

第6回 認知症の早期発見、予防・治療研究会

日時:2017年10月1日(日)

世話人会
研究会
懇親会

午後 0:10-1:00

午後 1:00-5:00

午後 5:15-6:30(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:2,000円

懇親会費:(参加希望者別途)5,000円

講演時間:一般演題各15分(講演12分+質疑3分)、特別講演1題(講演50分+質疑10分)

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

司会 金谷潔史(東京医科大学八王子医療センター高齢診療科)

1) 一般血液生化学検査データによる認知機能障害の推定法「認知症予防スクリーニング検査」

○酒谷薫^{1,3}、大山勝徳²、胡莉珍¹(¹日本大学工学部電気電子工学科次世代工学技術研究センター、

²日本大学工学部情報工学科、³日本大学医学部脳神経外科)

13:20-13:35

2) 頻尿に対するペボカボチャ種子成分サプリメント「ペップ」の治験結果

○田平 武、工藤千秋(順天堂大学大学院、くどうちあき脳神経外科クリニック)

13:35-13:50

3) 認知機能の特性と経時変化から見た MCI・認知症について

○河越眞介^{1,2}、大上哲也¹、中野高広³(¹青森大学薬学部、²株式会社トータルブレインケア、³中野脳神経外科)

13:50-14:05

司会 布村明彦(山梨大学 精神神経医学・臨床倫理学)

4) ジリノレオイルホスファチジルエタノールアミンは軽度認知障害からアルツハイマー病への進展を予防できるかもしれない

○西崎知之(先端生体情報研究機構)

14:05-14:20

5) 高齢者のプロアクティブマインドを育む療育 ICT 空間の開発と異世代協働創成の社会システム構築に向けて

○小柴満美子¹、佐藤瞭太¹、高田淳平¹、大工原幸夫¹、松田佑介¹、金 輝俊¹、豊田純子²、木下文雄²、陶 婷¹

(¹山梨大学大学院創成科学研究科、²福祉生活協同組合さんコープ)

休憩 14:20-14:30

14:30-14:45

司会 福島正子(昭和女子大学)

6) フェルラ酸、 α -グリセロホスホコリン、イチョウ葉エキスおよびビタミン C を含む錠剤の 6 か月摂取が軽度認知障害を有する高齢者に与える影響 — 無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験 —

○石井有理¹、松岡小百合¹、江田諭司¹、大濱寧之¹、由井慶¹、矢部真²、板東邦秋²

(¹株式会社ファンケル総合研究所、²医療法人順神会ばんどろクリニック)

14:45-15:00

7) はからめは年齢によって低下する認知機能を可視化する

○神保太樹(株式会社 T-LAB 統合医療研究所、株式会社グローバルエンジニアリング)

15:00-15:15

司会 吉井文均(平塚医療福祉センター所長)

8) 認知症の早期診断による早期治療介入の試み

○池田秀敏(総合南東北病院下垂体疾患研究所東京クリニック、アンチエイジング科学診療センター)

15:15-15:30

9) MCI 患者血清中の新規バイオマーカーの探索と開発(BLOTCHIP[®]-MS 法によるバイオマーカーペプチド探索)

○阿部康二¹、田中憲次²、季良子² (¹岡山大学神経内科、²株式会社プロトセラ)

15:30-15:45

10) MCI を対象としたフェルガード小規模臨床試験の報告～double blind placebo - controlled study～

○工藤千秋、田平 武 (くどうちあき脳神経外科クリニック)

休憩 15:45-16:00

16:00-17:00 <特別講演>

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)

アルツハイマー病治療薬の開発課題を越えて

○杉本八郎(同志社大学生命医科学研究科、グリーン・テック株式会社)

