

第 16 回

認知症の早期発見、予防・治療研究会

dscm-ken.jp

抄録集

2023 年 9 月 24 日 (日) 13:00~17:00

TKP 品川カンファレンスセンター-ANNEX

(港区高輪 3-13-1, TAKANAWA COURT 3F)

参加費： 2,000 円 懇親会費；(参加希望者別途) 5,000 円



プログラム

13:00-13:05 開会あいさつ

代表世話人 田平 武

13:05-13:25

座長 金谷潔史

一般演題

認知症予防のための血液検査の有用性について

劉 珊, 西村吉典, 田山賢司, 田中玲子, 加藤宏暉, 鈴木秀昭, 品川敏恵, 内田和彦○
株式会社 MCBI

13:25-13:45

座長 長田 乾

一般演題

認知機能低下の長期要因と短期的要因における CogEvo の役割

河越眞介

株式会社トータルブレインケア

13:45-14:05

座長 内田和彦

一般演題

アルツハイマー病に対する長寿タンパククロトーと HCA の競合作用

長谷川 亨

佐賀女子短大名誉教授

14:05-14:55

座長 朝田 隆

特別講演

神経病理 PET (アミロイド・タウ) は認知症の理解と治療・予防をどう変えるか?

石井賢二

東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像/AI 診断システムチーム

14:55-15:05 休憩

15:05-15:40

座長 荒木 亘

指定講演

分子状水素による神経疾患制御

大澤郁朗

東京都健康長寿医療センター研究所 生体調節機能

15:40-16:15

座長 田平 武

指定講演

メラトニンの脳内代謝産物 AMK が持つ記憶力低下改善作用

服部淳彦 先生

立教大学のスポーツウエルネス学部の特任教授

16:15-16:35

座長 工藤千秋

一般演題

動脈硬化改善効果を有する乾燥ミミズ粉末食品の認知症に対する期待

伴野 雄次

株式会社カイン

16:35-16:55

座長 布村明彦

一般演題

ウリジル酸 Na (5'-UMP, 2Na) の中高齢者の認知機能に対する有用性

中川原康介、○石毛和也

ヤマサ醤油株式会社 医薬・化成品事業部

16:55-17:00 閉会挨拶

世話人 金谷潔史

17:10- 懇親会

認知症予防のための血液検査の有用性について

劉 珊, 西村吉典, 田山賢司, 田中玲子, 加藤宏暉, 鈴木秀昭, 品川敏恵, ○内田和彦

株式会社 MCBI

【要旨】

中年期以降の認知症予防が求められている。本研究では、1,736名を対象に、健康診断ならびにレセプトから得られる診療データ、我々が開発した血液検査 MCI スクリーニング検査の結果、ならびに生活習慣についての調査票を用いて、認知症・MCI のリスク因子と防御因子と血液検査結果の関連について解析した。健診データ、レセプト診断履歴及び生活習慣などに関するアンケートと血液検査の結果の関連について解析したところ、認知症と糖尿病の既往歴のある方は、既往歴のない方と比較し、MCI スクリーニング検査で示されるリスク値が有意に高いことがわかった。MCI スクリーニング検査の CD (陽性) 判定を「MCI リスク」として、レセプトからの既往歴・健診データ、生活習慣の調査票データを用いて、この MCI リスク値を上げる要因、下げる要因について分析した。その結果、MCI リスク値は低 HDL コレステロール、高 HbA1c、右高音域聴力低下と関連していることが見出された。また、散歩や強い身体運動を定期的に行うことや、甘い飲料を避けて 100%果汁・野菜ジュースなどを飲み、刺身・みそ汁を食べる食習慣は MCI リスク値を下げることを示された。多くの疫学研究で、中年期から生活習慣病の治療にしっかり取り組み、負荷のある運動をすることが認知症予防につながるということが分かっている。本研究により、認知症予防の具体的な取り組み方法の提示とその効果の評価に MCI スクリーニング検査が役立つ可能性が示唆された。

Uchida, K., *et al.*, Amyloid- β Sequester Proteins as Blood-Based Biomarkers of Cognitive Decline. *Alzheimers Dement (Amst)* 2015, **1**, 270–280.

