

## 第4回認知症の早期発見、予防治療研究会プログラム

日時：平成28年9月18日（日）13時00分～17時10分

場所：パラマウントベッド(株)本社ビル (<http://www.paramountbed-hd.co.jp/contents/101>)  
2号館4F多目的ホール

13:00-13:05 開会の挨拶

代表世話人 田平 武 順天堂大学大学院、くどうちあき脳神経外科クリニック、  
河村病院

13:05-13:30 座長：福島 正子

阿部 康二 岡山大学神経内科

「認知症予防学会エビデンス創出委員会からの報告（第2報）」

13:30-13:55

田平 武 順天堂大学大学院、工藤千秋脳神経外科クリニック、河村病院

「エグノリジンS（DL-, PO-phosphatidylcholine）の認知症患者におけるオープン試験」

13:55-14:20 座長：布村 明彦

横山 宗明 レキオファーマ株式会社

「軽度認知障害（MCI）に対するメモリン<sup>®</sup>の有用性とその作用機序」

14:20-14:45

遠山 育夫 滋賀医科大学・神経難病研究センター

「クルクミンとタウ病変」

休憩（14:45～15:00）

15:00～15:45 座長：吉井 文均

特別講演

塩田 清二 星薬科大学先端生命科学研究所

「香りはなぜ脳に効くのか ～アロマセラピーと先端医療」

15:45～16:10 座長：金谷 潔史

神保 太樹 昭和大学医学部顕微解剖学教室

「簡易嗅覚検査キットによる認知症診断の可能性と応用」

16:10～16:35

幡垣 真也/傳田文夫 傳田聴覚研究所

「加工音源の認知機能障害への介入効果について」

16:35～17:00

米田 幸雄 金沢大学ベンチャービジネスラボラトリー予防薬理学部門

「昆布旨味アミノ酸グルタミン酸の骨保護作用」

17:00-17:05

閉会の挨拶

世話人 阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学研究科

17:15～ 懇親会 (2号館5階食堂)

## 認知症予防学会エビデンス創出委員会からの報告（第2報）

岡山大学神経内科 阿部康二

日本認知症予防学会では、学会の最も基本的な課題として、本学会主導で臨床試験を実施し世界に通用するエビデンスを創出し、その成果を発表することで本学会の活動を社会に還元することを目的として、2014年に「エビデンス創出委員会」を発足させた（阿部康二委員長）。

この委員会は、認知症予防に重要な1次予防（正常集団→MCIへのconvert予防）、2次予防（MCI→ADへのconvert予防）、3次予防（AD→増悪予防）の3点について検討することとし、国際的に発信できるレベルの高いエビデンスを創出するために、下記の3点を基本原則とした。

- ① Double blind, Placebo control が原則、Cross-over 法や Value-based practice 法も可能
- ② 前向き介入研究
- ③ 多施設共同研究

このエビデンス創出のための具体的戦略としては、①国際的に通用する客観的な指標を用いて評価する（臨床スコア、脳画像、PiB、血液・髄液マーカー等）、②最終的な英語論文発表を始めから目指す、③各グループリーダーを決めて、この人が責任者として first author として執筆する、④毎年の認知症予防学会総会で、プロジェクト進捗状況を報告するシンポジウムを定期開催する、⑤既文献レビューを行い、現状を一冊にまとめる（良いものが出来れば学会から出版する）、⑥プロジェクト研究の成果は、国民に向けた冊子体として出版販売も行う、⑦研究分野は大分野として生活習慣病、ライフスタイル、認知症治療薬、認知リハビリ、地域連携ネットワークによる介入の5本柱とした。

この5本柱に基づいて、研究分野は27サブテーマ毎にグループリーダーを割り当て、1次・2次・3次予防のどれから始めるかは、サブテーマごとにグループリーダーが判断し、各グループリーダーは、数名程度の実行委員を指名し、実施しやすい部分から開始し、全テーマについて1～10年程度で完成するよう、時間配分を考えながら進捗させることとなった。もし既にエビデンスが揃っている分野については、文献レビューだけでも良しとした。

