

第3回認知症の早期発見、予防治療研究会

抄録集

日時：平成28年3月27日（日）13時～17時40分

場所：パラマウント(株)本社

13:00-13:05

開会の挨拶

代表世話人 田平 武 順天堂大学大学院、くどうちあき脳神経外科クリニック、河村病院

13:05-13:30

阿部 康二 岡山大学神経内科

座長：吉井 文均

「認知症予防学会におけるエビデンス創出委員会からの報告」

13:30-13:50

橋本 圭司 国立成育医療センター

「認知機能からみた認知症」

13:50-14:20

碓田茂 医療法人社団folkモア 常務理事

「認知症予防に役立つ健診について」

14:20-14:45

福島 正子 昭和女子大学

座長：阿部 康二

「グリーンココナッツオイルの抗酸化性」

14:45-15:10

遠山育夫 滋賀医科大学・分子神経科学研究センター

「パーム油由来トコトリエノールの抗酸化作用と抗アミロイド作用について」

休憩（15:10～15:30）

15:30-15:55

米田幸雄 金沢大学ベンチャービジネスラボラトリー予防薬理学部門 座長：遠山 育夫

「緑茶アミノ酸による脳内神経細胞の新生促進」

15:55～16:20

葉山 隆一 葉山生命科学研究所・葉山眼科クリニック

「認知症と視覚機能 ブルーベリー葉・イチヨウ葉エキス配合サプリメント（BEGN）の目からのアプローチ」

16:20～16:45

渡邊 知倫 (株)ファンケル 総合研究所

座長：金谷 潔史

「フェルラ酸の認知症予防に関する研究」

16:45～17:10

田平 武 順天堂大学大学院、くどうちあき脳神経外科クリニック、河村病院

「メモリンを服用した軽度認知障害（MCI）25症例の検討」

17:10～17:35

工藤千秋 くどうちあき脳神経外科クリニック

「認知症治療における陳皮の作用機序～Aβオリゴマー仮説からミエリン仮説へ～」

17:35-17:40

閉会の挨拶

世話人 阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学研究科

認知症予防学会エビデンス創出委員会からの報告

阿部康二 岡山大学脳神経内科

日本認知症予防学会では、学会の最も基本的な課題として、本学会主導で臨床試験を実施し世界に通用するエビデンスを創出し、その成果を発表することで本学会の活動を社会に還元することを目的として、2014年に「エビデンス創出委員会」を発足させた（阿部康二委員長）。

この委員会は、認知症予防に重要な1次予防（正常集団→MCIへのconvert予防）、2次予防（MCI→ADへのconvert予防）、3次予防（AD→増悪予防）の3点について検討することとし、国際的に発信できるレベルの高いエビデンスを創出するために、下記の3点を基本原則とした。

- ① Double blind, Placebo controlが原則、Cross-over法やValue-based practice法も可能
- ② 前向き介入研究
- ③ 多施設共同研究

このエビデンス創出のための具体的戦略としては、①国際的に通用する客観的な指標を用いて評価する（臨床スコア、脳画像、PiB、血液・髄液マーカー等）、②最終的な英語論文発表を始めから目指す、③各グループリーダーを決めて、この人が責任者としてfirst authorとして執筆する、④毎年の認知症予防学会総会で、プロジェクト進捗状況を報告するシンポジウムを定期開催する、⑤既文献レビューを行い、現状を一冊にまとめる（良いものが出来れば学会から出版する）、⑥プロジェクト研究の成果は、国民に向けた冊子体として出版販売も行う、⑦研究分野は大分野として生活習慣病、ライフスタイル、認知症治療薬、認知リハビリ、地域連携ネットワークによる介入の5本柱とした。

この5本柱に基づいて、研究分野は27サブテーマ毎にグループリーダーを割り当て、1次・2次・3次予防のどれから始めるかは、サブテーマごとにグループリーダーが判断し、各グループリーダーは、数名程度の実行委員を指名し、実施しやすい部分から開始し、全テーマについて1～10年程度で完成するよう、時間配分を考えながら進捗させることとなった。もし既にエビデンスが揃っている分野については、文献レビューだけでも良しとした。

