

第7回

認知症の早期発見、予防・治療研究会

抄録集

2018年 3月25日(日)

TKP品川カンファレンスセンターANNEX



14:05-14:45

座長 布村 明彦

○工藤千秋¹⁾、阿相皓晃²⁾、村瀬仁章²⁾

1)医療法人 くどうちあき脳神経外科クリニック、2)株式会社 グロービア

認知症に対する M ガードの効果とその取り組みの紹介……………p10

○金谷 潔史

東京医科大学八王子医療センター高齢診療科

認知症患者の睡眠障害に関して -アクチグラフを用いた研究- ……p12

14:45-15:00 休憩

15:00- 15:20

座長 金谷 潔史

○長谷川 亨¹⁾、工藤千秋²⁾、田平 武²⁾、香東 剛章³⁾、吉田 博³⁾

1)佐賀女子短期大学、2)くどうちあき神経外科クリニック

3)ニプロ株式会社総合研究所

認知機能低下の早期検出 ……………p14

15:20-16:00

座長 遠山 育夫

○内田和彦

筑波大学医学医療系

アルツハイマー病の病態における Aβ クリアランスについて ……p16

~~~~~  
16:00-16:55

座長 田平 武

特別講演

○山田正仁

金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科学)教授

地域コホートにおける食品関連認知症予防因子の探索と天然フェノール化合物  
による予防法開発 ……………p18

16:55-17:00 閉会挨拶

世話人 金谷 潔史

17:10-18:30 懇親会

## トウゲシバエキス、クルクミンを含むサプリメントの認知症および 軽度認知障害に対する効果について

○田平 武<sup>1,2,3)</sup>、工藤千秋<sup>2)</sup>、河村信利<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>順天堂大学大学院医学研究科 <sup>2)</sup>くどうちあき脳神経外科クリニック

<sup>3)</sup>カワムラメディカルソサエティ河村病院

トウゲシバは羊歯の一種で中国では貴重な薬草として珍重されてきた。その抽出成分中にヒューペルジンA (Hup A) が含まれ、Hup A にアセチルコリンエステラーゼ阻害活性 (AchEI) があること、NMDA 受容体拮抗作用があることが明らかにされ、アルツハイマー病に対する治療効果が注目されるようになった。クルクミンはウコンからとれるターメリックから抽出され、アミロイドβやタウの凝集抑制、凝集体融解作用が認められ、アルツハイマー病の予防・治療薬になり得るのではないかと注目されている。これまでにこれらを含むサプリメントのヒューペルミンEとメモリン<sup>®</sup> (レキオファーマ社) をアルツハイマー病 (AD)、レビー小体型認知症 (DLB) および軽度認知障害 (MCI) の人に対するオープン試験の結果を報告してきた (1, 2)。ここではその後の観察結果も含めて報告する。

ヒューペルミンEはトウゲシバエキス、クルクミン、ビタミン類などを含有するサプリメントで、一日服用量中に含有される HupA はドネペジル 3.8~4.6 mg 相当の AchEI 活性があると推計される。これを主として AD 患者、DLB 患者に服用してもらったところ、ADAS-Jcog で評価した認知機能の有意な改善効果がみられ、6-12 週後 p=0.007, 22-28 週後 p=0.004 (Wilcoxon' s signed-rank test) であった (1)。DLB 患者に対する過敏性は認められず、幻視の改善、抗うつ効果も見られた。治験では関連が否定できない副作用として 1 例に胃潰瘍の悪化、アミロイド血管症を有する 1 例に脳出血がみられたが、その後多数例において有意な副作用は見られていない。今後二重盲検による効果の確認が必要である。

メモリン<sup>®</sup>は HupA の含有量がヒューペルミンEの 1/10 以下に抑えられており、クルクミン、DHA, ビタミン類を主とするサプリメントであり、主に健常者、MCI の人を対象とするサプリメントである。これを MCI の人 37 人が服用したところ、ADAS-Jcog の有意な (p=0.014) 改善効果がみられた (2)。その後症例が 53 例に増え解析した結果、8-16 週後の ADAS-Jcog の改善効果は有意であった (p=0.000037)。今後メモリン服用により MCI から AD への移行が遅れるか否かについて検討する必要がある。

### 文献

1. Tabira T. & Kawamura N (2018) A Study of a supplement containing huperzine A, and curcumin in dementia patients and individuals with mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis* (in press)
