

第 11 回

認知症の早期発見、予防・治療研究会

抄録集

2021 年 4 月 11 日（日） 13:00～18:00

オンライン開催

第11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 : 令和3年4月11日(日)

研究会 : 13:00-18:00

場 所 : オンライン開催

参加費 : 2,000 円

第11回認知症の早期発見、予防・治療研究会 プログラム

13:00 開会あいさつ 代表世話人 田平 武

13:05 特別講演1 preclinical AD とその評価に用いる認知機能検査 (座長: 田平 武)
東京都健康長寿医療センター 脳神経内科 井原 涼子

13:55 特別講演2 認知機能低下予防におけるトウゲシバの可能性 (座長: 遠山育夫)
岐阜薬科大学 原 英彰、大庭 卓也

14:35 特別講演3 フレイル対策で認知症予防 (座長: 金谷潔史)
横浜総合病院臨床研究センター 長田 乾

15:15 特別講演4 身近な動植物由来の薬と国内の食薬区分における最近の動向
(座長: 朝田隆)
レキオファーマ(株) 城間 保

15:55 休憩

16:00 一般演題1 Frontotemporal dementia(FTD) phenocopy 症候群についての自験例
と文献的な考察 (座長: 吉井文均)
東京慈恵会医科大学 精神医学講座 白川 雄規, 他

16:20 一般演題2 アルツハイマー病の発病促進、抑制遺伝子である *ApoE ε 4,2* とホモ
システイン酸(HCA)の関係 (座長: 吉井文均)
佐賀女子短期大学 長谷川 亨、他

16:40 一般演題3 軽度認知障害に対するフェルラ酸と西洋当帰エキス(フェルガード®)
の効果(多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照前向き試験の報告)
(座長: 布村明彦)
森山脳神経センター病院 脳神経外科 堀 智勝、他

17:00 一般演題4 ミエリン活性サプリメント M ガードの使用経験: 当院における認知
症への治療効果について (座長: 布村明彦)
医療法人社団 くどうちあき脳神経外科クリニック、グロービア・ミエリン研究所
工藤千秋、阿相皓晃

17:20- 一般演題5 平戸ツルレイシを原料とするサプリメント「マックビー」への期待
(座長：福島正子)
順天堂大学大学院医学研究科 認知症診断、予防、治療学講座、(株)マックビー
田平 武、長島孝樹

17:40 閉会あいさつ 世話人 金谷 潔史

preclinical AD とその評価に用いる認知機能検査

東京都健康長寿医療センター 脳神経内科

井原 涼子

疾患修飾薬の開発と並行して開発されてきたバイオマーカーの発展により、生前にアルツハイマー病 (AD) の病理変化の有無を高い精度で診断することが可能になった。これによって、AD バイオマーカーが陽性の認知機能正常者を選択できるようになり、2011 年の NIA-AA の診断基準において、認知機能は正常だが AD 病理変化は始まっているという“preclinical AD”という診断区分が設けられた。一方、疾患修飾薬治験の失敗の繰り返しから、アミロイド β ($A\beta$) を標的とした治療薬は介入時期が早いほど有効なのではないかという考えが広がり、2010 年代に入って preclinical AD を対象とした疾患修飾薬治験が複数開始された。

ADNI, AIBL, J-ADNI といった認知機能正常者を含む大規模な縦断的観察研究から、高齢者の 20~30%程度が preclinical AD に相当することがわかった。また、preclinical AD の危険因子は、AD 同様、年齢、*APOE* ϵ 4 保因、家族歴であることが示唆されている。preclinical AD を対象にした治験や臨床研究の実施に際して、認知機能正常者から効率的に preclinical AD を選択するために、これらの危険因子を取り入れたアルゴリズムを用いることによって、ウェブベースで高リスク者の絞り込みを図るシステムが構築されている。

preclinical AD を対象にした治験の実施の際には、変化を検出する認知機能検査が必要となる。ADNI データに基づいて作成された PACC (Preclinical Alzheimer Cognitive Composite) は、論理的記憶、MMSE、符号課題、FCSRT から構成される composite で、3 年間追跡すれば preclinical AD の時期に見られる小さな変化でも検出可能とされる。PACC は抗 $A\beta$ 抗体を用いた A4 study にて主要評価項目として採用されている。PACC にカテゴリー流暢性課題を加えて検出力を高めた PACC5 は、最近開始された AHEAD3-45 試験の主要評価項目として採用されている。preclinical AD の変化を検出するための認知機能検査は、記憶課題だけでなく、遂行機能課題が含まれた composite であることが特徴で、preclinical AD ではその定義が示すように認知機能は正常範囲ではあるものの、記憶や遂行機能において低下ないし学習効果の減弱を認めることを効果的に利用していると考えられる。