この方針に基づいて2015年9月の学会総会で第1回エビデンス創出委員会報告シンポジウムを開催し、当日は300名程度の出席者を得て関心の高さを伺わせた。この後、学会ホームページ上で実務者を公募して決定し、27サブテーマ毎のグループリーダーも決まり、2016年2月には第1回グループリーダー会議が開催された。このグループリーダー会議を受ける形で、それ以降27サブテーマ毎の実務者会議が招集され具体的な取り組みが始まった所である。2016年9月23日（金）午後1:30～3:00に仙台での総会において第2回エビデンス創出委員会報告シンポジウムが開催される予定となっている。

認知機能からみた認知症

橋本 圭司 1)2) 国立成育医療センター

- 1) はしもとクリニック 経堂
- 2) 国立成育医療研究センター

後天性脳損傷による高次脳機能の問題を高次脳機能障害とよび、生まれつきの高次脳機能の問題を発達障害、アルツハイマー病や脳血管障害によって高次脳機能が著しく低下することを認知症とよぶ。全国で、高次脳機能障害者は 50 万人（2008 年東京都調査）、発達障害者は 60 万人（2012 年文部科学省調査）、認知症は 462 万人（2012 年厚生労働省研究班調査）と推計されている。小児から高齢者まで、何らかの高次脳機能の問題を抱えた人々の人口は、実に 600 万人近くもいることになる。したがってリハビリテーションの分野でも、これらの認知障害に対して積極的に取り組む必要性が増してきた。その一方で、認知機能を適切に評価し、いち早く初期の認知症や高次脳機能障害、発達障害の診断を行うことができる人材と技術を兼ね備えた施設は、いまだ少ないのが現状である。外見からは判断しにくい認知機能を、いつでも、どこでも、誰によっても評価することができれば、医療現場の患者およびスタッフの負担を軽減できるものと予想される。本発表では、演者と高濱正伸氏（はなまる学習会）の原案・監修による PC 上で行える認知機能測定・トレーニングソフト（レデックス（株）「高次脳機能バランサー」「認知機能バランサー」「こども脳機能ランサー」）を紹介し、認知症による高次脳機能の問題への対応についてどう活かせるかについて論じたい。

睡眠に注目した生活習慣病、認知症予防アプローチについて

碓田茂 医療法人社団folkモア 常務理事

厚生省が2003年に予測した12年後（すなわち2015年）の認知症患者数は約250万人であったが、実際には2015年度の認知症患者数はおよそ500万人（65歳以上に対する罹患率約15%）と報告された。

一方、英国では1993年に20年後（2013年）の認知症患者数を84万人と予測したが、実際には24%近くも少ない67万人（65歳以上に対する罹患率約7%）の患者数であったと報告された。英国の成果は、ホームドクターによる生活習慣病の対策の成果であり、彼等の罹患率の差は生活習慣病への取り組み方の違い（ホームドクターによるオーダーメイド型の医療とガイドライン医療の違い）にあると思われる。

すなわち、日本の对生活習慣病医療は、それぞれの疾病に対するガイドラインに添って行われるが、認知症予防という視点からは睡眠を含んだ生活習慣そのものへのトータルな介入が重要であることをうかがわせる。

生活習慣病とアルツハイマー型認知症の因果関係は睡眠のフィールドにおいて特に濃い。すなわち、脳内老廃物の排泄は睡眠時に行われ、生活習慣病の総合的通過点である動脈硬化がこれを妨げるからである。睡眠時のデータ収集は、認知症予防のために有効なデータであることに異論はなくなりつつある。

近年、睡眠を測定できるウェアラブルデバイスがいくつか販売されているが、その信頼性は明らかではなく、生活習慣をつかむのに最低限必要な一週間程度にわたる測定にはストレスを感じる人も多い。健康管理のためのデータ収集がストレスになってしまうのは本末転倒であるため、ストレスなく生活習慣を把握できることが必須と考えている。敷寝具の下に設置するだけで睡眠時のデータ収集が可能なシート型体振動計はこの必須要件を満たしている。このシート型体振動計は信頼性も明らかにされており、睡眠・覚醒判定機能、呼吸数・心拍数測定機能を有し、睡眠時無呼吸症候群のスクリーニングに関する予備研究も報告されている。

