP8小鼠(有衰老加速倾向的小鼠8/Ta S1c;日本SLC公司)。在预先饲养1周后,将它们根据体重分为四组,饲喂含有35%脂肪的饲料(研究饮食),并通过自由饮水的方式口服施用含有0.3或1mg/kg体重/天的泛菌LPS的水。予以说明,对于对照组,饲喂含有35%脂肪的饲料或含有4%脂肪的饲料(研究饮食),以同样的方法给予水。动物的饲养在温度和湿度受控的动物设施中,在自由摄食、自由饮水和12小时光照/12小时黑暗的环境条件下进行。饲养17周后,进行以下所示的水迷宫试验1周,评价学习功能。水迷宫试验结束后的第2天,从心脏采血。摘取出脑、肝脏和附睾周围的白色脂肪细胞。本动物实验已由香川大学动物实验委员会认可。

[0048] 在该实施例中,作为阿尔茨海默病模型小鼠,使用雄性SAMP8小鼠。本小鼠随着年龄的增长表现出脑内A β 沉积量的增加和学习功能的低下等阿尔茨海默病样的症状,因此被用作衰老加速模型小鼠(非专利文献9)。另外,据报道,高脂肪食物的摄取会诱发2型糖尿病

样症状,例如空腹血糖值的增加,HbA1c值的增加等,从而加速阿尔茨海默病的进展(非专利文献10)。

[0049] 在本实施例中,将小鼠分为以下四组。

[0050] (1) NC组:通过自由摄取来给予含4%脂肪的饲料(低脂肪饲料)和水。

[0051] (2) PC组:通过自由摄取来给予含35%脂肪的饲料(高脂肪饲料)和水。

[0052] (3) 泛菌LPS 0.3mg/kg体重/天的组:通过自由摄取来给予高脂肪饲料和含泛菌LPS(0.3mg/kg体重/天)的水。

[0053] (4) 泛菌LPS 1mg/kg体重/天的组:通过自由摄取来给予高脂肪饲料和含泛菌LPS(1mg/kg体重/天)的水。

[0054] [水迷宫试验]

[0055] (1) 装置

[0056] 向圆柱形水池(直径:100cm;深度:40cm)中注入水($23 \pm 1^\circ\text{C}$),并安装透明平台(直径:10cm),使其沉入水面下1cm。将市售的黑色墨水添加到水池中的水中,以使游泳中的小鼠从视觉看不到平台。将市售的数码相机安装在游泳池水面的正上方,通过视频记录每只小鼠的游泳情况。游泳轨迹的分析使用图像分析软件AminalTracker,根据“Neuroinformatics,14,479-481,2016”中记载的方法进行。

[0057] (2) 顺序

[0058] 在试验的前一天,让每只小鼠游泳一次以适应游泳池。按照方案,将每只小鼠在固定在水面上方1cm的平台上静置20秒,然后自由游泳30秒。然后,用实验者的手将小鼠引导到平台上,并在平台上静置20秒。另外,在将小鼠放入水池中时,使小鼠进入面对水池壁的水中,实验者迅速移动到小鼠看不见的位置。在第1至5天,对每只小鼠进行使小鼠记住平台位置的训练。每天连续进行4次训练。训练顺序为,将每只老鼠从任意位置放入水池中,使其游泳60秒,并搜索安装在水面下1cm处的平台。记录到达平台所需的时间,将60秒内无法到达平台的情况记录为60秒。另外,实验者的手将没有及时到达平台的小鼠引导到平台上。到达平台后,将小鼠在此处静置20秒,然后从池中取出。在第6天进行探针试验。探针试验是将平台从池中取出,使每只小鼠游泳60秒,并测定其在水池的各个象限中的停留时间。予以说明,对每只小鼠进行1次探针试验。

[0059] 血液的血糖值使用血糖值测定装置(Roche Diagnostics)测定,HbA1c使用酶法测定试剂盒(Sekisui Medical)测定。血浆中的甘油三酯、总胆固醇、LDL胆固醇(低密度脂蛋白胆固醇)、HDL胆固醇(高密度脂蛋白胆固醇)使用酶法测定试剂盒(和光纯药工业)测定。血浆中的氧化LDL(氧化低密度脂蛋白)使用ELISA试剂盒(Kamiya Biomedical公司)测定。脑内A β 肽的蓄积量使用ELISA试剂盒(和光纯药工业)测定。根据操作说明书中的方案,从每个取出的小鼠的大脑样品中制备A β 级分,并分别定量A β 1-42和包含40个残基的A β 肽(A β 1-40)。结果由平均值和平均值的标准误差(SEM)表示。另外,根据Tukey-Kramer多重比较,进行单向方差分析。不同的符号表明在 $P < 0.05$ 时有显著差异。