この方針に基づいて2015年9月の学会総会で第1回エビデンス創出委員会報告シンポジウムを開催し、当日は300名程度の出席者を得て関心の高さを伺わせた。この後、学会ホームページ上で実務者を公募して決定し、27サブテーマ毎のグループリーダーも決まり、2016年2月には第1回グループリーダー会議が開催された。このグループリーダー会議を受ける形で、それ以降27サブテーマ毎の実務者会議が招集され具体的な取り組みが始まった所である。2016年9月23日（金）午後1:30～3:00に仙台での総会において第2回エビデンス創出委員会報告シンポジウムが開催される予定となっている。9月18日の本研究会では、学会直前の最新状況を報告する。

## 抄録

### エグノリジン S (DL-, PO-phosphatidylcholine) の認知症患者におけるオープン試験

田平 武

順天堂大学大学院、河村病院、くどうちあき脳神経外科クリニック

エグノリジン S<sup>®</sup> (ドクタープラネッツ社) の治験を倫理委員会の承認を得て河村病院もの忘れ外来で行った。患者、家族には十分な説明を行い、患者または家族から同意を得て、プロトコールに従って行った。対象は 20 例の認知症患者で、18 例がアルツハイマー病、1 例がアルツハイマー病を伴う血管性認知症、1 例がアルツハイマー病を伴うレビー小体型認知症であった。アルツハイマー病患者の場合 1 例を除き抗コリンエステラーゼ剤にアドオンする形を取った。ごく初期のアルツハイマー病 1 例と血管性認知症の 1 例は認知症治療薬の使用はなく、エグノリジン単独となった。患者はエグノリジン S 2 粒を朝 1 回または朝夕 1 粒ずつを毎日 6 か月間服用した。認知機能は *minimental state examination* (MMSE), *Alzheimer's disease assessment scale-cognition Japanese version* (ADAS-Jcog), 生活機能は *disability assessment scale for dementia* (DAD) で評価した。1 例は経過中胸椎圧迫骨折がおこり入院したため脱落、1 例は妻が入院して通院が困難になったため脱落したので 18 例での解析となった。

結果：

#### 1) ADAS-Jcog, MMSE, DAD の 6 か月後の変化

MMSE 2 点以上改善例 6/18, MMSE 2 点以上悪化例 6/18, 不変例 6/18

ADAS-Jcog 2 点以上改善例 5/18, ADAS 2 点以上悪化例 7/18, 不変例 6/18

ADAS の改善および不変例は全例が軽症例、中～高度認知症の 4 例全例が悪化した。

DAD 3 点以上改善例 3/18, DAD 3 点以上悪化例 5/18, 不変例 10/18

以上を総合すると一部の軽症例で認知機能の若干の改善効果がみられるが、中～高度認知症は全例悪化した。

#### 2) 患者あるいは家族、医師の全般的評価

医師：アパシーが改善あるいは悪化した、抑うつが改善した、生活機能が改善あるいは悪化した。家族：イライラが減った、対応がよくなった、横になっていることが減った、やや活発になった、表情がよくなった、気分が明るくなった、本を読むようになった、言葉が少し出るようになった、閉じこもりがなくなった、なんとなく調子が良い、風呂に入るようになった、トイレに自分で行くようになった、歩行がしつかりした、テレビを見るようになった、料理をするようになった。

以上を総合すると一部の症例で抑うつの改善、アパシーの改善、認知機能・生活機能の改善効果があるように思われる。

副作用：1 例に腹部膨満感がみられた。調べた範囲で血液検査に特記すべき副反応は見られなかった。

結論：エグノリジンは一部の軽症例に認知機能の改善効果がみられ、また抑うつの改善効

果、生活機能の改善効果がみられた。エグノリジンは軽度認知障害から軽度認知症に適したサプリメントではないかと思われる。一部の症例に急激なADASの悪化がみられており、どのような症例で悪化がみられるのか今後検討する必要がある。

## 軽度認知障害（MCI）に対するメモリン®の有用性とその作用機序

レキオファーマ株式会社 横山 宗明

メモリン®は、認知症の予防、軽度認知障害（MCI）の改善を目的に開発されたサプリメントであり、主成分として、クルクミン、スクワレン、DHA、ピペリン、ヒューペルジン A、ビタミン B 群、ビタミン E 等を含有する。MCI の方 16 名を対象に行われたメモリン®の臨床試験（試験実施機関：河村病院、試験責任者：田平武医師）においては、メモリン®使用前後において ADAS-Jcog の成績が平均で 1.3 点の改善が見られ、メモリン®の MCI に対する有用性が示唆された（第 1 回認知症の早期発見、予防・治療研究会）。

