

認知症の新常識を知り備える

山田養蜂場みつばち健康科学研究所

橋本 健

緒言

多くの高齢者の願い、それは、「最期まで頭脳明晰で自立した生活を、おくりたい。」だと思います。本稿では、この高齢者の「最期まで自立の願い」をかなえる一助となるよう最新の認知症研究をレビューし、現状の治療の限界と予防の重要性および最新の認知症予防方法について、簡潔に紹介します。認知症とは、知的機能が低下して社会生活や職業生活に支障をきたす疾患であり、その認知症の60%を占めるアルツハイマー型認知症は、脳神経が変性して脳が萎縮していくタイプの認知症です。この認知症には軽度認知障害（MCI）と呼ばれている認知症予備軍の段階があります。この段階では、運動、栄養、睡眠、知的活動等の介入で正常に戻ることも可能とされています。一方、人格の変化を特徴とする前頭側頭型認知症や幻視、幻聴といった幻覚を特徴とするレビー小体型認知症では、この認知症予備軍の段階がないとされています。本稿では正常及び軽度認知障害の段階での認知症予防について論じます。

アルツハイマー型認知症治療薬の現状

今年（2021年）の6月7日（米国時間）、米国FDAは18年ぶりに認知症治療薬としてアミロイドβ（脳神経を変性させる原因と考えられてきたタンパク質）に対する抗体医薬品アデュカヌマブ（バイオジェン社/エーザイ社）を迅速承認しました。アミロイドβの脳内からの除去に関してはバイオジェン社から明確な臨床試験結果が提出されました。一方、認知機能の改善効果の臨床試験結果は不明確なものでした。2つの臨床試験のうち1つは認知機能の改善が認められず、もう一方の臨床試験も既定の試験期間終了時には認知機能の改善が認められませんでした。バイオジェン社は期間終了後も観察を続けデータを再解析して効果ありとの結果を得たのでした。しかしFDAの専門家諮問委員会は、この試験結果は認知機能の改善に効果ありとするには根拠不十分としました。ところがFDAは、2030年までに根拠となる臨床試験結果を再提出することを条件に仮免許の迅速承認をしたのです。この経緯が示すように、この新薬は決して認知機能の低下速度を劇的に遅くしたり、正常レベルまで認知機能を押し戻したりできるほどの効果を持っていません（図1A、1Bの青線

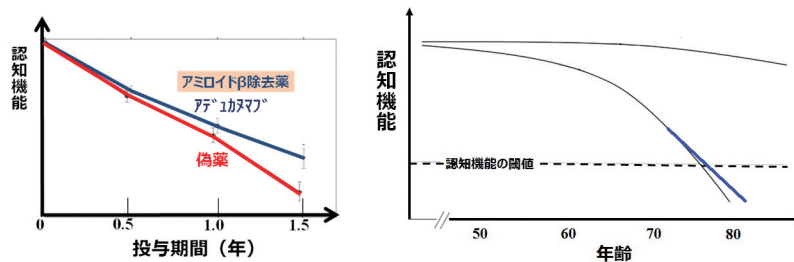


図1 A. 米国FDAの2021年6月に迅速承認を受けたアルツハイマー型認知症治療薬アデュカヌマブのバイオジェン社から提出された治療効果 B. 下の曲線は認知症を発症する人の代表的な認知機能の低下曲線。青色線でアデュカヌマブの効果を模式的に示した。上の曲線は、予防的介入により目指すべき理想の認知機能の推移曲線。

が治療効果を示す)。もちろん既存薬には認知機能低下の進行を止めることができる薬剤はありません¹⁾。従って、認知症にならないための予防が重要です。理想的には予防により、図1Bに示しました上部の認知機能推移曲線の様に、一生、正常の認知機能を保持し続けることです。これが、認知症予防のゴールと言えます。

