

第17回

認知症の早期発見、予防・治療研究会

dscm-ken.jp

抄録集

2024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

（港区高輪3-13-1, TAKANAWA COURT 3F）

世話人会 カンファレンスルーム 9

研究会メイン会場 カンファレンスルーム 8

懇親会 カンファレンスルーム 6

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 一般演題 (1) (座長：工藤千秋)
機能性表示食品について
レキオファーマ株式会社 ヘルスケア事業部室長 城間 保・・・ 2
- 13:25 -13:45 一般演題 (2) (座長：布村明彦)
認知機能と睡眠の質に対する抹茶の影響
株式会社 MCBI¹、伊藤園中央研究所²、筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学³、
メモリークリニック⁴
品川敏恵¹、目野浩二¹、鈴木秀昭¹、是永龍巳¹、劉珊¹、稲垣隼²、小林誠²、
太田深秀³、朝田隆⁴、新井哲明³、瀧原孝宣²、内田和彦¹
・・・ 3
- 13:45-14:25 指定講演 (1) (座長：吉井文均)
アンエイジング：四つの予備能を生かして老いを防ぐ方法
順天堂大学大学院認知症診断、予防、治療学 客員教授 田平 武・・・ 4
- 14:25-15:05 指定講演 (2) (座長：長田乾)
認知機能低下の予防・改善に対する定期的な運動の有用性
慶應義塾大学 SFC 研究所 上席所員 日本医科大学 薬理学 特別研究生
三上 俊夫・・・ 5
- 15:05-15:15 ----- 小休止 -----
- 15:15-16:05 特別講演 (1) (座長：荒木亘)
アルツハイマー病とその治療標的分子としてのアミロイド
公益財団法人 老年病研究所 認知症研究センターセンター長
東海林 幹夫・・・ 6
- 16:05-16:55 特別講演 (2) (座長：朝田隆)
早期アルツハイマー病に対する低出力パルス波超音波治療の開発
国際医療福祉大学 副大学院長 下川 宏明・・・ 7
- 16:55-17:00 閉会挨拶 世話人 金谷潔史
- 17:10- 懇親会

機能性表示食品について

城間 保

レキオファーマ株式会社

機能性表示食品制度は、2015年から始まった比較的新しい制度である。それまで食品の機能性を謳えるような同様の制度としては、特定保健用食品（トクホ）と栄養機能食品の制度の利用が主であった。しかしながら、国の審査が必要な認可制度のため、時間とコスト（数千万～2億程度）がかかる（トクホ）、機能の表示をすることができる栄養成分が限定（n-3系脂肪酸1種類、ミネラル6種類、ビタミン類13種類）され、表現も予め規格化されている（栄養機能食品）ため、健康食品業界では費用対効果のリスクや他社との商品差別化の観点から、これらの制度を積極的に活用しにくい状況であった。これらのデメリットを解消するための一つが機能性表示食品制度である。

本制度は、「国の定めるルールに基づき、事業者が食品の安全性と機能性に関する科学的根拠などの必要な事項を、販売前に消費者庁長官に届け出れば、機能性を表示することができる制度。特定保健用食品(トクホ)と異なり国が審査を行わず、事業者は自らの責任において、科学的根拠を基に適正な表示を行う必要がある」※1とされ、前記の制度と比較すると、ランダム化比較試験（RCT）のほか、対象成分の研究レビュー（SR）による届出も可能となったことから、コスト面で中小企業にとってもメリットが大きい。そのようなことから届出は年々増加し、2024年1月現在で、7,000品超（対しトクホ、1,059件）市場規模 6,865億円（23年見込・前年比19%増、2024年7,350億円[予測]）に対し、トクホは、2,690億円（23年見込・前年比4.4%減、2024年2,638億円[予測]）※2となっており、「『制度は健康長寿社会と成長産業の育成を同時に達成するという世界の未来を先取りしたテーマ』（2016年、川口康裕消費者庁次長、当時）」※3のメッセージ通り、健康食品産業を大きく躍進させた。今や「大手企業を中心とする健康食品の新商品は過半数が機能性食品」※2といわれるほど身近になっている。