クルクミンは、メモリン®の配合成分の中で、特に重要な役割を担っているが、その生体内利用率（BA）は極端に低い。その為、基礎において、*in vitro* では高いアミロイドβ凝集阻害作用および解離作用を示し、AD モデル動物でも優れた薬理作用を示すものの、臨床試験では認知症に対する科学的根拠は不十分とされている（N. Brondino *et al.*, 2014）。メモリン®はこの点を、製剤と配合の工夫により克服している。すなわち、脂溶性の高いクルクミンをスクワレンに溶解し（特許第 4012894 号）、ピペリンを同時に配合する事で、その BA を大きく向上させる事に成功した（インタープロテイン社委託試験）。なお、黒胡椒由来アルカロイドであるピペリンは、クルクミンが吸収前に代謝される事を妨げ、BA を約 20 倍に向上させる事が知られている（Shoba G. *et al.*, 1998）。

さらに、メモリン®には 140 mg（1 日 2 カプセルあたり）の DHA が配合されている。近年、DHA をはじめとする（n-3）系脂肪酸の認知症に対する効果は注目を集めており、DHA を関与成分とする機能性表示食品も多く販売されている。DHA は、血液脳関門を通過し神経細胞に取り込まれ（Freund LY *et al.*, 2014）、クルクミンと同様にアミロイドβの凝集を抑制する働き（Lim GP *et al.*, 2005）の他、海馬において神経細胞の新生を促進する（Kawakita E *et al.*, 2006）、NMDA 受容体を活性化し長期増強を誘導する等の効果が知られている（Hashimoto M *et al.*, 2006）。

このように、メモリン®には作用機序の異なる数種の有効成分が配合されており、それぞれの成分が互いを補完する働きを示したことで、臨床でも効果を示したものと推察される。

本研究会では、メモリン®の臨床結果に基づく各配合成分の作用機序について紹介する。

## クルクミンとタウ病変

滋賀医科大学・神経難病研究センター（分子神経科学研究センター）

遠山育夫、加藤智子、Nor Faeizah Ibrahim、田口弘康

クルクミンは、アルツハイマー病の治療・予防効果があると報告されている。そのメカニズムとして、抗酸化作用とベータアミロイドペプチドの凝集抑制作用が指摘されている。また、ベータアミロイド凝集体を主成分とする老人斑に結合する。しかしながら、神経原線維変化の主成分であるリン酸化タウ蛋白に対する効果は、あまり分かっていない。最近、クルクミンおよびクルクミン誘導体が神経原線維変化に対しても結合することや、タウ病変を減少させることが指摘されている。タウ病変に関するクルクミンの作用について、我々のデータを含めて紹介する。

## 香りはなぜ脳に効くのか ～アロマセラピーと先端医療

塩田清二 星薬科大学特任教授、日本アロマセラピー学会理事長

アロマセラピーは、植物から抽出した精油あるいはセルエキストラクトの香りを嗅ぐことによって免疫機能の向上や精神安定作用、あるいは記憶の神経回路の調節など、単に健康維持のみならず人間の社会行動にも嗅覚情報が深く関与しています。我々は、様々なにおいを動物やヒトに嗅がせ、fMRI（機能的核磁気共鳴）や NIRS（トポグラフィー）などの装置を使って脳機能の画像化を行っています。認知症などの患者さんでは、嗅覚が障害されており嗅覚機能の低下が報告されています。例えばレモングラスの香りを嗅ぐと認知症の患者さんの脳機能が活性化し、記憶の中核症（物忘れ）の改善がみられます。老健施設において行った人の臨床試験結果について報告いたします。

ところでアロマセラピーは、嗅覚刺激で脳に直接影響をおよぼしますが、それ以外に自律神経系や内分泌系を介してさまざまな影響を人体に与えます。また、アロマの嗅覚刺激によって女性の更年期障害、月経不順などの症状を緩和することもできます。さらに、アロマトリートメントを行うことにより、痛みの緩和も可能となります。アロマセラピーは人体のさまざまな部位に影響を及ぼし、我々の健康維持や種々の疾患の予防・改善法として使われています。日本のような超高齢化社会において、健康寿命をいかに伸ばして健康長寿社会を実現できるか、これは日本のみならず特に先進国において解決すべき最も大きな課題であると考えられます。アロマセラピーは、自己治癒力を促進し、未病状態を保ち、できるだけ病気にならないようにするために大変有効な予防・治療法であるといつてよいでしょう。