2. Tabira T, Kawamura N, Kudoh C (2017) A study on a supplement containing curcumin, piperine, squalene, DHA, vitamin E/C/B12/B6, folate, and huperzine A for mild cognitive impairment. *Jap Soc Early Stage Dement* 10, 26-34.

## クロロゲン酸の摂取が高齢者の認知機能に及ぼす影響

○加藤守匡<sup>1)</sup> 落合龍史<sup>2)</sup> 高妻和哉<sup>2)</sup> 佐藤広隆<sup>2)</sup> 桂木能久<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>山形県立米沢栄養大学 <sup>2)</sup>花王株式会社

【背景】クロロゲン酸 (CGA) は、動物実験や神経細胞の培養実験より抗酸化作用による神経保護効果やアミロイドβの凝集抑制作用が報告されている。また、CGAの代謝物であるCaffeic acidやCoumaric acid、Ferulic acid、Sinapic acidにも認知機能の改善が推察される報告がある。これらのことからCGAの摂取が認知機能を改善することが期待されるが、ヒトの認知機能に与える影響は未だ不明である。

【目的】CGAの摂取が認知機能に与える影響を評価する。

【方法】対象は地域在住の65歳以上で主観的記憶愁訴を有する高齢者（男性2名、女性6名）とし、CGA330mgを含む試験飲料（100mL）を6ヶ月間、就寝前に摂取した。認知機能についてはCogstate（Cogstate Ltd.）およびCNS vital Signs（CNS Vital Signs LLC）を用いて評価した。

【結果】6ヶ月のCGA摂取期間後、CogstateのOne Back Test、CNS vital SignsのShifting Attention Test、Finger Tapping Testならびに複合記憶、言語記憶、総合注意力、認知柔軟性、実行機能、運動速度において有意な改善が観察された。また、提出された日記からCGA摂取以外の日常活動について大きな変化はなかった。

【考察】本結果からCGAが高齢者の認知機能、特に注意、実行および記憶機能を改善する可能性があることを示唆している。また、今回はsingle-arm試験であり対象者が少数であったことから、今後より多くの参加者と対照群によるさらなる研究が必要である。

## パーム油由来トコトリエノールのアルツハイマー病モデルマウスにおける治療効果 -メタボローム解析-

○遠山育夫<sup>1)</sup>Lina Wati Durani<sup>1)</sup> Hamizha Shahira Hamezah<sup>1)</sup> 柳沢大治郎<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>滋賀医科大学神経難病研究センター

**【目的】** パーム油には、ビタミン E の一種であり、強い抗酸化作用を有するトコトリエノールが豊富に存在する。我々は、これまでにパーム油から抽出したトコトリエノール画分 (Tocotrienol-rich-fraction; TRF と略す) をアルツハイマー病の遺伝子改変モデルマウスに経口投与すると認知機能の低下を有意に抑制し、神経病理学的にも脳内アミロイド病変を減少させることを報告した。しかしながら、そのメカニズムについての詳細は不明である。そこで今回、TRF 経口投与によって生じる脳内代謝物質の変化を網羅的に解析した。

**【方法】** アルツハイマー病の遺伝子改変モデルマウス (APP/PS1 double transgenic mice) を 3 グループ (1 群 8-9 匹) に分けて、水、トコトリエノールを除いたパーム油、または TRF (60 mg/kg) を毎日、経口胃管チューブにて 10 ヶ月間投与した。野生型マウス 12 匹には水を投与した。オープンフィールドテストおよびモリス水迷路試験、新奇物体認識試験で認知機能を測定した後、マウスを安楽死させて脳を取り出した。実体顕微鏡下に、海馬、前頭前野、線条体を切り出し、UHPLC-MS/MS (ultrahigh performance liquid chromatography (UHPLC) coupled to high-resolution accurate mass (HRAM)-orbitrap tandem mass spectrometry) 法でメタボローム解析を行った。

**【結果】** TRF を経口投与したアルツハイマー病の遺伝子改変モデルマウスでは、それ以外のアルツハイマー病遺伝子改変モデルマウスに比べ、認知機能の低下が有意に抑制された。