そのような中で2023年6月30日、消費者庁は機能性表示食品を供給する某会社に対し、「機能性表示食品に係る表示について、景品表示法に違反する行為が認められたため、再発防止などを求める」措置命令を出した。それに対し、企業側は根拠資料（論文）の提出など対応してきたが、根拠論文の効果のある成分量と製品中の含有量が大幅に違う、少量で機能を示す評価と機能を否定する論文が同程度あり、両側面からの評価の必要性があるが、それをしておらず、適切な評価と認められない等、届出表示の不一致は解消されず、最終的に当該商品は機能性表示食品としての届出を撤回した。また同庁は、同様の機能性成分を用いている商品で、今回届出を撤回した企業の商品よりも含有量の少ない88件の事業者に対し、改めて科学的根拠の提出を求めたところ、最終的に88件全ても撤回届を提出している※4。このことを皮切りに消費者庁は、2023年7月3日付で、機能性表示食品に関する関係団体や所管する都道府県・保健所等に、「機能性表示食品に係る届出資料の再検証」の通知や「機能性表示食品の届出等に関するガイドラインの改定（2023年9月29日改定）など、機能性表示食品としての届出を取り巻く状況は変化している。

本報告では、機能性表示食品に関する制度や最近の話題等を中心にお伝えする。

[参考資料]

※1 機能性表示食品について、消費者庁HP。 ※2 健康産業新聞、第1783号 2024年3月6日

※3 通販新聞：2023/7/6 web版

※4 日本ネット経済新聞：2023/10/19

認知機能と睡眠の質に対する抹茶の影響

品川敏恵¹, 目野浩二¹, 鈴木秀昭¹, 是永龍巳¹, 劉珊¹, 稲垣隼², 小林誠², 太田深秀³, 朝田隆⁴, 新井哲明³, 瀧原孝宣², 内田和彦¹

株式会社 MCBI¹, 伊藤園中央研究所², 筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学³,
メモリークリニック⁴

抹茶に含まれるテアニン、カテキン、カフェインなどの成分は、認知機能や睡眠に対し影響があると報告されている。しかし、抹茶そのものを摂取した場合の影響について長期的な介入試験は行われていなかった。そこで抹茶の12か月継続摂取による認知機能および睡眠の質に及ぼす影響について無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。

【方法】 60~84歳の地域在住の高齢者を募集し、主観的認知機能低下（SCD, 64名）および軽度認知障害（MCI, 35名）と診断された99名（男性43名, 女性56名）を対象に、抹茶群（n=49）とプラセボ群（n=50）への無作為割り付けを行い、群分けは、年齢、APOE4遺伝子型について偏りが生じないように調整した。抹茶群にはカプセルに入った抹茶を一日あたり2g、12か月間摂取させた。プラセボ群には、カプセルに抹茶と見分けがつかぬよう緑色に着色したコーンスターチを入れ、同量、同期間摂取させた。認知機能の評価はMMSE-J、MoCA-J、ADAS-J-cog、RBANS-J、およびCNS Vital Signs 日本語版（Cognitrix）を用いて行った。睡眠の評価はピッツバーグ睡眠質問票（PSQI-J）を用いて行った。血液バイオマーカー（A β 、BDNF、アポリポタンパク質、補体、アルブミン、トランスサイレチンなど）ならびに脳画像（アミロイドPET、MRI、SPECT、fNIRS）についても評価した。食欲、気分、体調、思考力、物忘れに関するアンケートを介入開始時、6か月目、終了時（12か月目）に実施した。

【結果】 抹茶摂取により、MoCA-J（認知機能低下抑制効果）及びADCS-MCI-ADL（日常生活動作低下抑制効果）のスコアに差は認められなかったが、認知機能領域スコア（社会的認知）に有意な差が認められた（P=0.028）。また、睡眠の改善傾向が見られた（P=0.088）。

【考察】 以上の結果は、抹茶の摂取がSCD及びMCIの高齢者の社会的認知機能および睡眠の改善を促す可能性があることを示唆している。

アンエイジング：四つの予備能を生かして老いを防ぐ方法

田平 武

順天堂大学大学院認知症診断、予防、治療学 客員教授

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年現職

老いは避けられないものではなくチャンスである

人が老いると多くの機能は低下するが、その低下の度合いは個人差がある。すなわち加齢によって人の機能はばらつきが大きくなる。全員が一律に老いるわけではないので、老いは避けられないものではなく、むしろチャンスである。

4つの予備能を生かして老いを避けよう

老いを避け認知症を予防するためには4つの予備能（身体、認知、心理、社会）を高め、フィットネスとレジリエンスを高める必要がある。

認知予備能を高めるためには知的活動、精神活動を高めることであり、中でも読み書きを良くすることである。

体のあらゆる臓器や免疫系、内分泌系は身体予備能に関係している。身体予備能を高める最も良い方法は運動である。身体予備能には食事が大きくかかわっており、食物は腸内細菌の餌であるから、身体予備能には腸内細菌が大きくかかわっていることになる。身体予備能を高めることは認知予備能を高めることにつながっている。

