



2021年5月19日

報道関係者各位

慶應義塾大学

乳由来 β ラクトリンによる認知機能改善の脳神経基盤の一端を解明 — 健常中高年を対象とした臨床試験で脳神経活動を測定 —

慶應義塾大学文学部心理学研究室の梅田聡教授、キリンホールディングス株式会社 R&D 本部キリン中央研究所阿野泰久主任研究員らの研究グループは、健常中高年を対象としたランダム化比較試験で、乳由来の認知機能改善ペプチドである β ラクトリン（注1）が、集中を要する認知課題中の脳波測定により、前頭葉から頭頂葉における領域の神経活動を高めることを確認しました。 β ラクトリンによる認知機能改善の脳神経基盤の解明につながる研究成果です。

これまでの日本人対象の疫学調査によると、牛乳や乳製品の摂取は認知症のリスクを低減するとされています。近年の研究で、カマンベールチーズといった発酵乳製品に多く含まれる認知機能改善ペプチドとして β ラクトリンが発見され、本研究グループはこれまで、 β ラクトリンがヒトの記憶機能および注意機能を改善することをランダム化比較試験で報告してきました（参考1）。しかしながら、 β ラクトリンがヒトの脳神経活動へ及ぼす影響についての検証はなされていませんでした。

そこで本研究では、健常中高年対象のランダム化比較試験を実施し、 β ラクトリン摂取による脳神経活動への作用を検証するため、64チャンネルの脳波計を用いて事象関連電位（注2）を測定しました。その結果、 β ラクトリン摂取群では、プラセボ群と比較して、前頭葉から頭頂葉にかけて領域の電極で、聴覚提示課題中の集中力の指標ともされる事象関連電位 P300（注3）の振幅が、統計学的に有意に増大することが確認されました。

今回の成果により、超高齢社会に伴う脳の健康に関する社会課題解決に向けて、科学エビデンスに基づいた食習慣を通じたソリューションの開発が期待されます。

本研究成果は、2021年5月18日（グリニッジ標準時）に国際学術誌『Journal of Alzheimer's Disease』（オンライン）に掲載されました。

1. 研究のポイント

- ・ 健常な中高年 30 名を対象とした、ランダム化比較の臨床試験で、 β ラクトリンを 6 週間摂取することで、聴覚提示課題中の前頭葉から頭頂葉領域の事象関連電位 P300 の振幅がプラセボと比較して有意に増大しました。
- ・ これまでの臨床試験で β ラクトリンによる改善が確認されている記憶機能（手がかり再生記憶）（注4）について、本試験においても言語流暢性試験（注5）の結果、同様に β ラクトリンによって改善することが確認されました。
- ・ β ラクトリンの摂取により前頭葉から頭頂葉にかけて領域での脳神経活動が高まることで認知機能が改善するという神経基盤の一端が示唆されました。
- ・ 社会課題である超高齢社会における認知症や認知機能低下に対して、食経験が豊富な乳由来 β ラクトリンを活用したソリューションの開発が今後期待されます。

2. 研究の背景

超高齢社会を迎えた国内において、認知症は大きな社会的関心事となっています。認知症の有効な治療法は未だ開発されていない中、日常生活を通じて認知機能をサポートする活動に注目が集まっています。近年の日本人を対象とした疫学調査では、牛乳や乳製品を日常的に食べる習慣は認知症発症のリスクを低減すると報告されています。また、白カビで発酵させたカマンベールチーズが、アルツハイマー病の予防効果を示すこと (Ano Y. et al., *PLoS One* 2015)、その認知機能を改善する有効成分としてβラクトペプチドとその主要成分βラクトリンが見出され、アルツハイマー病予防効果や加齢による認知機能低下の改善効果が非臨床試験で報告されています (Ano Y. et al., *Neurobiol. Aging* 2018; Ano Y. et al., *J. Alzheimers Dis* 2020)。さらに、これまでの健常中高年を対象としたランダム化比較試験で、βラクトリンの継続摂取は記憶機能や注意機能を改善することが確認されています (Kita M. et al., *Front Neurosci* 2019)。しかしながら、βラクトリンがヒトの認知機能を改善する脳神経基盤はこれまで検証されていませんでした。

3. 研究の成果と意義

本研究では、健常な中高年 30 名を無作為に、βラクトリンを含むサプリメントを摂取する群 (βラクトリン摂取群) およびプラセボ群に無作為に割り付け、6 週間摂取させる 2 重盲検比較試験を行いました。摂取前および摂取 6 週目において、64 チャンネルの脳波計を用いて負荷課題中の各電極の事象関連電位を測定しました。その結果、頭頂葉領域にあたる電極 Cp2 および前頭葉から頭頂葉領域にあたる電極 C4 における選択的注意力を要する聴覚提示課題中の事象関連電位 P300 の振幅が、βラクトリン摂取群ではプラセボ群との比較で摂取 6 週目に有意な高値を示しました (図 1)。