1) 一般血液生化学検査データによる認知機能障害の推定法「認知症予防スクリーニング検査」

¹日本大学 工学部・次世代工学技術研究センター、²情報工学科、³医学部脳神経外科

○酒谷 薫^{1,3}、大山 勝徳²、胡莉珍¹

認知症のスクリーニング検査には問診式の質問セットが使用される。ミニメンタルステート検査(MMSE)は最も多く使用されているスクリーニング検査であるが、マンツーマンで行うために人手と時間がかかり、大規模なスクリーニング検査には不向きである。また、視覚聴覚障害等があると検査を行うことが困難である。一方、MRI や PET などの診断精度は高いが、スクリーニング検査に不適である。そこで、一般血液生化学検査データを用いて深層学習(フィードフォワード型 Deep Neural Network)により MMSE スコアを高精度に推定する方法を開発した(特願 2017-048625)。MMSE スコアの予測値と実測値の相関係数は $r=0.85$ 、 $p<0.001$ と高い相関関係を示した。MMSE の 2 クラス分類(カットオフ値:23 / 24)では特異度 96%、感度 100%であった。認知症は生活習慣病と密接な関連性があり、生活習慣病に関連する一般血液生化学検査データより認知機能障害を推定することが可能と考えられた。

本法の特徴:

- ① 一般の健診データを用いるので、本検査のために新たに採血する必要がない。
- ② 問診の必要がなく、大人数のスクリーニング検査を短時間に行うことができる。
- ③ 被験者の協力を必要としない客観的データである。
- ④ 認知症関連物質を検出する特殊な検査法ではないので低価格に設定できる。

2) 頻尿に対するペポカボチャ種子成分サプリメント「ペップ」の治験結果

¹順天堂大学大学院、²くどうちあき脳神経外科クリニック

○田平 武^{1,2}、工藤千秋²

頻尿を訴える高齢者は多く、夜間頻尿や尿失禁は QOL を下げる要因の一つとなっている。頻尿の治療薬としては抗コリン作用のある薬が多く使用されてきたが、認知機能の悪化を招く恐れがあるため、最近ではベシケア、ステープラ、ベタニスなど抗コリン作用が少ない薬が選択されている。ペポカボチャの種子は頻尿を改善する効果があるとして、ドイツでは医薬品に登録されており、我が国ではサプリメントとして販売されている。その薬理作用はまだ十分解明されておらず、認知機能や循環器に対する影響は十分検討されていない。そこで倫理委員会の承認を得て、テルヴィス社のペップ®(ペポカボチャ種子抽出エキス、大豆胚芽抽出エキス)について検討した。

方法: これまでに治験を終了したのは 16 例である(11 男、5 女、平均年齢 78.9 歳、アルツハイマー型認知症 13 例、レビー小体型認知症 1 例、MCI3 例)。最初の 1 週間はペップ®を服用せずベースラインデータを取得した。ペップ®は朝 5 粒、夕 5 粒を服用し、服用開始後日中排尿回数、夜間排尿回数、尿意逼迫回数、尿失禁回数、睡眠満足度を毎日記録してもらい、2 週、6 週、10 週後に記録紙を回収し評価した。また、血圧、脈拍、心電図、血液検査を前後で行った。

結果: 1 例は排尿回数の増加により脱落した。残りの 15 例は 10 週後の評価で、不変 5 例、改善および著明改善が 10 例であった。著明改善の 1 例は日中の排尿回数が著明に減少、2 例は日中の排尿回数は増加したが、尿失禁回数が著しく減少した。認知機能、血圧への影響は見られず、心電図で洞性徐脈が 2 例に見られた。血液検査では BUN の増加が 5 例に見られた。

考察: 曾我部、寺戸はペップ®6 粒/日を 39 例に投与し、日中排尿回数、夜間排尿回数、睡眠満足度の有意な改善を見たが、BUN、クレアチニンの変化は認めなかったと報告している(1)。

結論: ペップ®は認知機能への影響を及ぼさず頻尿、尿失禁を改善する。徐脈、BUN の増加についてはさらに検討する必要がある。

<文献>

1) 曾我部仁史、寺戸隆: 薬用ペポカボチャ種子抽出エキスおよび大豆胚芽抽出エキスの混合加工食品の夜間頻尿に対する一般臨床試験。医学と薬学 2001; 46:727-738.

