

第9回 認知症の早期発見、予防・治療研究会

抄録集

2019年 3月24日(日) 13:00~17:00

TKP 品川カンファレンスセンターANNEX

TAKANAWA COURT 3F



第9回認知症の早期発見、予防・治療研究会

研究会ホームページ <http://dscm-ken.jp/index.html>

~~~~~

日時：平成31年3月24日（日）  
世話人会 12:00-13:00  
研究会 13:00-17:00  
懇親会 17:10-18:40（隣室）  
場所：TKP 品川カンファレンスセンターANNEX TAKANAWA COURT 3F  
東京都港区高輪3-13-1

参加費：2,000円 懇親会費（参加希望者別途）5,000円

~~~~~

13:00-13:05 開会あいさつ 代表世話人 田平 武

13:05-13:30 座長 布村 明彦

○遠山育夫¹、Hamizah Shahirah Binti Hamezah^{1,2}、Aslina Binti Pahrudin Arrozi^{1,2}、柳沢大治郎¹：
¹滋賀医科大学神経難病研究センター、²マレーシア国民大学医学部生化学講座
「高齢ラットにおける認知機能低下と海馬、前頭前野、線条体におけるタンパク質の発現変化」

13:30-13:55

○金谷 潔史： 東京医科大学八王子医療センター高齢診療科
「アルツハイマー型認知症の新しい評価スケール(ABC 認知症スケール)の有用性について」

13:55-14:15 座長 吉井 文均

○田平 武^{1,2,3}、工藤 千秋²、河村 信利³：¹順天堂大学大学院医学研究科、²くどうちあき脳神経外科クリニック、³河村病院
「MCI, AD に対する SAC 高含有にんにくサプリメントのオープンラベル試験」

14:15-14:35

○工藤千秋¹、田平 武^{1,2}：¹くどうちあき脳神経外科クリニック、²順天堂大学大学院医学研究科
「認知症患者に対するヒューペルミンEの使用経験（Ⅱ）～認知機能の改善効果と鎮痛効果～」

14:35-15:00 座長 福島 正子

○佐藤三佳子¹、松本貴之¹、片倉喜範²: ¹日本ハム中央研究所、²九州大学大学院農学研究
院
「鶏肉高機能ジペプチドを用いた中高齢者の記憶力低下抑制に関する研究」

15:00-15:15 休憩

15:15- 16:05 座長 阿部康二

○特別講演(I) 大八木 保政先生: 愛媛大学 老年・神経・総合診療内科学教授
「アルツハイマー型認知症の病態・治療・予防:最近の知見」

16:05-16:55 座長 田平 武

○特別講演(II) 村松 里衣子先生: 国立精神・神経医療研究センター神経研究所
神経薬理研究部 部長
「脳の神経回路の傷害と修復を制御する生体システム」

16:55-17:00 閉会挨拶 世話人・事務局長 阿部 康二

17:10- 18:40 懇親会

高齢ラットにおける認知機能低下と海馬、前頭前野、線条体における タンパク質の発現変化

遠山育夫¹、Hamizah Shahirah Binti Hamezah^{1,2}、Aslina Binti Pahrudin Arrozi^{1,2}、柳沢大治郎¹

¹滋賀医科大学神経難病研究センター、²マレーシア国民大学医学部生化学講座

老化によって認知機能低下が生じることはよく知られているものの、その背景となっているメカニズムについてはよく分かっていない。そこで、我々は 14, 18, 23, 27 ヶ月齢のラットを用い、認知機能低下と海馬、前頭前野、線条体におけるタンパク質の発現変化について、網羅的に検索した。

[方法]

14, 18, 23, 27 ヶ月齢の SD 系雄性ラットを用いた。ラットは、行動試験（モリス水迷路試験、新規物体認識試験）、7 テスラ MRI による脳萎縮の測定を行った後に安楽死させて、脳を摘出した。脳を各部位に分けて凍結保存した後、タンパク質分解阻害剤を含む Tris 緩衝液でホモジネートした。サンプルを SDS-PAGE にかけて分子量毎にゲルを切り出し、融解してタンパク質を抽出した。その後、LC-MS/MS にかけて、プロテオーム解析を行った。