略歴

2002 年	東京大学医学部卒業
2002 年	東京大学医学部附属病院 内科研修医
2003 年	関東中央病院 内科研修医
2004 年	東京大学医学部附属病院 神経内科入局, 同医員
2006 年	横浜労災病院 神経内科 専修医
2007 年	東京大学大学院医学系研究科入学
2011 年	同 修了, 博士(医学)取得
2011 年 4 月	東京大学大学院医学系研究科 神経病理学 博士研究員
2011 年 10 月	東京共済病院 神経内科 医員
2012 年	東京大学医学部附属病院 早期・探索開発推進室 特任助教
2015 年	ワシントン大学セントルイス Knight Alzheimer's Disease Research Center 客員研究員
2017 年	東京大学大学院医学系研究科 神経病理学 助教
2020 年 9 月	東京都健康長寿医療センター 脳神経内科 医長
現在に至る	

認知機能低下予防におけるトウゲシバの可能性

原 英彰、大庭 卓也

岐阜薬科大学

認知症は正常に発達した種々の精神機能が、後天的原因により慢性的に減退・消失することで、日常生活・社会生活を営めない状態である。なかでも、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は、認知症の主要な原因である。しかし、現在 AD 治療に用いられる薬剤は、病態の進行を完全に抑制することができない。近年、認知症の前段階に相当する軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI) という概念が注目され、認知症に対する予防的介入の必要性が指摘されている。予防法の一つとして、機能性を有する食品の適切な摂取による認知症予防法の開発が期待されている。本研究では、AD 治療薬と同様にアセチルコリンエステラーゼ (Acetylcholinesterase: AChE) 阻害作用を有する huperzine A を含有するトウゲシバを用いて、認知機能障害モデルに対する作用を検討した。

初めに、岐阜県産トウゲシバのエタノール抽出を行い、エタノール抽出物から huperzine A を含有するアルカロイド画分 (AHS) を調製した。AHS は AChE 活性を抑制し、スコボラミン誘発認知機能障害モデルマウスの作業記憶及び恐怖記憶を改善した。

続いて、トウゲシバ含有成分の一つである huperzine A 以外の成分も探索するために、トウゲシバ水抽出物 (WHS) を作製した。WHS 及びその含有成分 (huperzine A、caffeic acid、ferulic acid) は、マウス由来海馬細胞 (HT22 細胞) において、アミロイド β (Amyloid beta: A β) 誘発細胞死を抑制した。WHS 及び caffeic acid は、HT22 細胞において、過酸化水素及びグルタミン酸誘発細胞死を抑制した。WHS 及び huperzine A は、AChE 活性を抑制した。WHS は、スコボラミン誘発認知機能障害モデルマウスの認知機能障害及び脂質過酸化を改善した。

最後に AD 治療薬のメカニズムの一つである NMDA 受容体阻害作用に着目した。メマンチン、WHS 及び huperzine A は、MK-801 誘発認知機能障害モデルマウスの作業記憶の悪化及び活動量の増加を抑制した。WHS 及び huperzine A は、NMDA 受容体サブユニットの NR2A 発現量を上昇させた。さらに、WHS 及び huperzine A は、細胞内 Ca²⁺シグナル関連タンパク質の発現減少を抑制した。

以上、トウゲシバが既存の AD 治療薬が有する作用機序である AChE 活性阻害作用及び NMDA 受容体阻害作用により認知機能障害を抑制できることを明らかにした。トウゲシバによる神経伝達物質及び酸化ストレスを標的とした新たな認知症予防法の開発が期待される。

