

第19回

認知症の早期発見、予防・治療研究会

dscm-ken.jp

抄録集

2025 年 3月 23 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



**TKP品川
カンファレンスセンター
ANNEX**
東京都港区高輪3-13-1
(TAKANAWA COURT 3F)

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 荒木 互
機能性食品成分による認知機能低下の予防・治療効果
谷 久典 ハイドロックス株式会社
・・・2
- 13:25-13:45 一般演題 (2) 座長 吉井文均
レカネマブ導入に向け検討した49症例の結果
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
・・・3
- 13:45-14:05 一般演題 (3) 座長 布村明彦
健診データ及びレセプト情報、血液検査データを用いた認知症予防に関する研究
内田和彦 株式会社 MCBI
・・・4
- 14:05-14:55 特別講演 (1) 座長 朝田 隆
VR ゴーグルを用いた空間ナビ機能の測定による prodromal AD の検出と抗 A β 抗体薬治療の実際
羽生 春夫 南東北グループ総合東京病院 認知症疾患研究センター
・・・5
- 14:55-15:25 休憩及び VR ゴーグル実体験
MIG (Medical Innovation Group) 株式会社 小田原達郎
- 15:25-16:05 指定講演 座長 工藤千秋
嗅覚識別テストはプレクリニカルアルツハイマー病を識別する
井桁 之総 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 認知症科
・・・6
- 16:05-16:55 特別講演 (2) 座長 田平 武
Immuno-senotherapeutics の今後の展望
南野 徹 順天堂大学大学院医学研究科循環器内科
・・・7
- 16:55-17:00 閉会挨拶 世話人 金谷 潔史
- 17:10- 懇親会

機能性食品成分による認知機能低下の予防・治療効果

谷 久典

ハイドロックス株式会社 代表取締役

【プロフィール】

1987 年 広島大学生物生産学部卒、1990 年 名古屋大学大学院農学研究科修士課程修了、1995 年 岐阜大学大学院連合農学研究科博士満了（農学博士）

職歴；1990～2001 年協同乳業（株）研究所、2001～2006 年タングルウッド（株）研究所所長、2006～現在 ハイドロックス（株）研究所所長を経て 2014 年より代表取締役

【抄録】

認知症は脳機能の衰えによって発症し、加齢により避けられないものと考えられていたが、最近の研究データから必ずしもそうとは言えない事も判ってきた。例えば、フィセチンは老化細胞の排除や進行性の記憶・学習障害を抑制する事が明らかにされている¹⁾。また、酒粕には脳機能の保護にも役立つグリセロホスホコリン(GPC)のような様々な生理活性成分が含まれている事も判ってきました²⁾。そこで我々は神経細胞の可塑性に必要な γ -アミノ酪酸 (GABA) 及びビタミン B6(VB6)、更に神経細胞増殖因子である FGF17 に着目し、これらに対する効果をマウスを用いて検討しました。

フィセチンや酒粕を含む機能性健康食品（フィセチン；天空凛、酒粕；睡宝）を 2 か月間摂取させた雌雄の若齢及び老齢マウスから大脳、小脳、及び血清を分離し、GABA、VB6、及び FGF17 を測定しました。

大脳中の GABA は雌雄若齢及び老齢マウスともに機能性健康食品を摂取することで増加していた。GABA は血液脳関門を通過できない事から機能性食品成分を摂取することで神経細胞自ら GABA を産生していることが考えられた。特に、フィセチン配合食品では大脳中の GABA、VB6、及び FGF17 すべてに於いて増加傾向を示した。酒粕配合食品に於いても老齢雌の VB6 以外は全て増加していた。認知機能や情報伝達に必要な GABA や VB6、また、神経細胞増殖因子である FGF17 が大脳内で増加していた。若齢雌雄の小脳に於いてもフィセチン配合食品を摂取することで GABA、VB6、及び FGF17 すべてに於いて同等若しくは増加傾向を示した。一方で老齢雄の GABA 以外は顕著な差が見られなかった。

これらの結果から、本機能性成分配合食品には脳機能、特に認知機能に関わる大脳中の神経細胞の衰えを予防並びに治療する効果が期待された。

【参考文献】

1) Currais A. et. al., Aging Cell, 13(2), 379-390 (2014)

2) 藤井ら、生物工程、97 (10)、595-598 (2019)

