

第5回 認知症の早期発見、予防・治療研究会

日時:2017年3月26日(日) 世話人会 午後0:10-1:00
研究会 午後1:00-5:00
懇親会 午後5:10-6:30(隣室)

場所:TKP品川カンファレンスセンター(JR品川駅高輪口徒歩1分)
参加費:1,000円 懇親会費:(参加希望者別途)5,000円
講演時間:各合計20分(講演15分+質疑5分)、特別講演1題

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)

13:05-13:20

座長:福島正子(昭和女子大学)

1 認知症予防学会におけるエビデンス創出委員会からの報告

○阿部康二(岡山大学神経内科)

13:20-13:40

2 血漿アミロイドβ40と高齢者うつ病

○布村明彦、玉置寿男、山崎智永実、玉井健一、安田和幸、本橋伸高(山梨大学 精神神経医学)

13:40-14:00

座長:吉井文均(東海大学)

3 認知症に対するヘム鉄の効果(Ⅱ)

○工藤千秋、田平 武(くどうちあき脳神経外科クリニック)

14:00-14:20

4 バイオマーカーの探索から臨床応用まで~プロトキー大腸がんリスク検査の開発事例報告~

○李 良子、田中憲次(株式会社プロトセラ)

14:20-14:40

5 抗酸化配合剤 Twendee X の脳神経系における作用の基礎的検討。

○犬房春彦(岐阜大学生命科学総合研究支援センター抗酸化研究部門)

休憩 14:40-15:00

15:00-15:20

座長:金谷潔史(東京医大)

6 ヒューペルジンAを含むサプリメント(ヒューペルミンE)の認知症患者に対するオープン試験結果

○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)

15:20-15:40

7 クルクミンのケト・エノール互変異性と抗アミロイド凝集作用について

○遠山育夫、柳沢大治郎、田口弘康(滋賀医科大学・神経難病研究センター)

15:40-16:00

8 認知症・精神障害に於ける「K・リゾレシチン」投与の臨床報告

神津健一(ナチュラルクリニック代々木)

16:00-16:55<特別講演>

座長:田平 武(順天堂大学他)

オリゴマー仮説に基づいたアルツハイマー病の根本的治療薬開発

○小野賢二郎(昭和大学 神経内科学 主任教授)

16:55-17:00 閉会の辞 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3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。

この方針に基づいて2015年9月神戸での学会総会で第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、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。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。最も先行しているサプリメントグループは、申請を受けた審査会において、TwendeeXの臨床試験実施が決定され、2017年3月31日締切で学会ホームページで参加施設を公募したところ、7施設から応募があったので当初予定締切日を持たずに2月23日を以って締切とし、各施設での倫理委員会申請を開始し、4月に参加施設キックオフ会議を開催して前向きエビデンス研究がよいよ開始される運びとなった。

血漿アミロイド β 40 と高齢者うつ病

山梨大学 精神神経医学

○布村明彦、玉置寿男、山崎智永実、玉井健一、安田和幸、本橋伸高

大規模疫学研究であるロッテルダム研究の長期追跡データによれば、高齢者においてうつ症状を有することと血漿アミロイド β 40 (A β 40)高値が関連するが、この関連性は将来認知症を発症する高齢者群において顕著であることが報告されている。他方、血漿 A β 2 にはこの関連性が認められない。したがって、血漿 A β 40 は高齢うつ病患者から認知症への進展を予測する prognostic biomarker である可能性がある。

今回われわれは、50 歳以上のうつ病入院患者を対象に、入院時と退院時に認知機能評価を行い、ADNI 基準に従って対象を、(i)一貫して認知機能正常の群(認知機能正常群)、(ii) MCI レベルの認知機能障害が正常に回復した群(MCI-リバート群)、および(iii)MCI レベルの認知機能障害が回復しなかった群(MCI-非リバート群)の 3 群に分けた。各群の入院時の血漿 A β 40 は、認知機能正常群と MCI-リバート群の間に差はなく、両群に比べて MCI-非リバート群では有意に高値であった(ANOVA with *post hoc* Tukey's multiple comparison; $p < 0.01$)。また、入院時の血漿 A β 40 は脳 MRI 上の海馬傍回萎縮と正相関し、退院時の血漿 A β 40 は文字流暢性と逆相関していた。

以上のことから、血漿 A β 40 は高齢うつ病患者の認知機能予後推定に役立つ prognostic biomarker として有用である可能性が示唆された。

認知症に対するヘム鉄の効果(Ⅱ)