エビデンスのある認知症予防方法の道を拓いた FINGER 研究

治療分野では際立った進展がないのですが、予防分野では希望が持てる予防方法がフィンランドで実施されたFINGER研究（Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability）で示されました²⁾。従来の予防研究は「運動」とか「食事」といった単一分野からのアプローチだったのですが、この研究は複数の分野を組み合わせた多角的な予防介入です。本研究は、ランダム化プラセボ対照比較試験で、被験者は認知機能が正常あるいは少し低めの60歳から77歳までの1260人で、食事、運動、認知トレーニング、血圧・体重の健康管理に関する指導を定期的に受ける「多角的予防グループ」と、一般的な健康指導だけを定期的に受ける「対照グループ」に、半数ずつに分けられました。プログラム実施期間前とプログラム終了の1年後、2年後に「認知機能テスト」を行い、結果を比較しました。プログラム終了時の「多角的予防グループ」の認知機能は、「対照グループ」と比較して、実行機能が83%、処理速度は150%高くなっていました（図2）。また多角的な予防により認

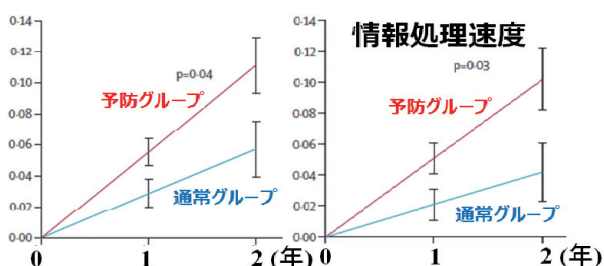


図2 FINGER研究（ランダム化プラセボ対照比較試験）で示された多角的な予防的介入による認知機能の改善効果。

知機能の低下リスクを約25%低下していました。従来の単独アプローチでは、達成できなかった効果を見出し、多角的なアプローチの有効性を実証しました。本稿では、このアプローチでの効果を、さらに高めるために多角的アプローチの構成分野である食事、運動、睡眠、知的活動の各分野での最近の有望な研究を以下、レビューします。

食事及び機能性表示食品

食事内容 高齢者の認知機能の低下速度を遅延することが分かっている食事は慢性炎症を抑制する地中海食と高血圧を低下するDASH食（Dietary Approaches to Stop Hypertension食）を組み合わせて作られたMIND食（Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay食）と呼ばれている食事です。一方、認知機能の低下速度を、促進してしまうのは、肉食中心の食事です³⁾。MIND食とは、習慣的に食べる食品として以下の10食品：緑葉野菜（週6日以上）、その他の野菜（1日1回以上）、ナッツ類（週5回以上）、ベリー類（週2回以上）、豆類（週3回以上）、全粒穀物（1日3回以上）、魚（なるべく多く）、鶏肉（週2回以上）、オリーブオイル（優先的に使う）、ワイン（1日グラス1杯まで）と習慣的には食べない5食品（肉食中心食の構成食品）：牛肉・豚肉・ハム・ソーセージ・ベーコン（週4回以下）、マーガリン・バター（なるべく少なく）、チーズ（週1回以下）、お菓子（週5回以下）、ファーストフード（週1回以下）で定義されている食事パターンです。一方、FINGER研究では、主にフィンランド栄養ガイドラインに従っています。このガイドラインでは野菜・果物、全粒粉、低脂肪牛乳、低脂肪肉を推奨し精製糖、塩、アルコールを控えるよう推奨しています。世界標準に準拠した食事ガイドラインですが、牧畜業国であることから肉食への基準が温和であり、本ガイドライン遵守者による認知機能改善効果は確認されていません。このことから、多角的予防介入の食事内容としてMIND食を活用することでFINGER研究の結果以上の効果が期待できます。

カロリー制限・絶食 食事による摂取カロ

り量を、「食べたいだけ食べる飽食」の70%程度に制限（カロリー制限）すると、多くの生物（酵母、線虫、ミジンコ、ショウジョウバエ、マウス、ラット、アカゲザル）で寿命延長が、見られます⁴⁾。認知機能の低下した50-80歳の高齢者に、このカロリー制限を3か月間、実施した所、非制限者と比較して言語記憶力が上昇しました。またこの時、インスリン感受性が改善され、認知機能の悪化の一つの原因と考えられている慢性炎症レベルが抑制（炎症マーカーであるhs-CRP値が低下）されたと報告されています⁵⁾。実際上は、カロリー制限を順守できる人は限られることから、カロリー制限の代替法が開発されています。例えば、カロリー量は制限せずに食事時間を短時間帯に制限するtime-restricted feeding (TRF) がカロリー制限と同じ効果があることがわかってきました。毎日の絶食時間を14-16時間（就寝時間の前後に絶食期間を設定する。すなわち8-10時間の時間帯の中で3食を摂取することで、認知機能の改善が確認されています⁶⁾。このアプローチはFINGER研究には組み込まれていなかったため、多角的アプローチにTRFを組み込むとFINGER研究で達成された結果以上の効果が期待できます。

