

Visionary 農芸化学100シンポジウム

第49回 農芸化学「化学と生物」シンポジウム

認知症の予防で、 老後の生活を豊かに

講演要旨集

日時：2022年9月9日(金) 13:00～16:40

場所：京都大学 益川ホール

対面とweb配信によるhybrid開催

① 百寿者から学ぶ健康長寿の秘訣

慶應義塾大学医学部 百寿総合研究センター 教授 新井 康通 先生

② 久山町研究の成果からみた認知症リスク低減の可能性

九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野 教授 二宮 利治 先生

③ アミロイドβの毒性配座を基盤とした

アルツハイマー病の早期診断法の開発

京都大学大学院農学研究科 食品生物科学専攻食品生命科学講座 教授 入江 一浩 先生

④ 認知症，医食同源～認知症診療の温故知新～

国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長 猪原 匡史 先生

第49回 農芸化学「化学と生物」シンポジウム

「認知症の予防で、老後の生活を豊かに」の開催にあたって

公益社団法人日本農芸化学会は、2024年に創立100周年を迎えます。

農芸化学をベースにした研究は、日本独自のサイエンスとして大きく発展し、これまで数々の成果を挙げられました。これも産官学一体となり、農芸化学研究の発展のためにご尽力いただきました会員の皆様のおかげと感謝しております。

本学会では、農芸化学研究が、今後も日本における化学・生物を中心とする基礎・応用研究分野における中核として貢献し、さらに発展し続けるための取り組みの一環として、「Visionary 農芸化学100」と銘打ち、「食・腸内細菌・健康研究領域」「微生物・バイオマス利用研究領域」「天然物化学研究領域」「食品機能研究領域」の4つのグループが未来に向けた新たなビジョンを構築していくことを目的に定期的にシンポジウムを開催しております。

食品機能研究領域では、2018年9月に開催したシンポジウム「日本食の健康機能を支える食材の力」で、健康に良いと言われる日本食に使われる食材(米、大豆、茶、魚介類、出汁)が食品の3つの機能(栄養、嗜好、体調調節)を通して、私たちの健康に如何に貢献してきたか、今後どのように貢献しうるかについて、ご講演いただきました。

また、2021年5月には、「新たな発見・発想から得られた食品成分の新規機能性の解明 ~ひらめきのヒント~」を開催し、優れた基礎的研究が幅広い応用やこれまで気が付かなかった応用に繋がることおよび、温故知新の言葉どおり、十分に研究されてきたと考えられるものの中からも、新しい事実が見出せることを示す講演をしていただきました。

食品の機能性の研究は、最終的には、人々の健康の維持・増進に貢献することを目的としていますので、医学分野の方々との協力する必要があります。特に、超高齢社会を背景に、今回取り上げた「認知症の予防」は、健康で豊かな老後を過ごすためには、重要かつ焦眉な国民的課題であるとともに、その解決には、医学分野の方々との共同研究が不可欠なものです。

今回は、慶應義塾大学医学部 教授の新井康通先生から「百寿者から学ぶ健康長寿の秘訣」(30年以上にわたる世界有数の百寿者(百歳以上の長寿の人々)研究の成果から)、九州大学大学院医学研究院 教授の二宮利治先生から「久山町研究の成果からみた認知症リスク低減の可能性」(60年以上にわたる生活習慣病(脳卒中、虚血性心疾患、悪性腫瘍、認知症など)の高精度な疫学調査から)、京都大学大学院農学研究科 教授の入江一浩先生から「アミロイドβの毒性配座を基盤としたアルツハイマー病の早期診断法の開発」(アルツハイマー病の原因物質であるアミロイドβペプチド(Aβ42)の会合体の立体構造の解析成果に基づいて)、国立循環器病研究センター 脳神経内科部長の猪原匡史先生から「認知症、医食同源~認知症診療の温故知新~」(認知症を脳という臓器だけでなく、循環器病としての全身的な病態の視点から)について、ご講演いただきます。

このシンポジウムが、今後の皆様方の日常生活や研究開発活動のご参考になれば、幸いです。

今後とも、学会活動に対するご支援、ご協力を賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。

日本農芸化学会 学術活動強化委員会
食品機能研究領域担当メンバー

米谷 俊 (株式会社ファーマフーズ)

菅原 達也 (京都大学大学院農学研究科)

堤 浩子 (月桂冠株式会社)

前渕 元宏 (尚絅大学生活科学部)

Visionary 農芸化学100シンポジウム (食品機能研究領域 第3回)

第49回 農芸化学「化学と生物」シンポジウム

テーマ

認知症の予防で、 老後の生活を豊かに

日時：2022年9月9日(金) 13:00~16:40

場所：京都大学 益川ホール (〒606-8502 京都府京都市左京区北白川追分町)

対面とweb配信によるhybrid開催

13:00-13:05 開会の挨拶 日本農芸化学会会長 松山 旭

13:05-13:10 はじめに 食品機能研究領域 世話人(講演①、②の座長) 米谷 俊

13:10-13:55 ① 百寿者から学ぶ健康長寿の秘訣
(質問を5-10分含む) 慶應義塾大学医学部 百寿総合研究センター 教授 新井 康通 先生

13:55-14:40 ② 久山町研究の成果からみた認知症リスク低減の可能性
(質問を5-10分含む) 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野 教授 二宮 利治 先生