3) 認知機能の特性と経時変化から見た MCI・認知症について

¹青森大学薬学部、²株式会社トータルブレインケア、³中野脳神経外科

○河越真介^{1,2}、大上哲也¹、中野高広³

MMSE 等の対面型神経心理テストは、時間や験者のスキルによるバラツキや、MCI 期の方は天井効果で鋭敏に測定する事が困難であるとの指摘がある。我々は、672 名の健常者から認知症患者に認知機能測定ツール「脳活バランサー[®]」を用いて、年齢と認知機能の相関を得た。又、初診時から「脳活バランサー[®]」を活用する事で、生活の困りごとを予見に活用できる症例を得た。

IDC-10 等の認知症診断基準は「6 ヶ月継続して認知機能の低下が見られた時」と銘記されている。認知症患者が益々増加する中、認知症の早期発見・早期診断を実現する為には「かかりつけ医・歯科医師・薬剤師」の認知症対応力向上が求められている。これらの現場での「脳活バランサー[®]」活用が先の相関や症例により期待できる事が示唆された。

4) ジリノレオイルホスファチジルエタノールアミンは軽度認知障害からアルツハイマー病への進展を予防できるかもしれない

先端生体情報研究機構

○西崎知之

ジリノレオイルホスファチジルエタノールアミン (DLPE)は生体膜の構成成分の一つであり、多様な生理活性を示す。DLPE はアミロイドベータ₁₋₄₀ あるいはタプシガルギン処理による小胞体ストレス誘導 PC-12 細胞アポトーシスを有意に抑制した。DLPE は SAMP8 老化促進マウスの海馬神経細胞数の減少を抑制し、空間記憶障害を改善した。DLPE を服用した41名の軽度認知障害 (MCI)患者の3年以上の追跡調査で、31名(85%)は脳萎縮が進行せず、MMSEスコアの改善/維持が認められた。これらの結果は、DLPE が MCI からアルツハイマー病への移行を抑制できる可能性を示唆している。

5) 高齢者のプロアクティブマインドを育む療育 ICT 空間の開発と異世代協働創成の社会システム構築に向けて

¹ 山口大学大学院 創成科学研究科、² 福祉生活協同組合さんコープ

○小柴満美子¹、佐藤瞭太¹、高田淳平¹、大工原幸夫¹、松田佑介¹、金 輝俊¹、豊田純子²、木下文雄²、陶 婷¹

情報社会技術 ICT の発展に伴い生活環境に融合するようになった生体センシングとデータマイニング、環境-生理相互作用を検知する包括情報プロセッシングにより、生涯の心身発達診断および介入空間の開発が、認知症の発症リスクを早期に察知し、予防を導く可能性がある。同技術が利用者にもたらすべき機能の一つの目標として、社会と積極的、動機的に関わろうとするプロアクティブマインドの涵養があげられるのではないだろうか？二重盲検法・クロスオーバー比較試験で得た先行知見では、高齢者が共に集う運動マシンによるグループ・トレーニングの直後の情動心理状態が、抗酸化栄養である還元型コエンザイム Q10 の 1, 2 か月間程度の各日経口摂取を伴うことで、よりポジティブに変化した。その心身状態の向上性を定量的に構造化するための、基礎信号検知とデータ処理が、技術開発のカギとなることが示唆された。

そこで、視・嗅・聴・体性感覚などの多様な神経機能を刺激するデジタル制御の拡張現実を利用した心身療育を目指す空間を試作したので、そのプロアクティブマインド療育効果を調べるために、高齢者の身体運動センシング技術による定量診断法を探索した。その結果、非接触式の生体関節多点座標センシング・データの解析により、本試験に繰り返し積極的に関わろうとした高齢者の運動は有意に亢進することが認められた。今後、他の認知症診断技法と相互理解を進めながら、心身包括診断および介入技術開発と、その社会実装要件を探る。

* 謝辞: JST A-step 顕在化(2012)、総務省 SCOPE(2017)

6)フェルラ酸、 α -グリセロホスホコリン、イチヨウ葉エキスおよびビタミン C を含む錠剤の 6 か月摂取が軽度認知障害を有する高齢者に与える影響 – 無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験 –

