

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	医科学専攻総合医療・健康科学領域 社会医学講座 氏名 奥山慎也
<p>(論文題目)</p> <p>Effects of Carotenoids, Alpha-tocopherol, Ascorbic Acid in the Association of Telomere Length and Cognitive Function among a Japanese Population</p> <p>(日本人におけるテロメア長と認知機能の関連におけるカロテノイド, アルファ-トコフェロール, アスコルビン酸の効果)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>加齢性疾患である認知機能障害の予防は、高齢化社会の進む日本において重要な課題である。これまでの研究で、染色体末端に存在する TTAGGG という塩基対の繰り返しであるテロメア長 (TL) は、認知機能障害との関連が示唆されている。TL は、加齢の他、酸化ストレスや炎症によって短縮が早まるが、抗酸化物質は TL 短縮および認知機能障害に保護的に働く事が報告されている。しかし、TL と認知機能障害との関連に対する抗酸化物質の効果を検証した研究はない。そこで、本研究は、抗酸化物質の効果を考慮して、TL と認知機能の関連を明らかにすることを目的とした。</p> <p>本横断研究は、2019 年に実施された「岩木健康増進プロジェクト」に参加した、60 歳以上の男女 415 人 (男性 159 人, 女性 256 人) を対象に行った。本研究は、弘前大学研究倫理委員会の承認を得た (No.2019-009)。参加者全員が登録前に書面によるインフォームドコンセントを行った。参加者の肘静脈から採取した血液を用いて、抗酸化物質であるカロテノイド, α-トコフェロール, アスコルビン酸の血中濃度と、TL とを測定した。TL は二重鎖部分と G-tail と呼ばれる一重鎖部分があり、本研究では G-tail も含めた全ての TL を総 TL とした。認知機能の評価には、Mini-Mental State Examination (MMSE) を使用した。総 TL 及び G-tail と MMSE の関係はスピアマンの相関係数で検討した。Exposure を総 TL および G-tail, outcome を MMSE にして、調整項目を加えた重回帰分析を行った。調整項目は、一変量相関解析で、MMSE と総 TL および G-tail と相関のあった年齢、性別、学歴、BMI, HbA1c, 喫煙の有無とした。血中抗酸化物質が総 TL および G-tail と MMSE に及ぼす影響を検討するため、カロテノイド, α-トコフェロール, アスコルビン酸ともに中央値を基準に高濃度群と低濃度群に層別して、各層において重回帰分析を行った。なお、すべての分析において、$p < 0.05$ を統計的に有意とした。</p> <p>本研究では、総 TL と MMSE との間に正の相関があることを見だし ($r=0.147$, $p=0.003$), 総 TL が長ければ認知機能を高く保てる事が示唆された。総 TL および G-tail と MMSE の関連をみた重回帰分析では、総 TL および G-tail は MMSE と有意な関係を認めなかった。しかし、層別解析では、カロテノイドおよび α-トコフェロールは低濃度群において、また、アスコルビン酸は高濃度群において、総 TL と MMSE が関係しており (順に、$B=4.51$, $95\% \text{ CI}:0.83-8.20$, $p<0.05$; $B=3.85$, $95\% \text{ CI}:0.29-7.41$, $p<0.05$, $B=3.97$, $95\% \text{ CI}:0.62-7.31$, $p<0.05$), 総 TL が長ければ認知機能が高く保たれることが示唆された。G-tail に関しては MMSE と有意な関係を認めなかった。</p> <p>カロテノイドと α-トコフェロールは、高濃度群で総 TL と MMSE の関連を認めなかった。これは、2つの抗酸化物質が TL 短縮や認知機能の低下を防ぐために動員される事により、TL と MMSE の関連を弱めた可能性がある。一方、アスコルビン酸では、総 TL と MMSE の関係性は、低濃度群ではなく、高濃度群で認められた。低濃度群で関係性が認められたカロテノイドおよび α-トコフェロールとは逆に、アスコルビン酸が高濃度群で関係性が認められた理由については、アスコルビン酸が水溶性であり、脂溶性</p>	

であるカロテノイドと α -トコフェロールとは代謝が異なり，体内での滞在時間が短いので，日中の血中濃度の変動が大きいことが考えられる．

本研究は，60歳以上の日本人において，総 TL と認知機能に有意な正の相関があることを示した．カロテノイドと α -トコフェロール，アスコルビン酸は，総 TL と認知機能の関係に影響を与えていた．TL は，認知機能低下を予測するバイオマーカーである可能性があるので，TL と認知機能の関係は血中の抗酸化物質濃度により異なることに注意を払うことが重要となる．