(14:40-15:00 休憩)

15:00-15:45 ③ アミロイドβの毒性配座を基盤とした
アルツハイマー病の早期診断法の開発
(質問を5-10分含む) 京都大学大学院農学研究科 食品生物科学専攻食品生命科学講座 教授 入江 一浩 先生

15:45-16:30 ④ 認知症, 医食同源 ~認知症診療の温故知新~
(質問を5-10分含む) 国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長 猪原 匡史 先生



16:30-16:35 **まとめ**

食品機能研究領域 世話人(講演③、④の座長) **堤 浩子**

16:35-16:40 **閉会の挨拶**

日本農芸化学会副会長 **浅見 忠男**

【ご参加のみなさまへ、感染症予防および拡散防止対策へのご協力のお願い】

新型コロナウイルス感染症の発生に関し、日本農芸化学会では、行政機関等から示される情報やガイドラインに基づき、感染拡大の防止に細心の注意を払い、換気、スタッフのマスク着用などの防止策を行なった上でシンポジウムを実施します。参加者のみなさまも、手洗いやマスクの準備など感染症防止策にご協力ください。

- 来場前に発熱や咳、全身痛等の症状がある場合は、ご来場をお控えください。
- 会場では、マスクのご着用をお願いします。
- 手洗い、消毒用アルコール使用の励行をお願いします。

【ご参加のみなさまへ、シンポジウムに関するお願い】

- 会場およびweb上での録画・録音はご遠慮ください。
- ご質問の際は、会場では挙手を、web上では手のマークを上げて、座長の指示に従って発言をお願いします。時間の関係で、すべてのご質問に対応できないこともありますので、予めご了承ください。
- 講演要旨集は、日本農芸化学会のホームページの「創立100周年記念事業>Visionary 農芸化学100 シンポジウム」からダウンロードが可能です。

「百寿者から学ぶ健康長寿の秘訣」

慶應義塾大学百寿総合研究センター
新井 康通



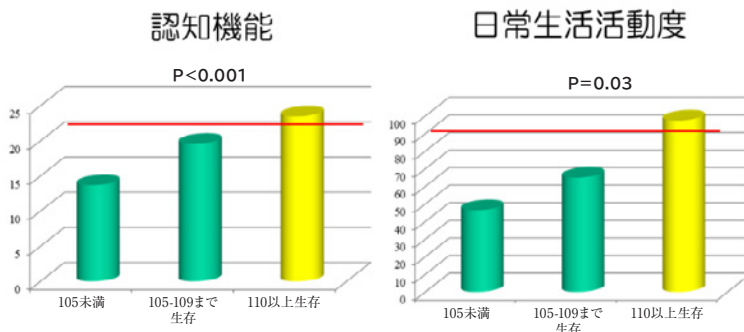
1. 百寿者の医学生物学的特徴

百寿者は一般的に人生の大半を自立して生活している方が多いことから、健康長寿のモデルと考えられている。私達の研究グループは1992年より東京地区で百寿者の医学調査を始め、2002年からは全国105歳（超百寿者）調査を開始し、医学生物学、心理社会学、遺伝学など学際的領域から健康長寿のメカニズムの解明に挑んでいる。これまでの研究から、百寿者の医学生物学的特徴として肥満や糖尿病の罹患率が低く、動脈硬化になりにくいことを明らかにした。つまり、健康長寿の第一歩として、若いころから動脈硬化の予防を目指したメタボ対策が重要であることを示している。一方、日常生活機能（ADL）という点からみると、100歳時点でADLが自立していた方は全体の約2割、残りの8割は日常生活に何らかの障害がみられた。ADLが自立していた百寿者は認知機能も保たれており、105歳以上（超百寿者）まで長生きする傾向があることがわかり、さらなる健康寿命の秘訣を求めて2002年より全国超百寿者調査を開始し、現在までに700名以上の超百寿者の方のご協力を得ている。これらの超百寿者の方々の追跡調査を行い、世界的にも極めて稀な110歳以上のスーパーセンテナリアンの調査も進めており、人生100年時代を健康に生きる秘訣を探っている。

2. 百寿者からスーパーセンテナリアンへ

私たちは百寿者を死亡年齢により100-104歳（狭義の百寿者群）、105-109歳（超百寿者群）、110歳まで到達したスーパーセンテナリアン群の3群に分類し、100歳時点におけるMMSE得点を比較した。その結果、スーパーセンテナリアン、超百寿者、（狭義の）百寿者と寿命が長い群ほど100歳時点のMMSE得点が高く、認知機能を保持することが百歳以降の生存や、自立した生活の維持に重要であることが示された。百寿者がどの

