

第 14 回

認知症の早期発見、予防・治療研究会

抄録集

2022 年 9 月 25 日（日） 13:00～17:00

オンライン開催

第14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4年9月25日(日)

研究会 : 13:00-17:00

場 所 : オンライン開催

参加費 : 2,000 円

第14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

指定講演(1)

13:05 -13:20

(座長:工藤千秋)

Aβ*56 をめぐる問題

順天堂大学大学院医学研究科 認知症診断・予防・治療学 客員教授 田平武・・・

3

特別講演(1)

13:20 -14:10

(座長:布村明彦)

Aβオリゴマー標的治療開発

大分大学医学部神経内科学講座 松原悦朗・・・ 4

指定講演(2)

14:10-14:30

(座長:金谷潔史)

Aβオリゴマーの毒性メカニズムと新しい治療標的

メモリークリニックお茶の水、国立精神・神経医療研究センター神経研究所

東京医科歯科大学脳神経病態学、(株)ユピアーク 荒木亘・・・ 5

指定講演(3)

14:30-15:00

(座長:吉井文均)

神経由来エクソソームによるアルツハイマー病バイオマーカーの開発

大阪大学大学院医学系研究科精神健康医学 工藤喬・・・ 6

15:00-15:05 ----- 小休止 -----

特別講演 (2)

15:05-15:55

(座長：朝田隆)

認知症の体液バイオマーカーの現状と展望

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構

・量子医科学研究所・脳機能イメージング研究部 徳田隆彦・・・ 7

一般演題

15:55-16:10

(座長：長田乾)

MCI とアルツハイマー病における凝固線溶系の異常と、その病態進行への関与について

劉珊¹，井上真¹，目野浩二¹，是永辰巳¹，鈴木秀昭¹，松川則之²，

赤津裕康²，朝田隆³，新井哲明⁴，内田和彦⁵・・・ 8

1) MCBI 研究開発部, 2)名古屋市立大学医学部, 3)医療法人創知会 メモリークリニック,

4)筑波大学 医学医療系, 5)MCBI 医科学研究所 (IBR)

16:10-16:25

(座長：長田乾)

アミロイド β オリゴマーを発現する新規アルツハイマー病モデルマウスによる

桑の実抽出物の認知機能障害に対する効果の検討

国立研究開発法人産業技術総合研究所 落石知世・・・ 9

16:25-16:40

(座長：福島正子)

グリーンナッツオイル投与がストレス負荷した SAMP8 マウスの記憶機能に及ぼす影響

竹山恵美子¹⁾・新海 シズ²⁾・福島 正子³⁾・・・ 10

1) 昭和女子大学食健康科学部管理栄養学科 非常勤講師・女性健康科学研究所客員研究員

2) 飯田女子短期大学 家政学科 教授

3) 昭和女子大学名誉教授・大学院女性健康科学研究所客員研究員

16:40-16:55 討論

16:55-17:00 閉会挨拶

世話人 金谷潔史

Aβ*56をめぐる問題

田平 武

順天堂大学大学院医学研究科 認知症診断・予防・治療学 客員教授

Lesnéらは56 KDaのAβオリゴマーを同定し、Aβ*56と命名した。それを抽出し正常マウス脳に注射することで記憶障害を生じたと報告し(1),アルツハイマー病(AD)のアミロイド仮説の有力な根拠の一つとされた。しかしこの論文に捏造の可能性を示す証拠が示された(2)。

事の発端はCassava Sciences社がADに対し行っているSimufilamの治験に疑義が唱えられ訴訟問題となったことにある。代理人の弁護士は米国FDAがAducanumabを承認したことに批判的であったVanderbilt大学のMatthew Schragに調査を依頼した。SchragはSimufilamの元論文に捏造の可能性があることを画像解析から見出した。同じ手法で彼はLesnéの論文にも捏造の跡があるとしてScience社に調査を依頼した。その結果Schragの主張を認める記事が掲載されたのである(2)。SchragはLesnéの論文をもとに構築されたアミロイドを標的とするADの治験をサポートするNIHの研究費は返還されるべきだと主張しているという。