¹株式会社ファンケル総合研究所、²医療法人順神会ばんどウクリニック

○石井有理¹、松岡小百合¹、江田諭司¹、大濱寧之¹、由井慶¹、矢部真²、板東邦秋²

【背景】認知症の根治療法が確立されていない今、その早期発見、早期予防が重要とされ、軽度認知障害(MCI)における適切な介入がリバート率の向上に有用との研究報告も見られる。我々はこれまでに機能性食品を利用した予防的早期介入について研究を進めており、第 3 回 本研究会においてフェルラ酸のタウタンパク質リン酸化抑制作用について報告している。本発表では、認知症の前駆段階といわれる MCI を対象に、認知機能に対する作用が期待される複数の食品成分を配合したサプリメントにおける認知的・情動的側面に対する有用性を検討した。

【方法】被験食品はフェルラ酸、 α -グリセロホスホコリン、イチヨウ葉エキスおよびビタミン C を含むサプリメント(以下、Active)とした。試験は無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験とし、対象は MCI と判定された 65 歳以上の男女で、摂取期間は 6 ヶ月間とした。認知機能の評価は MMSE、ADAS-Jcog を用い、情動的側面の評価は自覚症状アンケートとした。

【結果】6 ヶ月検査において、Active 群 (n=28) は Placebo 群 (n=29) と比較して Δ MMSE が高い傾向が示され、さらに 65 歳～74 歳の部分集団解析 (n=21) で Active 群 (n=11) の方が有意に高い結果であった。また、自覚症状アンケートでは「自信の消失」や「漠然とした不安や心配」などの自覚症状の改善が Active 群で高くみられる事が確認された。また、安全性について、問題はみられなかった。

【考察】本試験では、フェルラ酸など 4 種の食品原料を含むサプリメントを 6 ヶ月間摂取することで、MCI を有する高齢者における認知機能の改善および情動面における気持ちの上昇、QOL の改善が観察された。そのメカニズムとして、成分が持つアセチルコリンエステラーゼ阻害作用、コリン補給作用、血流改善作用および神経保護作用などが複合的に作用したと推測された。

7) はからめは年齢によって低下する認知機能を可視化する

株式会社 T-LAB 統合医療研究所、株式会社グローバルエンジニアリング
○神保太樹

【目的】我々はこれまで、アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)における神経障害の内、嗅脳が早期に傷害されることから、AD の早期病変としてどの程度嗅覚障害が出現しているかを調査してきたが、においの質と解析方法を作成した尺度である方法として、はからめ法を開発し、感度、特異度ともに 80%以上の水準となることを報告した。しかしはからめ法においては、加齢性の認知機能低下を反映するものかどうかについては明らかでなかった。そこで主に健常者について検討し、はからめ法が年齢による認知機能低下を反映していることを示したので報告する。

【方法】対象者は公募によって募集し、50 歳以上でインフォームドコンセントを得られた例を対象とした(健常者群:男性 27 例、女性 50 例 平均年齢±標準偏差 71.1±10.4 歳)。このとき除外基準として悪性腫瘍、心不全、心筋梗塞の既往があるものと、鼻部に障害の観られるもの等、本試験の対象として不適切であるものについては除外した。また医療法人社団新聖会が往診しているグループホーム内にて認知症患者で本試験に参加する者の公募を行った。(患者群:男性 7 例、女性 11 例 年齢 85.8±4.6 歳) 以上の対象者にはからめ法による検査を行った。具体的には 10 種類の匂いを塗布したカードによって匂いを択一式で選んでいただき、正解数等について検討した。すべての統計解析は SPSS ver.23.0 によって解析を行った。本研究は医療法人社団盛心会タカラクリニックの倫理審査委員会にて承認を得た。(承認番号 1611-1505-OM01-TC)

【結果】まず全例の年齢とはからめ法の検査結果の相関を検討したところ、有意な相関があった($p<0.001$)。また両群間において、墨汁、材木、メントール、カレー、家庭用のガス、練乳の匂いについては有意差が認められた。 $(p<0.001)$ 両群間の年齢にも有意な差があった($p<0.001$)。

