

第18回

認知症の早期発見、予防・治療研究会

dscm-ken.jp

抄録集

2024年9月29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
- 13:05-13:20 一般演題 (1) 座長 工藤 千秋
促進された老化がアルツハイマー病の原因
長谷川 亨 佐賀女子短大学名誉教授
・・・3
- 13:20-13:35 一般演題 (2) 座長 長田 乾
SPECT 画像からアミロイド PET 陽性が予測できる：114 例の検討
朝田隆¹⁾、松田博史²⁾、角間辰之³⁾
1) メモリークリニックお茶の水院長、筑波大学名誉教授、2) 脳神経疾患研究所 南東北創薬・サイクロトン研究センター、3) 久留米大学バイオ統計センター
・・・4
- 13:35-13:50 一般演題 (3) 座長 内田 和彦
治療抵抗性うつ病患者における血漿中 repressor element 1-silencing transcription factor 濃度と脳体積の関連に関する予備的研究
小高文聰、石井洵平、松澤友斗、森啓輔、繁田雅弘、鬼頭伸輔、布村明彦
東京慈恵会医科大学精神医学講座
・・・5
- 13:50-14:30 指定講演 (1) 座長 荒木 亘
神経変性認知症疾患の神経病理とバイオマーカーの関係性
栗原正典 東京都健康長寿医療センター 脳神経内科/
神経病理学 (高齢者ブレインバンク)/認知症未来社会創造センター
・・・6
- 14:30-14:45 -----小休止-----
- 14:45-15:25 指定講演 (2) 座長 布村 明彦
脳機能を支える栄養素、ウリジル酸 Na の機能性
石毛和也 ヤマサ醤油株式会社 医薬・化成品事業部
・・・7
- 15:25-16:05 指定講演 (3) 座長 朝田 隆
緑茶・抹茶の認知機能への影響と高齢者の健やかな生活への活用に向けて
瀧原孝宣 株式会社伊藤園中央研究所所長
・・・8

16:05-16:55 特別講演

座長 田平 武

老化細胞と老化および加齢関連疾患の連関解明

尾池雄一

熊本大学大学院生命科学研究部

分子遺伝学講座教授/医学部長/大学院生命科学研究部長

．．．9

16:55-17:00 閉会挨拶

世話人 金谷 潔史

17:10- 懇親会

促進された老化がアルツハイマー病の原因

長谷川 亨 佐賀女子短大名誉教授

初めに

今から 120 年前、ドイツのアルツハイマー医師に一人の女性患者が訪れました。彼女の病名は、家族性アルツハイマー病と知られた認知機能異常症でした。アルツハイマー先生は 51 歳の患者の写真を撮っています。その写真は患者の異常な老化した顔写真を提示していました。現在この病の原因として、細胞外アミロイドベータと神経細胞内のタウたんぱくの蓄積によって、認知機能の異常を誘導するというアミロイド説によつての治療が進展していますが、残念ながら今もつて、認知機能の改善を中心とした治療法の確立ができていません。演者はアルツハイマー先生が患者の異常な老化促進した現象、今では誰でも理解している老化とアルツハイマー病との関係が、実はそれが根本原因である事を理解したので、ここにその機序を提示し、先生方との討議を提供するものです。

討議

家族性アルツハイマー病の原因遺伝子である、Presenilin はアミロイド生成を促進する遺伝子です。しかし最近この Presenilin が老化促進を示す作用を発現する事が報告されました (Accelerated Aging Characterizes the Early Stage of Alzheimer's Disease. *Cells* . 2022 Jan 11;11(2):238. doi: 10.3390/cells11020238)。この presenilin によって酸化ストレスへの感受性が高まる事が報告されている。また APP はミトコンドリアとの相互作用によって、ミトコンドリアを脱共役にして、お Presenilin と同様に酸化ストレスの増大を引き起こす。

これらから Presenilin と APP タンパクは細胞への酸化ストレスの増大を引き起こす。

結果として、家族性アルツハイマー病の原因タンパクは、細胞への酸化ストレスの増大を生み出す。酸化ストレスの増大は酸素ラジカルの生成を促進し、結果として多くの細胞構成物質の酸素ラジカル反応が促進する。その中で、メチオニンの酸化ストレス産物であるホモシステイン酸 (HCA) の生成が促進する。事実 3xTg-AD モデルマウスでは、HCA が認知機能障害の原因である事を報告している。

HCA はグルタメートの同族体であり、作用強度はグルタメートをはるかにしのぐ毒性を示す。そして、グルタメートの老化促進作用を強烈に HCA は示す。その結果は、神経細胞の機能障害を引き起こし、HCA の認知機能障害=老化による機能障害を発現する。