機能的表示食品 ミツバチが巣の周りの特定の植物の新芽をかじりとして、自らが分泌するミツロウに混ぜ合わせて作ったものがプロポリスです。当然、かじりとした植物により効果が、異なりますので、起源植物が明確なプロポリスで、効果評価する必要があります。また臨床試験を実施する時は成分のHPLC

パターンおよび有効成分および指標成分の含有量を規格したプロポリスを使用して再現性を担保することも重要です。以下の報告で使用されたプロポリスは、ブラジル産グリーンプロポリス（起源植物は*Baccharis dracunculifolia*で桂皮酸誘導体を豊富に含みます）で、有効成分、指標成分（アルテピリンC、クリフォリン）により規格化されたプロポリスです。このブラジル産グリーンプロポリスのエタノールエキスの2年間の服用で、加齢性に増加する慢性炎症を抑制し（図3A）、高齢者の認知機能の低下速度も抑制することが、ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験で実証されています（図3B）⁷⁾。私達は、このプロポリスをベースに、加齢性の認知機能の低下の改善を、比較的、短時間で実感できるサプリメントを開発しました。慢性炎症を抑制するブラジル産グリーンプロポリス（1日摂取量：アルテピリンC, 6.0 mg; クリフォリン, 0.1 mg）に、これも慢性炎症を抑制することが知られているクルクミン（175 mg）と血管の健康に寄与するイチョウ葉エキス（28.8 mg, フラボン配糖体：7.2 mg テルペンラクトン）、大豆由来ホスファチジルセリン（100 mg）、ツボクサエキス（250 mg）さらに、脳内神経ネットワークの形成を促進するBDNFの分泌を促進するコーヒー果実エキス（100 mg）を処方しました（機能的表示食品「ノンアルツBee™」、(株)山田養蜂場）。自覚的あるいは他覚的に、もの忘れのある健康な高齢者（40-79歳、平均年齢65歳）をノンアルツBee™群（N=42）、プラセボ群（N=40）の2群に分けました。3か月の飲用後、各種認

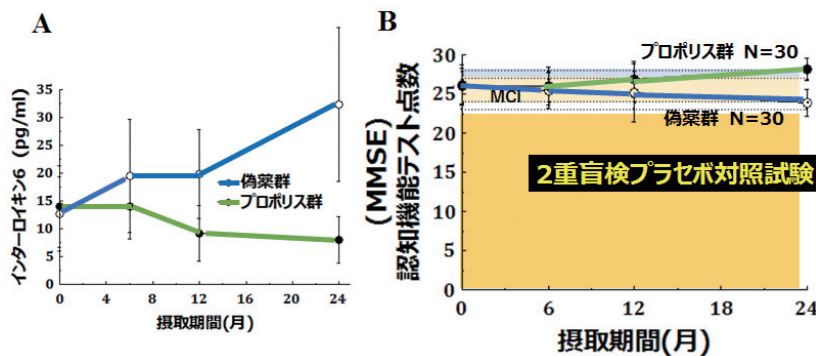


図3 A. ブラジル産グリーンプロポリスによる慢性炎症の抑制効果。本図では慢性炎症のバイオマーカーである血液中のインターロイキン-6の経時推移を示している。TNF α 、IL-1 β も同様の推移を示した。
B. ブラジル産グリーンプロポリスによる加齢性認知機能の低下阻止効果。

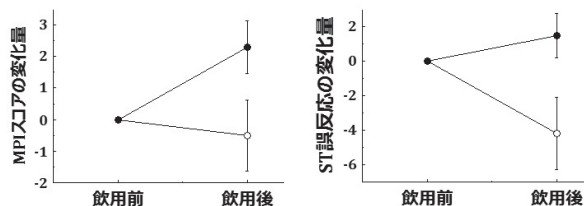


図4 ブラジル産グリーンプロポリスをベースに処方された機能性表示食品ノンアルツBee™による認知正常高齢者および軽度認知障害高齢者の認知機能の改善効果。高齢者の生活の質に重要な記憶力・判断力・注意力・集中力の改善が3か月の服用で認められた。

