

# Development of preventive and therapeutic agents for dementia: a population-based cohort study, experimental studies, and clinical trials

|       |  |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者:<br>公開日: 2020-10-29<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: Yamada, Masahito<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="https://doi.org/10.24517/00059772">https://doi.org/10.24517/00059772</a>                            |

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



## 【研究紹介】

### 認知症地域コホート研究を起点とする認知症予防・治療法の開発 Development of preventive and therapeutic agents for dementia: a population-based cohort study, experimental studies, and clinical trials

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学  
(脳神経内科学)

山 田 正 仁

#### 1. はじめに

社会の超高齢化に伴い、認知症の人は急増している。筆者らは2000年以降、金沢大学脳神経内科において、地域における認知症のコホート研究や、それを起点とする予防・治療法開発に取り組んできた。本稿ではその成果や今後の研究の展開について紹介したい。

#### 2. 認知症地域コホートを起点とする認知症予防・治療法開発の戦略

筆者らは認知症の危険因子、防御因子を同定し、それを制御する方法を開発するために、以下のような戦略をとった。認知症地域コホート研究において、地域住民1人1人について遺伝的因子及び生活習慣関連因子を調査し、どのような因子をもっている人が将来、認知機能の低下を来しやすいかを前向き縦断的に研究した。その際、生活習慣、特に、食品摂取習慣に注目した。認知症の原因の6割以上はアルツハイマー病(AD)であるため、ある食品を多く摂っている人は認知機能が低下しにくいことが示唆される場合、その食品成分の効果と作用メカニズムを研究室においてADモデルを用いた研究で解明し、さらに、実験室で有効性が示された食品成分を用いた介入研究により認知症の予防・治療法の開発を行う。すなわち、地域から出発し、研究室で実験的研究を行い、再び地域で有用性を検証するというサイクルを回す。筆者らの地域コホート研究の成果に基づき、日本医療研究開発機構 (AMED)・認知症研究開発事業「食品関連の危険因子・防御因子が作用する認知症の分子標的の解明と予防・治療法の開発 (DPRED)」班 (<http://neurology.w3.kanazawa-u.ac.jp/research/905/>) 及び「アポE遺伝子型と性差に関わる認知症リスクを低減する食品関連因子の解明 (D-AGE)」班 (<http://neurology.w3.kanazawa-u.ac.jp/research/1813/>) を構築し全国の共同研究者とともに食品化合物に焦点を当てた研究を展開している。

#### 3. 認知症地域コホートにおける観察研究

筆者らは2006年より石川県七尾市中島町において認知症の早期発見・予防のための前向き縦断研究「なかじまプロジェクト (Nakajima Study)」を継続している (<http://neurology.w3.kanazawa-u.ac.jp/resrchwrk/1250/>)。中島町はわが国の約30年後の人口構成を示す (2016年の高齢化率40%)。筆者らは60歳以上の地域住民を対象に、集団健

診と戸別訪問を組み合わせ住民の90%以上の参加率の悉皆調査を行っている (図1)<sup>1,2)</sup>。65歳以上の住民の認知症及び認知症前段階である軽度認知障害 (MCI) の有病率は、2010-2014年の悉皆調査では認知症13.0% / MCI 15.7%、2016-2018年の悉皆調査では認知症17.5% / MCI 20.0%であり、性・年齢を調整しても有病率は増加していた。

ベースラインで認知機能が正常であった住民の生活習慣とその後の認知機能低下 (認知症/MCI発症) との関連についての前向き縦断研究において、認知機能正常者が緑茶を摂取する習慣と、約5年後の認知機能低下リスクとの間に関連が認められた。認知症に関わるさまざまな因子を調整しても関連は有意であり、緑茶を飲む習慣のない住民の認知機能低下リスクを1とすると、緑茶を毎日飲用していると0.32、1週間に1~6日間の飲用では0.47まで減少していた<sup>3)</sup>。

「アポリポタンパクE (アポE) 遺伝子ε4アリル (E4アイソフォーム) 保有」及び「女性」はAD発症の遺伝的リスクである。筆者らは、アポE E4保有女性について、ベースライン (認知機能正常時) の血中ビタミンC濃度が高いことが6-9年後の認知機能低下 (認知症/MCI発症) リスクの減少と有意に関連することを見出した<sup>4)</sup>。将来認知機能が低下するリスクが高いアポE E4保有女性において、ビタミンCを豊富に含む食品を摂取することは認知機能低下のリスクを下げる可能性があることが示唆され



図1. なかじまプロジェクトにおける脳健診。公民館における健診の様子を示す。

た [2018年5月23日AMEDよりプレスリリース ([https://www.amed.go.jp/news/release\\_20180523.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20180523.html))].