略歴

原 英彰

現職：岐阜薬科大学 学長

経歴：

1983 年（S58 年） 岐阜薬科大学卒業、鐘紡株式会社薬品研究所
1988 年（S63 年） 東北大学 医学部 脳疾患研究施設 神経内科 留学
1994 年（H6 年） ハーバード大学 医学部 ニューロサイエンスセンター（神経内科） 留学
1999 年（H11 年） 参天製薬株式会社眼科研究所
2004 年（H16 年） 岐阜薬科大学 生体機能分子学講座 客員教授
2007 年（H19 年） 岐阜薬科大学 生体機能解析学大講座 薬効解析学研究室 教授
2007 年（H19 年） 独立行政法人 理化学研究所 分子イメージングプログラム研究 代表者
2010 年（H22 年） 岐阜薬科大学 薬科学科長
2012 年（H24 年） 岐阜薬科大学 大学院研究科長
2013 年（H25 年） 岐阜薬科大学 副学長 兼 大学院研究科長
2021 年（R3 年） 岐阜薬科大学 学長 現在に至る

大学での研究テーマ：

1. 脳卒中及び精神疾患などに代表される中枢性疾患に関する病態解明及び創薬研究
2. 緑内障、糖尿病網膜症などの網膜疾患に関する病態解明及び創薬研究
3. iPS 細胞及び脂肪幹細胞を用いた病態解明及び創薬研究
4. 伝承薬の神経細胞保護作用に関する研究

所属学会・役員：

国際脳循環代謝学会（理事）、日本眼薬理学会（理事、事務長）、
日本脳循環代謝学会（理事）、日本薬理学会（理事）、日本脳サプリメント学会（理事）、
認知症の早期発見、予防・治療研究会中部支部（代表世話人）、
小胞体ストレス研究会（スーパーバイザー）、アスタキサンチン研究会（世話人）、
日本アントシアニン研究会（評議員）
日本認知症予防学会（エビデンス創出委員会実行委員）
日本抗加齢医学会（サプリ・機能性表示分野 WG メンバー）
日本薬学会、日本眼科学会、米国神経科学会

専門領域：神経化学、眼科学、薬理学全般

受賞歴：

1. Poster Award, 1.5th Conference of International Coenzyme Q10 Association, 2007
2. Congress Poster Award, 23rd ECNP (European College of Neuropsychopharmacology), 2010
3. 田邊賞, 日本トキシコロジー学会, 2011
4. Asthaxanthin Award 2015, アスタキサンチン研究会, 2015

「フレイル対策で認知症予防」

長田 乾

横浜総合病院臨床研究センター

日本老年医学会は2014年から高齢者における「フレイル」の予防の重要性を強調しています。フレイルは、高齢者の虚弱状態あるいは予備力の低下という意味で、そのまま放置すれば認知症や寝たきりに陥る可能性が高い反面、適切な治療、介入、支援により元気な状態に復することが可能な状態のことです。高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態で、筋力の低下により動作の俊敏性が失われて転倒しやすくなるような身体的問題（身体的フレイル）のみならず、認知機能低下や抑鬱などの精神・心理的問題（精神的・認知的フレイル）、さらに独居、孤食、引き籠り、社会的孤立、経済的困窮などの社会的問題（社会的フレイル）を含む概念です。認知症を予防するという観点からも、フレイルの対する積極的な介入・治療・支援の必要性が議論されています。

身体的フレイルはCHS-Indexによれば、体重減少（Shrinking）、筋力低下（Weakness）、易疲労感（Exhaustion）、歩行障害（Slowness）、活動性低下（Low activity）の5項目から定義されますが、体重減少や筋力低下の背景には慢性的な低栄養状態が存在し、その中核を成すのが低アルブミン血症です。低アルブミン血症は、筋力低下すなわちサルコペニアを引き起こすのみならず、免疫力も低下するので、元気なときは風邪を引いても数日で回復できたものが、フレイルになると回復が遅く、ときには肺炎などの重症の感染症に進行することもあります。