[結果と考察]

行動試験の結果、加齢と共に認知機能が低下していた。脳萎縮の程度も加齢とともに進行し、14 ヶ月齢と 27 ヶ月齢の間で有意な変化が見られた。

プロテオーム解析の結果、海馬、前頭前野、線条体で、それぞれ 1074、871、241 個のタンパク質を同定・解析できた。そのうち、それぞれ 97、25、5 のタンパク質が加齢とともに変化していた。Pathway Analysis の結果、これらのタンパク質の多くが、酸化的リン酸化、グルタチオン代謝、カルシウムシグナル伝達経路に関連していた。

これらのデータは、加齢に伴う認知機能低下とその予防法を考える上で、貴重な基礎資料になると考える。

MEMO

新しい認知症の重症度評価法である ABC 認知症スケールの有用性

金谷潔史 東京医大八王子医療センター高齢診療科

認知症の臨床において、昨今までは認知症の中核症状や ADL の変化、BPSD の悪化、改善に関して総合的に評価できるツールがなかったことから、診療している医師からも、介護者からも薬は服用しているが効果があるのか悪化しているのかがよく解らないという指摘があった。

ABC 認知症スケールは、認知症の重症度評価を目的に開発された純国産のスケールで、日常生活動作（ADL）、行動心理症状（BPSD）、認知機能（Cognition）の各ドメインを同時に評価することで、重症度を包括的に判断することができるスケールである。

このスケールの評価者に特別な訓練や資格は不要で、認知症専門医のみならず非専門医や医師以外の医療従事者でも実施することが可能である。従って臨床心理士が在籍していない施設でも、認知症の状態を容易に把握することができる。今回我々はこの ABC スケールを利用して、認知症の中核症状、ADL、BPSD の変化を評価、検討したので報告する。

MEMO

MCI, AD に対する SAC 高含有にんにくサプリメントのオープンラベル試験

田平 武^{1, 2, 3}、工藤 千秋²、河村 信利³

¹順天堂大学大学院医学研究科、²くどうちあき脳神経外科クリニック、³河村病院

にんにくは抗酸化作用を有する物質を多く含む食品で、有効成分は硫黄含有物を主とし、中でも S-allyl-cysteine (SAC) は最も効果が高いとされる¹⁾。SAC はアルツハイマー病モデルマウスのシナプス変性を抑制することが報告されている²⁾。そこで (株) テルヴィス社の「SAC 高含有にんにく抽出物」のオープンラベル試験を、岐阜河村病院倫理委員会の承認を得て岐阜河村病院と東京くどうちあき脳神経外科クリニックの物忘れ外来で平成 30 年 5 月～12 月に実施し、9 名の MCI、9 名の AD が解析対象となった。対象者は「SAC 高含有にんにく抽出物」4 カプセルを毎日 14 週間服用した。評価項目は 1) MMSE, 2) ADAS-Jcog, 3) 尿中 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), 4) 被験者・介護者の印象、5) 副作用、6) 血液マーカーの変化である。

結果：14 週の治験前後で MMSE 値の有意な改善は認めなかったが、MCI と AD を合わせた 18 例中 5 例に改善、12 例は不変、1 例が悪化し有意であった ($p=0.0057$ by X^2 test)。ADAS も同様の傾向であった。尿中 8-OHdG 値に有意な変化は見られなかった。被験者、介護者の印象では 18 例中 11 例に何らかの効果感が見られ、体が温まる、疲れを感じない、元気になった、よく思い出すようになった、などが聞かれた。副作用として 1 例に 12 週頃から軟便・下痢が見られ、一日 2 カプセルの服用となった。血液検査で有意な異常変化はみられず、栄養状態の改善、総コレステロールの軽度ではあるが有意な上昇が見られた。