過剰なストレス、悲しみ、うつは認知症の危険因子であり、これを解消し生きる意味を持つことは心理的予備能を高める。

人は社会的生き物であり、社会的交流は社会的予備能を高め、ひいては上記3つの予備能すべてを高める重要な要素となっている。

鍵を握る腸内細菌

私たちのお腹の中には古代人から受け継いだ細菌が沢山住み着いている。食生活の変化は腸内細菌叢の変化をもたらし生活習慣病をはじめとするあらゆる疾患に深くかかわっていることが分かってきた。縄文人、弥生人の食物は善玉菌を増やし悪玉菌を減らすことで老いを避け、認知症を予防することにつながる。

参考図書： 田平 武訳：アンエイジング、4つの予備能を生かして老いを防ぐ方法、鍵を握る腸内細菌。診断と治療社、2023年12月。（原本：Robert P. Friedland: Unaging, The four factors that impact how you age. Cambridge University Press, 2022.）

認知機能低下の予防・改善に対する定期的な運動の有用性

三上俊夫

慶應義塾大学 SFC 研究所, 日本医科大学薬理学

「プロフィール」 1982年 筑波大学体育研究科修了, 1987年 日本医科大学生化学・助手, 1991年 日本医科大学保健体育・講師, 1993年 日本医科大学スポーツ科学・准教授, 2023年 慶應義塾大学 SFC 研究所・上席所員, 2023年 日本医科大学薬理学・特別研究生

運動が肥満の予防, 糖代謝の改善, 筋萎縮の抑制, 骨量低下の抑制等を介して健康の維持増進有益な手段であることは広く認知されている。そして, 運動が加齢やストレスによる認知機能の低下を予防する有益な手段であることも認知されている。この運動による認知機能低下の予防にはインスリン様成長因子1, 血管内皮細胞増殖因子, イリシン(1)等の物質が関係する。更に, 本研究会の研究対象である認知症に関しても, 認知症の原因となるアルツハイマー病の予防改善に運動が有効である。昨年末, アルツハイマー病の原因タンパク質であるアミロイド β を脳内から排除する画期的なアルツハイマー病の治療薬としてレカネマブが認可されたが, 動物実験レベルでは定期的な運動がアルツハイマー病モデル動物の脳内に蓄積するアミロイド β を低下させて認知機能の改善をもたらすことが複数の論文で以前より報告されている(2)。残念ながら, 同様の運動の効果をヒトで検証した研究は未だない。また, 認知症患者を被験者にした介入実験では, 定期的な軽運動を行うことにより認知機能低下の進行が抑制されることも報告されている(3)。今回の発表では, これらの既に発表されている認知機能低下に対する運動の改善効果について紹介する。

「参考文献」

- (1) Park J, Kim J, Mikami T. Exercise hormone irisin prevents physical inactivity-induced cognitive decline in mice. *Behav Brain Res.* 2022 5;433:114008. doi: 10.1016/j.bbr.2022.114008. Epub 2022 Jul 15. PMID: 35850397.
- (2) Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2005 27;25(17):4217-21. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0496-05.2005. PMID: 15858047
- (3) Winchester J, Dick MB, Gillen D, Reed B, Miller B, Tinklenberg J, Mungas D, Chui H, Galasko D, Hewett L, Cotman CW. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013 Jan-Feb;56(1):96-103. doi: 10.1016/j.archger.2012.06.016. Epub 2012 Sep 5. PMID: 22959822; PMCID: PMC3766353.

アルツハイマー病の治療標的分子としてのアミロイド

東海林幹夫

公益財団法人 老年病研究所 認知症研究センター

プロフィール：1980年群馬大学医学部卒，群馬大学附属病院神経科内科入局，1990年群馬大学医学部神経内科講師，1991年Case Western Reserve University 研究員，2001年岡山大学大学院神経内科学助教授，2006年弘前大学医学部神経内科教授，2019年～現在老年病研究所認知症研究センター長，群馬大学医学部客員教授，弘前大学医学部名誉教授