Liu, S., *et al.*, Serum Levels of Proteins Involved in Amyloid- β Clearance Are Related to Cognitive Decline and Neuroimaging Changes in Mild Cognitive Impairment. *Alzheimers Dement (Amst)* 2019, **11**, 85–97.

Uchida, K. Waste Clearance in the Brain and Neuroinflammation: A Novel Perspective on Biomarker and Drug Target Discovery in Alzheimer's Disease. *Cells* 2022, **11**, doi:10.3390/cells11050919.

Inoue, M., *et al.*, Identification of Plasma Proteins as Biomarkers for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**, doi:10.3390/ijms241713064.

認知機能低下の長期要因と短期的要因における CogEvo の役割

河越眞介

株式会社トータルブレインケア

高齢化ともなう認知症患者の増大は社会問題となっており、MCI もしくはそれ以前の未病段階での認知機能低下の早期発見と予防や適切な対処を行うために、日常に近い場所で短時間に低コストでより多くの高齢者の認知機能を把握する簡便なスクリーニング方法が必要とされてきた。このような中で、脳体力トレーナーCogEvo（以下、CogEvo）は、高齢期に低下しやすい「見当識」「注意力」「記憶力」「計画力」「空間認識力」の5つの認知機能に分類し、経時変化を可視化できる「動的」な認知機能ツールとして開発した。

CogEvo のスクリーニングツールとしての妥当性については、これまで複数の臨床研究において、MMSE との相関があること¹⁾²⁾³⁾、年齢、性別、教育年数には影響を受けにくいこと²⁾、アルツハイマー病、軽度認知障害、および認知的に正常な高齢者グループを有意に区別できる²⁾ことが報告されている。これらの研究結果から、CogEvo はプレクリニカル期からの早期の段階で、認知機能の軽微な変化を捉えることができる¹⁾²⁾³⁾、簡単で便利な ICT ツールとして評価されている。

一方で、認知機能低下は、加齢やアミロイドβの凝集など長期的な要因によって起きることはよく知られているが、不安や過ストレス、不眠などの短期的要因において低下することがわかっている。これらのことは、就業上において様々な問題につながっており、健康経営の視点から重要な課題となっている。そこで、就業時に CogEvo を用いたコンディションチェックにより、状況把握と必要な対策を行うことで、社員自身の仕事能力（パフォーマンス）の維持・向上と職場環境の維持・改善、ひいては企業の生産性の維持・向上を目的とした取り組み（実証実験）がスタートする。

これらの取り組みにより、高齢期ではなく、就業期から短期的要因をターゲットとしたコンディションチェックが当たり前になることで、日々の仕事や生活のパフォーマンスを維持するだけでなく、長期的な疾病予防にもつながっていくと考えている。さらに、長期的な生活習慣が生活習慣病や認知症の発症リスクを高める一因⁴⁾⁵⁾であることから、人々が生活し就労する健全な状態から、認知機能をチェックする習慣が定着することで、健康寿命の延伸にも寄与できることを期待している。

本会では、長期的要因である認知症の評価スケールとしての研究レビューと短期的要因に向けた取り組みについて報告する。

<プロフィール>

(一社)神戸健康大学 専務理事、(株)トータルブレインケア 代表取締役社長、青森大学薬学部研究生、脳体力振興協会 代表

参考文献

1. Ichii S, Shoji M, et al., *Geriatrics & Gerontology International*,20(3),248:255,2020.
2. Takechi H, Yoshino H,*Geriatrics & Gerontology International*,21(2): 192-196,2020
3. Paku H, Maeda K., et al .,*Dementia Japan* 36 : 322-335, 2022
4. Toshiharu S, Tomoko Wakabayashi and Takeshi Iwatsubo : 日内会誌 108 : 701~707, 2019
5. HaruoHanyu : 日老医誌 50 : 727—733,2013

アルツハイマー病に対する長寿タンパククロトーと HCA の競合作用

長谷川 亨

佐賀女子短大名誉教授

初めに

エーザイのアミロイド治療薬も日本で発売許可になり、アミロイド治療も現実に患者の治療に使われようになりました。しかし現実には患者の認知機能の低下をより効果的に治療する方法は未解決のままです。最近 Nature Aging に高齢アカゲザルの認知機能低下を KLOTHO たんぱくの単回投与により、効率よく改善した実験が発表され、非常に注目されています。この KLOTHO たんぱくは、寿命延長作用を有し多彩な作用を發揮しています。

