

第 13 回

認知症の早期発見、予防・治療研究会

抄録集

2022 年 3 月 27 日 (日) 13:00～17:15

オンライン開催

第13回認知症の早期発見、予防・治療研究会

研究会ホームページ <http://dscm-ken.jp/index.html>

日時：令和4年3月27日(日)

研究会：13:00-17:15

場所：オンライン開催

参加費：2,000円

第13回認知症の早期発見、予防・治療研究会 プログラム

13:00 開会あいさつ 代表世話人 田平 武

指定講演

13:05 -13:30

アルツハイマー病の診断・治療におけるパラダイムシフトとワクチン (座長:工藤千秋)
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・・・ 3

13:30-14:00

Naked Mole Rats から学ぶ不老長寿の実現に向けて (座長:吉井文均)
株式会社 M.R.D 長谷川享・・・ 4

14:00-14:30

アルツハイマー病における脳の'Waste clearance'と炎症の関与について (座長:金谷潔史)
Institute for Biomedical Research, MCBI 内田和彦・・・ 5

一般演題

14:30-15:00

機能性食品成分による認知症予防効果 (座長:荒木亘)
ハイドロックス株式会社 谷久典・・・ 6

15:00-15:30

Bifidobacterium breve MCC1274 の認知機能改善作用ならびに、
作用機序解明にむけた取り組み (座長:福島正子)
森永乳業株式会社 基礎研究所 大野和也・・・ 7

特別講演

15:30-16:20

脳内炎症制御による新たな認知症治療戦略 (座長:布村明彦)
東京大学大学院薬学系研究科 教授 富田泰輔・・・ 8

16:20-17:10

f NIRS による軽度認知機能障害(MCI)の生物学的診断 (座長：長田乾)

メモリークリニックお茶ノ水 朝田隆

島津製作所 中村伸・・・ 9

17:10-17:15 閉会挨拶

世話人 金谷潔史

アルツハイマー病の診断・治療におけるパラダイムシフトとワクチン

順天堂大学大学院医学研究科 認知症診断・予防・治療学講座 客員教授

田平 武

1999年 Dale Schenk らによりアルツハイマー病 (AD) に対する免疫療法の可能性が報告されたことを受け、アミロイド β (A β) を用いた能動免疫療法の治験が行われた。その治験は自己免疫性脳炎のために中止されたが、ヒトでも免疫機序によるアミロイドの除去に成功した。そこで脳炎を回避できる A β モノクローナル抗体の治験が軽-中等症の AD を対象に行われ、やはりアミロイドの除去に成功したが、臨床的有効性は得られなかった。アミロイドは認知症発症の20年以上前から蓄積しており、認知症を発症してからの介入では遅いと考えられるようになった。そこで認知症を発症する前の AD をバイオマーカーで診断して介入するというパラダイムシフトが行われた。その結果、Aducanumab がバイオマーカーを改善し認知機能・生活機能の低下を有意に抑制したとして、AD に対する初めての疾患修飾薬として米国 FDA が条件付き承認を行った。現在さらに有望な抗体の治験が進行中であり、今後次々と新薬が承認されていくであろう。これは人類にとって大きな福音であるが、あまりに高価で経済的負担が大きく、皆保険制度は崩壊するのではないかと危惧される。高価な抗体療法は当然安全で安価な能動免疫療法にとって代わるであろう。ワクチンという未病の個体に介入し発病者と非発病者を比較するので、AD のような緩徐進行性の病気の場合観察期間がどのくらい必要か想像もつかなかった。またワクチンは保険適応がなく、これまで製薬企業は積極的に開発してこなかった。しかし診断・治療のパラダイムシフトを応用すれば抗体療法と同程度の期間で結果を出すことが可能であり、保険適応も得られよう。ワクチンという言葉が適当でないとなれば、超早期 AD に対する能動免疫療法と言えよ。十分な安全性と有効性が確認されれば、一次予防ワクチンになっていくことも可能であろう。

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

主たる研究：組換えウイルスベクターを用いたアルツハイマーワクチンの開発 (Alzheimer Award 2005； 著書：アルツハイマーワクチン、中央法規出版、2007年； アルツハイマー病に克つ、朝日新書、2009年； NHK ワールド Medical Frontiers, Prevention of Alzheimer's Disease, 2020年12月8日放送、YouTube <https://www.youtube.com/watch?v=wdMxy3Ax7Fo>、NHK BS1 スペシャル認知症への挑戦：研究から見えた4つの希望、2021年11月18日放送)

Naked Mole Rats から学ぶ不老長寿の実現に向けて

長谷川 亨 (名誉教授、医博)