P300 の振幅は加齢に伴い低下することが報告されており、脳神経活動の維持・改善は認知機能を維持するにあたって重要です。これまでの臨床試験でも当脳領域の関与が示唆されており、今回の結果はその神経基盤の一端について脳神経活動を測定する事で初めて明らかとなりました。さらにこれまで確認されている手がかり再生の記憶機能について本試験でも言語流暢性試験により評価したところ、βラクトリンによる改善が改めて確認されました。

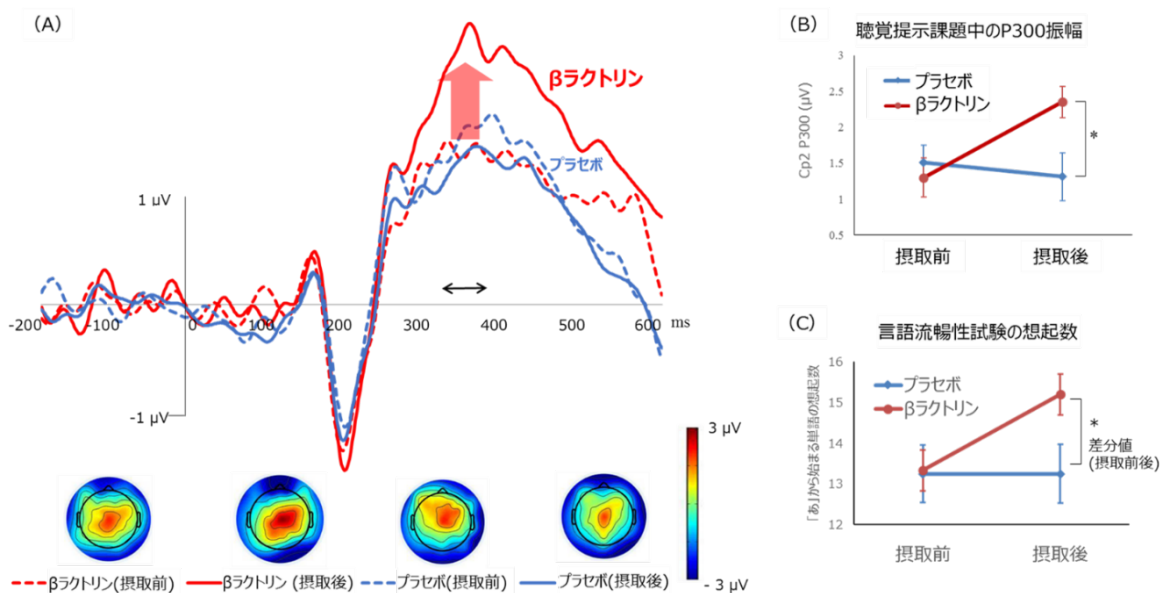


図 1 頭頂葉領域電極 (Cp2) での事象関連電位(P300)の測定データ (A、B) と言語流暢性試験の想起数 (C) の結果

Bars are mean \pm S.E. (各群 N=15) * $p < 0.05$

4. 今後の展開

今回の研究成果より、 β ラクトリンが認知機能を改善するメカニズムの一端が解明されました。今後は、 β ラクトリンの作用機序の更なる解明や、軽度認知機能障害など症状が進行した方におけるエビデンスの取得が期待されます。

5. 論文

英文タイトル： β -lactolin enhances neural activity, indicated by event-related P300 amplitude, in healthy adults: A randomized controlled trial

タイトル和訳： β ラクトリンは事象関連電位 P300 を指標とした神経活動を高める

著者：Kanatome A, Ano Y, Shinagawa K, Ide Y, Shibata M, Umeda S

掲載誌：『Journal of Alzheimer's Disease』（オンライン）

DOI：10.3233/JAD-201413

(参考 1) 「 β ラクトリン高含有なホエイペプチド摂取は健常中高年の認知機能を改善する」
〔Frontiers in Neuroscience〕 DOI: 10.3389/fnins.2019.00399)

【用語解説】

- (注 1) β ラクトリン： β ラクトグロブリン由来のペプチドで、トリプトファン-チロシンを有する β ラクトペプチドの 1 つである。アミノ酸 4 残基のテトラペプチド（グリシン-スレオニン-トリプトファン-チロシン, GTWY）を指す。
- (注 2) 事象関連電位：脳波計で計測される内的もしくは外的刺激に対して生じる脳神経の電気生理学的な反応。
- (注 3) P300：刺激提示から 300 ミリ秒程度に生じる陽性の電位。集中力の指標としても知られる。集中力が高まり認知能力が向上すると、ピークの振れ幅が大きくなることが知られている。
- (注 4) 手がかり再生記憶：手がかりを利用して再生する記憶機能。75 歳以上の運転免許更新前に義務化された認知機能検査の検査項目の一つである。
- (注 5) 言語流暢性試験：臨床研究で使用される前頭葉機能検査の一つであり、ある条件に合致する単語などを、特定の時間内に思い出せるか調べる課題である。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学文学部

教授 梅田 聡（うめだ さとし）

E-mail：umeda@flet.keio.ac.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾広報室（豊田）

TEL: 03-5427-1541 FAX: 03-5441-7640

E-mail：m-pr@adst.keio.ac.jp

<https://www.keio.ac.jp/>