参考文献：

- 1) 香りはなぜ脳に効くのか アロマセラピーと先端医療 塩田清二著 (NHK 出版新書) 2012
- 2) 匂いによるアルツハイマー型認知症の治療研究とその展開 塩田清二 AROMA RESEARCH 15: 103-107 (2014)

## 簡易嗅覚検査キットによる認知症診断の可能性と応用

神保太樹<sup>1</sup>、赤嶺彰紀<sup>2</sup>、小森有恵<sup>2</sup>、田平武<sup>3,4</sup>

- 1) 鳥居医療総研統合医療研究所 2) 株式会社グローバルエンジニアリング  
3) 河村病院 4) 順天堂大学大学院医学研究科

### 目的

認知症の原因疾患でアルツハイマー病 (AD) が最も多い。AD では最初期に嗅脳が萎縮することが知られており、嗅覚障害も発生することが知られている。これまでの研究で我々は既に嗅覚障害がかなり高いリスクファクターであることを報告している。また、嗅覚を匂いによって長期間刺激することで認知機能障害を抑制できることも報告している。これらの研究を元にして、我々は AD のリスクを判定する為の専用のキットを作成しこれらの匂いを検知できるかどうかの簡単な検査を開発した。はからめと名付けたこの検査法の有効性について検討を行ったので報告する。

### 方法

本研究は、AD 患者 35 名 (年齢±標準誤差 78.80±1.714 歳) および Control として 65 歳以上であって認知機能が正常な者 31 例 (年齢±標準誤差 72.19±00.73 歳) を対象とした。AD 群には、Alzheimer's disease assessment scale cognitive subscale (ADAS-cog) を認知機能の指標として計測した。そして、はからめによる嗅覚機能障害の検査を行った。また Control 群には、Mini-mental state examination (MMSE)、改訂版長谷川式認知機能評価尺度 (HDS-R) を行った。そして、はからめによる嗅覚機能障害の検査を行った。これら結果の統計解析は、IBM SPSS STATISTICS (Ver20.0) およびそのプラグインを用いて統計解析された。統計解析の有意水準は 0.05 とした。

### 結果

Receiver Operating Characteristic analysis (ROC) 解析を用いて、嗅覚障害によって AD と Control が区別できるかどうかを検討した。ROC 解析では、AD と Control は、嗅覚障害によって感度 80.6%、特異度 85.7% で AD を検出可能であることが分かった。さらに、嗅覚検査のスコアそのものを比較したところ AD において有意にスコアが悪化していることが分かった ( $p < 0.001$ )。AD 群と Control の何れも嗅覚検査のスコアと年齢に有意な相関がなかった。AD 群において嗅覚検査のスコアと ADAS のスコア間には有意な相関が観察された ( $p < 0.0001$ )。Control 群においては、MMSE と HDS-R の値は有意な相関を見せていた ( $p < 0.001$ ) が、嗅覚検査のスコアと MMSE は相関していなかった。

### 考察

認知機能障害の進行程度と嗅覚障害の進行程度に有意な相関があった。さらに ROC 解析によってこのような嗅覚検査が高い感度、特異度で AD を検出できることを示唆した。この

ことから我々の手法によって、素早く、侵襲性も無く、さらにローコストにADのリスクを判定することができる可能性がある。

# 加工音源の認知機能障害への使用経験

幡垣 眞也・傳田 文夫 傳田聴覚研究所

母国言語聴覚認知論に基づく聴覚矯正及び学習システムに基づき、語学リスニング、幼児教育の能力開発で用いられた加工音源(前々回の研究会にて発表)を認知症および発達障害を対象に、認知機能低下にともなう生活上の「困り」に対する変化について報告する。

使用する加工音源は、自然音(周波数帯を調整する機能)とクラシックなどの楽曲を左右の音の強弱(左右の音バランスを意図的に崩す、減音する)、周波数帯ごとに音を強調する(ターゲット周波数帯以外の音をカットすることにより強調)加工を施して、加工のレベルが0~5の6段階となっている。音楽と認識する範囲内でこの音楽解析装置プログラムを逸脱することにより、脳の全体が活性化されるというメカニズムで、近赤外線計測装置(光トポグラフィ)による脳の活性化の計測実験では前頭前野における活性化が著しいことが、確認されている。