レカネマブ導入に向け検討した49症例の結果

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

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

早期アルツハイマー病 (AD) に対する β アミロイドを標的とする疾患修飾薬レカネマブ (レケンビ®) による治療が始まり1年余りが経過した。レケンビ®は脳のアミロイド病理が証明された初期 AD が保険適応となり、副作用のアミロイド関連画像異常 (ARIA) が問題となるので適正使用ガイドラインが定められている。本演者はくどうちあき脳神経外科クリニック (大田区)、メモリークリニックお茶の水 (文京区)、河村病院 (岐阜市) の外来でこれまでに49例のレケンビ導入に向けた検討を行ったので、その結果の概略を報告する。

基準をクリアできると予想された7例が MMSE, CDR で基準外となり、閉所恐怖症、MRI, SPECT 所見等で除外された5例を除くと37例が導入候補者となった。詳しい説明の後導入を辞退されたのは21例で、辞退の理由は副作用が心配7例、2週毎の点滴注射が嫌が6例、家族の付き添いが得られないが2例、その他が8例で、お金がかかるは1例であった。

導入施設に送った16例中アミロイド PET 陰性の1例、副作用の説明を再度受け怖くなって辞退した1例、DLB と診断された2例が非該当とされた。結果的に12例が導入済みなし準備中となっており、その内1例に点滴1回目の後強い注射反応が起こり継続を辞退された。

レケンビ®治療を受けている人は現在全国で7,000人に上ると言われ、ARIA も3%程度で重篤な副反応はほとんど見られず、今後治療を受ける人は増加すると予想されるが、上に述べたようにクリニック医師が必要とする労力・時間はかなり大きい。当初の治療期間に設定された18カ月が目前に迫っており、継続投与するかどうか、またドナネマブ (ケサンラ®) への切り替え指針も差し迫った課題となっている。

参考図書：

田平 武 かかりつけ医のための認知症診療テキスト2 (改訂第2版)、診断と治療社、2023.

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 (原本：Robert P. Friedland: Unaging, The four factors that impact how you age. Cambridge University Press, 2022.)

健診データならびにレセプト情報、

血液検査データを用いた認知症予防に関する研究

内田和彦

株式会社 MCBI

【要旨】

ランセットの専門委員会の報告によると、介入可能な 14 の因子を調整することで認知症の発症リスクを 45%低減できるとされている。特に、中年期の糖尿病、高血圧、肥満、喫煙などが認知症リスクに関与することが示されており、中年期からの予防の重要性が指摘されている。

これまで我々は、1,736 名を対象に、健康診断データ、レセプト情報、血液バイオマーカー (TTR, apoA1, C3) を用いた「MCI スクリーニング検査」^{1,2)}の結果と認知症のリスク因子と防御因子の関連を明らかにしてきた。今回、2019 年 9 月～2022 年 4 月に MCI スクリーニング検査を受診した 50 歳以上の 1,458 名を対象に、最大 1,095 日間 (約 3 年間) の追跡調査を行い、認知症発症率を解析した。その結果、ベースライン時に MCI スクリーニング検査でリスクが高いと判定された D 群は、リスクが低い A 群と比較して、認知症発症リスクが有意に高く、ハザード比は 3.18 ($p = 4.97 \times 10^{-4}$) であった。

次に、TTR, apoA1, C3 を含む 9 種類の血漿タンパク質をバイオマーカーとする「MCI スクリーニング検査プラス」³⁾において、3,935 名を対象に健診データ、レセプト診断履歴、生活習慣アンケート、および一般生化学検査との関連を解析した。その結果、糖尿病や高血圧の既往歴がある群では、既往歴のない群と比較して MCI リスク値が有意に高かった。また、近年、骨粗しょう症および腎機能低下 ($eGFR < 60$) が認知症のリスク因子であることが報告されている^{4,5)}。本研究においても、骨粗しょう症の既往歴がある群、および腎機能低下 ($eGFR < 60$) が認められた群は、それぞれ有意に MCI リスク値が高かった。一方で、中程度の運動習慣がある群では、運動習慣のない群と比較して MCI リスク値が有意に低いことが示された。

本研究の結果から、MCI スクリーニング検査および MCI スクリーニング検査プラスは、認知症予防のための有用な血液検査であることが示唆された。

1. Uchida, K, *et al.*, *Alzheimers Dement* (Amst) 2015, **1**, 270–280.
2. Liu, S, Uchida K, *et al.*, *Alzheimers Dement* (Amst) 2019, **11**, 85–97.
3. Inoue, M, Uchida K, *et al.* *Int J Mol Sci*, 2023, **24**, doi:10.3390/ijms241713064.
4. Xiao, T, *et al.*, *Neurology* **2023**, *100*, e2125–e2133.
5. Xu, H *et al.*, *Neurology* **2021**, *96*, e2956–e2965.