株式会社 M.R.D

緒言

昔から人類は不老長寿の夢を持ち続けた。近年寿命の延長が見られるようになると、老化に伴うアルツハイマー病、がんなどが急激に増加し、不老長寿の夢が絶たれた状況が見られる。最近、Naked Mole Rats の特異的長寿による発見から、何故このネズミが長寿であるかの研究が盛んになされている。その中で、私はこのネズミの血液中のメチオニン濃度が通常のネズミと比較して約 1/3 の低さを示す事、また彼らの酸化ストレス耐性が非常に高い事、また彼らにはアルツハイマー病等の神経変性疾患が生涯中見られない事、またがんなども観察されない事、そして非常に興味深い事に、ある種の痛み等が観察されない事などから、私は確信する事が出来ました。それはこの様な特異的な現象を引き起こしている原因は、血中ホモシステイン酸の低さである事、その逆に抗ホモシステイン酸ワクチンが不老長寿をもたらす可能性がある事を確認出来ればと考えました。

方法

3xTg-AD モデルマウス 1 年齢にコントロールは生理食塩水、実験群には抗 HCA ワクチンを腹腔注射して、死ぬまでの月数を測定した。月に始めから 15 日は切り捨て、15 日以降は繰り上げて 1 月と換算した。認知機能テストを同時に実施した。また痛みテストを実施した。

結果

抗 HCA ワクチンは寿命延長作用、認知機能改善、また痛みの消失を観察した。

考察

今までに寿命延長作用として低メチオニン食が推奨されてきたが、その理由は未だはっきりした事は不明だった。今回 Naked Mole Rats の事例から低メチオニンは血中ホモシステイン酸濃度が低い事を意味している事を理解できた。

Naked Mole Rats の事例から

低メチオニン濃度から低ホモシステイン酸濃度



AD 発症ない、がんの発症がない (NMDA 受容体の不活性によるがん増殖抑制)

長寿

痛み消失

これらはいずれも抗 HCA ワクチンで実現している = 不老長寿の実現可能か？

最近サイエンス誌に東大医科研小西教授グループがグルタミンナーゼ阻害剤により老化の抑制が発現する事を報告している。

グルタミンナーゼ酵素はグルタミンからグルタミン酸の生成触媒する。

グルタミン酸の強力なアゴニストがホモシステイン酸である。

抗 HCA ワクチンはホモシステイン酸量を低下させる。それ故抗 HCA ワクチンはグルタミンナーゼ阻害剤と同じ働きをする事が理解できる。

アルツハイマー病における脳内老廃物の排出と神経炎症：

バイオマーカーと創薬ターゲット探索の新しいアプローチ

内田 和彦

Institute for Biomedical Research, MCBI

最近の研究により、老年性アルツハイマー病（AD）は多因子性の疾患であり、neuroinflammation（神経炎症）が重要な病理学的役割を担っていることが明らかになりつつある。脳内の損傷や病原体に関連した分子パターン（danger signals）が神経炎症を誘発し、インフラマソームの活性化によりカスパーゼ1依存性のグリア細胞やニューロンの細胞死（パイロトーシス）を引き起こされる。老廃物には外来性の病原体やAbやタウなどの凝集タンパク質が含まれるが、これらの老廃物は、本来Glymphatic system（血管周囲空間）、BBB（血液脳関門）、BCSFB（血液脳脊髄液関門）を介して脳内から抹消へ排出されている。またこれらは自然免疫により活性化されたミクログリアによっても除去される。加齢に伴う血管障害により、これらのシステムによるクリアランス能やバリア機能が傷害され、老廃物が神経炎症、さらに認知機能の低下を引き起こすと考えられている¹⁾。また、最近抹消の炎症（免疫反応）と神経炎症のクロストークが注目されている²⁾。敗血症後の認知機能の低下が報告されており、また抹消の免疫細胞が脳内に侵入することが明らかになり、脳の疾患というより”systemic disease”と考えられつつある。脳や末梢循環における老廃物のクリアランスに関与するタンパク質は、認知機能障害の初期段階におけるバイオマーカーや創薬ターゲットとなる可能性がある。われわれは、神経疾患の血液バイオマーカー探索を行い³⁻⁵⁾、脳や末梢循環における老廃物のクリアランスに関わる因子であるタンパク質性の栄養（トランスサイレチン・アルブミン）、脂質代謝（アポリポタンパク質）、自然免疫（補体タンパク質）がMCIやADのバイオマーカーになることを報告してきた^{4,5)}。本発表では、ADの病態における老廃物クリアランス機能障害と炎症に焦点を当て、プレクリニカル期やMCIにおける早期介入としての老廃物クリアランスの改善の可能性について議論する。