この HCA による認知機能障害は老化現象と重なりあい、その現象が顔の老化現象として、表出される。

家族性アルツハイマー病の原因タンパクが老化現象の原因である HCA の形成促進にかかわっており、その結果、促進された老化による認知機能障害を発現している。

SPECT 画像からアミロイド PET 陽性が予測できる：114 例の検討

朝田隆¹⁾、松田博史²⁾、角間辰之³⁾

1) メモリークリニックお茶の水院長、筑波大学名誉教授、2) 脳神経疾患研究所 南東北創薬・サイクロトロン研究センター、3) 久留米大学バイオ統計センター

演者のプロフィール

1955 年生まれ。筑波大学名誉教授、医療法人社団創知会理事長、メモリークリニックお茶の水院長、東京医科歯科大学客員教授。国立精神・神経センター武蔵病院などを経て、2001 年に筑波大学臨床医学系神医学教授に。2015 年より筑波大学名誉教授。アルツハイマー病を中心に、認知症の基礎と臨床に携わる。

抄録

アルツハイマー病の疾患修飾薬を使用するためには、脳内アミロイド β 沈着の証明がいる。A β PET は高価なので、A β PET+ を高い精度で予測する手段として ^{99m}Tc-ECD SPECT と基本属性・臨床データに注目した。対象は平均年齢 74.2 \pm 6.6 歳、男性 55%、平均 MMSE 得点 23.7 \pm 2.8 の 114 名の患者 (81 : A β +, 33 : A β -) である。A β PET+ を予測する説明因子として、SPECT では帯状回後部、楔前部、頭頂側頭移行部の血流指標 (Severity、Extent、Ratio) を用いた。ロジスティック解析の結果、得られた最終モデル (AUC:0.818, 感受性:0.803, 特異性:0.727) では、この 3 つの指標と年齢、性別が A β PET+ の説明因子であった。以上から ^{99m}Tc-ECD SPECT の血流指標と患者属性により、かなりの高精度で A β PET+ を予測できることがわかった。

参考文献

Prediction of Amyloid PET posit using the ^{99m}Tc-ECD SPECT. In submission

Asada T, Kakuma T, Tanaka M, Araki W, Lebowitz A, Momose T, Matsuda H

治療抵抗性うつ病患者における血漿中 repressor element 1-silencing transcription factor 濃度と脳体積の関連に関する予備的研究

小高文聰¹⁾、石井洵平¹⁾、松澤友斗¹⁾、森啓輔¹⁾、繁田雅弘¹⁾、鬼頭伸輔¹⁾、布村明彦¹⁾、
1) 東京慈恵会医科大学精神医学講座

【目的】

近年、ストレスに関連した脳の神経保護因子として遺伝子サイレンシング転写因子（REST: repressor element 1-silencing transcription factor）が注目されている。うつ病患者の末梢血では REST 発現が低下することが報告されている。さらに REST は軽度認知障害（MCI）でも低下することが知られており、うつ病の認知症併存に関連する血液マーカーとして重要である。REST は voxel-based morphometry（VBM）を用いた研究では、うつ病患者における灰白質体積の変化が複数報告されている。しかし、血漿中 REST 濃度が中枢神経と関連するかについての報告はまだない。本研究では、治療抵抗性うつ病患者の血中 REST 濃度と脳体積が関連する領域を VBM を用いて探索した。本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

【方法】

2020年2月から2023年9月に東京慈恵会医科大学精神神経科に入院となった治療抵抗性うつ病患者のうち、同意が得られた12名を対象とした。対象者に静脈血採血を行い、3D T1 強調 gradient echo（GRE）画像を撮像した。ELISA 法により血漿 REST 濃度を測定し、脳体積測定については Statistical Parametric Mapping 12（SPM12）を用いた。T1 強調画像の解剖学的標準化ののち、年齢および血中 REST 濃度を共変量として相関解析を行い、血漿中 REST 濃度と正および負の相関を占めず脳領域を予備的に同定した。

【結果】

治療抵抗性うつ病患者の血中 REST 濃度と右前頭極および左中側頭回の体積増加量の間、非補正（uncorrected）0.1%水準のピークレベルで正の相関が認められた（クラスター数は左 879 voxels、右 385 voxels）。負の相関は認めなかった。

【考察】

先行研究では REST はストレスに対する神経保護や神経新生に関与していることが報告されている。本研究では REST 濃度と前頭極および中側頭回の体積に正の相関が認められたが、非補正のピークレベルと弱い相関であったことから、治療抵抗性うつ病における残遺症状や薬物治療反応不良性との関連についてはさらなる探索が必要である。