今回 KLOTHO たんぱくは、認知機能を障害させている HCA と競合する事によって認知機能の改善を示している事を理解しました。また HCA が私達の血液に存在し、実際認知機能の低下を引き起こしている事より、この血中 HCA を低下させ、認知機能の改善ができるかを、特異的な 3 例の実例を紹介します。

患者病状

●症例 1

【対象者】 男性、現在 67 歳

【病名】 意味性認知症（若年性認知症） 発症時年齢 55 歳

【状況および症状】

- ・ アリセプト、フェルガードが処方されていた。
- ・ 会話は全く理解できず、発語はほとんどなし。
- ・ CT では側頭葉の萎縮を認めるが、前頭葉の萎縮を観察できない。

【サプリメント服用後の変化】

(服用期間) 3 カ月

(変化内容)

- ・ 会話に参加し始めている
- ・ 同意等を示し始めている
- ・ 発語が少し回復している
- ・ 笑顔になってきている
- ・ 脳の CT における萎縮の進捗が見られない

●症例 2

【対象者】 男性、現在 73 歳

【病名】 アルツハイマー型認知症 発症時年齢 71 歳

【状況および症状】

- ・ 物忘れがひどい。
- ・ 脳 MRI により海馬に萎縮を認める。
- ・ 血流シンチでも脳血流の低下が観察された

【サプリメント服用後の変化】

(服用期間) 6 カ月

(変化内容)

- ・ 現在記憶障害のみで、認知機能は正常
- ・ 脳 MRI により海馬に萎縮の進行が停止されていることを確認
- ・ 血流シンチでも脳血流の低下が確認されない。

●症例 3

【対象者】 男性、現在 83 歳

【病名】 物忘れ

【状況および症状】

- ・ 81 歳ころから物忘れがひどくなり、何度も同じ質問をくりかえす。

(服用期間) 3 カ月

(変化内容)

- ・ 聞き返し、物忘れの消失
- ・ 短期の性格がなくなり、笑顔が増えた。

KLOTHO 及び HCA の競合作用について

1. KLOTHO は glutamate 細胞毒性を抑制、HCA は glutamate の強烈なアゴニスト
2. KLOTHO は長寿作用
3. HCA は寿命短縮
4. KLOTHO は認知機能改善作用
5. HCA は認知障害作用
6. KLOTHO はある種の痛み抑制
7. HCA は痛み発現

神経病理 PET（アミロイド・タウ）は認知症の理解と治療・予防をどう 変えるか？

石井賢二

東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像/AI 診断システムチーム

プロフィール：1985 年京都大学医学部卒，1990 年東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設研究員，1997-1999 年 米国 NIH・NINDS 客員科学者，2004 年東京都老人総合研究所附属診療所長・研究副部長 2009 年東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム研究部長 2021 年-現在 認知症未来創造センター副センター長

アルツハイマー型認知症は従来臨床的に診断し対症的に治療する疾患であったが、バイオマーカーにより診断し、病態を直接修飾する治療法により進行の抑制あるいは予防を図る疾患へと大きな転換が訪れようとしている。診断においては、アミロイド (A: amyloid)、次いでタウ (T: tau) を可視化する PET 分子イメージング技術が開発実用化され、従来の神経変性 (N: neurodegeneration) を表す脳萎縮や血流代謝低下の画像マーカーとこれらを反映する体液バイオマーカーを加え、バイオマーカーによる ATN 診断区分法が提案された [1]。当初研究目的に提案された ATN 診断法を診療目的に適用するための改訂が現在行われようとしている [2]。

アミロイド PET とタウ PET はアルツハイマー病 (AD) に特異的な老人斑 (SP) と神経原線維変化 (NFT) の脳内分布を可視化することのできる「生きた病理診断」である。それぞれ AD の早期 (無症候期) の進展/有症候期の進展を特徴付けるマーカーであり、AD 診断の必要条件/十分条件としての実質的な意義があると考えられている。神経病理画像診断や体液バイオマーカーの開発によりもたらされた、AD 病態理解の進展、早期診断やステージング、疾患修飾薬の開発や効果判定などの現状と展望について概観する。