文献

1. Uchida K, *Cells* 11:919 (2022)
2. Bettcher BM, Heneka, MT, *et al. Nat Rev Neurol* 17: 689-701(2021)
3. Ide M, Uchida K, *et al. EMBO Mol Med* 11:e10695 (2019)
4. Lui S, Uchida K, *et al. Alzheimers Dement (Amsst)* 11:85-97 (2019)
5. Uchida K, Lui S, *et al. Alzheimers Dement (Amsst)* 1:270-280 (2015)

機能性食品成分による認知症予防効果

谷 久典

ハイドロックス株式会社

WHOによれば、全ての認知症性疾患に共通する臨床特徴として、「脳疾患による症候群であり、通常は慢性あるいは進行性であること」とされている。認知障害は、通常、情動の統制、社会行動あるいは動機づけの低下を伴うが、場合によってはそれらが先行することもある。つまり認知症とは生活機能の障害と要約できる。

認知症の1つにアルツハイマー病 (AD) がある。AD発症における主な原因の一つに、脳内におけるアミロイドβタンパク質(Aβ)と呼ばれる分子の重合・沈着の増加があげられる。Aβは加齢と共に脳内に蓄積し、その後重合することで脳の高次機能性を傷害しADが発症すると考えられている。従って、Aβ等毒性をもった代謝産物の脳内の蓄積を以下に抑制するかが重要となる。

ヒトを含め動物は睡眠を必要とする。睡眠についての研究は長く、私たちの認知機能や脳機能のメンテナンスに不可欠なものである事がわかってきた。ヒトが眠っている時、脳は浅い眠り、無意識に陥るような深い眠り(ノンレム睡眠)、そして夢を見やすいレム睡眠などいくつかの状態を経験する。ノンレム睡眠は概して夜の早い時間に起きる深い眠りで、記憶保持との関連が知られている。2013年、ネーデルガードらはADの原因の一つであるAβなどの毒素が、脳内から除去されることを明らかにし、これをグリンパテック系と名付けた。その後、このシステムはノンレム睡眠に起こることからノンレム睡眠が脳内の老廃物を洗い流すのに重要である事が明らかとなった。脳機能維持にはノンレム睡眠が最も重要な事は周知である。

わが国には古来から米を麴・酵母で発酵させた日本酒・酒粕が食されており、欧米にはない日本固有の発酵食品である。伝承的に清酒や酒粕を摂取している人には認知発症している人が少ないと言われている。長年の研究から酒粕にはビタミン、たんぱく質、チロソール、α-アミノレブリン酸、GABA等の機能性成分が多く含まれており、これらの一部は脳機能改善にも有用である事が明らかとなった。認知症発症予防のために、酒粕由来機能性成分を摂取することは脳機能維持に重要なノンレム睡眠の誘導、グリンパテック系の活発化からも重要であり、これ以外にも酒粕の効果に期待する部分は大きい。

演者略歴

広島大学生物生産学部(1987)、名古屋大学大学院農学研究科修士(1990)、岐阜大学大学院連合農学研究科博士(1995)(農学博士) 職歴；協同乳業(株)(1990~2001年)、タングルウッド(株)(2001~2006年)、ハイドロックス(株)(2006~現在)

Bifidobacterium breve MCC1274 の認知機能改善作用ならびに、

作用機序解明にむけた取り組み

大野 和也

森永乳業株式会社 基礎研究所

近年、腸内細菌を含めた腸と脳が機能連関する「脳腸相関」に関する研究が注目を集めており、アルツハイマー病をはじめ、様々な神経変性疾患との関連性が示唆されている。我々はビフィズス菌 MCC1274 (*Bifidobacterium breve* MCC1274) に着目し、これまで前臨床試験や軽度認知障害 (MCI) の方を対象とした臨床試験を行ってきた。特に、ビフィズス菌 MCC1274 を 16 週間摂取していただいた方はプラセボ群と比較して、記憶力に関する即時記憶や遅延記憶、そして空間認識力に関する視空間・構成が顕著に改善することを確認している。その作用機序として前臨床試験の結果から、ビフィズス菌 MCC1274 は ADAM10 の発現亢進を介してアミロイド β の産生を抑制することや、活性型ミクログリアや炎症性サイトカインを減少させることを見出した。本日は、このプロバイオティクスに関する研究結果のみならず、今後の展開についても紹介する。

<プロフィール>

2019 年 森永乳業株式会社 基礎研究所 入社

<文献>

- 1) Xiao J, et al.: Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J. Alzheimer's Dis.* 77(1), 139–147, 2020.
- 2) M Abdelhamid, *et al.*: Probiotic *Bifidobacterium breve* Prevents Memory Impairment Through the Reduction of Both Amyloid- β Production and Microglia Activation in APP Knock-In Mouse. *J. Alzheimer's Dis.* 85(4), 155