神経変性認知症疾患の神経病理とバイオマーカーの関係性

栗原正典

東京都健康長寿医療センター 脳神経内科/神経病理学(高齢者ブレインバンク)/認知症未来社会創造センター

【プロフィール】 2012年東京大学医学部卒, 2014年東京大学神経内科入局, 2019年日本学術振興会 特別研究員 (DC2), 2021年東京都健康長寿医療センター 脳神経内科 医員 (研究所 研究員)

認知症の原因となる神経変性疾患としてはアルツハイマー病 (AD), レビー小体病, 前頭側頭葉変性症などがあるが臨床症状のみでは早期診断が難しいことがあり, 脳の病理を反映するバイオマーカーが診断に重要である. 特にレカネマブなどの疾患修飾薬の登場により今までよりも脳脊髄液 (CSF) などのバイオマーカーを用いた正確な早期診断が求められている. アルツハイマー病は脳内のアミロイド β ($A\beta$) 及び tau 病理を特徴とする神経変性疾患で, CSF バイオマーカーとしては $A\beta$ 42 濃度が低下しリン酸化 tau (p-tau) 濃度が増加する. 2018年それぞれがアミロイド・tau 病理を直接反映すると仮定する AT(N)分類基準が提唱されたが, その後の研究で p-tau はアミロイド病理のみで増加し tau 病理を反映しない可能性が報告された. アミロイド病理のみでは一般に症状との関連はないことから重要な問題提起となった. また CSF $A\beta$ 42 はレビー小体病や進行性核上性麻痺 (PSP)・大脳皮質基底核変性症 (CBD) 等でも低下する可能性が報告された. しかしこれらの点は病理学的な検討が不十分であった.

そこで1995年から2023年に当センターでELISA法によりCSF AD バイオマーカーを測定した4832例のうち, 当院で剖検を行った127例全例を対象に検討した. 高齢者中心コホートであり既報告の通り Braak NFT I-II の tau 病理はアミロイド病理なく高頻度に認めたが, Braak NFT IV以上はアミロイド病理のある患者でのみ認めた. 全体では p-tau はいずれの AD 病理も高度なほど高かった. tau 病理の影響を揃え Braak NFT 0-II の 45 例に限定し解析すると, p-tau は Thal・CERAD いずれもアミロイド病理が強いほど軽度だが有意に高かった. しかしアミロイド病理を揃え CERAD moderate 以上の 37 例に限定した解析では, Braak NFT I-II と比べ III 以上で p-tau は有意に高値だった. 以上から CSF p-tau はアミロイド病理のみでも軽度上昇するが, 高度上昇している場合には tau 病理の広がりやを反映する可能性を示唆され, それぞれのカットオフ値を提唱した.

$A\beta$ 42 はアミロイド病理が強いほど低値であったが, アミロイド病理の乏しい低値例も認めた. 特に PSP/CBD では 21 例中 14 例で $A\beta$ 42 低値だったが, うち 10 例はアミロイド病理に乏しかった. レビー小体病における $A\beta$ 低下は既報告の通りアミロイド病理の重症度と関連した.

また近年はレビー小体病のバイオマーカーとして α シヌクレイン異常タンパク質を増幅して検出する RT-QuIC 法の研究が盛んである. 神経病理との対応では扁桃体・脳幹に病理がとどまる例では陽性率が低い一方で, 大脳皮質にレビー小体が広がる症例では高い感度・特異度を示すことが報告されている. 当施設でも核医学検査によるレビー小体病の広がりやと CSF RT-QuIC について検討を進めている.

またこれら AD・レビー小体病のバイオマーカーを血液で検出する方法も開発されており今後が期待される.

【参考文献】

1. Kurihara M, Matsubara T, et al. Neuropathological changes associated with aberrant cerebrospinal fluid p-tau181 and $A\beta$ 42 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. Acta Neuropathol Commun. 2024; 12(1): 48.
2. Kurihara M, Kondo S, et al. Relationship Between Cerebrospinal Fluid Alzheimer's Disease Biomarker Values Measured via Lumipulse Assays and Conventional ELISA: Single-Center Experience and Systematic Review. J Alzheimers Dis. 2024; 99(3): 1077-1092.