知機能テストを実施した所、「記憶力」及び「注意力、集中力、判断力」の改善を認めました(図4)。「記憶力」は即時記憶および遅延記憶を総合した記憶力指標で確認し、「注意力、集中力、判断力」は複雑な注意力および認知柔軟性(集中力、判断力)の指標であるST誤反応で確認しました⁸⁾。FINGER研究には組み込まれていなかった介入方法で、多角的アプローチに組み込むことでFINGER研究の結果以上の効果が期待できます。

運動

有酸素運動は記憶を司る海馬体積を増加させ空間記憶力を改善することが分かっています。平均67歳の認知症でない高齢者において1年間の有酸素運動(最大負荷速度の7割の早歩き)をしたグループとストレッチ運動をしたグループの各60人の脳内海馬の体積を測定したところ、ストレッチ群では左右の海馬体積は加齢性委縮を、していましたが、有酸素運動群では左右の海馬体積が逆に増加していました。有酸素運動群では脳内神経ネットワーク形成をサポートする血中BDNF濃度も増加していました。また空間記憶力も向上していました⁹⁾。高齢者の有酸素運動が認知機能の低下を予防しなかったとのコクランレビューのメタアナリシス研究がありましたが¹⁰⁾、最近のメタアナリシス研究で、対象者を軽度認知障害のある高齢者に絞ると有酸素運動が認知機能を改善すると報告されています¹¹⁾。また、運動は血中BDNF, GDNF, NGFを増加しTrkB, p75NTR受容体を介して学習能力と記憶力を向上する

ことも解明されてきました¹²⁾。週3-4回、中等度以上の強度の運動であれば運動の種類は問わずに、実行機能を改善するとのメタアナリシス研究も報告されています¹³⁾。高齢者に適している、効果も検証されている有酸素運動は「インターバル速歩」と呼ばれる運動です¹⁴⁾。最大心拍数の70%程度の「速歩」とゆったり歩く「普通歩き」を3分、3分で繰り返します。1回の繰り返しが1セットで週20セット(1日5セットを週4回とか1日10セットを週2回)が最も効率よく最大酸素消費量(ミトコンドリアの量と質)を改善することが示されています。FINGER研究では、運動は米国スポーツ医学会、米国心臓協会の運動ガイドラインに従っています。具体的には、中等度の有酸素運動を一日最低30分、週5回あるいは高強度の有酸素運動を1日最低20分、週3回です。インターバル速歩研究によると、認知機能と関連が強い最大酸素消費量の改善効果は、インターバル速歩で推奨されている中等度の有酸素運動を一日15分、週4回で、上記ガイドラインと同等の効果が得られることから、より効率が良い運動方法と言えます。

睡眠

脳動脈、脳静脈の血管周りをアストロサイトの足が取り囲んでいます。このアストロサイトと血管との間に血管周囲腔があり、脳脊髄液がくも膜下腔を介してこの動脈血管周囲腔に流れ込んでいます。この脳脊髄液から供給された間質液がアストロサイトの水チャンネル(アクアポリン4)を介して脳細胞の周りに供給され再びアストロサイトの水チャンネルを介して静脈血管周りのアストロサイトとの間の間質腔に流れ込んでいます。このシステムを最初に報告したロチェスター大学のネーデルガード博士によってglymphatic systemと名付けられました¹⁵⁾。覚醒時には脳活動に伴った代謝老廃物が脳細胞の周りの間質液中に放出蓄積されます。アミロイドβをはじめとする脳細胞の周りの代謝老廃物は、認知機能の低下の原因と考えられています。睡眠が認知機能の低下を予防すると期待されるのは、覚醒時には間質液は脳内にとどまっていますが、

睡眠時にはglymphatic system内を間質液が流れ代謝老廃物が脳外に排出されるからです^{16), 17)}。睡眠時間と認知症リスクの関係を調べた報告はありませんが、睡眠時間と全死亡リスクの関係についてはメタアナリシス研究があり、7時間睡眠が極小リスクで、これよりも短くても長くても死亡リスクが上昇します¹⁸⁾。7時間睡眠が生体リズム上、最も望ましいと考えられます。FINGER研究では、睡眠に関する介入は、行われませんでしたので、睡眠を追加した多角的予防介入は、FINGER研究で得られた結果よりも効果が大きいと期待できます。