メタボローム解析では、野生型マウスと水を投与したアルツハイマー病の遺伝子改変モデルマウスの間で、39 の代謝産物に有意な変動を認めた。また水を投与したアルツハイマー病の遺伝子改変モデルマウスと TRF を投与したアルツハイマー病の遺伝子改変モデルマウスの間で 38 の代謝産物に有意な変動を認めた。その詳細について報告する。

## 認知症に対する M ガード® の効果とその取り組みの紹介

○工藤千秋<sup>1)</sup>、阿相皓晃<sup>2)</sup>、村瀬仁章<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>医療法人 くどうちあき脳神経外科クリニック <sup>2)</sup>株式会社 グロービア

認知症の過半数を占めるアルツハイマー病(AD)では、脳のアミロイドβ蛋白質(Aβ)の沈着が原因と言われており、Aβはアミロイド前駆体タンパク質である APP からβ-セクレターゼ(BACE 1)及びγ-セクレターゼにより切断された40個もしくは42個のアミノ酸より産生される。一方、α-セクレターゼが働ことによって soluble N-terminal APPfragment(sAPPα)が生成され、アミロイドβ非産生経路が活発になることから我々はα-セクレターゼ(ADAM9)を如何にしてβ、γよりも優位に活性化させるかについて検討した。

これまで動物実験において、αセクレターゼが活性化するためには MBP(ミエリン塩基性タンパク)が必須でMBPを欠損させたマウス脳ではアミロイド非産生経路が働かないことから MBPが可溶性Aβオリゴマー化に重要な働きをすることが示唆され、さらにヘスペリジンとナリルチンがMBPの発現を高めることを突き止めた。

このヘスペリジン量及びナリルチン量をヒトに換算しなおして、ヘスペリジン、ナリルチンとの相乗効果が期待できるα-GPCを加えて完成したものがMガード(商品名)である。本発表では、Mガードによる臨床経験とダブルブラインドによる臨床研究を開始した経緯等、Mガードを用いた取り組みを発表したい。

### 文献

1. Nanako Sato et al. "Administration of Chinpi,a Component of the Herbal Medicine Ninjin-Youei-To, Reverses Age-Induced Demyelination" Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine ; vol 2011, Article ID 617438,9pages
2. 工藤千秋 他. アルツハイマー病における漢方薬 ～人參養榮湯の作用機序～. 新薬と臨床, 2015 ; 64 : 1072-1083

## 認知症患者の睡眠障害に関して —アクチグラフを用いた研究—

○金谷潔史<sup>1)</sup>

1) 東京医科大学八王子医療センター高齢診療科

【目的】 A・M・I 社製アクチグラフは、28g の軽量腕時計型加速度センサーで、装着しているだけで睡眠潜時、睡眠持続時間、中途覚醒時間・回数の測定が可能で有り、得られた測定値はポリソムノグラフィーと 90%以上の相関がある。さらに日中装着することで居眠りの回数も測定可能な機器である。

認知症患者は睡眠障害を呈することが多いとされているが、ベッドパートナーがいなく一人で就寝している場合もあり、その睡眠動態は不明のことが多い。そこでアクチグラフの装着によって睡眠動態を客観的に測定し、認知症患者の睡眠障害の詳細を検討できたので報告する。

【方法】 認知症群(D 群) : 八王子医療センター通院中の認知症患者で何らかの睡眠障害のある 12 例 : 男性 9, 女性 3、アルツハイマー病(AD) 10 例、レビー小体型認知症(DLB) 2 例、平均年齢 82.3 歳。正常高齢者群(NC 群) : 日本大学薬学部ボランティア模擬患者から睡眠障害のない 17 例 : 男性 4, 女性 13、平均年齢 74.0 歳を対象とした。全例アクチグラフを 3 日間昼夜問わずに装着して、睡眠効率(睡眠時間から中途覚醒時間を引いたものを睡眠時間で除したものの百分率)、中途覚醒回数・時間、睡眠潜時、日中仮眠回数(5 分以上の居眠り)を測定して 2 群間の比較検定を行った。当研究は東京医大八王子医療センター、日本大学薬学部倫理委員会の承認を受けている。

【結果】 睡眠効率は D 群 87.96%, NC 群 92.06%と有意に D 群で低かった ( $P<0.05$ )。睡眠潜時は D 群 6.1 分, NC 群 6.6 分で有意差はなかった。中途覚醒時間は、D 群 56.7 分, NC 群 14.3 分と有意に D 群で長かったが ( $P<0.05$ )、中途覚醒回数は D 群で 2.5 回, NC 群 2.0 回で有意差は得られなかった。