脳機能を支える栄養素、ウリジル酸 Na の機能性

石毛 和也

ヤマサ醤油株式会社 医薬・化成品事業部

【プロフィール】1993年 名古屋大学農学部卒、1995年 名古屋大学大学院農学研究科博士前期課程修了、1995年 ヤマサ醤油株式会社 研究開発本部、1997年 ヤマサ醤油株式会社 医薬・化成品事業部、2002年 スタンフォード大学医学部（ポスドク留学）、2004年 ヤマサ醤油株式会社 医薬・化成品事業部（現職）

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。そして、UTP から変換されて生じる CTP は、樹状突起スパインやシナプス膜を構成す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り、さらに、ホスファチジルコリンは神経伝達物質であるアセチルコリンの生合成原料となる。ウリジル酸 Na を実験動物に摂取させることで、リン脂質の合成前駆体である CDP-コリンや、ホスファチジルコリンなど各種のリン脂質、そしてアセチルコリンの脳内レベルが高まり、樹状突起スパインの密度が上昇してシナプス形成が促進され、実際に学習記憶が向上したことが報告されている¹⁾。さらに、シナプス形成を促進する目的でウリジル酸 Na、コリン、DHA などを配合した医療用ドリンクが海外で市販されており、AD 患者に対して高い臨床成績を上げている²⁾。MCI 者や AD 患者の脳脊髄液ではウリジンの濃度が健常者と比較して有意に低下したとの報告があり³⁾、ウリジン源であるウリジル酸 Na は当該医療用ドリンクにおいて主要な役割を果たしていると考えられるが、ウリジル酸 Na 単独での臨床試験はこれまで実施されていなかった。そこで、記憶力の衰えを自覚する 40 歳以上の日本人成人男女 99 名（MMSE スコア 2530）を対象に、RCT の手法でウリジル酸 Na 600 mg/day または 300 mg/day の 12 週間継続摂取の効果を、Cognitrix での 16 項目の認知機能領域にて評価した。PPS 全体（各群 30 名）でのプラセボ群との群間比較にて、ウリジル酸 Na 600 mg/day 群にて主要評価項目の総合記憶力の有意な向上が認められたが、PPS 全体では摂取前の総合記憶力が年代別基準値である 100 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が PPS 全体平均値の 83.5 未満の方に限定してサブ解析を行った。この結果、ウリジル酸 Na 600 mg/day と 300 mg/day の両群において、総合記憶力の有意な向上が認められた。加えて、300 mg/day 群にて認知柔軟性の有意な向上が認められ、また、総合注意力や実行機能の改善傾向が認められた。さらに、全般的な認知機能の指標である神経認知インデックスの有意な向上が認められた ($p=0.001$)⁴⁾。本講演では、ウリジル酸 Na の栄養素としての意義や背景情報を掘り下げて解説し、脳機能における役割や機能性について包括的に議論したい。

【参考文献】

- 1) Wurtman *et al.*, *Nutr. Health. Aging. J.*, **13**, 189 (2009)
- 2) Soinenen *et al.*, *Alzheimer's Dement.*, **17**, 29 (2021)
- 3) Wijk *et al.*, *Alzheimer's Dement.*, **8**, 139 (2017)
- 4) 中川原ら、薬理と治療, **50**, 1565 (2022)

緑茶・抹茶の認知機能への影響と高齢者の健やかな生活への活用に向けて

瀧原 孝宣

株式会社伊藤園 中央研究所

プロフィール：1988年大阪府立大学農学部卒業，同年株式会社伊藤園入社，中央研究所配属。茶樹の水耕栽培研究，茶等の有用成分生産技術及び用途開発研究等。2009年開発部・機能性食品等製品技術開発。2017年中央研究所・機能性研究統括，2023年中央研究所長。

緑茶成分の脳機能への注目は，茶特有のアミノ酸誘導体であるテアニンがカフェインの興奮作用を特異的に抑制するという報告¹⁾が大きく影響しており，これを契機にテアニン，カテキン類の脳神経への作用に関する研究が進められた。その後，緑茶の摂取量が多いほど認知障害の罹患率が低くなる可能性を示唆する疫学研究により²⁾，更なる注目を集めた。

この報告を受け，当社では認知機能研究の第1期として，認知症患者や軽度認知障害（MCI）を対象に，緑茶摂取の影響を評価する研究を開始した。老健施設の高齢者を対象に，テアニンを高含有する緑茶抹茶を1年間継続摂取させたところ，プラセボ群に比べ，緑茶群ではHDS-R得点が7か月目以降有意に高く維持された³⁾。また，MCIおよび認知症の高齢者を対象とした試験では，単群パイロット試験（テアニン高含有緑茶使用，摂取期間3か月）でMMSE-J得点が有意に高くなったが⁴⁾，プラセボ対照RCT（低テアニン/高カテキン緑茶使用，摂取期間12か月）ではMMSE-J得点に差は見られなかった⁵⁾。