## 1. レビー小体型認知症

対象：奇声を発する、無反応等、コミュニケーションが困難レビー小体型認知症の2名

使用音源：レベル0、レベル2

試聴時間：30分

変化：発語や意思表示と行動の一致。覚醒、発語の種類が多くなった、単語の羅列から助詞や助動詞をつける会話の成立。

## 2. 発達障害

対象：鬱傾向のある発達障害の成人2名。1か月の間隔をあけて2回実施。

### 【1回目】

使用音源：レベル3

試聴時間：30分

変化：視野の広がり、ピント機能の回復、眼の周囲の緊張緩和。不眠の改善が継続。

### 【2回目】

使用音源：レベル5

試聴時間：30分

変化：これまでの自覚症状の改善が顕著に表出。光や音の間隔過敏が軽減された。睡眠障害が改善された。

## 3. 考察

認知症での効果については嚥下機能の改善が報告(第2回研究会)されているが、今回は

利用者様とのコミュニケーションの改善が見られた。

また、発達障害児では自分の意思を伝えるようになる（対人関係の改善）。空間把握に対向上（文字を枠の中に入れることができる）、やる気が出て来るなどの変化が数多く報告されているが、成人の発達障害では二次障害の鬱症状の改善が期待される。

今後は、認知機能のアセスメントと組み合わせ、また、効果的な聞き方をも含めて研究して行きたい。

## 昆布旨味アミノ酸グルタミン酸の骨保護作用

米田幸雄

金沢大学ベンチャービジネスラボラトリー予防薬理学部門

### 【背景】

グルタミン酸(Glu)は、生体を構成する約 40 兆個の細胞において、ほぼ例外なくタンパク質の構成アミノ酸として不可欠であるとともに、色々な細胞におけるエネルギー産生やアミノ酸代謝にも必要なアミノ酸です。そのうえ、脳内では神経細胞における興奮性の神経シグナル分子として、Glu は学習や記憶等の可塑性形成や、あるいは精神機能や運動機能等の制御と維持に重要な生理的役割を演じています。ただ、特定の脳疾患発症時には細胞外に大過剰の Glu が蓄積されて、興奮性神経毒として神経細胞の脱落をきたすので、パーキンソン病やアルツハイマー病など、神経細胞の脱落が著明な神経変性疾患の発症メカニズムに Glu の興奮毒性が関与すると考えられています。さらに、著明な神経細胞脱落が見られない、うつ病や統合失調症などの神経精神疾患の発症にも、Glu シグナリングの機能異常が関与する可能性が推察されています。

一方、骨粗鬆症は閉経後女性に好発する代謝性骨疾患ですが、いったん発症すると骨折が起こる危険性が飛躍的に増大するので、その後の運動が大きく制限されて、最終的に寝たきりになる場合が頻繁に見受けられます。その結果、認知症をはじめとする認知機能障害を発症する確率が高くなるので、骨量を維持して骨折の危険性を下げることは、結局は認知症の発症を予防する結果につながると理解されます。今回は骨格を形成する骨において、Glu が骨量維持に重要な役割を演じることを実証した研究成果を紹介します。

### 【結果】

骨形成を担当する骨芽細胞には、脳内での Glu シグナル伝達に必要な分子群がほとんど全て存在することが分かりました。例えば、Glu レセプターの一つである NMDAR 活性を遮断すると、骨芽細胞では培養に伴う細胞の分化と成熟が著明に阻害されました。別の Glu レセプターである AMPAR を活性化すると、骨芽細胞からの内因性 Glu 放出が  $Ca^{2+}$  依存的に促進されました。一方、細胞外に Glu が高濃度に蓄積すると、骨吸収を担当する破骨細胞の増殖能力と成熟能力がともに抑制されました。卵巣摘出マウスでは、1 か月後に観察される骨密度や骨梁の低下だけでなく、骨芽細胞および破骨細胞の両パラメーター変化も、Glu の一日一回腹腔内投与によって回復しました。

### 【考察】

私たちの研究結果から、骨髄内の Glu は自己分泌とパラ分泌の両面から、骨格の形成と維持に必須な骨リモデリングを調節すると考えられます。骨は生涯にわたって骨形成と骨吸収を繰り返しているため、Glu の日常的な摂取は骨量保護に有効性が高いと考えられます。

ただ、生体外から摂取した Glu は小腸粘膜細胞ですべて消費されて、食事由来の Glu は血液中に出現しないと言われているので、Glu の骨保護効果の臨床応用や実用化にはさらなる工夫が必要です。