

博士論文（要約）

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

本論文の構成

我が国をはじめとする先進国で急激に進行している高齢化と、近い将来に現在の若年層が高齢者になることで予期される開発途上国での高齢者数の増大がきたる状況を視野に入れて、認知症の予防・治療を目指して行った博士課程研究を本論文の内容とする。

背景の項では、まず、認知症の公衆衛生的概況と、認知症という疾患が個体に与える影響とを述べ、認知症の治療・予防法の開発の必要性を示す。次に、認知症の経過と予後、現在行われている認知症の病態の診断・治療について概説し、リスクとなる遺伝的因子や、その他についての知見を紹介する。認知症をきたす主たる疾患であるアルツハイマー病や、認知症と健常認知機能水準との移行期である軽度認知障害において、疾患の原因機序に確実に働きかけると判明している有効な治療が存在してはいない現状を振り返る。軽度認知障害そのものは複数の疾患原因を区別せずに束ねた状態で認知機能の程度を指している用語である。軽度認知障害の定義、疫学、軽度認知障害の状態からの改善方向の変化であるリバージョンや認知症への移行であるコンバージョンに関しての知見をまとめて紹介する。

アルツハイマー病に対して原因機序に働きかける有効治療はまだ開発されていないが、認知症のリスクやそれを低減させる生活習慣についてはいくらか知見が集積している。認知症の発症予防や進行予防にとってポジティブあるいはネガティブな効果があると考えられている生活習慣について、これまでに進展している調査の若干を、食事について含めて、まとめて報告する。

本研究では、特に、この中で、本研究では天然物に由来する低分子性機能性ジペプチドを研究題

材とした。このジペプチドを多く含む食品である、魚類や畜肉類を取り挙げ、認知機能に対する摂取の影響についてこれまでの研究を振り返る。動物の筋肉中に含まれて自然界から取得できる成分としてのヒスチジン含有ジペプチドには、発見以降 100 年以上の歴史がある。これまでの研究の長い歴史の中で、調べられてきたこのジペプチドの性質を、その生化学的特性や生理活性を中心に振り返り、特に、認知機能への効果についてまとめた。

ここまでのように、本博士課程研究でヒスチジン含有ジペプチドの資源として鶏肉とサケ肉に由来する食品を採用した背景を紹介した上、本研究の目的については第 1 章の末尾に述べた。ヒスチジン含有ジペプチドが認知機能に好影響を与えるという報告はこれまでも存在した。認知症に対してはその病勢重症度のどの段階において良い影響があるのか、ないのかは、詳しくは知られていなかった。健常高齢者にとっては既に認知機能へヒスチジン含有ジペプチドが良い影響を与えうる可能性が報告されている一方で、認知機能が健常者領域とは連続性のある領域に位置していて、なおかつ認知症水準との間にある個人についての影響は実際には如何様であるのか、その効果について期待が持たれた。このような認知機能程度にある個人群こそが、軽度認知障害の罹患者である。

以上に記したような期待と関心から、イミダゾールジペプチドとして鶏肉からアンセリンとカルノシンの混合物を調整し、この食品を試験食品に使用して軽度に認知機能が低下した高齢者に摂取いただいたヒト介入試験の一連の研究結果に関して、第 2 章において分析を行い、効果の有無を検討した。このヒト試験においては、軽度認知障害を持つ 54 人の被験者を 2 群化し、1 日あたり 750 mg のアンセリンと 250 mg のカルノシン、またはプラセボを摂取するグループにランダム化して割付し (1:1)、二重盲検下でプラセボ対照比較試験を行った。このアンセリンカルノシンサプリメント

テーション臨床試験においては、特にアルツハイマー病の遺伝リスク因子である APOE4 陽性者の MCI 者において、その認知機能低下に抗する保護効果が示された。

次に、ヒスチジン含有ジペプチドとしてはアンセリンのみを含む魚類のサケより調整された試験食品を利用して、サケアンセリンサプリメントテーション臨床試験を実施した。本試験の試験デザイン、データ収集、データ分析、そして結果の解釈に関して、第 3 章において述べた。こちらの介入試験においては、1 日あたり 500mg のアンセリンを投与する設定とし、ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験を行った。この試験からの収集データの分析の結果から、アンセリン単体の、高齢者軽度認知障害者に対する認知機能改善効果が確認された。

アンセリンなどのヒスチジン含有ジペプチドに認知症の発症を予防する作用があるのか、あるいは、この認知機能改善効果がアルツハイマー病のような病理そのものに働きかけて抑制する作用があるのか、については、第 4 章において考察を行った。今後の展望としては、作用機序を明確にするにあたり、ひとつには長期の介入試験を、十分なサンプル数を確保して調査する方法が挙げられる。作用機序としては、アンセリンなどのヒスチジン含有ジペプチドが今回実施した二つの臨床試験で認知症あるいはその前段階の病理に作用して変化させることがありうるような働きを示したのであろうか、否か。これらの可能性にまつわる検討を試みる必要があった。この点にかかる考察を本論文の終章に加えた。