～脳内鉄代謝についての考察～

くどうちあき脳神経外科クリニック

○工藤千秋、田平 武

我々は前報において認知症における貧血(潜在性鉄欠乏性貧血も含む)の重要性とヘム鉄を含有するサプリメントにより認知機能が軽度低下している状態からも改善する症例があることを報告しその効果について検討した。

体内の鉄代謝(鉄の恒常性)は、血液中に存在する「血清鉄」と、肝臓や骨髄などに蓄えられている「貯蔵鉄」、運搬機能を有する「トランスフェリン」からなる。貯蔵鉄はタンパク質である「フェリチン」に包埋された鉄として存在し血清鉄の濃度を調節している。体内の鉄は貯蔵鉄から減り、ヘモグロビンなどの値が正常でも既に貧血が始まっている場合があり、「潜在性鉄欠乏性貧血」と言われる。「潜在性鉄欠乏性貧血」では1つの赤血球が運ぶ酸素が少ないため、脳の深い部分に十分な酸素を届けることに支障をきたす可能性が考えられる。トランスフェリンは貯蔵機能を有すると共に、肝臓と血清鉄の橋渡しを行う。

一方、脳内の鉄代謝は、neuron の他、oligodendrocyte と毛細血管を取り巻く pericyte を中心に代謝されている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。糖鎖トランスフェリンは既に、認知症早期発見のためのバイオマーカーの可能性が示唆されている。

当院における過去数年間における、認知症患者のフェリチン、トランスフェリンと血清鉄を測定し、脳内の鉄代謝についてとヘム鉄の認知症に対する効果に関して自験例を交えながら文献的考察する。

(参考文献)

- 1) Advances in Pharmacological Sciences in article , ID 378288 pages doi10.1155/2011/378278 (2011)
- 2) A Histochemical Study of Iron, Transferrin, and Ferritin in Alzheimer' s Disease.
J Neuroscience Research 31: 75-83 (1992)
- 3) Regional Distribution of Iron and Iron-Regulatory Proteins in the Brain in aging and Alzheimer' s Disease.
J Neuroscience Research 31: 327-335 (1992)
- 4) The Pericyte: A Forgotten Cell Type with Important Implications for Alzheimer' s Disease?
Brain Pathology 24: 371-386 (2014)

バイオマーカーの探索から臨床応用まで ～プロトキー大腸がんリスク検査の開発事例報告～

株式会社プロトセラ

○李 良子、田中憲次

バイオマーカーの利用は、エビデンスに基づいた診断による病気の早期発見と早期治療、ひいては医薬品研究開発の効率を高め、個別化医療をも可能にする。弊社はバイオマーカーペプチドの探索技術として、一次元電気泳動から質量分析(MALDI-MS)に至る工程をハイスループットに連結できる質量分析用測定板(BLOTCHIP®)を開発した。その結果、電気泳動によって試料中のタンパク質、塩類をペプチドから完全に除いた後(除タンパク)、ゲル中のペプチドを定量的にBLOTCHIP®に電気転写することが可能になった。こうして、既存の二次元電気泳動によるプロテオーム解析では必須のペプチドの電気泳動ゲルからの抽出、濃縮・脱塩、さらに測定板への添加等の煩雑な工程を省いた高速ペプチドーム解析法(BLOTCHIP®-MS法)を確立した。

このBLOTCHIP®-MS法により、日本におけるがん罹患数1位、死亡数2位(2015年のがん統計予測、国立がん研究センター)の大腸がんのバイオマーカー探索を京都府立医科大学と共同で実施した。健常者63名、大腸がん患者72名の血清をBLOTCHIP®-MS法で測定し、大腸がん患者の血液中で変動する複数のペプチドを発見した。これらのペプチド群からマルチマーカー解析により数個のバイオマーカー候補ペプチドを選定した。さらに血清検体に安定同定体ラベルしたバイオマーカー候補ペプチドを内部標準として添加後、LC-MS/MS法で測定する高速・高精度な臨床検体測定法(プロトキー大腸がんリスク検査キット)を開発し、ロジスティック回帰モデルにより大腸がんリスクを0から1の値(リスクインデックス)として算出した。現在本検査キットで、健常、大腸がん検体含む1000例の測定を終了し、良好な感度・特異度が得られている(論文投稿中)。

抗酸化配合剤 Twendee X の脳神経系における作用の基礎的検討

岐阜大学・生命科学総合研究支援センター抗酸化研究部門

○犬房春彦

Twendee X(以下 TWX)は生体の酸化ストレスを低減する目的で開発された。原料はコエンザイム Q10, ビタミン C、リボフラビン、L-グルタミン、シスチン、コハク酸、フマル酸、ナイアシンの 8 成分で構成される配合剤である。