こうした食品が予防に有効であるかを検討するために、筆者らは2つの方向で研究を展開している。1つは、他の地域を含む研究である。2016年から筆者らは中島町を含む全国8地域で65歳以上の住民1万人を対象とした大規模地域コホート研究としてAMED・認知症研究開発事業「健康長寿社会の実現を目指した大規模認知症コホート研究」(<https://www.eph.med.kyushu-u.ac.jp/jpsc/>)を開始した。この研究では全国共通プロトコルにより食品摂取についても詳細に調査されており、中島町における研究結果を他地域において検証可能である。

もう1つは、有効な食品成分の同定とそれによる予防・治療法の開発である。ここでは、緑茶等の食品に含まれる天然フェノール化合物(ポリフェノール類)に焦点を当てた研究を紹介したい<sup>5)</sup>。

#### 4. 食品成分の抗AD効果とその作用メカニズムの研究

##### 1) *In vitro* ADモデルを用いた研究

AD発病過程の上流に位置するのはアミロイドβタンパク質(Aβ)の沈着過程であり、少数のAβが凝集したオリゴマーが特に毒性が強い。*In vitro*のAβ凝集系を用い、食品に含まれる数十種類の天然フェノール化合物についてAβ凝集阻害効果をスクリーニングした。その結果、ポリフェノール化合物であるミリセチンやロスマリン酸は、Aβの線維形成やオリゴマー形成を濃度依存性に抑制するとともに、既に形成されているAβ線維構造を不安定化させた<sup>6,7)</sup>。世界最速の高速原子間力顕微鏡を用いてミリセチンやロスマリン酸がAβ凝集を抑制する動態を1凝集体レベルで解明した<sup>8)</sup>。NMR解析でポリフェノールとAβの結合部位を解明した<sup>7)</sup>。さらに、*ex vivo*の系でミリセチンやロスマリン酸はAβオリゴマーの海馬シナプス毒性を軽減した<sup>7)</sup>。

##### 2) *In vivo* ADモデルを用いた研究

*In vitro*のAβ凝集系でAβ凝集抑制効果を示した5種類の天然フェノール化合物(クルクミン、フェルラ酸、ミリセチン、ノルジヒドロゲアヤレチン酸(NDGA)、ロスマリン酸)を遺伝子改変ADモデルマウス(Tg2576)に経口投与し、脳におけるAβ凝集体蓄積抑制効果を検討した。その結果、ロスマリン酸は可溶性Aβオリゴマーの蓄積を抑制し、さらに不溶性のAβ線維の脳内沈着も減少させた<sup>9)</sup>。ミリセチン、クルクミンはAβオリゴマーを減少させたが、不溶性Aβ沈着は不変であった。一方、フェルラ酸はAβオリゴマー、不溶性Aβ沈着ともに不変であり、NDGAは不溶性Aβ沈着を減少させたが可溶性Aβオリゴマーを増加させた。さらに、ロスマリン酸の新たな作用機序としてカテコールアミン分解酵素抑制作用等を見出した<sup>10)</sup>。そこで最も優れた抗Aβ凝集抑制効果等を示したロスマリン酸に焦点を当てて臨床開発に進んだ。

#### 5. ロスマリン酸含有食品抽出物による認知症/AD予防・治療法の臨床開発

ハーブの一種レモンバーム(*Melissa officinalis*)からロスマリン酸を豊富に含む抽出物を作成し、それを入れたカプセルを臨床試験に用いた。まず、健康人を対象としロスマリン酸500 mgを含む試験食品を用いたランダム化比較試験(RCT)を行い、試験食品の安全性・忍容性、血中動態を明らかにした(UMIN000004997)<sup>11)</sup>。次に、軽度AD患者20名を対象に24週間のプラセボ対照二重盲検RCTを実施し、試験食品の安全性・忍容性を確認し、試験食品が神経精神症状の悪化を抑制することを示した(UMIN000007734)(論文投稿中)。さらに、非認知症地域住民330名を対象に試験食品96週間投与による認知機能低下予防効果をみるプラセボ対照二重盲検RCTを推進中である(UMIN000021596)(<http://neurology.w3.kanazawa-u.ac.jp/resrchwrk/pages/rospro.html>)。

#### 6. おわりに

筆者らのグループによる、地域コホート研究を起点とした、食品化合物を用いた認知症/ADの予防・治療法の開発について紹介した。食品化合物等による認知症/AD予防についてはさまざまな推奨がなされているが、エビデンスがあるものはない。今後、科学的根拠を確立していくことが必要である。

#### 謝 辞

本稿で紹介した研究成果は多くの研究者との共同研究による。当教室においては、*in vitro* ADモデル研究では小野賢二郎講師(現・昭和大学教授)、*in vivo* ADモデルでは浜口 毅講師、地域コホート研究及び臨床試験については篠原もえ子特任准教授が中心となり、金沢大学ナノ生命科学研究所・中山隆宏准教授の協力を得て研究を推進した。学外では、福井大学・内木宏延教授、富山大学・西条寿夫教授および水口峰之教授、東京大学・小林彰子准教授、UCLA・David Teplow教授ほかの協力を得た。また、文部科学省/日本学術振興会/科学技術振興機構、厚生労働省、AMEDの支援を受けた。関係各位に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Noguchi-Shinohara M, et al. J Alzheimers Dis 2013; 37: 691-698.
- 2) Yuki-Nozaki S, et al. J Alzheimers Dis 2018; 62: 1651-1661.
- 3) Noguchi-Shinohara M, et al. PLoS One 2014; 9: e96013.
- 4) Noguchi-Shinohara M, et al. J Alzheimers Dis 2018; 63: 1289-1297.
- 5) Yamada M, et al. Adv Exp Med Biol 2015; 863: 79-94, 2015.
- 6) Ono K, et al. J Neurochem 2003; 87: 172-181, 2003.
- 7) Ono K, et al. J Biol Chem 2012; 287: 14631-14643.
- 8) Watanabe-Nakayama T, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2016; 113: 5835-5840.
- 9) Hamaguchi T, et al. Am J Pathol 2009; 175: 2557-2565.
- 10) Hase T, et al. Sci Rep 2019; 9: 8711.
- 11) Noguchi-Shinohara M, et al. PLoS One 2015; 10: e0126422.