VR ゴーグルを用いた空間ナビ機能の測定による

prodromal AD の検出と抗 $A\beta$ 抗体薬治療の実際

羽生 春夫

南東北グループ総合東京病院 認知症疾患研究センター

【プロフィール】

1981 年東京医科大学医学部卒業、2009 年東京医科大学老年病科教授、2013 年東京医科大学高齢総合医学分野主任教授、2020 年東京医科大学高齢総合医学分野名誉教授、南東北グループ総合東京病院 認知症疾患研究センター長。主に脳画像を用いた認知症の臨床診断や生活習慣病（糖尿病など）との関連について研究。

【抄録】

空間ナビ機能（＝経路統合能）は、AD の最初期に障害される嗅内野や海馬の一部が担っており、自分が移動した距離や方向を記憶し、出発地点や目的地点へ戻る能力によって測定される。最近、被験者が VR ゴーグルを装着し VR で見える仮想空間内で擬似的に移動した後の出発地点と目的地点との誤差（エラー距離）から評価する経路統合能の測定法が開発された（MIG 株式会社、Brain Commun 2024）。本法を用いると種々の原因からなる MCI の中で、MRI や SPECT パターンから背景病理として AD が推測される一群で有意に経路統合能が低下しており、さらに 12 ヶ月後の認知機能検査で進行型 MCI と不変型 MCI に分けると前者で有意な経路統合能の低下が確認された。本法は簡便、非侵襲、安価、短時間で施行できるため、prodromal AD 検出の有用なスクリーニング検査となる。

現在、2 種類の抗 $A\beta$ 抗体薬が登場し、適用基準に合致した症例に使用されている。抗 $A\beta$ 病理の推定にアミロイド PET を利用した場合、前期および後期 MCI を含めるとその陽性率は約 50%程度と高くはなく、上記検査がスクリーニング法の 1 つとして利用できる可能性がある。治療後の MRI データを解析すると、側頭葉内側の萎縮はほとんど進行せず、一方大脳皮質全体の萎縮が加速される傾向にある。これは $A\beta$ 除去に伴う炎症の改善による大脳萎縮(pseudo-atrophy)のためと推測されているが、レカネマブに関しては海馬容積の減少抑制効果も認められ neuroprotection の可能性も示唆されている。日常の臨床ではどのような患者が有効か、どのような患者に投与すべきかなど、今後明らかにすべき点は少なくない。本講演では自験例を含めてこれらの現状や今後の課題について述べたい。

【文献】

1. Hanyu H, et al. J Alzheimers Dis (2022)
2. Koike R, et al. Brain Commun (2024)
3. Hanyu H, et al. J Alzheimers Dis (2024)

嗅覚識別テストはプレクリニカルアルツハイマー病を識別する

井桁 之総

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 認知症科

【背景】アルツハイマー病(AD)の病態修飾療法の開発に伴い前臨床期(プレクリニカル)ADを特定するための簡単なスクリーニング検査の開発が急務である。2016年, NIA-AA (米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会)によって提唱された $A\beta$ (A), リン酸化タウ(p-Tau) (T) および神経変性(N)に基づくA/T/N分類は, AD患者をバイオマーカーのプロファイルで分類し疾患の進行予測や介入ターゲットの特定に優れる¹。現行の抗 $A\beta$ 療法の施行ではアミロイド β ($A\beta$)の確認が必要で, 腰椎穿刺による髄液バイオマーカーによる判定か, アミロイドPETが必須となる。これら侵襲や被爆を伴う検査前のスクリーニングが必須である。【目的】本研究では, 嗅覚識別障害が健常者および健忘型軽度認知障害(amnestic mild cognitive impairment, aMCI) またはAD患者におけるATN分類のステージを識別するのに有用かどうかを検討した。【方法】虎の門病院の認知症外来を受診した日本人132名を対象にOpen Essence (嗅覚識別テスト), 各種神経心理検査, 髄液バイオマーカー($A\beta$ 40, 42, リン酸化タウ(p-Tau), 総タウ(t-Tau))を測定し統計解析した。【結果】嗅覚識別スコアはアポリポ蛋白E4の有無にかかわらず, 主要な神経心理学的スコアと有意に相関しAD診断に有効な髄液バイオマーカー[$A\beta$ 42, $A\beta$ 42/40比, p-Tau/ $A\beta$ 42比]とも有意な相関を示した。AD診断に無効なバイオマーカー[$A\beta$ 40, p-Tau/t-Tau比]とは相関しなかった。年齢, 性別, ApoE4, MMSEで補正した嗅覚識別スコアと髄液 $A\beta$ 42および $A\beta$ 42/40比の間に弱い正の相関を認めた。嗅覚識別スコアはATN分類におけるアミロイド形成ステージを高精度で識別する能力を示したが, p-Tau蓄積と神経変性ステージの識別には適さなかった。分析対象となった12種類の嗅覚素のうち墨汁(India ink) 木(wood) カレー(curry) 汗臭い靴下(sweaty socks)の4種類のみを用いたスコアがADの $A\beta$ 形成を識別するのに極めて有効であることが判明した。【議論】嗅覚識別障害は $A\beta$ がデフォルトモードに蓄積して生じ, 嗅内野から始まるp-Tauの蓄積によって悪化すると考察した^{2,3}。【結論】嗅覚識別テストはプレクリニカルADのスクリーニング検査になり得る⁴。