Aβオリゴマーには2マーから12マー程度の小分子から巨大なプロトフィブリルまで様々なものがあり、Aβ*56(12マー)はAβオリゴマーの一分子種であり、アミロイド仮説を脅かすものではない。またAβオリゴマーの直接毒性がADの原因であるかどうかについてはまだ十分な証拠が得られておらず、アミロイドが次のステップ(タウ病変や炎症など)を引き起こすことでADを発症すると考えるアミロイドカスケード仮説を否定するものではない。これはコレステロールと脳梗塞の関係と同じである。カスケードの初期段階にあるアミロイドを標的とするADの予防・治療薬開発は今後も推進されるべきであると私は考える。

文献

1. Lesné S et al. A specific amyloid-β protein assembly in the brain impairs memory. Nature 2006, 440:352-357.
2. Piller C. Blots on a field? Science 2022 Jul 22;377(6604):358-363.

プロフィール 1970年九州大学医学部卒、神経内科学専攻、1974年米国NIH留学、1977年九州大学神経内科助手、1982年同講師、1983年現国立精神神経医療研究センター研究所部長、2001年国立療養所中部病院長寿医療研究センター長、2004年現国立長寿医療研究センター研究所長、2009年より現職

主たる研究：組換えウイルスペクターを用いたアルツハイマーワクチンの開発 (Alzheimer Award 2005； 著書：アルツハイマーワクチン、中央法規出版、2007年； アルツハイマー病に克つ、朝日新書、2009年； NHKワールド Medical Frontiers, Prevention of Alzheimer's Disease, 2020年12月8日放送、YouTube <https://www.youtube.com/watch?v=wdMxy3Ax7Fo>、NHK BS1スペシャル認知症への挑戦：研究から見た4つの希望、2021年11月18日放送)

A β オリゴマー標的治療薬開発

松原 悦朗

大分大学医学部神経内科学講座

演者は、アルツハイマー病(AD)は老人斑を形成する一次性アミロイドーシス過程が本来防御的から攻撃的へと暴走し、神経原性変化蓄積の二次性タウオパチーを起動する発症病態を本質とし、“A β 蓄積のない AD はない”との疾患概念の普遍性・整合性に揺るぎはないと考えている。これまで、AD 疾患修飾薬開発は Aducanumab がようやく FDA から条件付き承認を受けたものの、その保険診療適応は見送られており、わが国でも予想通り継続審議に留め置かれているのは周知の事実である。

本講演では何故、これまでの疾患修飾薬効果が不十分で、どう対峙すれば良いのか？根治的疾患修飾薬開発における問題点は何かを整理し、停滞しまだまだ社会実装に至らぬ現状を打破し、AD 治験のブレイクスルーを探究しつつ、脳内病態がまだ可逆性の段階で、その発症起動・進展の鍵を握る A β オリゴマー分子のみを標的とした特異的な抗体を基盤とした演者等の疾患修飾薬開発戦略を中心に概説したい。

A β オリゴマーの毒性メカニズムと新しい治療標的

荒木 亘

メモリークリニックお茶の水、国立精神・神経医療研究センター神経研究所、

東京医科歯科大学脳神経病態学、(株)ユピアーク

[抄録] アルツハイマー病 (AD) においては、アミロイド β (A β) の脳内蓄積が先行し、次いで異常タウが段階的に広がっていくことが明らかとなっている。最近の研究から、A β オリゴマーという可溶性集合体が神経・シナプス毒性を持ち、A β とタウの繋がりに深く関与していると考えられており、このオリゴマーを標的とした新しい治療法が開発されつつある。A β オリゴマーの毒性メカニズムに関しては、多数の研究がなされてきている。毒性の起点はおそらく神経細胞表面の NMDA 受容体などの受容体であり、その結合から複合的な細胞内異常が誘起され、また、神経可塑性にも異常が生じる。ミトコンドリア障害および酸化ストレスは毒性の基盤的要因と考えられる。さらに、A β オリゴマーはミクログリアなどの炎症反応にも関与している。

