

審査の結果の要旨

氏名 舩岡 伸高

認知症では、認知機能が日常生活の維持を脅かす程に、著しく低下する。最大の原因疾患は、アルツハイマー病（AD）であり、認知症が発症する20年以上前から脳組織内に、病原性のアミロイドベータペプチドの蓄積がおこり、タウタンパク質の蓄積も相俟って神経細胞の損傷が進み、症状が進行する。AD 認知症の予防を試みる臨床試験においては、その前駆段階である MCI（軽度認知機能低下）期の高齢者をリクルートして研究対象者とし、ランダム化比較試験による介入試験を実施することが、近年、広く行われてきた。この認知症の前段階においては、認知機能が正常である段階と、認知機能の低下が著しく進み既に認知症の水準にある段階の中間段階であり、認知機能の低下はあるものの日常生活には、具体的な支障が無い程度の状態である。MCI 者は、適切な認知機能検査の実施により、軽微な機能低下を見つけることができる。MCI は認知症の前段階であるが、生活習慣の改善などにより認知機能正常域へと回復することが低くない頻度で起こりうる。

本研究の研究対象とするヒスチジン含有ジペプチド（HCDs）は、 β アラニンとヒスチジン（あるいはその類似物）から構成されるジペプチドであり、分子内にイミダゾール骨格を持つことより別名イミダゾールジペプチドとも呼ばれる。この物質群の認知機能維持に対しての有益性について報告はあったが、MCI 者に対しての効果検証の報告はこれまで皆無であった。HCDs は自然界において、脊椎動物である魚類、鳥類、哺乳類の骨格筋中にアミノ酸としては最も高濃度に存在していることが知られている。鶏肉においては、アンセリンとカルノシンが質量比で約 3 対 1 に存在し、胸筋中で湿重量 100g あたり約 1,000mg 含まれている。本博士論文において、冒頭の第 1 章において、MCI についての説明がなされており、また HCDs について、これまでに実施されてきた研究の成果がまとめられている。

第 2 章において、都内メモリークリニックで行われた MCI 者を対象とした アンセリン・カルノシンを含む鶏肉由来食品を摂取するプラセボ比較ランダム化比較試験の結果が記載されている。開始時に神経心理機能検査である CDR の点数は、全被検者で MCI の水準である 0.5 点であった。3 か月後の摂取期間終了時においては、プラセボ群で平均 0.48 点であったのに対し、試験食品摂取群においては、平均が 0.38 点となり、プラセボ群と比べて平均点で 0.1 ポイントの改善があった。この効果は、統計学的に、有意であった。なお、この CDR の点数が 0.5 から 0 へ減少することは、認知機能が正常に回復することに相当するとされている。アルツハイ

マー病のリスク因子である APOE4 を保有する被験者に限った層別解析において、この改善傾向はより顕著となった。また、APOE4 保因者における層別解析においては、別の心理機能検査である MMSE 試験においても、試験食摂取群において、プラセボ群と比べて、統計学的有意に、点数の改善が認められた。HCDs は、特に認知症の高リスク者において認知機能の維持に効果を持つ可能性が見いだされた。

引き続き第 3 章においては、2 種類ある HCDs のうち、血中動態の面で有効成分がアンセリンであるとの仮定のもとに、鮭肉より高度に精製をしたアンセリン高含有試験食品を用いて、MCI 者を研究対象者とする試験の結果が述べられている。本試験では、1 日あたり摂取量をアンセリン 500 mg とし、摂取期間は 12 週間とした。摂取期間終了時の心理検査指標 MMSE の得点変化は、アンセリン群で平均 1.9 の改善があったのに対し、プラセボ群の平均点数は摂取前と同点であった。なお、この介入試験においては、APOE4 を保有しない者においてもアンセリンの摂取によりプラセボ群と比べて、有意に認知機能が改善していた。1 回目の介入試験では市内のメモリークリニックに通院をする MCI 者を対象とし多くの被験者が認知症薬を服用している状態であったのに対し、2 回目の試験では市内在住の高齢者を対象としており、この中に認知症薬の服用者は一人も含まれていない。

本博士論文の第 4 章において、実施した 2 回の介入試験の結果を踏まえ、関連分野の幅広い文献調査を含め、脳機能保護に対する HCDs の作用推定メカニズムについての考察がなされている。特に、アンセリンの神経炎症抑制作用に関しては、動物モデル試験の結果を交えて分子レベルでの考察がなされている。以上、本博士論文は、臨床研究に加えて基礎研究からの知見に基づき、HCDs の経口投与が、MCI の認知症へのコンバージョンを抑制する効果を持つ可能性を示したものであり、本研究成果は社会的意義も大きく、博士号の学位を与えるのにふさわしい研究と考える。なお、本論文の第 2～3 章は久恒辰博との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので論文提出者の寄与が十分であると判断する。よって本論文は博士（生命科学）の学位請求論文として合格と認められる。

以上 1988 字