当院では、昨年4月からこのシート型体振動計を用い一般集合住宅、介護付き高齢者住宅、健常型高齢者住宅において65歳以上の高齢者を中心に睡眠データの収集を開始している（症例数150名）。電源の入れ忘れ、布団の上げ下げにともなう問題等、小さな課題はあったが、おおむね順調な収集ができた。

収集したデータは睡眠時間、睡眠潜時、睡眠効率などの睡眠変数、睡眠習慣の規則性および心拍数、呼吸数である。この各データと、肥満度および血圧、脂質、血糖値に関する各データを分布的に対比させている。今年は、同様のデータ数を増やす（計画症例数3000名）とともに、短期記憶力テスト、MMSE試験、嗅覚障害の他覚的試験を重ね、睡眠習慣、生活習慣病、認知症進行とのかかわりを鮮明にする計画を立てている。睡眠という恒常性維持機能を活用した、無理のない（その人に適合した）認知症予防の端緒にしようと考えている。

グリーンココナッツオイルについて
福島 正子 昭和女子大学

パーム油由来トコトリエノールの抗酸化作用と 抗アミロイド作用について

滋賀医科大学・分子神経科学研究センター

遠山育夫、Nor Faeizah Ibrahim, Lina Wati Durani, Hamizah Shahirah Hamezah,
柳沢大治郎、田口弘康

パーム油は抗酸化成分を多く含むことから、抗認知作用をもつ食物成分として期待されている。しかしながら、その科学的根拠は乏しく、真に有効な成分の同定には至っていない。マレーシア国民大学のWan Zurina教授らは、パーム油から抗酸化成分のひとつとしてトコトリエノールを抽出し、強い抗酸化作用を示すことを報告した。本研究では、パーム油由来トコトリエノール溶液 (Tochotrienol rich fraction; TRF と略す) をアルツハイマー病の遺伝子改変モデルスに経口投与し、その効果を検証した。

方法：12匹のアルツハイマー病の遺伝子改変モデルス (APP/PS1 double transgenic mouse) と4匹の野生型マウスを用いた。マウスを4グループに分け、生食を与えた野生型マウス群、生食を与えたAPP/PS1マウス群、TRF (60 mg/kg/day) を与えたAPP/PS1マウス群、TRFを取り除いたパーム油を与えたAPP/PS1マウス群に分類した。生後5ヶ月齢から10ヶ月間毎日経口投与した。15ヶ月齢で認知機能検査 (Novel object recognition test) を行った後、マウスを安楽死させ、血液および脳を取り出した。脳は半切し、一部は凍結、一部は4%パラホルムアルデヒドを含む固定液で固定し、組織学的検査に供した。

結果：認知機能検査 (Novel object recognition test) の結果、野生型マウス群に比較して生食を与えたAPP/PS1マウス群では、認知機能の低下が認められた。一方、TRF (60 mg/kg/day) を与えたAPP/PS1マウス群は、有意な認知機能の低下が見られなかった。血液を用いたComet Assayでは、TRF投与群で最も強い抗酸化作用を認めた。脳の β アミロイドの免疫染色では、TRFを与えたAPP/PS1マウス群の大脳皮質で、アミロイド斑の数が有意に減少していた。また、チオフラビンS染色では、TRFを与えたAPP/PS1マウス群の大脳皮質と海馬でアミロイド斑の有意な減少が認められた。

結論：TRFの長期経口投与は、アルツハイマー病の遺伝子改変モデルスの人機能障害を防止し、脳内のアミロイド斑の減少効果を示す。

緑茶アミノ酸による脳内神経細胞の新生促進

米田幸雄 金沢大学ベンチャービジネスラボラトリー予防薬理学部門

【背景】私たちの脳の持つ複雑な働きは、基本的には神経細胞間の密接な連絡によって維持されていますが、グルタミン酸(Glu)はこの情報連絡に利用されるアミノ酸の一つです。ただ、この情報連絡には脳内で作られた Glu だけが利用されて、脳以外の場所で作られた Glu は脳の働きの維持には有効には利用されません。さらに、生体外から摂取した Glu は腸管粘膜細胞ですべて消費されて、食事由来の Glu は血液中に出現しないと言われています。一方、緑茶の旨味はテアニン(□-グルタミルエチルアミド)と呼ばれるアミノ酸に由来しますが、テアニンは Glu と類似の化学構造にもかかわらず、経口的な摂取後は脳内に容易に移行することが分かっています。そのため、テアニンを摂取すると精神の安定化効果をはじめ、ヒトの脳の働きに色んな変化が引き起こされると報告されています。

