

審査の結果の要旨

氏名 曹元

イミダゾールジペプチド (IDP) は、ヒスチジンなどイミダゾール基をもつアミノ酸を含むジペプチドの総称である。その代表であるカルノシンは抗酸化活性等の機能が知られ、近年 IDP のアンチエイジングや疲労防止効果が注目されているが、免疫・炎症応答に対する IDP の効果は未解明である。本論文は、カルノシンの経口摂取がマウス腸管における免疫グロブリン A (IgA) 抗体およびサイトカイン産生に与える影響を解析するとともに、IDP 経口摂取が健常高齢者において抗炎症効果を示し、これが認知機能の改善をもたらす可能性を明らかにしたものである。

研究背景と目的を述べた序章に続き、第 1 章ではカルノシン経口摂取がマウス小腸粘膜における IgA 抗体およびサイトカイン産生に与える影響を解析した。BALB/c マウスに 0.5%カルノシン含有水を 2 週間自由摂取させたところ、小腸粘膜において IgA 抗体およびインターロイキン 6 (IL-6) 量の有意な増加が認められた。この両者の増加は、4 種の抗生物質の混合物をカルノシン摂取開始 2 週間前から摂取期間中にかけて投与することにより観察されなくなったことから、カルノシンによる増強効果には、腸内細菌の存在が必要であることが示唆された。次にカルノシン摂取による抗原特異的 IgA 抗体産生増強の可能性を検討した。卵白アルブミン (OVA) 特異的 T 細胞受容体遺伝子のトランスジェニックマウスである DO11.10 マウスに、4%OVA 含有水を経口摂取させ OVA 特異的 IgA 抗体産生を誘導する実験系において、カルノシン摂取の効果を検討した。小腸粘膜中の OVA 特異的 IgA 抗体量は、カルノシン投与群と対照群との間に有意な差はなく、抗原特異的 IgA の産生亢進は認められないことから、カルノシンの IgA 抗体産生増強効果は T 細胞非依存的な効果であることが示唆された。またカルノシンを摂取させた BALB/c マウスの腸間膜リンパ節 (mLN) およびパイエル板 (PP) に存在する細胞をフローサイトメトリーで解析した。mLN の全細胞数はカルノシン摂取で有意に増加し、各組織における B 細胞の割合は、PP および mLN の両方で有意に増加した。IgA 抗体産生細胞の総細胞数も mLN で増加した。これらの結果は、カルノシン摂取の IgA 産生増強効果は、mLN における B 細胞および IgA 産生細胞の増加によるものであることが示唆された。

脳機能低下への炎症反応の関与が報告されていることを背景として、第 2 章では IDP の抗炎症効果に着目し、IDP 経口摂取が健常高齢者の血中サイトカイン量に与える影響を解析した。

IDP（アンセリン：カルノシン=3：1）を濃縮した鶏胸肉抽出物をもとに調製した粉末を試験食とし、試験食群には IDP として 500 mg を含むスティック状に包装した粉末を 1 日 2 回摂取してもらった。プラセボ食としては、試験食と同等の必須アミノ酸を含む同形状の粉末を用いた。ランダム化二重盲検による臨床試験の開始前と摂取期間終了後に採血を行い、血清中の各種サイトカイン量を測定した。また同時に共同研究者により、認知機能検査および脳の機能的 MRI 検査が行われた。

試験 1 は 40 歳以上の健常者 69 名を対象とした 3 ヶ月間摂取の試験であり、28 種類の血清サイトカイン量を測定した。60 歳以上の 39 名を対象とした層別解析により、炎症性サイトカイン IL-8、IL-5、CCL2、CCL4、G-CSF が試験食群においてのみ有意に減少した。60 歳以上の試験食群で認められた有意な認知機能改善効果と相関することから、これらのサイトカイン量の低下が寄与している可能性が考えられた。また、試験食群のうち認知機能改善効果が認められた Responder 群では、CXCL12 量低下の割合が有意に大きく、CCL2、CCL4、IL-5 が摂取前に比べて有意に減少したことも示された。

試験 2 は 60 歳以上の健常高齢者 88 名が参加した 12 ヶ月摂取試験であり、ケモカインを中心とする 45 種の血清サイトカインの定量を行った。試験 2 でも試験食摂取後に CCL4 量の低下が観察され、Responder 群で CXCL12 の有意な低下が認められたことから、試験 1 および試験 2 の両方で観察された CXCL12 および CCL4 の低下が認知機能改善効果に関与する可能性が考えられた。

以上、本論文ではカルノシン摂取によるマウス腸管粘膜での IgA 抗体および IL-6 産生亢進効果を認め、カルノシンの腸管免疫賦活効果が示された。一方、健常高齢者において IDP 摂取は抗炎症効果を示し、これが IDP の認知機能改善・維持効果に関与することが示唆された。これらの研究成果は、食肉等に含まれる IDP が高齢者の健康維持に大きく貢献する可能性を示したものであり、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。