TWX は国際特許(PTC)取得に続き、日本国特許庁においても 2015 年に特許を取得している(特許第 5777821 号 細胞障害作用からの防御のための組成物)。その抗酸化効果はミトコンドリア酸化ストレス測定専門会社 ICDD(France)における肝癌細胞株 HepG2 を用いた実験で「世界で最も抗酸化作用が強く、副作用が無いもの」と認定されている。TWX はすでに糖尿病、潰瘍性大腸炎、慢性疲労性症候群、難治性尋常性ざ瘡、花粉症の患者さんが使用を始めている。脳神経系では認知症や脳卒中、神経変性疾患では酸化ストレスが大きな働きをしており、これらの疾患では TWX の効果が期待できる。TWX は老齢マウスの海馬歯状回における新生神経細胞数の増加をし、脳梗塞モデルマウスでは梗塞体積が 2/3 に減少することが確認された。糖尿病マウスでは血糖値の低下とインシュリン値増加が有り、高血糖による酸化ストレスも抑制する。培養細胞株を用いた基礎的実験での抗酸化効果も合わせて報告する。

ヒューペルジンAを含むサプリメント(ヒューペルミンE[®])の軽度認知障害および認知症患者に 対するオープン試験結果

○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)

【背景】ヒューペルミンE[®](レキオファーマ社)顆粒は1日の服用量2包(3g)中、トウゲシバエキス末(シダ抽出物)360 mg (Huperzine A 0.1%含有)、大豆レシチン抽出物 240 mg (フォスファチジルコリン 40%含有)、クルクミン末 100 mg、ビタミン E (d- α -トコフェロール 50%)220 mg、ビタミン C 220 mg、ビタミン B6 54.6 mg、葉酸 1.76mg、ビタミン B1 10.9 mg、ビタミン B2 3.3 mg、ビタミン B12 1.0 mg を含有するサプリメントである。Huperzine A はコリンエステラーゼ阻害活性と NMDA 受容体拮抗作用を有し、認知機能の改善効果が海外で示されており、その 360 μ g はドネペジル 4.5 mg 相当のコリンエステラーゼ阻害活性があるといわれている。そのオープン試験を岐阜市の河村病院もの忘れ外来において2回にわたり行った。

【方法】1回目はソフトカプセルでスタートし、顆粒に変更(試験1)、2回目は顆粒で行った(試験2)。初期に用いたソフトカプセルはトウゲシバエキスが 300 mg と少し少ないほかは基本的構成はほぼ同じである。何れも施設の倫理委員会の承認の元に行われた。試験1で継続服用できた症例は 10 例(男 2、女 8)、平均年齢 85.4 歳、MMSE 18.8、ADAS-Jcog 24.0、AD 8 例、その他2例であった。試験2で継続服用できた症例は 11 例(男2、女 9)、平均年齢 76.5 歳、MMSE 23.0、ADAS-Jcog 11.0、DLB 4 例、AD 3 例、MCI 3 例、その他 1 例であった。

【結果】大部分の症例で ADAS-Jcog のベースラインからの改善がみられた。ベースラインの ADAS-Jcog が 15.0 以下と 15.1 以上の2群に分けて、ベースラインから最も改善した点あるいは最も悪化した点をとってその平均値をベースラインの平均値と比較したところ、両群とも ADAS-Jcog の有意な改善ないし改善傾向がみられた(前者:p=0.04, 後者:p=0.06)。重大な副作用、DLB における過敏反応、血液検査における有意な変化は見られなかった。脱落理由の多くは胃腸症状であった。

【結論】ヒューペルミンEは MCI から高度の認知症に使用できるサプリメントのようである。

クルクミンのケト・エノール互変異性と抗アミロイド凝集作用について

滋賀医科大学・神経難病研究センター

○遠山育夫、柳沢大治郎、田口弘康

我々は、これまでクルクミンやその誘導体が、アルツハイマー病モデルマウスに対して抗認知作用を示すことを報告した (Yanagisawa et al., *Neurobiol Aging*, 36:201-210, 2015)。そのメカニズムのひとつとして、クルクミンやその誘導が β アミロイドペプチドの凝集を抑制する作用があることを示した。