【方法と結果】ラットやマウス胎児の脳から大脳皮質を切り出して酵素処理後に、パコール遠心分離法により神経系前駆細胞の豊富な分画を回収した。これらの分画を細胞成長因子の存在下に浮遊条件下で培養し、2 日毎に撮影した位相差顕微鏡写真から細胞塊のサイズを測定して細胞の増殖能力の指標とした。さらに、増殖指標としては BrdU の取り込み活性および MTT 還元活性をそれぞれ測定した。浮遊条件下で培養を続けると、培養日数に応じて細胞塊サイズが大きくなったが、テアニンが 1~100 □M 存在するとその濃度に比例して細胞塊サイズはさらに大きくなった。BrdU 取り込み能および MTT 還元能を測定した場合でも、テアニンが細胞の増殖能力を高めることが確認された。テアニン存在下で培養したこれらの細胞塊を、今度は成長因子やテアニンの存在しない接着条件下で培養を続けると、MAP 陽性細胞数の増加とともに GFAP 陽性細胞数の減少が認められた。

【考察】

私たちの研究結果から、テアニンには神経幹細胞の再生能力を高めてその細胞数を増やす効果があることが分かります。さらに、神経細胞は MAP2 陽性を示し、アストログリア細胞は GFAP 陽性を示す性質を持つので、テアニンで増加した神経幹細胞は神経細胞になりやすい性質を獲得すると推察されます。認知症やパーキンソン病などの神経変性疾患は、何らかの原因で脳内の神経細胞が急速に破壊されて、その結果脳全体が小さくなる脳萎縮が生じると考えられています。発症後の神経細胞脱落の防止や軽減ではなく、テアニンは未成熟脳や成熟脳において、神経幹細胞から神経細胞を創り出す速度を加速すると類推されます。ですから、神経細胞の脱落を伴う神経変性疾患だけでなく、神経細胞脱落がほとんど見られない神経精神疾患に対しても、緑茶アミノ酸であるテアニンには脳内神経幹細胞の再生能力の活性化を通じて、予防的あるいは治療的な改善効果が期待されます。

フェルラ酸の認知症予防に関する研究

○渡邊知倫、澤野健史、石井有理

株式会社ファンケル 総合研究所 ヘルスサイエンス研究センター

アルツハイマー病（AD）は、進行性の神経変性疾患の1つであり、根治療法が確立していないことから、高齢化社会の現代において大きな社会問題の1つとなっている。これまでのADNI、DIANなどのイメージングを使用した大規模追跡調査の結果、アミロイド β （ $A\beta$ ）の蓄積は発症20年以上も前から生じていることが明らかとなった。さらに、 $A\beta$ を標的とした臨床試験でも発症後からの投与では、 $A\beta$ の蓄積は抑制できても認知機能改善作用は認められなかったことから、早期発見、早期介入による発症予防が重要であると考えられている。

そこで我々は、認知症予防に対して食品成分を用いた研究を進めており、今回候補素材の1つとしてフェルラ酸の結果について報告する。フェルラ酸は、米ぬかに豊富に含まれるポリフェノールの1種であり、これまでにADモデル細胞や動物での有効性が数多く報告されている。ペルオキシラジカル消去能を抗酸化作用の指標とするORAC法を用いてフェルラ酸を評価したところ、比較対象としたビタミンEよりも強い抗酸化作用を有していることが確認された。神経芽細胞腫株であるSH-SY5Y細胞において、6-ヒドロキシドーパミンを用いた酸化ストレス誘発細胞死、 $A\beta$ オリゴマー誘発細胞死に対して、フェルラ酸同時添加では細胞死を抑制しなかった。一方、 $A\beta$ オリゴマー形成時にフェルラ酸を同時添加した場合、 $A\beta$ オリゴマー誘発の細胞死が抑制された。さらに、我々はフェルラ酸のリン酸化タウに対する新規作用を見出した。フェルラ酸は、ラット初代神経細胞において内在性タウSer202/Thr205のリン酸化を抑制したが、Ser396のリン酸化は抑制しなかった。Ser396のリン酸化部位はプロテインフォスファターゼであるPP2Aの作用部位ではないことから、フェルラ酸はPP2Aに作用している可能性が示唆された。実際に、フェルラ酸を添加した初代神経細胞中のPP2Aは、発現量には変化が見られないが、活性自体の上昇が見られた。以上の結果から、フェルラ酸はPP2Aの活性化を介して、リン酸化タウを抑制すると考えられる。