結論：「SAC 高含有ニンニクサプリメント」は MCI, AD 患者に対しよさそうだと的印象を得た。もう少し長期間の試験が必要と思われる。

文献

1. 犬山康子 (著)、齋藤 洋 (監修)：認知症はこうしたら治せる、アルツハイマー病の真犯人、タウタンパク質の蓄積を防いで除去する S-アリルシステイン、ナショナル出版、2016。
2. Ray B et al. Oxidative insults to neurons and synapse are prevented by Aged Garlic Extract (AGE) and S-allyl-L-Cysteine (SAC) treatment in the neuronal culture and APP-Tg mouse model. J Neurochem . 2011; 117: 388-402.

MEMO

認知症患者に対するヒューペルミン E の使用経験(Ⅱ)

～ 認知機能の改善効果と鎮痛効果 ～

○ 工藤千秋¹、田平 武^{1,2}

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

前報において、ヒューペルミン E の認知機能改善の可能性と、鎮痛効果を有する可能性を報告した。

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。トウゲシバエキスには、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性 (AchEI)、NMDA 受容体拮抗作用があるヒューペルジン A (Hup A) が含有されている。一日服用量に含有される Hup A は、ドネペジル 3.8~4.6 mg 相当の AchEI 活性があることが推測されている。クルクミンは、ウコンに含有さ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ている。そのため、アルツハイマー病に対する予防・治療効果が注目されている。著者らもヒューペルミン E を AD 患者、DLB 患者に服用してもらい、ADAS-Jcog で評価した認知機能の有意な改善効果を経験し報告した (1)。

今回は、前法において報告した症例に対して、更なる統計学的解析をくわえた。対象は医)くどうちあき脳神経外科クリニックにおいて、過去 2 年間で 48 人の AD 患者で経験したヒューペルミン E の効果・副反応についてオープン試験の被検者であった。

MMSE、 ADAS-J とともに、Wilcoxon 検定において、継時的に有意差を見出された。これはヒューペルミン E は認知症における認知機能の改善に、ヒューペルミン E を摂取し続ける必要性を示唆している。

リウマチ性膝関節症、及び慢性の方関節症を患う認知症患者において、ヒューペルミン E 摂取の半年後くらいから、鎮痛剤の内服が減少し、血清バイオ・マーカーの改善があった。ヒューペルミン E が有する抗炎症作用が内服薬数を減らす一助となっていることも示唆された。

ヒューペルミン E の副反応として、消化器症状がみられた反面、排尿困難等がみられた。その後の多数例においては特に副反応は見られていない。この春、ヒューペルミン E はカプセル形状となり、嚥下に障害があるご高齢者でもより内服が容易になった。鎮痛剤が必要な症状を有する認知症高齢者には有益である可能性がある。

文献

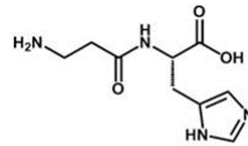
1. Tabira T. & Kawamura N. A Study of a supplement containing huperzine A, and curcumin in dementia patients and individuals with mild cognitive impairment. J Alzheimer's Dis 63(1):75-78, 2018

MEMO

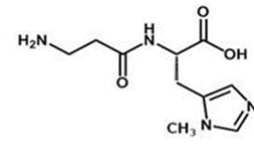
鶏肉高機能ジペプチドを用いた中高齢者の記憶力低下抑制に関する研究

○佐藤三佳子¹、松本貴之¹、片倉喜範² (¹日本ハム中研、²九大院農院)

