

氏名	とくだ ひさのり 得田 久敬
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 27 年 9 月 9 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項
学位論文題目	加齢に伴う認知機能低下に対する長鎖高度不飽和脂肪酸の摂取の影響に関する研究
論文審査委員	主査 教授 大隅 典子 教授 瀧 靖之 教授 大和田 祐二

論文内容要旨

【背景】近年の高齢社会に伴う大きな問題として、加齢による認知機能の低下が挙げられる。海馬のシナプス可塑性の低下はその有力なメカニズム候補であり、既に存在するニューロンだけでなくニューロン新生の低下の影響を受ける可能性もあると考えられている。認知機能、シナプス可塑性やその機能に及ぼす栄養素や食品成分の摂取の影響が研究されており、中でもアラキドン酸 (ARA)、ドコヘキサエン酸 (DHA)、エイコサペンタエン酸 (EPA) などの長鎖高度不飽和脂肪酸 (LCPUFA) が注目を集めている。ARA や DHA は脳のリン脂質の主要な構成成分であり、老齢動物に LCPUFA (ARA または DHA/EPA) を摂取させると海馬のシナプス可塑性の改善を介して認知機能が改善することが示されているが、そのメカニズムの詳細は明らかになっていない。一方、臨床研究においても健常高齢者の認知機能に対する ARA、DHA、EPA の摂取の有効性はまだ明確でない。そこで本研究においては、高齢者の認知機能の低下メカニズムの可能性の一つとして加齢による海馬ニューロン新生の低下に着目し、それらに及ぼす LCPUFA 摂取の影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】認知機能に対する LCPUFA の摂取の影響を明らかにするために、日本人高齢男性を対象として認知機能の神経生理学的指標である事象関連電位 P300 に及ぼす ARA、DHA および EPA の摂取の影響をプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験にて検証した。また、海馬ニューロン新生の加齢変化に対する LCPUFA の摂取の効果を明らかにするために、通常飼育条件下での老齢ラットのニューロン新生に対する ARA、DHA の摂取の影響を免疫組織学的手法により検討した。

【結果】本試験条件において、高齢男性 (69 名) の事象関連電位 P300 に対する LCPUFA (ARA 120 mg/日、DHA 300 mg/日および EPA 100 mg/日) 摂取の影響を評価したところ、情報処理速度の指標である P300 潜時の変化量に有意な群間差 (15.4 ミリ秒) が認められた。LCPUFA 群の血漿中 ARA および DHA 組成は摂取前に比べて摂取後でそれぞれ 0.58%、0.89% 有意に増加したが、プラセボ群では有意な変化がなかった。一方、老齢ラットの海馬ニューロン新生に対する ARA、DHA の摂取の影響を評価したところ、加齢により著しく減少した神経幹細胞/前駆細胞 (SOX2/BrdU 二重陽性細胞) の数は、ARA 摂取によって有意に増加 (65%) した。同じく加齢により著しく減少した新生ニューロン (NeuN/BrdU 二重陽性細胞) の数も DHA 摂取で 34% 増加したが有意ではなかった。

【結論】日常の食事から摂取する範囲の用量の LCPUFA (ARA、DHA、EPA) の摂取により、加齢に伴う認知機能の低下が改善することが期待される。また、ARA と DHA はそれぞれ異なる

(書式13)

メカニズムを介して海馬ニューロン新生の加齢による低下を抑制することが示唆される。これらのことから、高齢者の認知機能低下に及ぼす LCPUFA の摂取の効果には、海馬ニューロン新生を介したメカニズムが関与する可能性が考えられる。

審査結果の要旨

博士論文題目加齢に伴う認知機能低下に対する長鎖高度不飽和脂肪酸の摂取の影響に関する研究.....

受付番号.....15A-5..... 氏名得田 久敬.....