これまでの研究により、フェルラ酸が $A\beta$ のみだけではなく、リン酸化タウにも作用することを見出した。現在、ヒトでの有効性確認のため、軽度認知障害の人を対象にした臨床試験を進行中である。

認知症と視覚機能

～ブルーベリー葉・イチヨウエキス配合サプリメント（BEGN）の可能性～

葉山 隆一 葉山生命科学研究所、葉山眼科クリニック

眼は脳の一部であり、情報の80%を依存する視覚は脳の変化が如実に現れる。視覚情報は一次視覚野、視覚連合野、高次連合野、運動野を通じて情報処理、分析、理解、行為の指令、発語・運動につながっていく。加齢によるこれらの機能低下は眼と脳の両方に様々な症状として現れる。緑内障、糖尿病網膜症、加齢凹版変性症などの多くは網膜細胞の変性に起因することが知られており、最近ではこれらの眼疾患の一部とアルツハイマー病との関連が指摘されている。AD患者において網膜機能の低下、網膜神経節細胞の減少および視神経変性が高率に認められており、加齢黄斑変性症にアミロイドベータの著名な低下やタウ蛋白の上昇については様々な報告がある。

AREDS (Age-Related Eye Disease Study) と呼ばれる加齢黄斑変性症 (AMD) や白内障などの加齢性眼疾患に関する大規模臨床研究が米国で行われ、この試験で有用性が立証された成分を配合したサプリメントはわが国でも標準治療 (日本眼科学会) となっており、特に、一方の目に加齢黄斑変性が発症した人にはサプリメントの内服が強く勧められるという表記になっている。このため、眼疾患分野では抗酸化成分を中心に様々なサプリメントが臨床で用いられている。

今回は、これまでの臨床経験をもとに、抗酸化作用が非常に高いブルーベリー葉をベースに血流改善に様々なエビデンスのあるイチヨウ葉を配合したサプリメント BEGN (ビジン) を用いて、加齢性の眼症状 (涙量減少、眼輪筋の低下) をもつ高齢者 (50~69歳: 15名、70歳以上: 15名) 30名の使用経験について報告する。

一般的にブルーベリーの葉は実に比べて8倍のポリフェノールが含まれており、その主成分であるプロアントシアニジンは他のポリフェノールに比べて強い抗酸化力を有していることがわかっている。この製品に配合しているブルーベリー葉エキスは、ポリフェノールが最も多いラビットアイブルーベリーの品種間交雑から得られた実生からプロアントシアニジン含量の高い品種を選抜し抽出したものである。また、安全性についても動物、ヒトでの試験を実施し問題のないことが確認されている。

摂取方法は1包を1回 (朝・昼・夕のいずれか) ゆっくり口の中を含みながら摂り、10分後に涙量を計測 (シルマー法) し、いずれも著しい改善を示した。また、被験者の大半は眼の周囲の表情筋の動きが活発になった。現在も多くの方は継続使用中であり、加齢性の眼症状の変化や認知機能との相関についても精査していきたい。

視覚機能を良好に保つことは、身体的のみならず社会的な健康の維持増進になることから、認知症予防に重要な対策である。

参考文献

1. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ichinose S, Sato T, Iwata N, Saido TC, Hisatomi T, Mochizuki M, and Morita I. The potential role of amyloid beta in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(10):2793-800.
2. Jun Wang et al. Brain-Targeted Proanthocyanidin Metabolites for Alzheimer's Disease Treatment: *The Journal of Neuroscience*, 11 April 2012, 32(15): 5144-5150