百寿者、超百寿者、スーパーセンテナリアンの 100-104歳時点の認知機能とADL



Arai Y, J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014; 69: 486

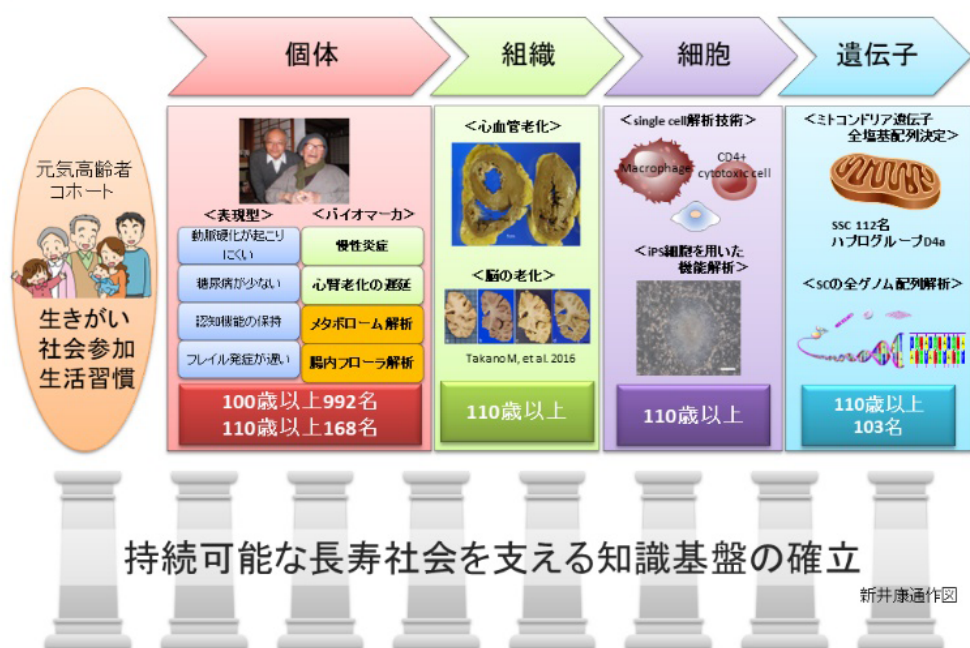
スーパーセンテナリアン (SC) は100歳では自立して認知症はなかった。SCが真の健康長寿モデル

ようにして加齢に伴う認知機能の低下を遅らせ、認知症の発症を予防しているか、その分子メカニズムの解明には神経病理学的研究が重要である。Takaoらはスーパーセンテナリアン4例の剖検脳を解析し、全体的に委縮が軽度でアルツハイマー脳病理所見、Lewy小体病理も軽く、動脈硬化所見も軽度であるなど加齢に伴う神経病理所見が相対的に軽度であることを示した（論文3）。将来的には、分子細胞レベルの解析が進むことにより認知症に対する防御因子の解明が期待される。

3. 将来の展望

さらに、百寿者とスーパーセンテナリアンの血液バイオマーカーの解析から、究極の健康長寿には心臓と腎臓の老化が遅いことが重要であること（論文2）や、本田健也教授との共同研究で百寿者の特徴的な腸内細菌叢とその機能を解明した（論文1）。近年、老化モデル生物を応用したさまざまな基礎老化研究から、進化的に保存された老化/寿命制御のシグナル伝達系や分子メカニズム=Hallmarks of agingが同定され、こうした研究成果を認知症や動脈硬化、心臓老化など予防や治療に臨床応用しようという機運が高まっている。スーパーセンテナリアンに代表される健康長寿者の老化プロセスの解明は、老化/長寿モデルの知見を臨床応用する上で貴重な視点を与えると考えられ、今後は基礎研究と臨床研究とが一体となったtranslational researchとしての発展が重要である。

健康長寿のメカニズム解明の多年代コホートの活用



参考文献

- 1) Sato Y, Atarashi K, Plichta D.R, Arai Y et al. Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians. Nature (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03832-5>.
- 2) Hirata T, Arai Y, Yuasa S, et al. Associations of cardiovascular biomarkers and plasma albumin with exceptional survival to the highest ages. Nat Commun. (2020); Jul 30; 11(1) :3820. doi :10.1038/s41467-020-17636-0. PMID : 32732919.
- 3) Takao M et al. Neuropathology of supercentenarians - four autopsy case studies. Acta Neuropathol Commun (2016); 4 :97.

講演者プロフィール

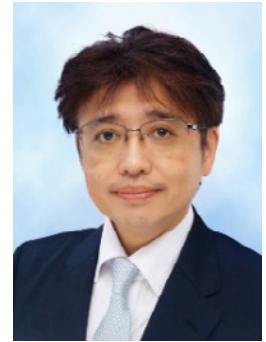
新井 康通 (あらいやすみち; 慶應義塾大学医学博士)

1991年3月慶應義塾大学医学部卒業、1991年4月慶應義塾大学医学部老年科に入局、1998年8月慶應義塾大学助手(老年科学)、2004年4月英国ニューカッスル大学加齢健康研究所客員研究員、2006年4月慶應義塾大学助教(老年内科)、2014年4月慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター専任講師、2021年4月慶應義塾大学看護医療学部教授、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター 兼任教授(現在に至る)。受賞歴:1997年財団法人 長寿科学振興財団理事長賞