知的活動

筋肉は、使い続けると機能が維持されます。脳も全く同じである事が、米国修道女研究のシスターマリーの例が雄弁に物語っています。彼女は101歳まで生きましたが101歳の時に受けた認知機能テストで認知機能は正常域にあったことが確認されています。死後の解剖で判明した脳の状態は、予想に反して、萎縮の程度は病的でアルツハイマー病相当だったのです。病的萎縮があったにもかかわらず認知機能は全く正常だったのです¹⁹⁾。脳の萎縮にもかかわらず残存している脳部位間で神経ネットワークを張り巡らせて認知機能を保っていたと考えられています。この認知機能低下に対して抵抗性を与える神経ネットワークを効果的に増加する知的活動として「新規スキルの獲得」が有望であるとの報告があります²⁰⁾。この研究では、対照群として個人的な娯楽活動（音楽鑑賞・DVD鑑賞・パズル）を、効果評価群として、①社会的娯楽群（料理・映画・ゲーム・近距離旅行）、②新規スキル学習群（カメラ撮影・画像編集スキル、キルト縫製スキル）、③過剰負荷の新規スキル学習群（カメラ撮影・画像編集スキル+キルト縫製スキル）の3群を、設けています。それぞれ3か月間実践してもらい、その後、神経ネットワークの指標として「エピソード記憶」を比較したところ、新規スキル学習群が最も「エピソード記憶」を強化していました。過剰負荷の新規スキル学習群は、写真撮影・編集のみのスキル学習群よりも「エピソード記憶」の

強化の程度は低いものでした。恐らく過度の負荷をかけた「新規スキル学習」では、ストレスがかかり神経ネットワークの強化の程度が低くなったと考えられます。換言しますと、過度のストレスがなく継続的かつ挑戦的な新規スキルの学習が、効果的な神経ネットワークの強化法だと言えます。FINGER研究では、言語記憶の改善のみが確認されているコンピューターによるクイズのような知的トレーニングが使われました。脳内ネットワークを刺激する新規スキル学習を多角的予防介入に組み込むことでFINGER研究の結果以上の効果が期待できます。

まとめ

認知機能を停止、あるいは、元の認知機能レベルに戻す治療効果のある認知症治療薬は未だ開発されていません。治癒が望めない現状では、予防方法の開発が急務です。2015年には、多角的なアプローチによる予防効果を実証したFINGER研究が報告されました。その時点で組み込まれていなかった予防方法であるMIND食、制限時間内の食事、ブラジル産プロポリスをベースにした機能性表示食品、インターバル速歩、7時間睡眠、挑戦的スキル学習を組み込んだ一歩進んだ多角的予防介入は、FINGER研究が明らかにした認知機能の改善効果を上回る効果があると期待できます。

文献

- 1) Weller J, et al, "Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment" F1000Res. 2018 Jul 31;7:F1000 Faculty Rev-1161. doi: 10.12688/f1000research.14506.1. eCollection 2018.
- 2) Ngandu T, et al, 2015, "A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial" Lancet. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
- 3) Morris MC, 2015, "MIND diet slows cognitive decline with aging" Alzheimers Dement. 2015 Sep;11(9):1015-22. doi: 10.1016/j.jalz.2015.04.011.
- 4) Fontana L, 2015, "Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans." Cell,

