

論文の内容の要旨

論文題目 認知症の予防・治療を目指した
アンセリンの認知機能への改善効果に関する研究

氏 名 舩岡 伸高

【序論】

認知症では認知機能が日常生活水準を脅かす程に後天的に低下している。最大の原因疾患アルツハイマー病 ADでは、認知症の20年以上前から脳アミロイドベータの蓄積が起き、発症段階ではタウタンパク質蓄積と神経損傷が進行する。ADの認知症の予防を試みる臨床試験でAD初期を標的とする必要性が広く認められている。認知症前段階には、健常認知機能と認知症の水準との間で日常生活に具体的な支障が無い程度の軽度認知障害MCIと呼ばれる状態が存在する。MCI者には、認知機能検査によれば認知機能低下を見つけうる。 β アラニンとヒスチジンから構成されるジペプチドは、ヒスチジン含有ジペプチドHCDs、あるいはイミダゾールジペプチドと総称され、この物質群の健康高齢者認知機能への有益の報告はあったが、MCI者に対しての効果の報告はなかった。HCDsは自然界で鳥類、哺乳類、魚類に広く認められる。鶏肉にはアンセリンとカルノシンが質量比約3対1で存在し、胸肉で最大100gあたり約1,000mg程度である。

都内メモリークリニックで行ったMCI診断のある高齢者を対象とする、アンセリンとカルノシンのサプリメントACSの供与試験は、認知機能の保持や改善に有効かを検討する目的であった。カルノシンがアンセリンに比し、経口摂取後血中から速やかに消失してしまうことからの、より有効な成分がアンセリンであるとの仮定のもと、次に、鮭を原料としたア

ンセリン試験食の高齢者認知機能への効果検証を試みた。高齢者ボランティアを募り、認知機能検査バッテリーを用いてMCI水準の被検者を選抜、1日500mgのアンセリンを12週投与し、認知機能への効果を調査した。さらに、原因への治療が未判明といえるADに関して、近年病態生理における神経炎症の役割が注目される。1週間のアンセリン内服前後の高齢者の血液性状を精査、血液および中枢神経血管系で有効成分が、脳の機能にどう効果したのかについて考察した。

【結果と考察】

MCIに対するアンセリンカルノシンサプリメントメンテーション臨床試験（ACS試験）

3か月間のACS試験（東京大学倫理委員会ID15-117）は二重盲検プラセボ対照無作為化試験で、被検者は都心部メモリークリニックに受診中のMCI高齢者の54人だった。設定除外基準は、(1)MMSE 23点以下、(2) Geriatric Depression Scale日本語簡易版6点以上、(3) 抗認知症薬使用法の過去6か月以内の変更、(4) 頭部外傷、腫瘍や脳梗塞など局所脳病変の病歴、(5) 鶏肉アレルギー、であった。年齢と性の対応を伴う無作為割り付けで投与群とプラセボ群へ1対1に2群化、投与群へ1日あたりアンセリン750mgとカルノシン250mg含有のACSが供された。

開始時に全被検者で全般CDRはMCIを示す0.5であったが、3か月後の終了時にプラセボ群 0.48 ± 0.18 に比し投与群で 0.38 ± 0.22 と低下 ($p = 0.023$, Cohen's $d = 0.56$)、健常接近した。回復現象相当の全般CDRの0.5から0への改善は、投与群でADリスク遺伝子APOE4保因者8人中の4人、プラセボ群17人でAPOE4非保因者の2人のみに有った。投与群8名とプラセボ群12名のAPOE4保因者限定ではアンセリン投与群での全般CDR改善量はさらに大きく(投与群 0.25 ± 0.27 , プラセボ群 0 ± 0.21 , $p = 0.026$)、MMSE (投与群 -0.25 ± 1.4 , プラセボ群 -1.6 ± 1.5 , $p = 0.025$)の得点低下は抑制され、投与の有益が認められた。加えて、プラセボ群25人の7人が、終了時にMMSEの認知症カットオフスコア(23/24)未満となりMCIから認知症水準への移行した一方、投与群では同じくは2人のみであった(カイ2乗検定, $p = 0.066$)。診療医による診断数でも、プラセボ群の4人が認知症を発症した一方、投与群の発症者は皆無だった。血漿A β 1-42のELISA測定濃度は投与群 -1.08 ± 1.06 nmol/L (4.88 \pm 2.08から3.79 \pm 2.02へ)、プラセボ群 0.68 ± 3.04 nmol/L (2.57 \pm 1.57から3.25 \pm 2.0へ)と、投与群でより強い減少を示した ($p = 0.085$)。

食事摂取アンケートから推算した平常のアンセリン、またはカルノシンの摂食量に群間差は無く、投与群では1日当たりそれぞれ306mg, 178mg, プラセボ群では347mg, 183mg

だった。安定性、吸収効率などを別とすると、投与群は2.3-2.4倍のアンセリンとカルノシンの増強を受けていた。

1日1,000mgのACSを朝夕に2分して3か月間内服した被検者群に、認知機能低下抑制効果と、新規発症の認知症診断数の減少を認めた。MCI者への認知機能保護効果がACSに存在すると示した本調査結果は、効果がAPOE4保因者対象特異的か、回復治療効果までを有するか、より有効な成分がいずれのジペプチドであるかについて、不明を残した。