「久山町研究の成果からみた

認知症リスク低減の可能性」

九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野
二宮 利治



1. はじめに

わが国は約3.5人に1人が高齢者という超高齢社会を迎え、急増する認知症が大きな医療・社会問題となっており、予防、治療、介護を含めた総合的な対策を講じて認知症患者の増加に歯止めをかけてそのコストを軽減することは、わが国の医療行政における焦眉の課題となっている。福岡県糟屋郡久山町では、40歳以上の住民を対象とした心血管病、生活習慣病の前向きコホート研究（久山町研究）を1961年から継続しており、1985年より高齢住民を対象に認知症の疫学研究を開始した。本講演では、久山町研究における認知症の疫学研究の成績を用いて、認知症の有病率の時代的变化と糖尿病を含む認知症の危険因子について紹介する。

2. 認知症有病の時代的变化

久山町研究では、1985年、1992年、1998年、2005年、2012年に65歳以上の住民を対象に認知症の有病率調査を実施した¹⁾。各調査の受診率はいずれも92%以上であった。その結果、全認知症の粗有病率は、1985年から2012年にかけて6.7%から17.9%と増加した（図1）。病型別にみると、アルツハイマー型認知症（AD）の有病率は1985年の1.4%から2012年の12.3%まで時代とともに有意に上昇した。一方、血管性認知症（VaD）の有病率に明らかな時代的变化はなかった。これらの関係は性・年齢調整後も認められた。

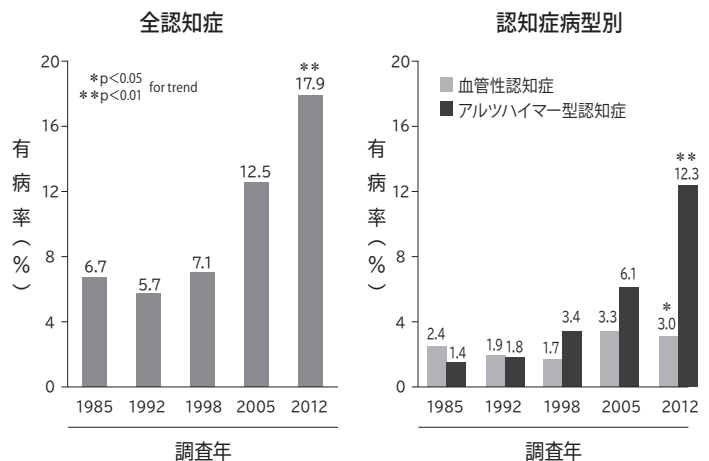


図1. 認知症の粗有病率の時代的推移
久山町男女、85歳以上、対象者数 1985年 887人、1992年 1,189人、1998年 1,437人、2005年 1,586人、2012年 1,904人

3. 認知症の危険因子の探索

認知症発症のリスク低減を推進するには、まず認知症の危険因子を明らかにすることが有用であろう。近年の欧米諸国で実施されたコホート研究の成績から、ライフスタイルおよび生活習慣病と認知症発症の間に密接な関連があることが報告されている。久山町研究では、久山町における地域高齢者の追跡調査の成績を用いて、認知症発症に関与する危険因子の探索を行っている。

まず、わが国で増加傾向にある糖尿病が認知症発症に及ぼす影響を検討した。この検討では、1988年の住民健診において75g経口糖負荷試験を受けた認知症ではない60歳以上の住民1017人を15年間追跡した成績を用いて、糖尿病が認知症発症に及ぼす影響を検討した。その結果、正常群に比べて、糖尿病群ではADの発症リスクが2.1倍と有意に高く、VaD発症リスクも1.8倍と高い傾向を示した²⁾。ADは症状の発症前から大脳、特に海馬の萎縮を生じていることが知られている。そこで、2012年に住民健診と頭部MRIを実施した65歳以上の住民1238人のデータを用いて、糖尿病の罹病期間と頭蓋内容積に占める海馬容積の割合の関連を検討したところ、非糖尿病患者に比べて糖尿病の罹病期間が長くなるほど、海馬容積は有意に低下した（図2）³⁾。

また、本研究対象者のうち1998年の住民健診も受けていた849人の糖尿病診断時期別に解析したところ、中年期（41～64歳）に糖尿病と診断された方は、非糖尿病患者や老年期（65～88歳）に糖尿病と診断された方に比べて海馬容積が有意に低下した。糖尿病と認知症発症との関係には、脳動脈硬化の進展、インスリン代謝障害、糖毒性による酸化ストレスの増大や終末糖化産物の形成など、様々な機序が寄与していると考えられている。認知症の発症リスク低減を図る上で、糖代謝異常・糖尿病の予防とその早期診断・治療は重要と考えられる。

久山町研究では、認知症発症のリスク低減に関わる因子として食事パターンや運動や筋力について検討した。食事性因子に関する検討では、野菜、藻類、大豆・大豆製品、牛乳・乳製品、果実、芋、魚、卵の摂取量が多く、米、お酒の摂取量が少ないという多様性のある食事パターンを有する者は、有しない者に比べ認知症の発症リスク（多変量解析後）が有意に低下することを報告した⁴⁾。また、運動に関する検討では、週1回以上の運動習慣を有する者は、運動習慣を有しない者に比べADの発症リスク（多変量解析後）が約40%低いことを明らかにした⁵⁾。更に、筋力の指標である握力に低下は、認知症の発症リスクの上昇と有意な関連を認めた⁶⁾。国内外の23のコホート研究のメタ解析の成績によると、BMI <18.5kg/m²のやせを有する者は、BMI 18.5-22.4kg/m²の者に比べ認知症の発症リスク（多変量調整後）が1.3倍高いことが報告されている。多様性のある食事や運動による筋力の維持は高齢者のるい瘦やサルコペニアを予防することにより、認知症発症のリスク低減に関与すると考えられる。