【考察】今回の結果より、はからめ法によって主に年齢による認知機能の低下が反映されることが示せたと考えられる。また低下が著しくなる年齢としては 65 歳前後とみられ、この結果は先行報告と合致していると考えられ、はからめ法も加齢性の認知機能低下を判定可能であることを示唆した。本研究における認知症対象者との比較については認知症対象者の病型分類を行っていないことなどからさらに詳細な検討が必要と考えられる。

8) 認知症の早期診断による早期治療介入の試み

総合南東北病院下垂体疾患研究所東京クリニック、アンチエイジング科学診療センター

○池田秀敏

認知症の早期診断は、認知症のリスクのある患者への早期の介入を可能とし、これが、ひいては予防への道を開くことになる。本発表では、当アンチエイジング診療センターを受診した患者について、(1)治療可能な認知症の早期診断と治療。(2)アルツハイマー型認知症の早期診断の取り組み、について報告する。

(1) 治療可能で病状の改善、治癒が期待できる疾患には、a)、男性・女性ホルモン低下状態、b)、成長ホルモン低下状態、c)甲状腺機能低下症、d)ビタミン B1・B12 不足、e) 慢性硬膜下血腫、f) 正常圧水頭症、がある。これらの a)-d) 疾患の診断と治療について、当科の新たな試みの研究結果を報告する。

(2) アルツハイマー型認知症の早期診断の取り組みについては、アルツハイマー病の危険因子となりうる有害金属汚染(アルミニウム、ビスマス、水銀)の診断・治療経験を報告する。また、血液検査によるマイクロ DNA の解析による早期診断についての経験と、これに、もとづく早期治療。早期介入の根拠について、文献的考察を踏まえて報告する。

9) MCI 患者血清中の新規バイオマーカーの探索と開発

～BLOTCHIP[®]-MS 法によるバイオマーカーペプチド探索～

¹岡山大学脳神経内科学、²株式会社プロトセラ

○阿部康二¹、田中憲次²、李良子²

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、さらにはコンパニオン診断の導入による医薬品開発の効率化にも貢献する。株式会社プロトセラは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[®])を開発しバイオマーカーペプチド探索技術(BLOTCHIP[®]-MS 法)を確立した。

AD は、病理学的過程を基に1)発症前 AD(Preclinical AD), 2)AD による MCI(MCI due to AD), 3)AD による認知症(Dementia due to AD)の3病期に区別されるが、有効な AD 治療薬が存在しない現状では、認知症の前段階としての MCI の早期診断と早期治療が注目される。

今回、岡山大学脳神経内科学教室で収集したコントロール(69 例)、軽度認知機能障害(mild cognitive impairment : MCI)(27 例)、アルツハイマー病(Alzheimer's disease : AD)(50 例)の血清を BLOTCHIP[®]-MS 法で測定し、3 群間の差分解析の結果、コントロール群、MCI 群、AD 群の病期の進行に伴い有意に増加するバイオマーカー候補ペプチドを得たので報告する。

10) MCI を対象としたフェルガード小規模臨床試験の報告

医療法人 くどうちあき脳神経外科クリニック

○工藤千秋、田平 武

【目的】フェルラ酸は AD の認知機能低下を抑制し¹⁾や軽度認知障害(MCI)における ADAS-J を軽度改善することが報告されている。そこでフェルガード 100M(フェルラ酸 100 mg と ガーデンアンゼリカ 20 mg 含有)が、軽度認知障害(MCI)の進行を予防するかを小規模ランダム化試験にて精査した。

【対象と方法】対象は MCI 基準を満たした 23 名。ランダムに選別し、フェルラ酸摂取群 13 名(性別 M5/F8, 年齢 67.8±5.8)、フェルラ酸非摂取群 10 名(性別 M4/F6, 年齢 67.0±5.1)とした。

研究デザインは、12M の前向き研究(2014~2015, くどうちあき脳神経外科クリニック倫理委員会承認)。フェルガード M 3.0g/日摂取。神経心理学的評価には MMSE, ADAS-Jcog, CDR とリバーミードの下位試験である物語記憶(RMBT)を実施した。対象者の認知機能は 3, 6, 9, 12M 時点で RMBT 直後、20 分の遅延時にて評価し、CDR0.5 点 > 1 点で認知症化と判定した。