メモリンを服用した軽度認知障害（MCI）25症例の検討

田平 武

順天堂大学大学院、くどうちあき脳神経外科クリニック、河村病院

【はじめに】今日アルツハイマー病に対する治療薬はあるが、軽度認知障害あるいは前臨床期の認知症に対して処方できる薬はない。従って、運動と栄養介入、認知トレーニングによる予防に主眼が置かれている。近年、軽度認知障害の症状改善あるいは認知症予防に機能性食品が注目されており、クルクミン、フェルラ酸、ドコサヘキサエン酸（DHA）、ホスファチジルコリン、ヒューペルジンA（Hup A）等を含む機能性食品が精力的に研究されている。ここではクルクミン、DHA、Hup A を含むメモリン[®]（レキオファーマ社）の軽度認知障害に対するオープンラベル試験の結果を報告する。

【方法】岐阜河村病院もの忘れ外来で軽度認知障害（MCI）と診断した27例（男6例、女21例、年齢72.0±10.4、MMSE 24.0±5.7、ADAS-Jcog 6.5±3.1）にメモリン[®]を毎日2粒服用してもらい、服用前後のADAS-Jcog および血液生化学検査を継続的に行った。MCIの診断は記憶の障害を本人または家族が訴えるが、認知症ではなく、日常生活、社会生活が自立していることとした。

【結果】服用後12-16週の初期評価でADAS-Jcogが1点以上悪化した症例が7例あった。そのうち3例は既にADを発症していたかあるいは新たにADを発症した（AD converter）と考えられ、他のサプリメントあるいはアルツハイマー病治療薬に変更した。残り4例中3例はADAS悪化の背景要因（前夜の不眠、肉親の死亡による落ち込み、注意障害）があったため継続投与したところ、ADASの改善がみられた。ADあるいはAD converterを除く24例中23例はADASが横ばいなし改善した。悪化した1例は原因不明の肝機能障害が関与した可能性があり、サプリメント服用と肝機能障害の因果関係は少ないと思われたが、完全に否定することはできなかった。他の症例にサプリメント服用と関連する血液生化学的異常は見られなかった。60週以上経過を追うことができた3例はいずれもベースラインなしそれ以下を維持していた。

【結論】メモリン[®]には軽度認知障害の認知機能改善・維持効果が伺われる。今後多数例についてADの発症予防効果があるか否かを検討する必要がある。

認知症治療における陳皮の作用機序

～ADの発症・進展にミエリン損傷も関与する可能性～

工藤千秋^{1),2)}, 阿相皓晃²⁾

1) くどうちあき脳神経外科クリニック, 東京脳脊髄研究所

2) 慶応義塾大学医学部・漢方医学センター

ADの発症機構として preclinical stage からのアミロイド沈着やタウ蛋白の凝集が報告されて久しい。近年では「可溶性 A β オリゴマー仮説」も提唱されている。可溶性 A β オリゴマーの産生と凝集塊の形成には、再ミエリン化に必要なミエリン塩基性タンパク質(MBP)が中心的な役割を担っており、早期のミエリンの修復は、AD 治療において重要な役割を果たすと考えられる。

本報では、認知機能維持に働く可能性のある薬剤として、漢方薬の人参養栄湯、抑肝散加陳皮半夏等に含有されている陳皮(ナリルチンやヘスペリジン)を中心にその作用機序についてミエリン修復にスポットをあてて考察した。

過去に我々の行った臨床研究において、ドネペジルで効果不十分な中等症の AD 患者に人参養栄湯を 2 年間併用投与した結果、ドネペジル単独投与と比較して、認知機能維持と抑うつ状態の有意な改善を示した。人参養栄湯併用により認知機能が維持された作用機序として、人参養栄湯成分のナリルチンやヘスペリジンによる、FcR γ /Fyn-MBP カスケードを介した再ミエリン形成を推定している。

ミエリン修復により脳機能を維持する可能性を有する陳皮(ナリルチンやヘスペリジン)は、AD 患者の脳の白質構造や機能を保護すること、AD の発症・進展にはミエリン損傷も関与している可能性を報告する。

【参考文献】

Chiaki Kudoh et al.:Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. Psychogeriatrics : 2015. doi: 10.1111/psyg.12125

工藤千秋ら：アルツハイマー病における漢方薬人参養栄湯の作用機序. 新薬と臨牀 2015, Vol64(10), 2-13.