その他に、久山町研究では、高血圧、喫煙習慣、歯数減少、睡眠時間、孤独感や社会交流の低下も認知症発症に関与することを報告した。

4. まとめ

認知症の発症には1つの要因だけでなく、多くの要因が関与していることが示唆される。そのため、高血圧や糖尿病などの生活習慣病の予防や適切な管理に加え、禁煙、定期的な運動習慣、筋力維持、多様性のある食事、口腔ケア、適切な睡眠、社会交流の維持などの様々な因子について包括的な対策に心がけることにより、認知症の発症リスクが軽減することが期待される。

参考文献

- 1) Ohara T, et al. Neurology 88:1925-1932, 2017
- 2) Ohara T, et al. Neurology 77:1126-1134, 2011
- 3) Hirabayashi N, et al. Diabetes Care 39:1543-1549, 2016
- 4) Ozawa M, et al. Am J Clin Nutr 97:1076-1082, 2013
- 5) Kishimoto H, et al. Eur J Epidemiol 31:267-274, 2016
- 6) Hatabe Y, et al. J Epidemiol 30:15-23, 2020

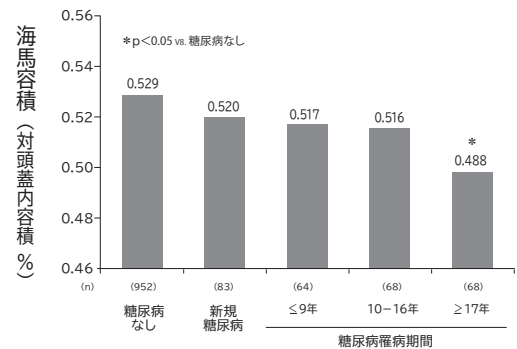


図2. 糖尿病罹病期間と海馬容積の関係
久山町MRI撮影者 1,238人、65歳以上、2012年、多変量調整
調整因子: 性、年齢、学歴、高血圧、総コレステロール、BMI、喫煙、飲酒、運動習慣、無症候性脳血管障害

講演者プロフィール

二宮 利治 (にのみや としはる)

1993年 九州大学医学部卒業、2000年 九州大学医学博士取得、2003年 九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学 学術研究員、2006年 シドニー大学ジョージ国際保健研究所 海外学術研究員、2011年 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科 助教、2013年 シドニー大学ジョージ国際保健研究所 上席研究員、2014年 九州大学大学院医学研究院 附属総合コホートセンター 教授、2016年 九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野 教授（現在に至る）

「アミロイドβの毒性配座を基盤とした アルツハイマー病の早期診断法の開発」

京都大学大学院農学研究科
入江 一浩



アルツハイマー病 (AD) は神経変性疾患の一つであり、その急激な患者数の増加が社会問題になっている。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬やNMDA受容体拮抗薬などの対症療法薬が主として使われているが、根本的な治療薬はほとんどない。そのため、正確かつ簡便な早期診断法の確立と食生活や運動といった生活習慣の改善によって発症をいかに遅らせるかということが、現実的な対応の一つになっている。ADは、40代から始まるアミロイドβタンパク質 (Aβ) の蓄積 (老人斑の形成)、タウタンパク質のリン酸化 (神経原線維変化)、神経細胞の脱落の順序で進行するとされる (図1)。これより、毒性を示すAβ凝集体を減らすことによりADの発症を抑制 (予防) できるのではないかと考えられている (アミロイド仮説)。

抗Aβ抗体はADモデルマウス等において、Aβ凝集体を効率よく除去できることから、抗体医薬としての開発が約20年前から世界中で鎬を削って行われた。ごく最近まで、抗Aβ抗体の医薬品への応用は成功しなかったが、2021年6月にエーザイが開発したアデュカヌマブが世界で初めてのAβを標的としたAD治療薬として米国で承認された。これよりAβを標的としたAD治療薬の開発が再び脚光を浴びることになった。近年、Aβの毒性本体は高分子量のアミロイド線維 (フィブリル) ではなく、比較的分子量の小さいオリゴマーであることが明らかになりつつある。したがって、ADの早期診断薬や治療薬を開発するためには、毒性を示すAβの立体配座とその毒性オリゴマーの構造を決定し、それらに対する立体構造特異抗体を合理的に設計する必要がある。最近、固体の核磁気共鳴 (NMR) 法やクライオ電顕法によって、Aβ凝集体の立体構造が明らかにされているが^{1,2)}、毒性と密接に関わる立体構造に関する知見はほとんどない。