- 1 Jack, C. R., Jr. *et al.* NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **14**, 535-562, doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018 (2018).
- 2 Lu, J. *et al.* Disruptions of the olfactory and default mode networks in Alzheimer's disease. *Brain Behav* **9**, e01296, doi:10.1002/brb3.1296 (2019).
- 3 Yu, M., Sporns, O. & Saykin, A. J. The human connectome in Alzheimer disease — relationship to biomarkers and genetics. *Nature Reviews Neurology* **17**, 545-563, doi:10.1038/s41582-021-00529-1 (2021).
- 4 Igeta, Y., Hemmi, I., Yuyama, K. & Ouchi, Y. Odor identification score as an alternative method for early identification of amyloidogenesis in Alzheimer's disease. *Scientific Reports* **14**, 4658, doi:10.1038/s41598-024-54322-3 (2024).

Immuno-senotherapeutics の今後の展望

南野 徹

順天堂大学 大学院医学研究科 循環器内科

加齢や加齢関連疾患に伴うメタボリックストレス・酸化ストレスの増強により誘導されるゲノム損傷の蓄積は、組織の老化細胞の蓄積を促進する。老化細胞は炎症性の Senescence-associated secretory phenotype (SASP) 因子を分泌することで免疫系を活性化し、除去されると考えられている。しかし何らかの原因で老化細胞除去機構が障害される (Seno-anergy) と老化細胞の蓄積が遷延し、SASP 因子による慢性炎症が影響して病的老化が進むと考えられている。実際これまで我々は、病的老化を促進するメカニズムとして、組織に蓄積する老化細胞の役割について注目し研究を進め、その関与を示唆してきた。しかしながら、細胞老化シグナルを直接抑制することは、がん化につながるため臨床応用するのは困難である。最近、抗アポトーシス分子阻害薬による老化細胞除去 (Senolysis) によって病的老化形質を改善できることが示唆されているが、その治療方法においては off-target 効果など問題点が多い。それに対して我々は、老化細胞に対する免疫応答制御、特に、悪性度の高い老化細胞に特異的に発現している老化抗原に注目した研究計画を進め、老化抗原 SAGP を標的とした老化細胞除去ワクチンの開発に成功し、老化細胞除去ワクチン投与によって加齢関連疾患の病的老化形質の改善効果が認められることなどを明らかにした。さらに最近、Seno-anergy を制御しうる老化細胞除去薬の開発にも成功した。本講演では、老化細胞に対する免疫応答制御による抗老化治療の開発について、今後の展望について述べたい。

参考文献

1. Katsuomi G, Minamino T et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibition eliminates senescent cells and improves pathological aging. **Nat Aging** 2024; 4: 926-938.
2. Suda M, Minamino T et al. Senolytic vaccination improves pathological aging. **Nat Aging**. 2021; 1: 1117-1126.
3. Ogrodnik M, Minamino T, Demaria M et al. Guidelines for minimal information on cellular senescence experimentation in vivo. **Cell** 2024;187: 4150-4175.

経歴

1989 年千葉大学医学部卒業。臨床研修後、東京大学医学部にて医学博士取得。ハーバード大学医学部研究員などを経て、2012 年より新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科教授、2020 年より順天堂大学大学院医学研究科循環器内科教授。専門は循環器内科学（動脈硬化や心不全）。老化や心血管再生を研究領域としてもち、Nature、Nature Medicine、Nature Genetics、Nat Cell Biology、Cell、Cell Metabolism、Lancet などを含む High Impact Journal にその成果を発表している。それらの成果を基盤として、日本循環器学会賞（佐藤賞）やベルツ賞、日本医師会研究奨励賞などを受賞している。文部科学省学術調査官や日本学術振興会学術システム研究センター研究員、AMED-CREST/PRIME の領域アドバイザー、AMED プログラムオフィサーなども兼任することで、日本の科学研究システムにも貢献をしている。