文献

- 1) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia* 2018;14(4):535-562
- 2) NIA-AA Revised Clinical Criteria for Alzheimer's Disease. Draft for public comment. <https://aaic.alz.org/downloads2023/NIA-AA-Revised-Clinical-Criteria-AAIC-2023.pdf>, <https://aaic.alz.org/downloads2023/NIA-AA-Revised-Clinical-Criteria-Figures-and-Tables-AAIC-2023.pdf>

分子状水素による神経疾患制御

大澤郁朗

東京都健康長寿医療センター研究所 生体調節機能

【プロフィール】1984年 東京大学工学部化学工学科卒（工学博士）、1994年 国立精神・神経センター神経研究所 博士研究員、2001年 日本医科大学老人病研究所 助手、講師、2008年 日本医科大学老人病研究所 教授、2010年 東京都健康長寿医療センター研究所 研究副部長、2021年 日本分子状水素医学生物学会理事長

演者らは、炎症性疾患の效果的軽減法として軽度の還元力を有する分子状水素（H₂）が酸化ストレスの抑制により脳梗塞などの疾患治療に応用できることを2007年に発表した。この論文の引用数は2,000を数える。くも膜下出血や虚血再灌流障害は酸化ストレスや炎症を通じて重篤な脳血管障害を引き起こすが、多様な動物モデルでH₂ガスの吸入が有効な治療法であることが示唆されてきた¹⁾。臨床研究では急性期脳梗塞治療で1日2時間3%H₂ガスの吸入を続けると梗塞サイズが縮小し神経学的転帰が改善されることが報告された。また、脳保護効果を目的に2%H₂ガス吸入療法を心肺停止後症候群に適用した多施設RCTでは有意に予後が改善された²⁾。いずれもH₂ガス吸入による副作用は認められなかった。水素水の飲用研究では、複数のパーキンソン病モデルで顕著なドパミン神経細胞死抑制効果が認められた。臨床研究でも高齢者のMCI改善効果や健常者の日常生活における抗神経疲労効果が報告されている。また、白内障手術ではH₂含有眼灌流液によるヒドロキシルラジカルの抑制が臨床において角膜障害を抑制した³⁾。H₂ガス吸入やH₂含有眼灌流液投与では病態部位に高濃度のH₂が供給されるが、水素水で供与されるH₂は消化器に到達するものの脳では検出できない。H₂には異なる作用機序があるものと考えられ、その一部についても紹介する。

【参考文献】

1. Iketani M, Ohsawa I. Molecular Hydrogen as a Neuroprotective Agent. *Curr Neuroparmacol*. 2017;15(2):324-331.
2. Tamura T, Suzuki M, Homma K, Sano M; HYBRID II Study Group. Efficacy of inhaled hydrogen on neurological outcome following brain ischaemia during post-cardiac arrest care (HYBRID II): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2023;58:101907.
3. Igarashi T, Ohsawa I, Kobayashi M, et al. Effects of Hydrogen in Prevention of Corneal Endothelial Damage During Phacoemulsification: A Prospective Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2019;207:10-17.

メラトニンの脳内代謝産物 AMK が持つ記憶力低下改善作用

服部淳彦

【現職】立教大学・スポーツウエルネス学部 特任教授、東京医科歯科大学 名誉教授

1986年 早稲田大学大学院 博士課程修了(理学博士)、1991年 テキサス大学 客員助教授、2000年 東京医科歯科大学 教授、2018年 東京医科歯科大学・教養部長、筆頭副理事(教養部)、2022年 東京医科歯科大学 副理事(目標・評価担当)