筆者らは、毒性の高い42残基のAβ (Aβ42) に対して、系統的なプロリン置換法、電子スピン共鳴法、固体のNMR法を駆使して、「Aβ42のGlu22およびAsp23でのターン (毒性ターン) 形成が引き金となり、Met35の酸化を経て毒性オリゴマーを形成する」という毒性配座理論を提唱した^{3,4)} (図2左)。次に、この毒性ターンを模倣したプロリン置換ペプチド (E22P-Aβ9-35) のキャリアータンパク質結合体を抗原としてマウスに免疫することにより、E22P-Aβ9-35に特異的に反応するモノクローナル抗体・24B3を得た。そして本抗体と市販のN末端抗体・82E1を用いたサンドイッチELISA (図2右) が、ヒト脳脊髄液を用いたAD診断に応用可能であることを示した⁵⁾。さらに、正常圧水頭症患者や軽度の認知症患者において、24B3によって捕捉される毒性コンホマー (配座) とAβ42単量体との比が、将来ADを発症するか否かを判断するバイオマーカーになりうることも、他大学との共同研究によって判明している^{6,7)}。一方、24B3抗体はADモデルマウスに連続投与することにより、認知機能の改善が認められたため、AD治療薬としての応用も期待される⁸⁾。しかしながら、24B3抗体は生体中に存在しない22位のプロリン変異Aβに対する抗体であることから、野生型Aβの毒性オリゴマーの立体構造をどのように認識しているのかについては不明であった。

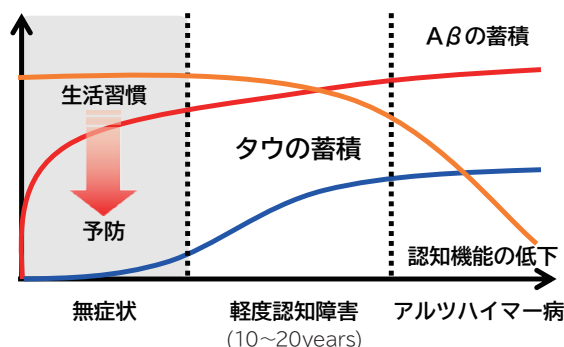


図1 ADの病理学的特徴と年齢の相関。

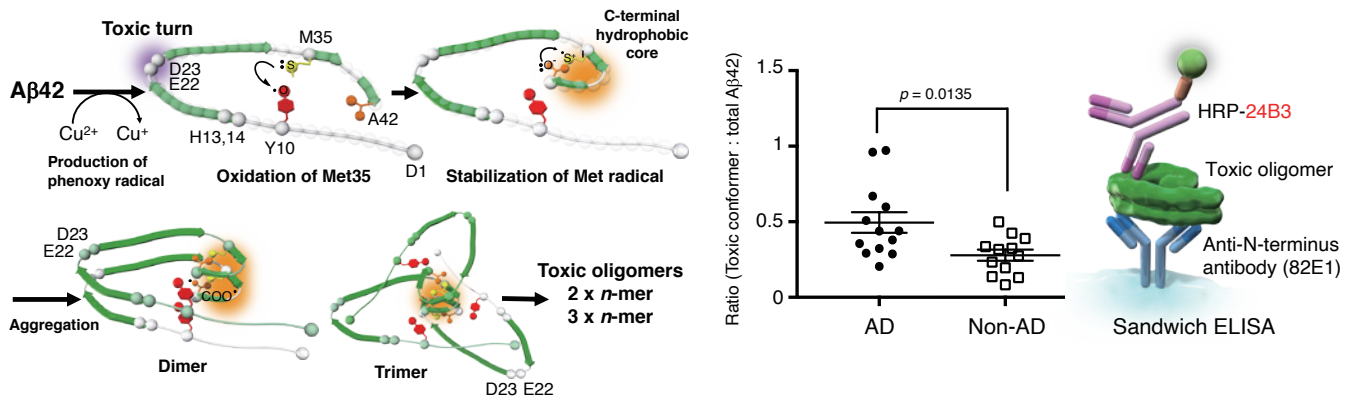


図2 (左) Aβ42のラジカル化を介する毒性発現機構(毒性配座理論)。E22, D23でのターン構造の形成が引き金となりメチオニンカチオンラジカルが形成され、C末端のカルボキシレートとのイオン結合により疎水性凝集核が形成される⁴⁾。(右) Sandwich ELISAによるヒト脳脊髄液中の毒性コンホマー(配座)の検出。ADとnon-ADとの間で、24B3抗体により捕捉される毒性コンホマーとAβ42との比に有意差が認められた⁵⁾。

そこで、24B3抗体FabとE22P-Aβ10-34との複合体のX線結晶構造解析を行い、24B3が毒性ターンを含むE22P-Aβ16-26に結合していることを明らかにした⁹⁾。次に、24B3が認識する野生型Aβ42凝集体の立体構造に関する情報を得るため、Aβ42の毒性ターン形成部位を中心として様々な位置で分子内ジスルフィド架橋した誘導体を合成し^{10,11)}、24B3に対するEIAを行った。その結果、24B3は固体NMRによって決定されたAβ42フィブリルに特徴的な立体構造¹⁾を模した架橋ペプチド・F19C,A30homoC-SS-Aβ42に対して強く結合することが判明した⁹⁾。24B3抗体がヒト脳脊髄液を用いたAD診断に有効であることより、Aβ42フィブリルに特徴的な立体構造は、毒性オリゴマー構造の少なくとも一部を反映しているものと推定される。同時に、毒性ターン構造を標的とした抗体がAD診断薬になりうるという作業仮説が一部実証された。本結果を受けて、Aβ42よりも高い凝集能ならびに神経細胞毒性を示す分子内架橋体・L17C,K28C-SS-Aβ42¹⁰⁾に対するTxCo-1抗体の開発¹²⁾を行った。本講演では、本抗体の構造と機能解析についても述べる。