サルコペニアとは、「サルコ」が筋肉、「ペニア」が減少症を意味するので、筋肉量減少症と訳されます。サルコペニアは、「加齢や疾患により、筋肉量が減少すること。握力や下肢筋・体幹筋など全身の筋力低下」と定義されます。簡単に説明するとい、高齢になって筋肉が痩せて筋力が低下した状態です。例えば歩く速度が秒速80センチ以下は、すなわち青信号のうちに横断歩道を渡りきれない状態を指し、握力が20キロ以下は、ペットボトルのキャップを自力で開けることができない状態を意味します。このような状態はサルコペニアが強く疑われます。とくに大腿部のサルコペニアが進行すると、立ち上がるのに時間がかかるようになり、動作が不安定になって、転倒・骨折の原因になり、さらにその延長線上で寝たきり状態に進展することも指摘されています。また、運動や外出の頻度が減り、社会参加の機会が失われることになります。こうした状況は、「フレイルの悪循環」と呼ばれます。慢性的な低栄養状態と運動不足は、サルコペニアの原因となり、筋力低下は運動能力の低下に繋がり、疲れ易さを訴え、活動性が低下します。ここで転倒骨折や引きこもりに繋がります。さらに、あまり動かなくなると基礎代謝が低下して食欲も減退し食事摂取量が減少、食事摂取量の減少は低栄養状態に拍車を掛けるので、フレイルがさらに進行します。

多くの臨床研究から、歩行速度の低下や握力の低下などの身体機能の低下が見られると、アルツハイマー型認知症をはじめとする認知症の発症リスクが高くなることから、身体機能低下と認知機能低下の併存は認知症の危険因子と見做されています。さらに、身体機能の低下は、画像診断で捉えられる脳萎縮や大脳白質病変の進行にも関連することが報告されています。

物忘れ外来を受診者した高齢者を対象にした ABACS (Aoba Brain Aging and Cognition Study) では、加齢に伴って体型指数 (BMI) や血清アルブミン値は緩やかに低下することから、加齢とともにフレイルの傾向が顕著になることが明らかになりました。また、HDS-R や MMSE に反映される全般的認知機能は、BMI や血清アルブミン値と正の相関を示すことから、フレイルは認知機能低下と密接な関係が存在することが示唆されました。さらに、HDS-R や MMSE は両手の握力と正の相関を示し、歩行速度 (TUG) とは負の相関を示すことから、身体機能の低下と認知機能の低下が併存することも明らかになりました。

フレイルの状態に、家族や医療者が早く気付いて適切に対応することができれば、フレイルのから健常に近い状態へ回復させ、さらには要介護状態に至るリスクを減らすことができます。フレイルの悪循環を断ち切るためには、栄養状態の改善と運動が最も有効な方法と考えられています。高齢者では、蛋白質の摂取量が減少しがちになるので、まず最初に、動物性蛋白質を積極的に摂取するように心掛けることが重要です。野菜中心の食事でも健康的ですが、肉類を食べる機会を増やすことが勧められます。お粥中心の食事では、副食に肉類を食べる機会が減るので注意が必要です。歯の問題で硬い物が食べられない場合には、積極的に歯科治療を受けることも必要です。さらに食事の工夫のみで血清アルブミン値が改善しないときには栄養剤を利用すると効果的です。栄養状態の改善は、認知症予防、寝たきり予防、肺炎予防に繋がります。食事の見直しによる低栄養の予防・改善に加えて、運動習慣を心掛けることが大切です。散歩の回数を増やす、1日5000歩以上を目標に散歩する、散歩する時に少し早足で歩く、なるべく階段を使うなど、自分の体力にあった軽い運動でも効果があります。さらには、椅子を使った起立運動やハーフスクワットなどの簡単な筋肉トレーニングを毎日5分間行うことでさらに大きな効果が期待できます。

略歴

氏名：	長田 乾 (ながた けん)
所属／職名：	医療法人社団緑成会 横浜総合病院 臨床研究センター センター長
専門領域：	神経内科 (脳卒中、認知症)、画像診断、神経心理学
1978年3月	弘前大学医学部卒業
1978年6月	財団法人脳血管研究所美原記念病院神経内科 研修医
1979年3月	財団法人脳血管研究所美原記念病院神経内科 研究員
1983年5月	コロラド大学医学部保健科学センター神経内科 研究員
1984年9月	秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部 研究員
2002年4月	秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部 部長
2016年4月	医療法人社団緑成会 横浜総合病院臨床研究センター センター長
2020年12月	横浜市認知症疾患医療センター センター長 (兼任)