【結果】フェルラ酸摂取群では 12M において RMBT 直後と 20 分遅延時で、共に 0M 時に比して有意に改善した($p < 0.05$)。非摂取群では、直後群において 0M に比して 12M で、また遅延群において 0M に比して 9M と 12M で有意に低下していた。

【考察】フェルラ酸は A β の沈着やアミロイドオリゴマーの減少^{3,4)}、 β セクレターゼ活性の減少⁵⁾等により、神経細胞の活性低下を予防することが報告されている。本研究において、フェルラ酸は 1 年程度の内服により臨床症状が改善する可能性が示唆された。

<参考文献>

- 1) 中村ら Geriat Med 2008; 46: 1511-1519.
- 2) 木村ら 新薬と臨床:2014.11. 63 巻 No.11、 114-121.
- 3) Ono et al. BiochemBiophys Res Com 2005; 336: 444-449.
- 4) Mori T et al. PLoS One 2013; 8: e55774
- 5) Mori T et al. PLoS One 2013; 8: e55774

特別講演 アルツハイマー病治療薬の開発課題を越えて

同志社大学生命医科学研究科、グリーン・テック株式会社

○杉本八郎

わが国の認知症の患者は2012年時点で約462万人存在し、これは65歳以上の7人に1人が認知症であることを意味し(1)、さらにAD予備軍である軽度認知障害(MCI)も約400万人いると推計されている。さらに世界全体では現在約4400万人、2050年にはおよそ3倍の1億3500万人を超えると推計されている(2)。患者の治療や介護にかかる費用は年間60兆円を越えているといわれ、社会的にも経済的にも世界的に大きな問題となっている。

現行のアルツハイマー病(AD)治療薬は対症療法薬のみで、病状の進行を若干遅らせることはできても根本治療にはならない。そのためAD根本治療薬の開発が急務とされており、中でもADの原因物質と言われる因子を標的とした治療薬の開発が進められている。

ADを引き起こす原因物質としてはアミロイド β (A β)が知られており、一般的にはA β が引き金となってタウの異常リン酸化や凝集、さらに神経細胞脱落、認知機能低下が起こると考えられている。しかし実際にはA β を標的とした治療薬は未だ開発に成功していない。他方、A β よりも神経脱落や認知機能低下との相関性が高いタウを標的とした治療薬の研究開発も進められているが、これも未だ開発に成功していない。

このような現状を踏まえ我々は「A β ・タウ病態の両方を同時に抑制し、かつ神経保護作用も付加することで初めて十分な治療効果が得られる」と考え(3、4)、A β 凝集とタウ凝集の両方を抑制し、抗酸化・抗炎症作用も有する新規低分子化合物GT863を開発した(5、6)。本化合物は複数のモデルマウス実験においてA β 凝集・タウ凝集を抑制するとともに認知機能の改善効果が確認されており、かつ、ラット・イヌでの安全性試験とヒト早探索的臨床試験も一部実施済みである。非臨床試験が終了した後はAD患者を対象とする臨床試験実施に向けて原薬合成および製剤等の検討(グリーンテック社)、臨床第I相試験の実施(外部委託)、また東北大学にて臨床第IIa相の準備を実施する予定である。

現在AD治療薬は症状の進行を緩やかにする対症療法薬しか存在せず、根本治療薬の開発には世界中で誰も成功しておらず、特に開発が先行している抗A β 療法には限界が見えつつある。このような中でGT863が開発に成功すれば、AD治療に多大なる貢献を果たすことは間違いなく、画期的なAD治療薬として日本の医薬品研究が世界をリードすることとなる。

<引用文献>

- 1) 厚生労働省発表(平成26年)「日本における認知症の高齢者人口の将来推計」
- 2) Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2016
- 3) Reisa A. Sperling et al., Alzheimers Dement. 2011; 7: 280-292.
- 4) Masahiro Maruyama et al., Neuron 2013; 79: 1094-1108.
- 5) Okuda M, Sugimoto H et al., PLoS One, 2015; 10: e0117511.
- 6) Okuda M, Sugimoto H et al., Bioorg Med Chem Lett. 2016; 26: 5024-5028.