参考文献

- 1) For example, Wälti, M. A. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, E4976–E4984 (2016).
- 2) For example, Yang, Y. *et al.*, *Science* 375, 167–172 (2022).
- 3) 入江一浩, 増田裕一, *化学と生物*, 46, 431–434 (2008).
- 4) Irie, K., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 84, 1–16 (2020).
- 5) Murakami, K. *et al.*, *Sci. Rep.*, 6, 29038 (2016).
- 6) Akiba, C. *et al.*, *J. Alzheimers Dis.*, 63, 989–1002 (2018).
- 7) Futamura, A. *et al.*, *J. Alzheimers Dis.*, 80, 639–646 (2021).
- 8) Izuo, N. *et al.*, *Sci. Rep.*, 7, 11811 (2018).
- 9) Irie, Y. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 621, 162–167 (2022).
- 10) Matsushima, Y. *et al.*, *Chem. Commun.*, 56, 4118–4121 (2020).
- 11) Matsushima, Y. *et al.*, *ChemBioChem*, 23, e202200029 (2022).
- 12) Kageyama, Y. *et al.*, *ACS Chem. Neurosci.*, 12, 3418–3432 (2021).

講演者プロフィール 入江 一浩 (いりえかずひろ；京都大学農学博士)

1982年京都大学農学部食品工学科卒業／1984年京都大学大学院農学研究科食品工学専攻修士課程修了／1984年京都大学農学部助手／1988年農学博士(京都大学)／1992年4月より1年間、米国スタンフォード大学化学科客員研究員(Paul A. Wender教授)／1999年京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻助教授／2001年京都大学大学院食品生物科学専攻助教授／2007年京都大学大学院農学研究科食品生物科学専攻教授、現在に至る。受賞：第6回井上科学奨励賞(井上科学振興財団)、1994年度農芸化学奨励賞(日本農芸化学会)、2009年度BBB論文賞(日本農芸化学会)、2016年度科学研究費助成事業審査委員表彰(日本学術振興会)、2019年度日本農芸化学会賞(日本農芸化学会)。業績：原著論文193報、総説・その他59報、特許2件。

「認知症, 医食同源

～認知症診療の温故知新～

国立循環器病研究センター脳神経内科
猪原 匡史



1. はじめに

認知症予防における「食」の重要性が強調されている。認知症には様々な病型があるが、最も注目されているのは、認知症の最多病型であるアルツハイマー型認知症 (AD) との関係性であろう。実際、ADの修正可能因子を調査する目的で323論文を精査したメタ解析では、最も効果量の大きかったのは、“healthy dietary pattern” すなわち健康的な食習慣であり、50%以上のリスク軽減効果が報告された。三度三度の食事の影響が認知機能に及ぼす影響がどれほど大きいかを如実に示している。一つの栄養素だけで認知症を予防できるのかに関しては否定的な意見もあるものの、現在のエビデンスでは、食習慣を含む健康的な生活習慣が認知症を予防するというデータが集積されてきている。

中国の古典『周礼』には、疾医 (内科医) の役割は、「五味・五穀・五薬を以てその病を養う」とある。西洋医学が隆盛の時代にあって、我々は五味 (辛・甘・酸・苦・鹹 (塩)) ・五穀 (米・麦・粟 (あわ) ・黍 (きび) ・豆) に象徴される「食」の重要性を見失っているように思う。ADのような年齢依存性に10年を超える時間経過で発症する疾病に対し、医学が無力であることはすでに周知の事実である。認知症の2大原因である血管性認知症 (VaD) とADの予防に果たす「食」の役割は大きい。

2. 「食」と認知症

認知症の分野では、ADが注目されすぎるあまり、第二の病型である血管性認知症 (VaD) は日陰の存在である。しかし、我が国の65歳未満の若年者の認知症の筆頭原因はVaDであるから、認知症=ADとすり替えずに議論を展開しなければ、認知症の制圧など絵空事である。

血管性認知症 (VaD) の予防のための食の推奨がいくつか存在する。抗酸化作用などを期待して、食品あるいはサプリメントとしてのビタミン補充には効果はないものの、適量のアルコール摂取、減塩、カロリー制限、脂質制限などはVaD予防に一定の効果を示す可能性がある。また、地中海食が一定の効果を示したとする報告がある。特に強調したいのは、高血圧の治療のエビデンスレベルが最高ランクAであることである。ADを中心とした認知症ガイドラインには高血圧治療は言及されないこともあるが、高血圧は食事療法 (減塩)、運動療法、薬物療法でコントロールが可能な生活習慣病であり、特に塩分摂取量の多い我が国では、「認知症予防のための減塩」を強調してもしすぎることはないであろう。