松果体ホルモンであるメラトニンとその代謝産物である N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK)、N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK)に記憶力増強効果があることを明らかにしてきた(米国特許取得: Patent No. US 10,266,482, 2019、国内特許取得: 特許第 6836044号、2021)。AMKはメラトニンよりもかなり低濃度で学習記憶増強作用があること、メラトニンから AMK への代謝を阻害すると長期記憶が形成されないこと、また記憶力が低下した老齢マウスに AMK を投与すると長期記憶形成能が回復することを報告してきた (Iwashita et al., 2021)。しかしこれらの結果はメラトニンを産生しない系統のマウスを用いた成果であり、加齢により低下する記憶能力と内因性の AMK との関連や、AMK の作用機序は明らかとなっていない。そこでメラトニンを産生する系統である C3H マウスを用い、加齢に伴い内因性の AMK がどのように変化するか、また AMK の作用メカニズムを明らかにするために実験を行った。若齢マウスの松果体においては、メラトニンが高値を示すのに対して、AFMK や AMK はほとんど検出されず、血漿中でも検出されなかった。一方、記憶の形成に重要な部位である海馬においては、AFMK と AMK はメラトニンよりも高値を示したことから、血漿に分泌されたメラトニンが海馬で AMK へ代謝されているものと考えた。また長期記憶形成能が低下した老齢マウスでは、海馬における AMK 量は顕著に減少しており(若齢の 1/20 以下)、さらに AMK への代謝に関係する酵素遺伝子の発現も有意に低下していた。RNA-seq により老齢マウスの海馬の遺伝子発現を網羅的に解析したところ、若齢マウスと比較し記憶形成に関与する遺伝子群が有意に低下していた。AMK を投与すると、海馬においてまず CaMKII のリン酸化が起こり、核内の CREB のリン酸化の後、記憶関連タンパク質が上昇することが分かった。以上の結果より、老齢マウスでは海馬における AMK の低下が記憶関連遺伝子の発現を下げ、記憶力低下を引き起こしていると考えられる。現在、高齢者を対象としたパイロットスタディも終了したので、合わせて報告する。今後、AMK が加齢に伴う記憶力低下の改善薬として利用されることが期待される。

【文献】 Iwashita H, Matsumoto Y, Maruyama Y, Watanabe K, Chiba A, Hattori A. (2021) The melatonin metabolite N1-acetyl-5-methoxykynuramine facilitates long-term object memory in young and aging mice. *J Pineal Res* 70: e12703

動脈硬化改善効果を有する乾燥ミミズ粉末食品の認知症に対する期待

伴野雄次

株式会社カイン

漢方医学においてミミズは古くから病氣治療に利用され、漢方の古典書には、解熱、鎮痛、利尿作用等の効能が記載されている。16世紀の「本草綱目」には、これらの作用の他に、「中風」（脳梗塞や脳出血）を治すとの記述がある。

国内においては、宮崎医科大学（現宮崎大学）の研究グループにより、ミミズに含有される酵素「ルンブロキナーゼ」に血栓溶解作用があることが報告され、1983年の国際血栓止血学会において発表されている。

その後、医療機関において乾燥ミミズ粉末含有食品 PR-DR が臨床的に使用され、第 61 回日本東洋医学会学術総会「動脈硬化症の予防と治療—凍結乾燥ミミズエキスの臨床（広瀬クリニック 故・広瀬滋之、大阪大学医学部附属病院 狭間研至）において、動脈硬化に対する有効例が報告されている¹⁾。

PR-DR は、乾燥ミミズ粉末、田七人参、イカ由来キトサン、ルチンを含有するサプリメントであり、うつに対する有効性も示されている²⁾。

また、血管年齢が実年齢よりも高いと推定される 19 名を対象とした試験において、頸動脈エコーにて内中腹膜合体厚に基づく指標（IMT 及びプラーク）の有効な改善が、日本東洋医学雑誌「凍結乾燥ミミズエキス含有サプリメントによる動脈硬化改善効果の検討」（東京トータルライフクリニック 穴水聡一郎ら）に報告されている³⁾。

これらのことから、乾燥ミミズ粉末食品は、動脈硬化を生じた血管の内膜における IMT 及びプラークの改善に有効であると考えられる。

一方、認知症においては、アルツハイマー型認知症が最も多い一方、脳血管性認知症の患者も多くなっている。脳血管性認知症の原因は脳血管障害であることから、動脈硬化の予防が重要である。IMT 及びプラークについて、心筋梗塞・脳梗塞と相関があることが報告されていることから、乾燥ミミズ粉末含有食品による直接的な動脈硬化改善の介入を行うことで、脳血管性認知症の予防が可能となることが期待される。