A β オリゴマーの神経毒性低減効果を持つ小分子の報告をまとめてみると、それらに共通する特徴として、抗酸化作用があげられる (文献1)。特に、生体内抗酸化システムである Nrf2 経路の活性化作用の重要性が示唆される。また、NF κ B の抑制、PPAR γ 、SIRT3 の活性化、PI3K、JNK などのシグナル制御も重要である。Nrf2 は新たな治療標的としても注目される。上記の小分子は、AD を背景とする軽度認知障害 (MCI due to AD) から AD への進展を防ぐために有用な医薬品またはサプリメントの候補となりうるものであり、今後の臨床研究への展開が期待される。

[プロフィール]

医師・医学博士 (京都大学卒業、同大学院修了)、専門分野：神経内科学・認知症、主な職歴：国立精神・神経医療研究センター 室長 (1998～2019 年)、医療法人社団創知会 医師 (2019 年～)

[文献]

- 1 Araki W, Kametani F: [Protection against amyloid- \$\beta\$ oligomer neurotoxicity by small molecules with antioxidative properties: Potential for the prevention of Alzheimer's disease dementia](#). Antioxidants (Basel) 11, 132, 2022
- 2 Taniguchi K, et al.: Tyrosol reduces amyloid- β oligomer neurotoxicity and alleviates synaptic, oxidative, and cognitive disturbances in Alzheimer's disease model mice. J Alzheimer's Dis 70, 937-952, 2019
- 3 Taniguchi K, et al.: Amyloid- β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons: Relevance to the synapse pathology of Alzheimer's disease. Neurosci Res 180, 90-98, 2022

神経由来エクソソームによるアルツハイマー病バイオマーカーの開発

工藤 喬

大阪大学大学院医学系研究科精神健康医学

エクソソームは様々な細胞から分泌される直径 50-150 nm の顆粒状の脂質二重膜で構成された小胞で、蛋白分解酵素や核酸の分解酵素から内容物は保存され、末梢まで到達する。従って、神経由来エクソソーム (Neuron-derived exosome: NDE) は中枢神経細胞内の蛋白、RNA、あるいは DNA を含むと考えられる。このエクソソームの特性に基づいて、がん医療の領域では Liquid Biopsy として、がん細胞から血漿に分泌されたエクソソームの内容物を各種がんのマーカーとして確立しつつある。我々はこれを中枢神経に応用し、「Brain Liquid Biopsy」の確立を目指している。

実際に血漿中に NDE は存在するのであろうか？我々は、血漿を用いた proteinase K による protection assay を行った。その結果、エクソソームに含有される神経蛋白であるタウがデジタル ELISA によって検出され、確かに NDE が血漿中に存在することを確認した。

エクソソームの脂質二重膜は親細胞の細胞膜を反映している。すなわち、NDE には神経細胞膜特異的分子が存在するので、この分子をターゲットに免疫沈降法を用いると、血漿から NDE を分離できるという原理を採用している。神経細胞膜特異分子をターゲットとして NDE を分離する発想としては、Kapogiannis らのグループが L1CAM をターゲットにした方法で NDE を分離し、AD をはじめとする認知症の血漿バイオマーカーになることをここ数年報告している。しかし、2021 年に L1CAM は NDE には関連しないとの否定的論文が出されている (Nat Methods. 2021 Jun;18(6):631-634.)。従って、新たな神経細胞膜特異分子ターゲットが必要である。

我々は、iPS から分化させた神経細胞の培地 (培地中のエクソソームは全て NDE) のエクソソームの膜分子を解析し、APLP1 という神経細胞膜特異的分子を同定した。この APLP1 をターゲットとして iPS の培地さらには血漿で免疫沈降法を施行したところ、CD63 や Flotillin-1 といったエクソソームマーカーが共存していることが証明され、NDE 分離法が確立された (PCT 出願済み)。

さらに、得られた NDE 内の蛋白をデジタル ELISA で計測したところ Protein X が CSF のトータールタウ、リン酸化タウと相関し、 $A\beta 42/A\beta 40$ と逆相関することが示され、新たな AD の血液バイオマーカーになりうる可能性が示唆されている。