栄養素、食品群、食習慣による認知機能への影響を見た観察研究および介入試験が複数発表されている。一つ一つの栄養素や食品 (群) では、中立的な、あるいは否定的な結果がしばしばみられるものの、いくつかの食習慣、すなわち地中海食、DASH食 (Dietary Approaches to Stop Hypertension)、MIND食 (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) には総じて良好な結果が得られていることに注目すべきである。食事による認知症予防は、薬物療法でいうところの多剤併用療法のような多元的な取り組みと解釈できる。

3. 食事療法を含む多面的介入

食事療法のみでなく、運動療法、認知トレーニング、血管リスクのモニタリングなどの多面的介入を行って認知症を予防しようとする試みである。2年間の介入で認知機能低下を有意に抑制しえたFINGER研究が有名であるが、この研究で導入されている食事内容は、エネルギーの10-20%をタンパク質から、25-35%を脂質から（<10%飽和／トランス脂肪酸、10-20%一価不飽和脂肪酸、5-10%多価不飽和脂肪酸（2.5-3g/日の ω 3脂肪酸を含む））、45-55%を炭水化物から摂取することが推奨され、さらに25-35g/日の食物繊維、5g/日未満の塩分、アルコールによるエネルギー摂取5%未満が推奨されている。認知症の危険因子を抑制し、食習慣を含む保護因子を高めていく取組みと言える。

4. まとめ

「食」と認知症のかかわりは深い。VaDは食習慣の改善による減塩、カロリー制限、脂質制限などで予防効果が期待される病型である。一方ADは緩徐進行性の神経変性疾患であるがゆえに、食事による予防法の決定打は存在しない。しかしながら、地中海食やMIND食と言った複合的な食事法（食習慣）や、多元的介入が、認知症の予防に有用である可能性が報告されつつある。臨床の現場では、ADと診断するや対症療法のみで終始する場合も多いが、上述したエビデンスを踏まえれば、そのような診療では不十分と言わざるを得ない。超高齢社会を迎え、すべての医師が認知症を診る時代が到来した。よって、認知症の2大原因、VaDとADの発症および進行予防に有用な「食」に十分な知識を持って診療に挑むことが切に期待される。

参考文献

- 1) Kivipelto M, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement* 2013;9(6):657-65.
- 2) Xu W, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(12):1299-306.
- 3) Morris MC, et al. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015;11(9):1007-14.
- 4) 猪原匡史. 認知症、医食同源. 最新精神医学 2020;25(4):261-269.

猪原 匡史 (いはらまさふみ; 京都大学医学博士)

1995年京都大学医学部卒業。京大病院、西神戸医療センターで内科研修を行い、京都大学博士(医学)取得後、脳卒中／認知症の研究のために英国ニューカッスル大学に留学。帰国後に京大病院の神経内科病棟医長等を経て2013年より国立循環器病研究センター脳神経内科医長、2016年より同部長。患者さんの生涯健康脳を目指し、「循環器病予防が一番の認知症予防!」を合言葉に日々診療と研究に従事している。長所(兼短所)は、マルチタスク。趣味は我が家の猫と遊ぶこと。

MEMO

第49回 農芸化学「化学と生物」シンポジウム

日本農芸化学会

創立100周年に向けた
シンポジウム

Visionary 農芸化学100シンポジウム

食品機能研究領域…第3回

認知症の予防で、 老後の生活を豊かに

日時 2022
9/9 [金] **参加無料**
13:00~16:40

対面とweb配信によるhybrid開催

場所 **京都大学 益川ホール**
(北部総合教育研究棟 1階)
〒606-8502 京都府京都市左京区北白川追分町



program

13:00-13:05 開会の挨拶 松山 旭 (日本農芸化学会会長)

13:05-13:10 はじめに 食品機能研究領域 世話人*

13:10-13:55 ①百寿者から学ぶ健康長寿の秘訣

新井 康通 先生 (慶應義塾大学医学部 百寿総合研究センター 教授)

13:55-14:40 ②久山町研究の成果からみた認知症リスク低減の可能性

二宮 利治 先生 (九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学分野 教授)

14:40-15:00 休憩

15:00-15:45 ③アミロイドβの毒性配座を基盤とした
アルツハイマー病の早期診断法の開発

入江 一浩 先生 (京都大学大学院農学研究科 食品生物科学専攻食品生命科学講座 教授)

15:45-16:30 ④認知症、医食同源～認知症診療の温故知新～

猪原 匡史 先生 (国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長)

16:30-16:35 まとめ 食品機能研究領域 世話人*

16:35-16:40 閉会の挨拶 浅見 忠男 (日本農芸化学会副会長)

* 食品機能研究領域 世話人 / 米谷 俊 (株式会社ファーマフーズ)
(50名順) 菅原 達也 (京都大学大学院農学研究科)
堤 浩子 (月桂冠株式会社)
前瀬 元宏 (尚絅大学生活科学部)



問合せ先



公益社団法人 日本農芸化学会
TEL : 03-3811-8789 E-mail : kouen@jsbba.or.jp
http://www.jsbba.or.jp/