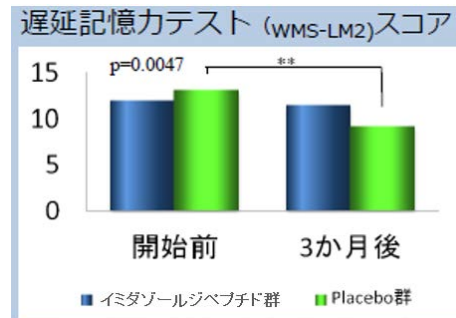
イミダゾールジペプチドは、カルノシン、アンセリン、バレニン等、イミダゾール基を有するジペプチド¹⁾であり、多くの動物の骨格筋に高濃度に含まれ²⁾、特に鶏肉中では胸肉に非常に多く存在することが知られている。緩衝作用³⁾、抗酸化作用⁴⁾を有し、筋疲労と密接に関係する⁵⁾ことが知られ、その経口摂取による疲労低減、パフォーマンス向上について多くの報告がなされている。一方、脳にもイミダゾールジペプチドが存在することが知られており¹⁾、我々は中高齢者を対象として、鶏由来イミダゾールジペプチド高含有エキスを3か月間摂取させ、脳血流の改善、記憶力低下抑制を確認した(農林水産業・食品産業科学技術推進事業委託事業の支援による)^{6,7)}。



カルノシン



アンセリン



現在、そのメカニズムについて、in vitro において、経口摂取後の脳への直接的送達による活性化、および脳腸相関を介した活性化の両面から検討を行っている。前者においては、BBB を通過したカルノシンがグリア細胞へ作用し、BDNF の放出を促進することで神経細胞を活性化する可能性が示唆された⁸⁾。後者においては、腸管細胞から神経細胞活性化をもたらす miRNA を包含するエクソソーム放出が確認され、脳腸相関の関与が強く示唆された。鶏由来イミダゾールジペプチド高含有エキス摂取による脳機能維持効果は、関与の大きさは不明ではあるものの、これらのメカニズムを介してもたらされると示唆された。今回の研究会では、この脳機能改善メカニズムに関する研究を中心に報告したい。

文献

1. Hipkiss AR et al., Ann N Y Acad Sci, 854, 37-53, 1998
2. Crush KG et al., Comp Biochem Physiol, 34, 3-30, 1970
3. Parkhouse WS et al., J Appl Physio., 58, 14-17, 1985
4. Chasovnikova L et al., Biochem Int, 20, 1097-1103, 1990
5. Suzuki Y et al., Jpn J Physiol, 52, 199-205, 2002
6. Hisatsune T et al., J Alzheimers Dis, 50, 149-159, 2016
7. Katakura Y et al., Nutrients, 9, 1199, 2017
8. Yamashita S et al., Biosci Biotechnol Biochem. 82, 683-688, 2018

MEMO

アルツハイマー型認知症の病態・治療・予防:最近の知見

大八木 保政

愛媛大学大学院医学系研究科 老年・神経・総合診療内科学

高齢者認知症の 60~70%を占めるアルツハイマー病(AD)の根本的治療薬の開発および発症予防は国家的な課題である。本講演では、AD の分子病態、治療薬および予防に関する私たちの最近の知見を紹介する。

【ADの本質は脳の糖尿病である】 最近 AD の病態機序として糖尿病との共通性が提唱されており、AD モデルマウスに対する各種糖尿病薬の有効性も報告されている。私たちは、3xTg-AD マウスに対してインスリン分泌欠乏(1 型 DM)あるいはインスリン抵抗性上昇を誘導した。どちらも悪影響を示すが、特に 1 型 DM で、認知機能の悪化、A β 42 の toxic conformer 形成促進、リン酸化タウ蓄積促進が顕著で、蛍光免疫染色では神経細胞内の toxic A β 42 conformer とリン酸化タウ蛋白オリゴマーの共凝集が認められた。さらに 1 型 DM マウスで、インスリンシグナリング障害および活性化ミクログリア増加が見られ、インスリン分泌低下はインスリン抵抗性上昇以上に神経細胞のインスリンシグナリング障害・AD 病理・認知障害を促進することが示唆された。特に、神経細胞内の A β とリン酸化タウ蛋白オリゴマーの共凝集は世界で初めての知見である¹⁾。