認知症の体液バイオマーカーの現状と展望

徳田隆彦

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所・脳機能イメージング研究部

<本文>

アルツハイマー病(AD)をはじめとする認知症疾患および神経変性疾患の診断には、その脳病理の進展段階を反映するバイオマーカー(BM)、とくに非侵襲的・効率的で広く利用可能な血液BMの開発が求められている。ADの脳病態をBMによって診断・分類するために2018年に提唱されたATN-BMシステム[1]では、体液BMは全て髄液BMであったが、近年、血液中のATN-BMを定量してその有用性を示した報告が続々と行われている。我々は、国内ではいち早く超高感度digital ELISAシステムであるSimoaを導入し、2017年9月には、ADの疾患特異的な脳病理であるタウ蛋白蓄積を反映するリン酸化タウ(p-tau: ATN-BMの”T” BM)をヒトの血漿中で測定できる定量系を世界で最初に報告した[2]。その後、Simoaや質量分析法などで定量した血液中のアミロイド β 蛋白(A β)42/40比が脳内のアミロイド沈着を反映すること(ATN-BMの”A”)[3]、およびSimoaあるいは電気化学発光ELISA法などで測定した血中の複数のp-tau分子種(ATN-BMの”T”)[4]がAD脳のタウ病理診断に有用であることが、続々と報告されている。また、ATN-BMの”N”についても、近年、多くの報告で血液中ニューロフィラメント軽鎖(neurofilament light chain:NfL)の有用性が報告されている[5]。

以上のように、ADの脳病理を反映するATN-BMを多項目血液BMとして、抗AD薬の臨床試験や実際の認知症患者に対する実臨床の場面で、測定して患者の脳病理を推定することが現実化しつつある。さらに、実際の高齢認知症患者においては合併病理の頻度が高いことを考えると、ATNシステムを超えたより多項目のBMから構成される多項目BMシステムの構築へと世界は急速に動いている。今後の認知症診療・研究でも、ATN-BMに加えてその他の α -シヌクレインやTDP-43などを包含した多項目血液BMの開発と大規模コホートサンプルによる検証は極めて重要である。今回の発表では、認知症疾患に対する血液BMの現状と今後の展望を概説して、我々QSTが行っているSimoaによる多項目BMシステム(ProVEN)などについても紹介したい。

<文献>

1. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, et al. Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(4): 535-562.
2. Tatebe H, Kasai T, Ohmichi T, Kishi Y, et al. Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and down syndrome. *Mol Neurodegener*. 2017; 12(1): 63.
3. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*. 2018; 554(7691): 249-254.
4. Barthélemy NR, Li Y, Joseph-Mathurin N, Gordon BA, et al. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2020; 26(3): 398-407.
5. Preische O, Schultz SA, Apel A, Kuhle J, et al. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2019; 25(2): 277-283.

MCI とアルツハイマー病における凝固線溶系の異常と

その病態進行への関与について

劉珊¹, 井上真¹, 目野浩二¹, 是永辰巳¹, 鈴木秀昭¹, 松川則之², 赤津裕康², 朝田隆³, 新井哲明⁴, 内田和彦⁵

1) MCBI 研究開発部, 2)名古屋市立大学医学部, 3)医療法人創知会 メモリークリニック,
4)筑波大学 医学医療系, 5)MCBI 医科学研究所 (IBR)

【背景】

最近の研究により、アルツハイマー病 (AD) の病態には、血管の老化、血液脳関門 (BBB) 透過性更新とそれに伴う神経炎症に誘導が示唆されている。われわれは、これまで血液バイオマーカーの探索として血中の循環ペプチドの網羅的解析を行い、軽度認知症障害 (MCI) および AD における切断ペプチドの変化からその上流のプロテアーゼの変化を推定することを試みてきた。今回、血中ペプチド断片から凝固系タンパク質の活性が認知機能健常 (NDC) と比較して MCI, AD で変化していることを明らかにしたので報告する。