[0060] [结果]

[0061] 关于饲养18周后的体重,尽管PC组与NC组相比有显著差异,但PC组与泛酸LPS给予组相比没有显著差异。与NC组相比,PC组的空腹血糖值显著升高;与PC组相比,泛菌LPS给予组的空腹血糖值显著降低。同样地,与NC组相比,PC组的HbA1c显著增加,与PC组相比,“泛菌

LPS 1mg/kg体重/天”组的HbA1c显著降低。另外,与NC组相比,PC组的肝脏重量和附睾周围白色脂肪重量显著增加;与PC组相比,泛菌LPS给予组的肝脏重量和附睾周围白色脂肪重量显著减少(表1)。由此可知,对于摄入高脂肪饲料的小鼠,出现了2型糖尿病样症状(血糖值或HbA1c值的上升等),通过给予泛菌LPS,改善了糖代谢功能。

[0062] 分析血脂的结果,在泛菌LPS给予组中,发现总胆固醇和LDL胆固醇显著降低。与PC组相比,“泛菌LPS 1mg/kg体重/天”组的HDL胆固醇显著增加。另外,关于血浆中的氧化LDL,与PC组相比,“泛菌LPS 1.0mg/kg体重/天”组比“泛菌LPS 0.3mg/kg体重/天”要低得更多(表1)。由此可知,在摄取高脂肪饲料的SAMP8小鼠中,口服泛菌LPS可以改善糖代谢和脂质代谢。迄今为止,中田等人报道了,在对糖尿病模型小鼠(KK-Ay)进行的配合有泛菌LPS(0.02%w/w)的茶饮料的口服给予试验中,与给予水的对照组相比,空腹血糖值显著降低,并进一步报道,在同一配合有泛菌LPS的茶饮料的临床试验(双盲随机比较试验)中,由于摄入该饮料,LDL胆固醇降低,而HDL胆固醇增加(非专利文献10)。

[0063] [表1]

	NC	PC	泛菌 LPS 0.3mg/kg 体重/天	泛菌 LPS 1mg/kg 体重/天
初始体重 (g)	30.4±1.6 ^a	30.0±0.9 ^a	28.1±1.2 ^a	28.5±1.5 ^a
最终体重 (g)	37.7±1.5 ^a	44.7±0.8 ^b	41.9±1.5 ^{a, b}	43.6±1.8 ^{a, b}
食物摄取 (g/天)	3.6±0.1 ^a	4.0±0.2 ^a	4.1±0.2 ^a	3.9±0.2 ^a
空腹血糖值 (mg/dL)	119.0±6.6 ^a	220.5±6.5 ^b	189.9±6.6 ^c	193.9±5.4 ^c
HbA1c (%)	3.4±0.1 ^a	4.4±0.2 ^b	4.0±0.1 ^{a, b}	3.8±0.1 ^a
肝脏 (g)	1.7±0.1 ^a	2.4±0.1 ^b	1.8±0.1 ^a	1.9±0.1 ^a
附睾脂肪 (g)	1.0±0.1 ^a	1.3±0.1 ^b	1.0±0.1 ^a	1.1±0.1 ^a
血浆脂质 (mg/dL)				
总胆固醇	49.5±9.3 ^a	143.8±5.2 ^b	88.6±9.9 ^c	68.1±7.5 ^{a, c}
LDL 胆固醇	3.9±1.3 ^a	16.8±4.6 ^b	8.0±2.0 ^{a, b}	5.2±0.7 ^a
HDL 胆固醇	44.3±5.5 ^{a, b}	39.0±4.3 ^{b, c}	39.0±2.7 ^{b, c}	54.0±3.8 ^a
血浆中的氧化 LDL (ng/ml)	186.7±16.7 ^a	407.2±38.1 ^b	342.7±47.6 ^{b, c}	256.7±14.1 ^{a, c}