実際の認知症に対しては、脳血管性認知症以外にも使用され、妄想の消失や血圧の安定、腎機能の改善なども報告されている⁴⁾。

参考文献

- 1) 狭間研至、広瀬滋之：動脈硬化症の予防と治療—凍結乾燥ミミズエキスの臨床. 第 61 回日本東洋医学会学術総会 2010.6.6, 名古屋.
- 2) 松崎一葉、酒井和夫：うつ病状態に対する抗うつ薬とサプリの効果～最新 1,000 例の臨床症例を通して～. 第 9 回日本機能性食品医学会総会 2011.12.10-11, 大阪.
- 3) 穴水聡一郎、長屋直樹、藤純一郎、馬淵茂樹：凍結乾燥ミミズエキス含有サプリメントによる動脈硬化改善効果の検討. 日本東洋医学雑誌. Vol.66 No.4 275-281, 2015.
- 4) 堀智勝 監修：よごれた血管がキレイになる 赤ミミズ酵素：現代書林. 2020.

ウリジル酸 Na (5'-UMP, 2Na) の中高齢者の認知機能に対する有用性

中川原康介、石毛和也○

ヤマサ醤油株式会社 医薬・化成品事業部

【目的】RNAの構成単位であるヌクレオチドの一つであるウリジル酸は、経口摂取されると速やかにウリジンに代謝されて血中に取り込まれ、血液脳関門を通過して脳内での主要なピリミジン源となる。脳内でウリジンから生合成されるUTPは、神経伝達物質として働き、P2Y₂受容体に作用して神経突起伸長やシナプス形成を促進することが知られている。また、UTPから変換されて生じるCTPは、シナプス膜の主要な成分であるホスファチジルコリンなどリン脂質の生合成原料となる。実際に、ウリジル酸を実験動物に経口摂取させることで、脳内のリン脂質レベルが上昇し、学習・記憶が改善したとの報告がある¹⁾。さらに、ウリジル酸Na、DHA/EPA、コリン、ビタミン類、ミネラル類を配合したMedical Nutrition Drinkが海外で市販されており、初期アルツハイマー病患者に対して目覚ましい臨床成績を上げている²⁾。しかし、健常者を対象とした当該製品の臨床試験は実施されておらず、また、ウリジル酸Na単独成分での臨床試験は行われていないのが実情である。そこで、本研究では、ウリジル酸Naの単独摂取が健常な中高齢者の認知機能に及ぼす効果を検証した。

【方法】ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験にて、記憶力の衰えを自覚する40歳以上の健常な日本人成人男女99名を対象に、ウリジル酸Na 600 mg/dayまたは300 mg/dayの12週間継続摂取の効果を、Cognitrixテストによる認知領域16項目について評価した(UMIN000045507)。

【結果】主要アウトカムに設定した12週間摂取後の総合記憶力の標準化スコアにつき、PPS全体でのプラセボ群との群間比較にて、ウリジル酸Na 600 mg/day摂取群にて有意な向上が認められた。PPS全体では総合記憶力の標準化スコアが100(年代別基準値)程度の方も一定程度含まれていたことから、記憶力の衰えのある方への効果を精査する目的で、摂取前の総合記憶力の標準化スコアがPPS全体平均値の83.5未満の方に限定してサブグループ解析を行った結果、ウリジル酸Na 600 mg/day摂取群と300 mg/day摂取群の両群において、総合記憶力の標準化スコアの有意な向上が認められた。加えて、認知柔軟性や神経認知インデックス(総合記憶力・認知機能速度・反応時間・総合注意力・認知柔軟性の平均スコア)の有意な向上が認められた。

【結論】ウリジル酸Naの12週間の単独摂取は、記憶力の衰えのある健常な中高齢者の記憶力をはじめとする各種の認知機能領域の改善に寄与すると考えられる。

【倫理的配慮】本試験は、ヘルシンキ宣言および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施した。

¹⁾ Holguin, S. *et al.*, *The FASEB Journal*, **22**, 3938 (2008)

²⁾ Soininen, H. *et al.*, *Alzheimer's & Dementia*, **17**, 29 (2021)