サケ由来アンセリンサプリメントメンテーション臨床試験（SAS試験）

アンセリン試験食を調整し、MCI被検者を予定する二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験、SAS試験（東京大学倫理委員会ID 17-218）を実施した。

ボランティア高齢者58人が参加、MCIの選抜に開始時MoCA 25点以下であることを適用した。開始時にDSM-5の小神経認知障害と矛盾無く、MCIの状態と診断された被検者は36名だった。2群化し、12週に渡り投与群へ朝夕250mgずつ1日500mgの鮭由来アンセリンを供与、プラセボ群に見た目、匂い、味で区別のつかないプラセボ食を供与した。

これまでの結果からMMSEの標準偏差を1.5と想定、タイプ1過誤危険確率両側5%を見込んで80%の検出力を求めるとき、MMSEスコアの差1.5を検出するため今回の試験に必要な被験者数は30だった。試験日程を完遂者は、投与群、プラセボ群とも15名で、全員90%以上の摂取率を報告した。投与食と関係する有害事象は認めなかった。検査終了後、主要評価項目MMSE得点変化は、投与群15名で $+1.9 \pm 2.0$ およびプラセボ群15名で $+0 \pm 2.8$ ($p=0.036$)と群間差を呈した。投与群でいずれの被験者のMMSE得点も低下せず、プラセボ群で2人の被験者がMMSEの認知症のカットオフ点(23/24)を下回り、両名とも終了時までには認知症症状を訴えた。食事調査アンケートから推算された平常食のアンセリンまたはカルノシン摂取量のいずれも、投与-プラセボの群間差が無く、これら摂取量を独立変数に投入し重回帰分析を施行すると、主要評価項目群間差有意性は上昇した ($p=0.0176$)。改善量に対して、平常カルノシン摂取量が正の効果を示し、平常アンセリン摂取量は負の効果を示した(偏回帰係数 $=-0.0109$, $p=0.0209$)ことから、平素アンセリン摂取が少ない高齢者へのアンセリン補給の有益性が示唆された。

開始時のMMSEでは正常域とされる28点以上者を除くと、ACS試験でMCI者へのACS 1,000mg/日の3か月間経口投与のMMSE指標健常回帰NNTは10人、回復傾向のNNTは3.0人だった。同様に、SAS試験で、MCI者へのアンセリン500mg/日の3か月間経口投与の健常回帰NNT、回復傾向のNNTとも9人程度だった。アンセリンは単剤でAPOE4保因者に限定さ

れない明確な有益性を示したと考えられた。

経口アンセリンの血中動態と作用機序について、検討するにあたり、SAS試験と別途時期に改めて一部被験者を都内クリニックへ募り、ボランティア14人より血液の供与を受けた。被検者は1週間の間に朝夕250mgずつ1日500mgのサケ由来アンセリンを連日内服し、1週間後に血液の再供与をし、投与終了日にMMSEとFrontal Assessment Batteryを施行された。健常域を下回る認知機能水準と判明した被検者は13人で、うち1名は認知症の領域だった。HClOは、神経炎症に機能する自然免疫系で多量の細胞を占める好中球の産生するミエロペルオキシダーゼ（MPO）の触媒により生体で発生する。SAS試験で認知機能改善効果がAPOE4保有非保有を合わせたMCI高齢者全体に認められ、アンセリンがHClOスカベンジャーであり、同じくラジカルスカベンジャーである添加剤のフェルラ酸とビタミンCがアンセリンの機能を高めた可能性があったことから、HClOの活性除去をアンセリンが担う可能性について、検証を試みた。結果、血漿MPOは、アンセリン投与前後の有意な変化を示さず、C-反応性蛋白は開始時 4.38 ± 1.39 、終了時 3.67 ± 1.20 （ln CRP($\mu\text{g/dl}$)表示、 $p=0.042$)と有意な減少を示した。

【研究結果の総括と全体的な考察】

アンセリン、カルノシン補給、とりわけアンセリンは、MCIの高齢者の認知機能低下を抑制する。経口摂取後、摂取者の血液中にアンセリンが検出された。アンセリンのMCI罹患者の認知機能に対する有益性のための分子機序について詳細は未判明であるが、アンセリンが神経血管系の炎症を鎮めている可能性があり、この機序において、脳微小毛細血管の損傷を来すHClOラジカルの除去が、抗酸化活性により、起きている可能性が考えられた。

経口アンセリンがMCIの高齢者脳に効果する時、血管か血液で作用点を有する、あるいは、血管外の神経組織で作用する、可能性が想定される。前者には、血球内のトランスポーターを介して小胞体に取り込まれ、細胞内の恒常性の維持、代謝調節、そして最終的には抗炎症に対して有益な作用をもたらした可能性が考えうる。一方、後者には、脳血管関門以降で、HCDレベルの上昇がシナプス小胞から神経細胞の興奮に伴って放出される亜鉛イオンの毒性を抑制する機序の存在が推測された。HCDsとくにアンセリンは、3か月程度の高齢者への投与の安全と認知機能への有益性が確立したが、作用の分子機序は未判明で、この解明を行うこと、および、AD等の認知症における長期投与効果を安全に確認するには、さらに踏み込んだ研究が要される。