日中仮眠回数は、D 群で 7.9 回, NC 群 2.1 回と D 群で有意に多かった ( $P<0.01$ )。

【結論】 認知症患者の睡眠障害は、睡眠潜時に差が無いことから入眠障害とは言えず、中途覚醒時間が長いことに特徴であった。その結果睡眠効率が悪くなり、日中の居眠り回数の増加になることが示唆された。

## 認知機能低下の早期検出

○長谷川 亨<sup>1</sup>、工藤千秋<sup>2</sup>、田平 武<sup>2</sup>、香東 剛章<sup>3</sup>、吉田 博<sup>3</sup>

1) 佐賀女子短大 2) 医療法人くどうちあき脳神経外科クリニック

3) ニプロ株式会社総合研究所

**【背景】**アルツハイマー病 (AD) の早期発見はアミロイドの脳蓄積として考えられています。しかしこのアミロイドの脳蓄積は認知機能の低下とは直接は繋がりません。この認知機能の低下の原因は未だ不明です。一方ストレスが AD の発症と深い関係にある事は周知の事です。そして若い方々もストレスを受けますが AD 発症には繋がりません。高齢の方は発症と関係があります。そのメカニズムの違いは何でしょうか？

**【方法】**AD および初期の MCI の患者及び周辺の患者 30 名から同意書を得て、血液、及び尿の検体の収集を行いました。

患者の診断プロフィール及び血液、尿からストレスホルモンとして、コルチゾール、ACTH、TNF-alpha、CRP そしてホモシステイン酸 (HCA) の測定を行った。CRP は LA でそれ以外は ELISA 法で測定しました。

**【結果】**ホモシステイン酸 (HCA) (ホモシステインの酸化物、メチオニンからも生成) と MMSE の相関を観察しました。図 1 にその結果を示します。有意な負の相関関係を示していました。この HCA は若年者の血液には低濃度しか存在しておりません。その理由は未だ不明です。HCA は脳内では微量で重要な神経機能を示していますが、何らかの理由で高濃度になると神経変性作用を示します。高齢者の血液に HCA が存在し、脳内に侵入すれば神経変性を伴う認知機能の低下が発現します。この HCA の MMSE 低下作用にコルチゾールは如何なる影響を与えるかを検討するため、コルチゾール 180 ng/ml 以上の患者の HCA と MMSE の関係を調べたのが図 2 です。HCA の MMSE 低下作用を増強していました。次に ACTH との関係では ACTH 欠乏症の方のデータから、HCA の毒性は著しく増強されました。(図 1 参照)。コルチゾールは時間経過と共に増加傾向を示しました(図 3)。

**【結論及び考察】**認知機能低下を引き起こす機序として HCA が関与しており、ストレスホルモンの関与によって、HCA の毒性作用が調節されています。この事から認知機能の低下を予測する事が可能です。患者にまず HCA が検出される事。次にコルチゾールの濃度が正常か過剰か否かで、時間の経過によって認知機能の低下が予測出来ます。

## アルツハイマー病の病態における A $\beta$ クリアランスについて

○ 内田和彦<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>筑波大学医学医療系

2015年の世界の認知症の患者数は4,680万人で、2050年には1億3,150万人になる。ADをはじめとする認知症の発症予防には、臨床症状のないプレクリニカル期での発見と介入が重要であり、適切な予防介入を行えば認知症の患者数を減らすことができる。認知症予防とケアについて、ランセット国際コミッションは、認知症のリスクファクターの35%は、生活習慣の改善や生活習慣病の治療によって改善しうるものであり、中年期以降の認知症予防への取り組みが必要であると報告している。認知症は、糖尿病のように連続性のある慢性疾患で「生活習慣病のなれのはて」といえる。認知症の前駆段階の軽度認知障害（MCI）さらに臨床症状のないプレクリニカル期（前臨床期）での効果的な介入・治療によって認知症の発症は予防できると考えられる。

脳内のA $\beta$ 量は、産生と排出（クリアランス）のバランスで決まっている。これまで、脳内の老廃物がどのように、CSF、血液へと排出されていたのかよくわかっていなかったが、最近、血管周囲の間壁を通して排出されるGlymphatic経路と血液-脳関門(Blood-brain barrier: BBB)介した2つの排出機構があることが分かってきた。われわれは、後者のBBBを介したA $\beta$ 42のクリアランス機構の障害が、ADの病態進行におけるA $\beta$ 42の蓄積、その過程で起きるシナプス毒性を誘導していると考えている。すなわち、病的な加齢では、secretaseの活性化によりA $\beta$ 産生が過剰に起きている、ないしはA $\beta$ クリアランスが障害されている、ないしはこれら両方が起きることによって、脳内に過剰のA $\beta$ が存在するために神経損傷がおきる。