我々は、40種類以上のクルクミンの誘導体を新規合成し、どのような構造が、クルクミンが β アミロイドペプチドの凝集を抑制するのかを検討した。クルクミン誘導体のひとつ Fメチルクルクミンは、生理食塩水では、黄色を示す。この液に β アミロイドペプチドのモノマーを加えても何も変化が起きないが、細胞毒性を示す β アミロイドペプチドの凝集体を加えると赤色に変色し、強い蛍光を示し、細胞毒性を減弱させる。これらの液を NMR 装置で解析したところ、溶液中には Fメチルクルクミンのケト体とエノール体が混在しており、エノール体の量は赤色の強さと正比例していた。さらに、UVスペクトラムを解析したところ、生理食塩水では、90%以上がケト体であるのに対し、 β アミロイドペプチドの凝集体を加えるとエノール体がおよそ 80%となる。クルクミンをケト体しかとることができないように合成したクルクミン誘導体は、 β アミロイドペプチド凝集体に結合しなかった。

これらの結果は、ケト・エノール互変異性が、クルクミンやその誘導体が β アミロイドペプチド凝集体に結合する上で、重要であることを示している。

認知症・精神障害に於ける「K・リゾレシチン」投与の臨床報告

ナチュラルクリニック代々木(医療法人社団・一友会)

認知症予防改善医療団(一般社団法人)

予防医学・代替医療振興協会(NPO法人) 代表

○神津 健一

認知症(主にアルツハイマー病)及び精神障害(主に統合失調症及びうつ病)の患者に対し、「K・リゾレシチン」(サプリメント)他の投与を15年間実施した結果、約90%の患者の改善、回復が診られた。尚、原則として一切の薬剤は投与せず、日常の食生活の改善指導と、PRA(Psychogalvanic Reflex Analyser)毛髪分析によって、不足気味の栄養素(ビタミン・ミネラル・OMEGA-3等)の補完によって、早い者で約数週間、長い者でも3ヶ月から6ヶ月位で改善・回復が見られた。但し、既に薬剤を多量且つ長期間に亘って服用していた患者の場合は、当初、サプリメントを併用摂取し、3週間から3ヶ月位の間で、僅かでも症状の改善が診られた段階から徐々に減薬を開始した。結果的には更に3ヶ月から6ヶ月位で完全脱薬し、本来の健康状態に導いている。尚、当院に於ける初診時は医師の診察が約30~40分、その後、引き続いて栄養カウンセラーによるカウンセリングが約1時間から1時間半を費やしている。認知症患者にはMMSEを実施しているが、着実に症状が改善している。アルツハイマー病はアミロイドβタンパクの蓄積や脳内のアセチルコリンが不足していることが原因と言われているが、当院ではK・リゾレシチンや数種類のサプリメントの摂取によって改善しているが、この場合、アミロイドβタンパクがどうなっているのかは不明である。

オリゴマー仮説に基づいたアルツハイマー病の根本的治療薬開発

昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門 主任教授

○小野 賢二郎

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は、アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) を主成分とする老人斑、タウ蛋白を主成分とする神経原線維変化によって特徴づけられる。機序としては、 $A\beta$ 凝集蓄積が初めに起こり、これが神経原線維変化や神経細胞死などの病変を引き起こして、認知症を発症すると考えられている (アミロイド仮説)。

$A\beta$ が凝集していく過程では、無構造のモノマーから β -シートへの構造変換を起こし、続いて重合核が形成され、プロトファイブリル、さらには成熟線維が形成される。従来、脳アミロイドとして蓄積する成熟線維が神経毒性を発揮すると考えられていたが、近年、可溶性オリゴマーの毒性に注目が集まっている (オリゴマー仮説)。現在、我々も含めて世界中でこの仮説に基づいた AD の根本的予防・治療法の開発が精力的に行われている。

我々は、ポリフェノールやリファンピシンをはじめとする有機化合物が、*in vitro* レベルで $A\beta$ オリゴマー形成を抑制し、細胞およびシナプス毒性を軽減させるだけでなく、遺伝子改変動物を用いて上記化合物が、*in vivo* レベルで可溶性 $A\beta$ オリゴマーを減少させ、高次脳機能障害も改善することを示した。

本講演では、我々の研究成果だけでなく、これまでの早期凝集体のレビューとあわせて講演する。

(参考文献)

1. Nakayama T, Ono K, et al. High-speed atomic force microscopy reveals structural dynamics of amyloid β 1-42 aggregates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113: 5835-5840, 2016.
2. Umeda T, Ono K, et al. Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid β and tau oligomers. *Brain* 139: 1568-1586, 2016.
3. Ono K, et al. Phenolic compounds prevent amyloid β -Protein oligomerization and synaptic dysfunction by site specific binding. *J Biol Chem* 287: 14631-14643, 2012.