[0065] 进行了水迷宫试验的训练试验,结果发现,在所有组中,通过5天的训练,到达平台所需的时间都缩短了,但各组之间没有发现差异(图1)。在训练试验的第2天进行探针试验。在图2中示出了各组的小鼠游泳轨迹的代表性数据。关于在安装了平台的象限的滞留时间,与NC组相比,在PC组中发现显著减少。另外,与PC组相比,泛菌LPS1.0mg/kg体重/天的滞留时间比泛菌LPS 0.3mg/kg体重/天的滞留时间相对更长(图3)。从基于水迷宫试验的学习功能评价的结果可知,通过口服给予泛菌LPS,能够改善与阿尔茨海默病发展(衰老加速)模型小鼠的学习功能相关的脑功能。

[0066] 通过ELISA测定脑内AB蓄积量的结果,发现与NC组相比,PC组的AB1-40显著增加,而与PC组相比,泛菌LPS给予组的AB1-40显著减少。另外,关于AB1-42,尽管在NC组和PC组之间没有发现显著差异,但是与PC组相比,泛菌LPS给予组中发现了显著降低(图4)。由此可知,泛菌LPS能够抑制AB的脑内蓄积,从而抑制阿尔茨海默病的发作(学习功能的功能下降等)。

[0067] 本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请均通过引用整体而并入本文。

[0068] 另外,包括说明书、权利要求书和附图在内的2017年5月28日申请的日本特愿2017-105133号的公开内容通过引用整体而并入本文。

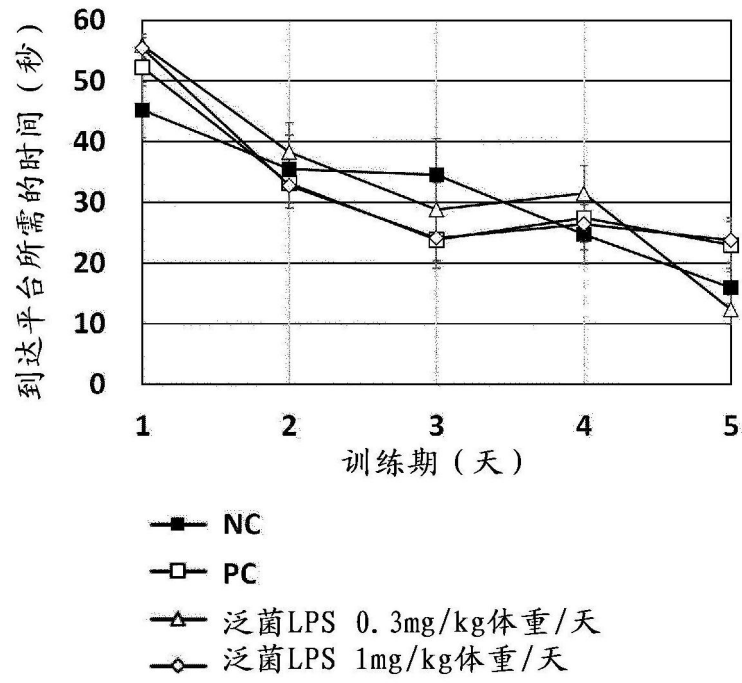


图1

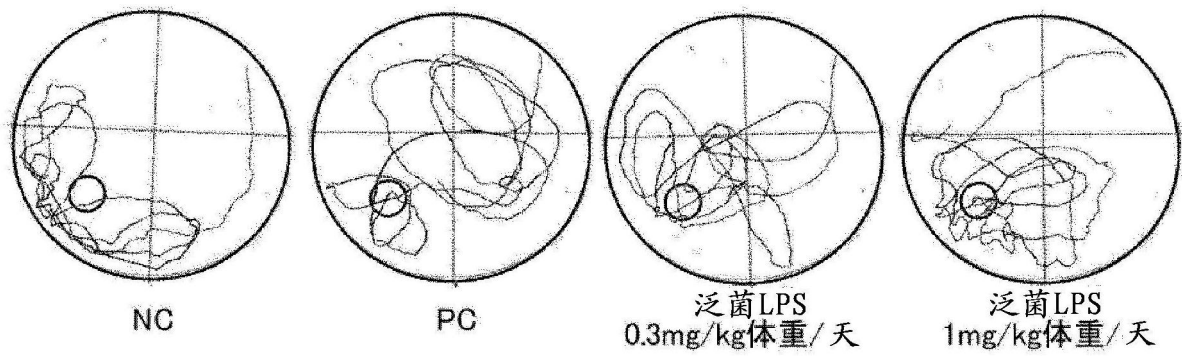


图2

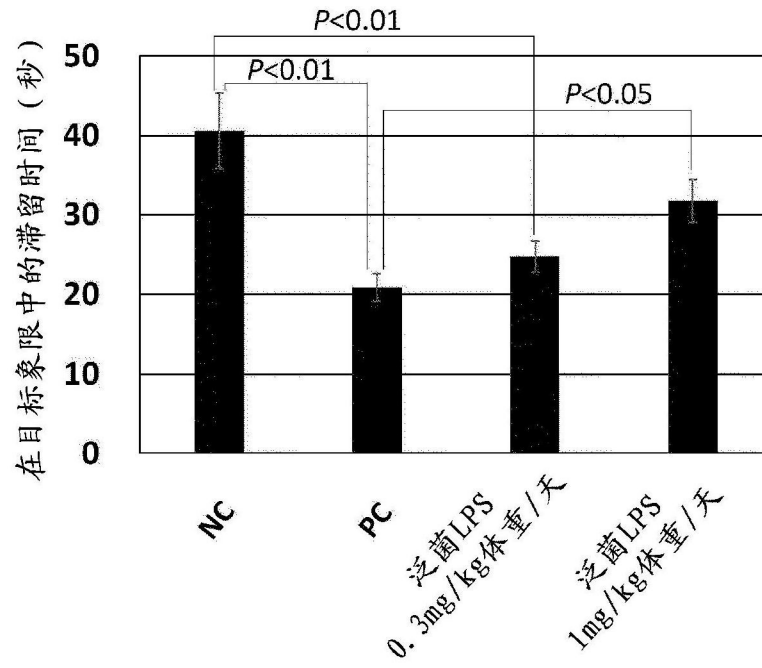


图3

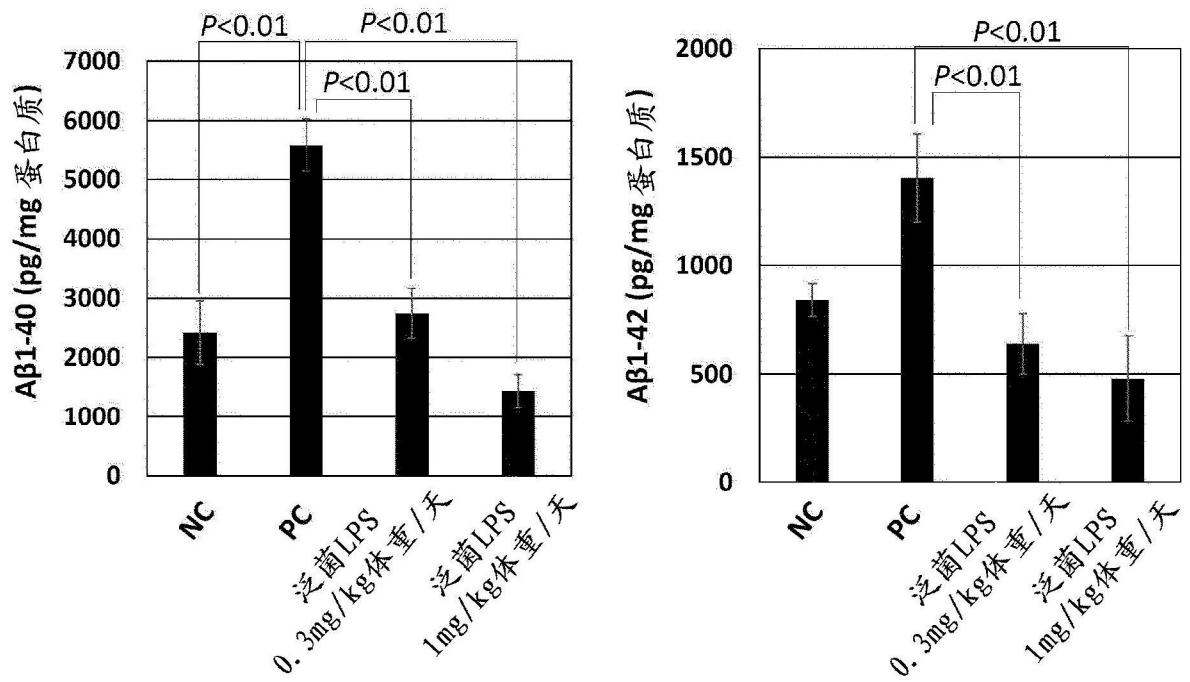


图4