その結果、認知機能の低下が引き起こされると考えられる。我々は、コホート研究によって、MCIならびにADの血液バイオマーカーの探索を行い、A $\beta$ の分子シャペロンであるアポリポタンパク質やトランスサイレチン(TTR)ならびに自然免疫の主役である補体タンパク質がMCIの血液バイオマーカーになることが明らかにした。これらはA $\beta$  sequester proteinと呼ばれ、A $\beta$ クリアランスに重要な働きをしている。本発表では、アルツハイマー病の病態進行におけるA $\beta$ クリアランスに関与と認知症やMCIのバイオマーカーとしてのA $\beta$  sequester proteinの臨床有効性について述べる。

### 文献

1. 内田和彦ら. 軽度認知障害とアルツハイマー病の血液バイオマーカー, *Dementia Japan*, 27: 277-288, 2013.
2. Uchida K, *et al.* Amyloid-beta sequester proteins as blood-based biomarkers of cognitive decline. *Alzheimer's & Dement (Amst)*, 1:270-280, 2015.
3. 内田和彦. MCIとプレクリニカルADの血液・髄液バイオマーカーとその病態生理学的背景, 老年精神医学雑誌 27: 631-639, 2016.

## 特別講演

### 地域コホートにおける食品関連認知症予防因子の探索と 天然フェノール化合物による予防法開発

○山田正仁<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科学)

私達は 2006 年以來、石川県七尾市中島町において認知症早期発見・予防のための地域コホート研究(「なかじまプロジェクト」)を実施している。中島町はわが国の約 30 年後の人口構成を示す。本プロジェクトは、60 歳以上の地域住民の脳健診、認知症・軽度認知障害(MCI)の危険因子・防御因子の探索、早期発見のためのツール開発、予防法開発研究を含む。健診では集団健診非参加者に認知症・MCIが多かったことから[1]、地区別集団健診と戸別訪問調査を併用した悉皆調査を行っている(調査率>90%)。65 歳以上における認知症、MCIの有病率はそれぞれ 13.3%、15.5%である。ライフスタイルと認知症・MCI発症との関連に関する前向き縦断研究では、認知機能健常者の緑茶摂取習慣が約 5 年後の認知症/MCI発症リスクの減少と関連することを見出した[2]。私達はこうした疫学的観察研究のデータに基づき、緑茶や赤ワインなどの食品に含まれる天然フェノール化合物に注目して認知症・ADの予防・治療法開発を進めてきた[3]。ADモデルを用いた検討では、ある種の天然フェノール類は、試験管内でアミロイドβタンパク(Aβ)やαシヌクレイン(αS)に結合してAβやαSのオリゴマー化及び線維形成を抑制し、Aβ・αSオリゴマーのシナプス毒性を軽減し、ADモデル動物脳におけるAβオリゴマー蓄積及びAβ沈着を減少させた[4-7]。次に、それらの中で実験モデル上最も優れた効果を示したロスマリン酸を豊富に含むレモンバーム(ハーブの一種)抽出物を作成した。そのレモンバーム抽出物を用いて、健常者を対象にしたプラセボ対照ランダム化比較試験で安全性・忍容性・体内動態を確認した[8]。さらに、現在、早期AD患者を対象としたプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験、地域在住非認知症高齢者を対象とした認知症予防介入・プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を実施中である。

## 文献

[1] Noguchi-Shinohara M, *et al. J Alzheimers Dis* 37:691, 2013; [2] Noguchi-Shinohara M, *et al. PLoS One* 9:e96013, 2014; [3] Yamada M, *et al. Adv Exp Med Biol* 863:79, 2015; [4] Ono K, *et al. J Biol Chem* 287:14631, 2012; [5] Watanabe-Nakayama T, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 113:5835, 2016; [6] Takahashi R, *et al. J Neurochem* 134:943, 2015; [7] Hamaguchi T, *et al. Am J Pathol* 175:2557, 2009; [8] Noguchi-Shinohara M, *et al. PLoS One* 10:e0126422, 2015