2015年4月から施行された機能性表示食品制度において，「加齢に伴う認知機能の低下」が評価項目として認められ，原則として40歳以上の健常者（MCIを含む）を対象に12週間以上の摂取期間で評価することが示された。これを受け，当社では緑茶製品の機能性表示化を目指し，第2期と位置付けた健常者を対象とした研究を開始した。同時に，メカニズム研究も行いながら，緑茶がヒトの認知機能にどのような影響を与えるかに注目し，研究を進めた。テアニン高含有する抹茶を用いた中高年対象の12週間の継続摂取試験では，MMSE-J得点がプラセボ群と比較して高くなる傾向が示され，Cognitrix検査の注意シフトテストでは反応時間が有意に減少し，正答数が有意に増加した⁶⁾。一方で，若年者を対象とした抹茶カプセル2週間の継続摂取試験（ストレス負荷後の認知機能の評価）および地域在住高齢者（SCD，MCI）を対象とした抹茶カプセル1年間の継続摂取試験において，表情認知テスト（顔感情の知覚）で有意な改善がみられた^{7,8)}。また，テアニン，カテキン，カフェインの単独摂取効果についても検討した。

当社の認知機能研究の第3期は，食品メーカーとしての社会実装が課題である。緑茶や抹茶は，老若男女問わず生活に取り入れやすい食品である。その社会実装の方向性は，①緑茶製品の機能性表示食品化と普及，②コミュニケーション飲料としての緑茶・抹茶の活用としての社会参加や身近な方との交流推進が挙げられます。当社は，社会資格のティーテイスターによるお茶セミナーを全国各地で開催しており，高齢者の社会参加を促す機会にもなっている。これらの活動を通じて，高齢者のウェルビーイングの保持・向上を目指して，緑茶・抹茶を楽しむ健康的な「お茶のある暮らし」を実現していきたい。

1) Kimura R, Murata T, Chem Pharm Bull 1971; 19(6):1257-1261. 2) Kuriyama S et al., Am J Clin Nutr 2006; 83(2):355-361.

3) 片岡ら，日本未病システム学会雑誌 2009; 15 (1): 17-23.

4) Ide K et al., Nutrients 2013; 6(10): 4032-4042

5) Ide K et al., Nutr J 2015; 15(49).

6) 馬場ら，薬理と治療 2019;47 (10): 1689-1702.

7) Baba Y et al., Nutrition Research 2021; 88: 44-52.

8) Uchida K et al., PLOS ONE 2024; 19(8): e0309287.

老化細胞と老化および加齢関連疾患の連関解明

尾池雄一

熊本大学（分子遺伝学講座）

プロフィール:1990年自治医科大学卒業, 1999年熊本大学助手, 2002年慶應義塾大学専任講師, 2007年熊本大学教授, 2013年JST/AMED CREST「恒常性」研究代表者, 2023年熊本大学医学部長・大学院研究部長, 2023年AMED CREST「老化」研究代表者, 総合内科専門医/循環器専門医/肥満症専門医

超高齢社会の到来により、老化の遅延および健康寿命延伸が喫緊の課題となっている。それ故、個体老化の基本メカニズムを解明し、それに基づく加齢関連疾患の治療戦略開発が重要である。細胞老化は、不可逆的な細胞増殖が停止した状態と定義されるが、生体には分裂/増殖可能な細胞を実質細胞とする臓器のみならず、脳や心臓のように増殖の乏しい実質細胞から構成される臓器でも、加齢に応じてほぼ同じ時相で機能低下をきたす。このことは分子、細胞、組織、臓器、個体の階層を超えた統合的理解が、個体老化の解明には重要であることを示唆している。本講演では細胞老化を示す細胞から個体の老化や関連疾患に関わる因子が分泌される現象 Senescence-associated secretory phenotype(SASP)、全細胞に必須な ATP 産生に重要なミトコンドリアの機能変容の観点から、我々の近年の研究成果をご紹介します、老化細胞と個体の老化および加齢性疾患の発症の連関について議論したい。

文献

Tabata M. et al. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation formation and obesity-related systemic insulin resistance. **Cell Metab** 10:178-188, 2009

Minamino T. et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. **Nat Med** 15:1082-108, 2009

Kadomatsu T. et al. Diverse roles of ANGPTL2 in physiology and pathophysiology. **Trends Endocrinol Metab** 25:245-254, 2014

Hirata T. et al. Associations of Cardiovascular Biomarkers and Plasma Albumin with Exceptional Survival to the Highest Ages. **Nat Commun** 11:3820, 2020

Sato M. et al. The lncRNA *Caren* antagonizes heart failure by inactivating DNA damage response and activating mitochondrial biogenesis. **Nat Commun** 12(1): 2529, 2021