身近な動植物由来の薬と国内の食薬区分における最近の動向

城間 保

レキオファーマ株式会社

ヒトは有史以前から様々な動植物の摂食や外敵の攻撃（咬傷）を受けることを通して、薬や毒として体に益や害をもたらすことを経験してきた。これらの作用は物質が持つ作用として理解されてきたのではなく、世界各地で近代に至るまで超自然的な力として時には宗教的な儀式等と結び付けられて認識されてきた。このような薬や毒の有益・有害の知識は後世に語り継がれ、または書物により蓄積されてきた。その後、因果関係の発見・医療の体系化・科学技術等の発展により、それらのメカニズムの解明や伝承医薬を基にした医薬品開発・新薬の開発、それに実験に用いられるなど、更なる知識の蓄積が進んでいる。¹⁾²⁾

弊社では、主にアルツハイマー型認知症やMCI、それに認知症予防に応えるような健康食品（サプリメント）であるメモリン[®]およびヒューペルミンE[®]を販売している。これらの商品にはシダ類の一種であるトウゲシバ（学名：*Huperzia serrata*）のエキス末を配合しており、その含有成分の一つであるアルカロイドのヒューペルジンA（Huperzine A）は、アセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害作用を有していることから、現行の認知症薬であるドネペジルと同様の効果が期待される成分であり、これまで多数の研究がなされている。メモリン[®]およびヒューペルミンE[®]を用いた臨床研究においては、これまで当研究会での報告や論文においても、認知機能の改善³⁾⁴⁾やレビー小体型認知症の幻視の改善等⁴⁾が報告され、科学的根拠も確立されつつある。

このようにトウゲシバは、食品でありながら認知機能の改善、MCIから正常へのリポート等が確認・期待されているが、2019年5月に厚生労働省より、トウゲシバを含む16品目の植物について、医薬品リスト入りの変更に検討されているとの連絡があり、2021年3月20日現在、11品目が医薬品リストへ移行し、トウゲシバを含む5品目が保留状態にある。医薬品リストに掲載されると、国内では「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）が適用される。トウゲシバはこれまで、認知機能の改善等の研究が数多くなされていることから、当該特許の取得可能性も低く、掲載後に医薬品開発を始めるにはその開発コストと収益のバランスが合わないと考えられ、トウゲシバを含んだ商品（医薬品）が再び国内で販売されることはかなり難しいと考える。

本報告では、身近な動植物由来の薬効成分（アルカロイド）・医薬品の紹介を交え、医薬品・食品区分の定義、トウゲシバの医薬品リスト化検討に対する意見・提案等についてお伝えする。

参考文献

1. 船山信次. 毒の科学 毒と人間のかかわり. (株)ナツメ社. 2013
2. Anthony T. Tu, 比嘉 辰雄. 海から生まれた毒と薬. 丸善出版. 2012
3. Takeshi T, Nobutoshi K, Chiaki K. 日本早期認知症学会誌 第10巻 第1号, (2017) 26-34
4. Takeshi T, Nobutoshi. K. Journal of Alzheimer's Disease 63 (2018) 75-78