【方法】

AD および MCI のバイオマーカー候補ペプチドを 2D- μ LC-MALDI-TOF/MS を用いて探索した。多施設共同臨床研究において血清 500 サンプル (NDC 140, MCI 136, AD 130) および血漿 144 サンプル (NDC 45, MCI 51, AD 48) を用いて LC-MS/MS (SRM/MRM) (LCMS-8060, 島津製作所) で解析した。血漿第 Xa 因子および Thrombin 活性は、血漿 267 検体 (NDC 87, MCI 89, AD 91) を用い、7-アミノ-4-メチルクマリン結合合成ペプチドをプロテアーゼ基質として測定した。同じ試料で血漿 A β 40 と 42 を測定した。

【結果】

包括的なペプチドーム解析により、MCI および AD と NDC を識別するプロトロンビンおよび補体タンパク質に関連するバイオマーカーペプチドを見出した。これらのバイオマーカー候補の臨床有効性を独立した血漿サンプルを用いて確認したところ、MCI vs. NDC においてプロトロンビン由来のペプチドの臨床有効性は ROC AUC 0.74 であった。第 Xa 因子活性は、MCI ($P=0.0099$) および AD ($P=0.000033$) で NDC と比較して有意に低下し、一方プロトロンビン活性はグループ間で有意差を認めなかった。【結論】 MS を用いたペプチドミクスにより切断産物を探索した結果、MCI および AD の新規ペプチドバイオマーカーを見出し、AD 病態において凝固線溶の調節異常が関与することが示唆された。

アミロイド β オリゴマーを発現する新規アルツハイマー病モデルマウスによる桑の実

抽出物の認知機能障害に対する効果の検討

落石知世

国立研究開発法人産業技術総合研究所

アルツハイマー病(AD)において、最近、神経細胞内のアミロイド・タンパク質(A $\cdot$)のオリゴマーが細胞外の凝集体よりも強い毒性を有し、シナプス伝達や認知機能に重要な役割を持つ可能性が示唆されている。A β と GFP の融合タンパク質は *in vivo* および *in vitro* 両方で 2 ～ 4 量体のオリゴマーを形成することから、オリゴマーが細胞内に蓄積し、かつその動態を可視化できるヒト A $\cdot$ ₁₋₄₂-GFP 融合タンパク質を発現させたトランスジェニックマウス (A $\cdot$ -GFP マウス) を開発した。このモデルマウスは脳・海馬を中心に融合タンパク質を発現し、高齢個体で老人斑の形成や神経原線維変化、脳萎縮は認められないが、生後 2 ～ 3 ヶ月齢で長期増強 (LTP) の減衰、スパインの形態変化、GluN2B 受容体のシナプス部での減少および、新奇物体認識テストと受動的回避テストにおいて記憶障害を確認した(Ref.1, 2, 3)。また、アントシアニンを豊富に含むタイ産の桑の実の抽出物をこのマウスに 40 日間経口投与した結果、認知機能が改善することを明らかにした(Ref.3)。これらの結果から、A β -GFP マウスは重篤な AD の症状が出る前の、AD 発症初期のモデルと考えられ、シナプスにおける微細な変化を捉えるための有効なツールであり、また、様々な天然物由来成分や化合物の軽度認知障害に対する効果や、AD 発症予防に資する物質の探索に有用である。

Reference

1. Ochiishi et al., Development of new fusion proteins for visualizing amyloid- β protein in vivo Sci. Rep. (2016)
2. 特許第 6407507 号 落石知世、戸井基道、海老原達彦「神経変性疾患関連タンパク質を神経細胞内で可視化したモデル動物」(2018)
3. Ochiishi et al, New Alzheimer's disease model mouse specialized for analyzing the function and toxicity of intraneuronal amyloid- β oligomers, Sci Rep. (2019).
4. Ochiishi et al., Mulberry fruit extract alleviates the intracellular amyloid- β oligomer-induced cognitive disturbance and oxidative stress in Alzheimer's disease model mice, Genes Cells, (2021).