- 01 Mar 2015, 161(1):106-118 DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.020
- 5) Witte M, et al, 2009, "Caloric restriction improves memory in elderly humans" *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jan 27;106(4):1255-60. doi: 10.1073/pnas.0808587106. Epub 2009 Jan 26.
- 6) Currenti W, et al, 2021, "Association between Time Restricted Feeding and Cognitive Status in Older Italian Adults" *Nutrients*. 2021 Jan 9;13(1):191. doi: 10.3390/nu13010191.
- 7) Zhu A et al, 2018, "Brazilian Green Propolis Prevents Cognitive Decline into Mild Cognitive Impairment in Elderly People Living at High Altitude." *J Alzheimers Dis*. 2018;63(2):551-560. doi: 10.3233/JAD-170630
- 8) Asama T, et al, 2021, "Cognitive Improvement and Safety Assessment of a Dietary Supplement Containing Propolis Extract in Elderly Japanese: A Placebo-Controlled, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind Human Clinical Study" *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Feb 24;2021:6664217. doi: 10.1155/2021/6664217
- 9) Erickson KI, et al, 2011, "Exercise training increases size of hippocampus and improves memory" *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 15;108(7):3017-22. doi: 10.1073/pnas.1015950108
- 10) Young J, et al, 2015, "Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment" *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 22;(4):CD005381. doi: 10.1002/14651858.CD005381.pub4
- 11) Biazus-Sehn LF, et al, 2020, "Effects of physical exercise on cognitive function of older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis" *Arch Gerontol Geriatr*. Jul-Aug 2020;89:104048. doi: 10.1016/j.archger.2020.104048
- 12) Santos M, et al, 2020, "Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Brain Function: A Systematic Review in Human and Animal Studies" *Neural Plast*. 2020 Dec 14;2020:8856621. doi: 10.1155/2020/8856621
- 13) Chen FT, et al, 2020, "Effects of Exercise Training Interventions on Executive Function in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis" *Sports Med*. 2020 Aug;50(8):1451-1467. doi: 10.1007/s40279-020-01292-x
- 14) Masuki, S, Mayuko et al, 2019, "High-Intensity Walking Time Is a Key Determinant to Increase Physical Fitness and Improve Health Outcomes After Interval Walking Training in Middle-Aged and Older People" *Mayo Clin Proc*. 2019 Dec;94(12):2415-2426. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.04.039
- 15) Nedergaard M, 2013, "Neuroscience. Garbage truck of the brain" *Science*. 2013 Jun 28;340(6140):1529-30. doi: 10.1126/science.1240514
- 16) Xie L, et al, 2013, "Sleep drives metabolite clearance from the adult brain" *Science*. 2013 Oct 18;342(6156):373-7. doi: 10.1126/science.1241224.
- 17) Landry J, et al, 2014, "Buying time: a rationale for examining the use of circadian rhythm and sleep interventions to delay progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease" *Front Aging Neurosci*. 2014 Dec 8;6:325. doi: 10.3389/fnagi.2014.00325
- 18) Shen X, et al, 2016, "Nighttime sleep duration, 24-hour sleep duration and risk of all-cause mortality among adults: a meta-analysis of prospective cohort studies" *Sci Rep*. 2016 Feb 22;6:21480. doi: 10.1038/srep21480
- 19) Snowdon DA, 1997, "Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study" *Gerontologist*. 1997 Apr;37(2):150-6. doi: 10.1093/geront/37.2.150
- 20) Park DC, et al, 2014, "The impact of sustained engagement on cognitive function in older adults: the Synapse Project" *Psychol Sci*. 2014 Jan;25(1):103-12. doi: 10.1177/0956797613499592

Prevention of dementia: new strategies

Institute for Bee Products & Health Science, Yamada Bee Company

Ken Hashimoto

Summary Dementia is a disease in which cognitive function declines and interferes with social and professional life. In Alzheimer's disease, which accounts for 60% of the dementia, the cranial nerves degenerate and the brain atrophies. Of the type of dementia, research on this dementia is the most advanced. Nonetheless, there are no treatments that stop cognitive decline or restore cognitive levels to their original level. It goes without saying that prevention is paramount in areas where there is no cure. A FINGER study published in 2015 demonstrated for the first time that multi-domain preventive approaches (diet, exercise, intellectual activities) are effective in improving cognitive functions in normal elderly and elderly with mild cognitive impairment. Multi-domain preventive measures that incorporate the latest preventive measures including MIND diet, time-restricted feeding, functional food prescribed based on Brazilian green propolis, interval brisk walk, 7-hour sleep, and learning of challenging skills would outweigh the results achieved by the FINGER study.

Key words: Dementia, Alzheimer's disease, aducanumab, MCI, FINGER study, MIND diet, time-restricted feeding, Brazilian-green-propolis-based functional food, interval brisk walking, learning of challenging skills