Frontotemporal dementia(FTD) phenocopy 症候群についての自験例と

文献的な考察

東京慈恵会医科大学 精神医学講座

白川 雄規, 品川 俊一郎, 西川 慈子, 岩下 正幸, 山崎 龍一, 松田 勇紀,

稲村 圭亮, 布村 明彦, 繁田 雅弘

当初は双極性障害が疑われたが、phFTD(FTD phenocopy syndrome)と診断した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。なお症例報告に際して、口頭及び書面で説明し、書面による同意を得た。症例は60歳代の男性である。X-14年に抑うつ症状が出現しうつ病と診断された。抗うつ薬で治療されたが改善に乏しく、経過中にbvFTD(behavioral variant FTD)を疑う脱抑制症状が出現した。画像上は所見に乏しく、抗うつ薬中止でも改善はなかったが、その後に自然に改善した。X-6年には女性関係が問題となったが、本人は気に留めない様子であった。この際も画像上では所見に乏しかった。X-5年に仕事場の問題から抑うつ症状が出現した。入院しても薬剤治療では改善せず、mECTにて改善に至り、退院となった。X年に高額な買い物と女性関係、仕事上での失礼な行為などが出現した。本人は気にも留めない様子であったが、家族に連れられて受診し、入院となった。入院時は多弁な様子は見られず、抑うつ気分や高揚感、焦燥も認めなかった。家族の話は他人事のように聞いていた。頭部MRIや脳血流SPECT上は年齢相応であり、過去の画像とも変化はなかった。HDS-Rでは28/30点で、考え無精による失点と考えられた。FABではGo/No-Go課題にて失点し13/18点とやや低得点であった。入院後も多動や多弁などみられず、病棟ルールを守らない行為に対して注意をしても、怒りや不満を表すことはなかった。その後も繰り返しルールを守らない行為があった。炭酸リチウムの増量やペロスピロン・チアブリドの追加などを行ったが症状に変化はなかった。今後も定期的な経過観察が望ましいことを説明した上で退院となった。

本症例はbvFTDの診断基準の中核的特徴を満たすような行動症状を挿話性に認めるが、進行せず、画像の裏付けもなかった。一方で気分障害などの精神疾患とも診断できなかった。

phFTD(FTD phenocopy syndrome)はbvFTDと同様の行動症状を呈するが、症状の進行は非常に緩徐ないし認めず、画像上でも前頭側頭の形態・機能変化を欠くもの、と定義される。phFTDはbvFTDの診断が確立した後に中核症状はあるものの進行が明確でないものとしてケンブリッジのグループより報告され、概念が確立した。従来のbvFTDとは予後が異なることが示唆され、鑑別が必要となる症候群であり、今後の更なる研究が望まれる。

アルツハイマー病の発病促進、抑制遺伝子である APOE4,2 と

ホモシステイン酸(HCA)の関係

長谷川 亨¹、香束 剛章²、佐野 優花²、吉田 博²、工藤 千秋³、

田平 武^{3, 4}、Pratishtha Chatterjee⁵, Ralph Martins⁵ and George Perry⁶

1:佐賀女子短大、2:ニプロ総合研究所、3:くどうちあき脳神経外科クリニック、4:順天堂大学医学部、5: Department of Biomedical Sciences, Macquarie University, Sydney, Australia、6: College of Sciences, University of Texas at San Antonio, USA

はじめに

アルツハイマー病の発病に関して、促進、抑制の作用を示す遺伝子として APOE2, APOE4 が同定されているが、その作用機序はいまだ解明されていない面がある。今回、Macquarie 大学（オーストラリア, Martins 教授）との共同研究の一環として、高齢者で認知症発症の高い集団の血液サンプルを得て、APOE 遺伝子型と HCA 濃度を測定し、それを分析した結果、興味深い結果を得たので発表する。

方法

99 名の男女（male 66~89y, n=33, female 66~87y, n=66）の APOE2,3,4 遺伝子型、及びコレステロール、トリグリセリド、HDL, LDL, CRP, HCA を測定した。

結果

APOE2, 4 間において HCA 濃度平均に差がある傾向が認められた。HCA に関して解析した結果は次の通り。

	HCA平均値 [uM]
ApoE2	0.037 ± 0.006
ApoE3	0.050 ± 0.006
ApoE4	0.062 ± 0.011

有意差検定では APOE2-APOE4 で $p = 0.06$, APOE2-APOE3 で $p = 0.13$, APOE3-APOE4 では $p = 0.32$ であった。このことより APOE2 と APOE4 の作用発現の差に HCA 濃度が関与する事が示唆された。