<プロフィール>

1994 年 筑波大学大学院博士課程医学研究科修了(医学博士)、同年、通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所(現、国立研究開発法人産業技術総合研究所)入所。1999 年 同研究所主任研究員、現在に至る。1999 年～2003 年 ハーバード大学 Brigham and Women's hospital 留学(米国)(Kosik's Lab), 2008 年～2010 年 ヨーテボリ大学留学(スウェーデン)(Blomgren's Lab)。

グリーンナッツオイル投与がストレス負荷した SAMP8 マウスの 記憶機能に及ぼす影響

竹山恵美子¹⁾・新海 シズ²⁾・福島 正子³⁾

- 1) 昭和女子大学食健康科学部管理栄養学科 非常勤講師・女性健康科学研究所客員研究員
- 2) 飯田女子短期大学 家政学科 教授
- 3) 昭和女子大学名誉教授・大学院女性健康科学研究所客員研究員

2025 年には我が国の高齢者の 5 人に 1 人が認知症になると予測される中、その予防について種々の研究がなされている。筆者らはこれまで、 α -リノレン酸および抗酸化物質である γ -トコフェロールを豊富に含むグリーンナッツオイル(GNO)*の摂取が人体において高い抗酸化力を示したこと、また認知症モデルマウスに GNO を投与したところ、脳内の DHA を増加させたことを報告した。

現代はストレスの多い社会であり、強いストレスは認知症発症の原因のひとつと考えられている。ストレスや痛みに反応する重要な体内調節因子（内在性カンナビノイド）として 2-アラキドノイルグリセロール（2-AG）が知られている。2-AG は、不安、抑うつ行動、記憶機能低下などのストレス反応を抑制する上で重要な役割を果たすと考えられている。そこで GNO を投与したマウス（SAMP8）とコーンオイル（CO）を投与したマウスに 3 日間の水浸ストレスを施し、脳内の 2-AG 発現量を測定した。その結果 GNO を投与したマウスでは、ストレス負荷 18 日後でも脳内 2-AG 発現量は CO を投与したマウスに比較して高い値を維持した。

* GNO：NPO 法人アルコイリス製

《演者プロフィール》

昭和女子大学大学院生活機構研究科生活科学研究専攻・食健康科学部 元教授，女性健康科学研究所員，専門：食品科学

*Stress upregulates 2-arachidonoylglycerol levels in the hypothalamus, midbrain, and hindbrain, and it is sustained by green nut oil supplementation in SAMP8 mice revealed by DESI-MSI, Ariful Islam, Emiko Takeyama, Md. Mahamodun Nabi, Qing Zhai, Masako Fukushima, Nakamichi Watanabe, Md. Al Mamun, Kenji Kikushima, Tomoaki Kahyo and Mitsutoshi Setou, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, <https://doi.org/10.bbrc.2022.04.004>.

*Dietary Intake of Green Nut Oil or DHA Ameliorates DHA Distribution in the Brain of a Mouse Model of Dementia Accompanied by Memory Recovery, Emiko Takeyama, Ariful Islam, Nakamichi Watanabe, Hiroe Tsubak, Masako Fukushima, Md. Al Mamun, Shumpei Sato, Tomohito Sato, Fumihiro Eto, Ikuko Yao, Takashi K. Ito, Makoto Horikawa and Mitsutoshi Setou, *Nutrients* 2019, 11, 2371; doi:10.3390/nu11102371.

*Green Nut Oil or DHA Supplementation Restored Decreased Distribution Levels of DHA Containing Phosphatidylcholines in the Brain of a Mouse Model of Dementia, Ariful Islam, Emiko Takeyama, et al., *Metabolites* 2020, 10, 153; doi:10.3390/metabo10040153.

*Physicochemical Properties of *Plukenetia volubilis* L. Seeds and Oxidative Stability of Cold-pressed Oil (Green Nut Oil), Emiko Takeyama and Masako Fukushima, *Food Science and Technology Research* 19(5), 875-882 (2013).

*グリーンナッツオイル摂取による酸化ストレスバイオマーカーの低下作用, 福島正子, 竹山恵美子, 志賀清悟, 竹内征夫, 小林哲幸, 日本脂質栄養学会誌 **19**(1), 111-119 (2010).

*認知症予防としての食事改善, 福島正子, 竹山恵美子, 新海シズ, 脳神経内科, **94**(6), 825-831 (2021).