認知症の多くは Alzheimer 病(AD)を原因とするが，原因不明で未だ治療法も無い神経変性疾患も多く含まれている。脳に蓄積する A β アミロイドと可溶性 A β ，優性遺伝性 AD の遺伝子変異の発見に始まるこの 30 年間の AD 研究の進歩は，MCI 発症の 25 年前から A β アミロイドの蓄積が開始し，リン酸化タウの誘発と神経原線維の蓄積を引き起こし，認知症を発症する自然経過を明らかにした。以後，認知機能低下は緩徐に進行し，10～15 年後に最終的に死亡に至る。従って，AD は全経過約 40 年に至る極めて緩徐進行性の疾患である。この一連の脳の病理変化はアミロイド/タウ PET や脳脊髄液・血液バイオマーカーによって補足・追跡が可能となり，現在，AD は生物学的な脳の病理変化として定義されている。このような膨大な研究の成果に基づいて A β プロトフィブリル抗体(Lecanemab)によって A β アミロイドを制御すると AD の病的カスケードの解除が可能であることが明らかにされた。

本講演ではアルツハイマー病の治療標的分子としてのアミロイドの最近の話題を紹介し，バイオマーカーの変化と病態修飾薬開発の治験の観点から，アルツハイマー病の治療標的分子としてのアミロイドについて考察を加える。

文献

1. Kawarabayashi T, Shoji M, et al.: Clinical Evaluation of Cerebrospinal Fluid p217tau and Neurofilament Light Chain Levels in Patients with Alzheimer's Disease or Other Neurological Diseases. *J Alzheimers Dis.* 2023;96(4):1623-1638.
2. Nakamura T, Shoji M, et al. Annual stability of the plasma A β 40/42 ratio and associated factors. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023 Jun;10(6):879-891.
3. Nakamura T, Shoji M, et al. Plasma ApoE4 Levels Are Lower than ApoE2 and ApoE3 Levels, and Not Associated with Plasma A β 40/42 Ratio as a Biomarker of Amyloid- β Amyloidosis in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2023;93(1):333-348.
4. Barthélemy NR, Shoji M, Bateman RJ, McDade E et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2020 Mar;26(3):398-407.

早期アルツハイマー病に対する低出力パルス波超音波治療の開発

国際医療福祉大学/東北大学

下川宏明

【プロフィール】 1979年九州大学医学部卒, 1985~1989年米国留学 (Mayo Clinic, Iowa 大学), 1991年九州大学病院助手, 1992年同講師, 1995年九州大学医学部助教授, 2005年東北大学医学系研究科教授, 2013年東北大学病院臨床研究推進センター長 (兼任), 2020年~現在国際医療福祉大学副大学院長, Sound Wave Innovation 社 創業者・取締役会長

【抄録】 音波の持つ自己治癒力の活性化作用に着目し、約 25 年開発研究を行ってきた。まず低出力体外衝撃波(SW)に血管新生作用等があることを発見し、狭心症の動物モデル(ブタ)や重症狭心症患者で有効性と安全性を確認した。次に、ある特殊な照射条件の低出力パルス波超音波(LIPUS)にも同等の血管新生作用等があることを見出した。興味あることに、SW も LIPUS も血管内皮において同じ分子機構を活性化し、最終的には内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の発現を亢進させて生物学的作用を惹起していた。この LIPUS 治療が認知症の治療にも有効ではないかと着想しマウスモデルで検討したところ、アルツハイマー病(AD)にも脳血管性認知症にも有効で安全であることが示唆された。本 LIPUS 治療は、Amyloid β 蓄積の減少に加えて、複数の神経保護的機構が活性化される点が特徴的である。これを受けて早期 AD に対して LIPUS 治療の探索的治験を実施したところ、安全性が確認され有効性が強く示唆された。この結果を受けて、2022年9月に LIPUS 治療機器が厚労省から「先駆的医療機器」第1号に指定された。続けて2023年10月から最終の検証的治験を全国17施設で実施中である。順調に進めば2026年に終了し、2027年には薬事承認取得を目指している。

【文献】

1. Shindo T, Shimokawa H. Therapeutic angiogenesis with sound waves. *Ann Vasc Dis.* 2020;13:116-125.
2. Eguchi K, Shindo T, Ito K, Ogata T, Kurosawa R, Kagaya Y, Monma Y, Ichijo S, Kasukabe S, Miyata S, Yoshikawa T, Yanai K, Taki H, Kanai H, Osumi N, Shimokawa H. Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy markedly improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia – Crucial roles of endothelial nitric oxide synthase. *Brain Stim.* 2018;11:959-973.
3. Shimokawa H, Shindo T, Ishiki A, Tomita N, Ichijyo S, Watanabe T, Nakata T, Eguchi K, Kikuchi Y, Shiroto T, Takahashi J, Yasuda S, Arai H. A pilot study of whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy for early stage of Alzheimer's disease (LIPUS-AD): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Tohoku J Exp Med.* 2022;258:167-175.