考察

AD 発症に関する APOE の作用と HCA 濃度は関係がある事が示唆された。

ただ例数が少ない事により、それを確証する事が出来なかった。今後、例数を増やしてこの可能性を確立したいと考える。

軽度認知障害に対するフェルラ酸と西洋当帰エキス（フェルガード®）の効果

（多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照前向き試験の報告）

堀 智勝¹⁾、工藤千秋、田平 武、祖母井 龍、矢崎俊二

1：森山脳神経センター病院 脳神経外科

<要旨>

フェルガード® は米ぬかの抽出物である天然ポリフェノール「フェルラ酸」を主要成分とする栄養食品であり、また西洋当帰と呼ばれるセリ科の植物エキスも含まれています。フェルラ酸はアミロイド β ($A\beta$) 蓄積や $A\beta$ 誘発神経細胞の損失を減少させ、西洋当帰はアセチルコリンエステラーゼの活性を低下させる報告があります。今回フェルガード® の軽度認知障害に対する予防効果について多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照前向き試験の報告を紹介します。また M ガードの安全性などについての観察研究の予備的な報告も併せて行い、認知症に対するオリゴデンドログリア、アストロサイトの役割についても報告させて戴きます。なお本講演の要旨は J AD Reports 4(2020) 393-398 に報告しました。

<結果>

フェルガード® 服用群では、24 週間後の MMSE スコアは服用群で有意に改善した ($p=0.041$)。プロトコルごとの集団では、MMSE は 24 週時点で、服用群で有意に良好であり ($p=0.008$)、反復測定混合効果モデル (MMRM) では有意差が認められた ($p=0.016$)。ADAS-Jcog は有意に良好であり、MMRM も有意であった ($p=0.031$)。また ADAS-Jcog の各項目のサブ解析では、単語想起は 24 週時点で、服用群で有意に改善し ($p=0.048$)、オリエンテーションは 48 週時点で、服用群で有意に改善した ($p=0.026$)。それ以外の項目では統計的な差は認められなかった。ApoE4+群と ApoE4-群の間のクラスター分析は全て陰性であった。MMSE score, ADAS-Jcog score, ベースライン時年齢を用いたクラスター解析でも有意差は認められなかった。臨床診察および検査室での観察では、副作用は認められなかった。

ITT 群では ApoE4 群 実薬群 ($N=8, 34.8\%$)、プラセボ群 ($N=3, 14.3\%$)。PP 群では ApoE4 群 実薬群 ($N=6, 31.6\%$)、プラセボ群 ($N=3, 15.8\%$) であった。

<考察>

1) MCIS と ADAS-Jcog の単語認識は PP 集団のベースラインで統計的差を示したが、24 週目と 48 週目では有意差は認められず、MMRM でも有意差は認められなかった。したがって、これらの所見は FG の優位性を損なうものではないと考えている。

2) FG が MCI から AD への転換を遅らせることができるかどうかを調べることは興味深いことであろう。木村らの MCI に対する FG の効果の研究では、年間約 8.35% の転化率が示唆された。Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) では 18.3% であり、日本の ADNI では 28.8% であった。このように、FG は MCI から認知症への転換を遅らせる可能性がある。このことを確認するためにはさらなる研究が必要である。

<結論>

今回の研究では、MCI を有する高齢者の認知機能に対するフェルラ酸と西洋当帰エキスの臨床的有効性が示された。

ミエリン活性サプリメント M ガード®の使用経験

～当院における認知症への治療効果について～

工藤千秋¹⁾ 阿相皓晃²⁾

¹⁾ 医療法人社団 くどうちあき脳神経外科クリニック

²⁾ グロービア・ミエリン研究所

はじめに：認知症治療には、医薬品による治療の他、運動療法、食生活の改善が必要である。当院においては、統合医療一環として食生活の改善の他、サプリメントによる認知症改善に努めている。一方、アルツハイマー型認知症（AD）の発症機序として、アミロイド仮説に加えて、ミエリン機能の低下も関与している可能性を示すミエリン仮説も提唱されており、著者らもそれを支持してきた（1）。我々は2018年第7回の本研究会において、ミエリン活性サプリメントとしてMガード®（グロービア社製）を提唱し、現在までにADにMガード®を服用した際の効果を発表した（2）。Mガード®は、有効成分としてヘスペリジン、ナリルチン、 α -GPC、シナモンを含有するサプリメントであり、昨今では、てんかんやダウン症に対してもMガード®の有効性が示されている（2, 3）。本報告では、ドネペジルにて改善が見られなかったADに、ドネペジルとMガード®を併用した効果を報告する。