近年の高齢社会に伴う大きな問題として、加齢による認知機能の低下が挙げられる。海馬のシナプス可塑性の低下はその有力なメカニズム候補であり、既に存在するニューロンだけでなくニューロン新生の低下の影響を受ける可能性もあると考えられている。認知機能、シナプス可塑性やその機能に及ぼす栄養素や食品成分の摂取の影響が研究されており、中でもアラキドン酸（ARA）、ドコヘキサエン酸（DHA）、エイコサペンタエン酸（EPA）などの長鎖高度不飽和脂肪酸（LCPUFA）が注目を集めている。ARA や DHA は脳のリン脂質の主要な構成成分であり、老齢動物に LCPUFA（ARA または DHA/EPA）を摂取させると海馬のシナプス可塑性の改善を介して認知機能が改善することが示されているが、そのメカニズムの詳細は明らかになっていない。一方、臨床研究においても健常高齢者の認知機能に対する ARA、DHA、EPA の摂取の有効性はまだ明確でない。そこで本研究においては、高齢者の認知機能の低下メカニズムの可能性の一つとして加齢による海馬ニューロン新生の低下に着目し、それらに及ぼす LCPUFA 摂取の影響を明らかにすることを目的とした。

認知機能に対する LCPUFA の摂取の影響を明らかにするために、日本人高齢男性を対象として認知機能の神経生理学的指標である事象関連電位 P300 に及ぼす ARA、DHA および EPA の摂取の影響をプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験にて検証した。また、海馬ニューロン新生の加齢変化に対する LCPUFA の摂取の効果を明らかにするために、通常飼育条件下での老齢ラットのニューロン新生に対する ARA、DHA の摂取の影響を免疫組織学的手法により検討した。

本試験条件において、高齢男性（69 名）の事象関連電位 P300 に対する LCPUFA（ARA 120 mg/日、DHA 300 mg/日および EPA 100 mg/日）摂取の影響を評価したところ、情報処理速度の指標である P300 潜時の変化量に有意な群間差（15.4 ミリ秒）が認められた。LCPUFA 群の血漿中 ARA および DHA 組成は摂取前に比べて摂取後でそれぞれ 0.58%、0.89%有意に増加したが、プラセボ群では有意な変化がなかった。一方、老齢ラットの海馬ニューロン新生に対する ARA、DHA の摂取の影響を評価したところ、加齢により著しく減少した神経幹細胞/前駆細胞（SOX2/BrdU 二重陽性細胞）の数は、ARA 摂取によって有意に増加（65%）した。同じく加齢により著しく減少した新生ニューロン（NeuN/BrdU 二重陽性細胞）の数も DHA 摂取で 34%増加したが有意ではなかった。

これらの結果より、日常の食事から摂取する範囲の用量の LCPUFA（ARA、DHA、EPA）の摂取により、加齢に伴う認知機能の低下が改善することが期待される。また、ARA と DHA はそれぞれ異なるメカニズムを介して海馬ニューロン新生の加齢による低下を抑制することが示唆される。これらのことから、高齢者の認知機能低下に及ぼす LCPUFA の摂取の効果には、海馬ニューロン新生を介したメカニズムが関与する可能性が考えられる。

本論文第 1 章の高齢者の認知機能に対する低用量 LCPUFA の摂取の有効性および第 2 章の老齢ラットの海馬ニューロン新生に対する ARA、DHA の摂取の影響についての知見は基礎論文として既に *J. Oleo Sci.* (Vol. 64 NO. 6) および *Neurosci. Res.* (Vol. 88) に掲載されている。また、加齢に伴う認知機能低下と LCPUFA の摂取との関係は神経科学において注目を集めている分野であり、本研究で得られた高齢者の P300 潜時と老齢ラットのニューロン新生に対する LCPUFA の影響に関する結果は認知機能に対する LCPUFA の摂取の有効性とそのメカニズムにおいてこれまでにない重要な知見である。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

学力確認結果の要旨

審査委員出席のもとに、学力確認のための試問を行った結果、本人は医学に関する十分な学力と研究指導能力を有することを確認した。

なお、英学術論文に対する理解力から見て、外国語に対する学力も十分であることを認めた。