脳内炎症制御による新たな認知症治療戦略

東京大学大学院薬学系研究科 教授

富田泰輔

認知症の多くはアルツハイマー病 (AD) を原因疾患としている。AD の病理学的な特徴として著明な神経細胞死に加え、アミロイド β ($A\beta$) を主要構成成分とし細胞外に蓄積する老人斑、そしてタウタンパクから構成され細胞内に蓄積する神経原線維変化が知られている。これまでの研究から、脳内 $A\beta$ 量の増加が神経細胞内のタウ蓄積を招来し、神経細胞死を惹起するという発症メカニズムが考えられてきた。

近年、これら異常タンパク質の凝集・蓄積は発症の 10-20 年以上前から開始していることも明らかとなってきた。また AD 発症リスクに影響を与える遺伝学・環境リスクの解析から、異常凝集・蓄積した $A\beta$ やタウに対して生じる脳内の細胞応答、すなわち脳内炎症反応が発症プロセスに重要であると理解されつつある。すなわち、慢性疾患として AD を捉え、発症プロセスにおいて $A\beta$ やタウの異常蓄積が脳内の様々な細胞間相互作用に対して惹起する「Cellular pathology」、すなわち細胞病態の理解が必要と考えられるようになり、その解明および制御は画期的創薬につながる可能性が期待されている。

本講演では AD 創薬研究におけるこれらの現状と、我々が最近開発を進めている、脳内炎症制御法としての光認知症療法について紹介したい。

プロフィール：1995 年東京大学薬学部卒業、1997 年同大学院中退、助手。2000 年東京大学 博士 (薬学) 取得。2003 年同研究科講師、2004 年日本学術振興会海外特別研究員 (米国ワシントン大学セントルイス校)、2006 年東京大学大学院薬学系研究科助教授、2014 年同研究科教授。日本認知症学会理事、日本薬学会評議員、日本生化学会評議員、日本病態プロテアーゼ学会評議員。ベルツ賞 2 等賞 (2011 年) 日本認知症学会賞 (2013 年)、島津奨励賞 (2018 年)。

文献

Ikeda et al., Photo-oxygenation: an innovative new therapeutic approach against amyloidosis. *Adv Exp Med Biol.* 1339:415-422, 2021

Ozawa et al., Photo-oxygenation by a biocompatible catalyst reduces $A\beta$ levels in the brains of Alzheimer disease model mice. *Brain* 144(6):1884-1897, 2021

Nagashima et al., Catalytic photooxygenation reduces brain $A\beta$ *in vivo*. *Sci Adv* 7(13): eabc9750, 2021

Suzuki T, et al., Photo-oxygenation inhibits tau amyloid formation. *Chem Comm* 55: 6165-6168, 2019

Takatori et al., Genetic Risk Factors for Alzheimer Disease - Emerging Roles of Microglia in Disease Pathomechanisms. *Adv Exp Med Biol.* 1118:83-116, 2019

f NIRS による軽度認知機能障害(MCI)の生物学的診断

朝田隆¹⁾、中村伸²⁾

メモリークリニックお茶ノ水¹⁾、島津製作所²⁾

朝田プロフィール：東京医科歯科大医学部卒、国立精神神経センター武蔵病院勤務、筑波大学精神科教授、東京医科歯科大学特任教授・メモリークリニックお茶の水院長、現在に至る

参考文献：Shin Nakamura, et al. Novel Cognitive Function Scale Using Functional Near-Infrared Spectroscopy for Evaluating Cognitive Dysfunction Journal of Alzheimer's Disease 81 (2021) 1579–1588.

抄録概要

軽度認知機能障害(MCI)の生物学的診断を非侵襲的な方法で実現するために fNIR に注目した。MCI では記憶などの認知機能以外に知覚の受容や評価にも障害があるとされる。60–80 歳の健常と MCI の合計 64 名を対象にした。閉眼した被検者の手掌に「ス、マ、ヌ」というカタカナを検者が指の圧で描くことによって描かれた文字を判断する際の前頭葉の血流動態を測定し考案した fNIRS Index により評価した。さて脳の血流評価における fNIRS の信頼性に疑問が投げかけられている。そこで本研究では、測っている血流は脳実質のものに由来し他の部位の血流の影響はないのかなど課題を検討した。それらを克服する技術改良をした上で実験を行った。その結果、測定結果 (f NIRS Index) と本実験とは独立して行った一般的な診断法に基づく MCI の診断との間で相関($R^2 = 0.96$)が認められた。本法は生物学的な MCI 診断に有用となる可能性がある。