対象と方法：今回ドネペジルにて症状が改善しなかったADにおいて、Mガード®を12か月間摂取し、認知機能の中核症状と周辺症状への効果をみた。周辺症状の悪化した患者には、3か月間、抑肝散や人参養栄湯の漢方薬の追加投与を行った。効果判定にはMMS、ADASJ、NPIを用いた。

結果：ADの中核症状の中でも最も効果判定に鋭敏な遅延再生において有効性が確認された。周辺症状に関しては、興奮性の増加がみられた症例もあった。興奮のあった患者には漢方薬をさらに3か月間追加服用してもらったところ、興奮が収まった。

結論：ミエリン活性サプリメント M ガード®には、ADにおいて中核機能の改善をもたらす効果があることが示唆された。一方、興奮等の症状は漢方薬に含まれる生薬等を併用することで内服を継続できることも示された。我々はかつて漢方薬の抑肝散や人参養栄湯の服薬によりAD患者の認知機能低下を抑制し興奮をある程度抑制することを報告した（4）。興奮等はオリゴ・ミエリンの過形成による可能性もあり（5）、この過形成に抑制力を有する生薬成分が何らかな調整作用を有していることが考えられた。

参考文献

- 1) 工藤千秋ら：アルツハイマー病における漢方薬人参養栄湯の作用機序. 新薬と臨床. 2015.64(10)1072-1083.
- 2) 工藤千秋 著：医師たちが選んだ認知症への切り札～驚きの改善報告と「ミエリン仮説」の真実～現代書林. 2020
- 3) 富永牧子ら.：認知機能低下を認める成人ダウン症候群患者へのミエリン活性サプリメント M ガード®の投与経験. 日本早期認知症学会誌 2021 Vol.14 (1) p.60-65.
- 4) Ch.Kudoh et al.:Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. doi:10.1111/Psychogeriatrics.12125 (2015).
- 5) Bonduelle T et al.:Frequent SLC35A2 brain mosaicism in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia in epilepsy(MOGHE). Acta Neuropathol commun (2021)9:3 doi.org/10.1186/s40478-020-01085-3

平戸ツルレイシを原料とするサプリメント「マックビー」への期待

田平 武^{1、2)}、長島孝樹³⁾

1) 順天堂大学大学院医学研究科 認知症診断、予防、治療学講座、2) くどうちあき脳神経外科クリニック、3) (株) マックビー

平戸ツルレイシ (*Momordica charantia*) はゴーヤの原種に近い植物で、長崎県平戸市の農家によって無農薬栽培されている。その葉を乾燥し粉末にしたものからエタノール抽出し、乾燥・粉末にしたものがサプリメントとなっている (製品名: マックビー®)。最近ではナノ粒子化した製品が販売されている (マックビーナノソフトカプセル)。その抗酸化能は群を抜いて強いことが明らかになっている。*M. charantia* は海外で多くの研究が行われており、抗炎症作用、抗菌作用、高血糖改善作用、降圧作用、抗ガン作用などが報告されている。最近ではアルツハイマー病やパーキンソン病に対する効果を期待する報告が出始めている。

織田 乾らは特別養護老人ホームの入所者を対象にご家族の承認のもとオープン試験を行い、要介護度の改善、長谷川式認知症スケールの改善を見たことが第9回認知症予防学会で報告された¹⁾。また杉本八郎氏らによりスコポラミン誘発記憶機能障害マウスにおける記憶改善効果が見られること、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性が見られることが同学会で報告された²⁾。現在 MCI およびアルツハイマー病患者を対象に、プラセボ対照二重盲検試験が久留米大学で進行中である。

ここではツルレイシの内外での研究をレビューし、その結果をかいつまんで紹介する。

参考文献

- 1) 長島孝樹、竹島信江、織田乾、正田与志子、藤妥: ツルレイシ抽出物によるヒトにおける認知機能と周辺症状の改善作用に関する研究. 第9回認知症予防学会 2019.10.18-20, 名古屋。
- 2) 奥田充顕、杉本八郎、長島孝樹: ツルレイシ抽出物の認知機能改善作用とその作用機序に関する *in vivo* 評価試験. 同上。