【アポモルフィンは神経細胞のインスリン抵抗性および認知機能を改善する】 2011 年、私たちはドパミンアゴニストの一種であるアポモルフィン(APO)が細胞内 A β 42 分解を促進し、3xTg-AD マウスの記憶力および AD 病理を改善することを報告した。さらに、AD 患者 5 例に対して APO 皮下注射を行ったところ、ADAS-Jcog で記憶力改善が認められた。さらに最近、3xTg-AD マウスでは、APO 治療により脳神経細胞のインスリン抵抗性が改善することを報告した²⁾。従って、APO による細胞内 A β 42 分解促進は神経細胞のインスリンシグナリング改善によるインスリン分解酵素の発現増加による可能性が示唆された。

【高齢者の認知障害と糖化終末産物(AGEs)やフレイルの相関、および認知機能低下防止の商品開発】 愛媛大学病院抗加齢・予防医療センターでは、高齢者の認知機能低下における非侵襲的バイオマーカーや予防的サプリメントの研究を行っている。愛媛県産柑橘類の河内晩柑の果皮に豊富に含まれるオーラプテンの効果とその商品開発も含めて³⁾、最近の知見の一端を紹介する。

文献

1. Imamura T, et al. Toxic amyloid- β 42 conformer increased by insulin deficiency and involved in formation of neurofibrillary tangles. *submitted*, 2019.
2. Nakamura N, et al. Apomorphine therapy for neuronal insulin resistance in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2017;58(4):1151-1161.
3. Igase M, et al. Auraptene in the peels of Citrus Kawachiensis (Kawachibankan) contributes to the preservation of cognitive function: A randomized, placebo-controlled, double-blind study in healthy volunteers. *J Prev Alzheimers Dis* 2018;5(3):197-201.

MEMO

脳の神経回路の傷害と修復を制御する生体システム

村松 里衣子

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 神経薬理研究部

脳神経疾患に罹患すると、病巣が形成された部位に応じて様々な症状があらわれる。症状の発症や悪化の原因のひとつとして神経回路の傷害があげられ、傷ついた神経回路を修復できれば症状も緩和すると期待されている。かつては、傷ついた脳の神経回路が自然に修復することはないと考えられていたが、疾患の種類や個人差はあるものの、脳の神経回路もわずかではあるが自発的に修復する。そして、この神経回路の修復のメカニズムは、特に脳の内部の細胞や分子によって制御されるという視点で研究が進められてきた。一方、脳神経疾患の病巣ではしばしば血液脳関門が破綻しており、血液脳関門が破綻した部位では神経回路の修復、特に髄鞘の旺盛な修復が観察された。血液脳関門が破綻した部位では、血液に含まれるホルモンなどの分子が脳脊髄へ流入しやすい状態になっている。さらに、脳内の神経幹細胞には末梢のホルモンに対する受容体が発現しており、それらの受容体が神経細胞の新生を制御することも知られる。これらのことから私たちは、末梢臓器が分泌するホルモンが中枢神経傷害後に脳脊髄に流入し、髄鞘を修復させると考えた。髄鞘の修復は、オリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖によって開始するが、私たちは、中枢神経障害後に腭臓が恒常的に分泌している線維芽細胞増殖因子(Fibroblast growth factor, FGF)21が脳内にもれこみ、オリゴデンドロサイト前駆細胞に発現する FGF21 に対する受容体の働きを高めることで、オリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖を促進させて、髄鞘修復を促すことを見出した。本講演では、FGF21 をはじめ、血液に含まれる分子の脳神経回路の修復に対する作用について紹介したい。

文献

1. Kuroda M, Muramatsu R, Maedera N, Koyama Y, Hamaguchi M, Fujimura H, Yoshida M, Konishi M, Itoh N, Mochizuki H, Yamashita T (2017) Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system. *J Clin Invest.*;127(9):3496-3509.

MEMO