

ANM176®は認知症の予防や改善になぜ役立つのか

目次

	ページ
はじめに -----	1
I. 認知症について -----	1
I-1) アルツハイマー病 -----	2
I-2) アミロイド β たんぱく質 (A β) -----	2
I-3) A β 神経毒性について -----	3
II. 認知症への対処 -----	3
II-1) 認知症用の医薬品 -----	3
II-2) 認知症の予防 -----	4
III. 認知症のリスクファクター -----	5
III-1) 日本人の認知症は実質的に増加している -----	6
III-2) 認知症には食事も関係する -----	6
IV. 認知症に対する ANM176®の可能性について -----	8
IV-1) ANM176®の臨床試験結果 -----	8
IV-2) ANM176®の認知症予防の可能性について -----	10
IV-3) 日本人の食事では GA に含まれる A β 神経毒性抑制成分が不足している--	10
IV-4) 日本人の食事では FA も不足している -----	11
IV-5) Nrf2 シグナリングの誘導は認知症の予防や改善に役立つか？ -----	13
IV-6) ANM176®は日本人が不足する重要な成分を補給する -----	14
IV-4) ANM176®の安全性 -----	15
V. 認知症の予防と改善 -----	16
V-1) 一般社団法人認知症予防・改善推進会について -----	17
V-2) ANM176®の効果を確認する「ANM176利用者アフターサービス」 -----	17
さいごに -----	19
文献 -----	文献 1-文献 8

文中の略語

- A β (amyloid β protein) アミロイド β たんぱく質 : 1
Ach (acetylcholine) アセチルコリン : 4
AChEIs アセチルコリンエステラーゼ阻害剤系医薬品 : 3
AD (Alzheimer's disease) アルツハイマー病 : 1
ADAS-Jcog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale Japanese Edition)
アルツハイマー病評価尺度－認知機能下位尺度日本語版 : 9
ALS (amyotrophic lateral sclerosis) 筋萎縮性側索硬化症 : 1
Apo (Apo lipoprotein) アポリポたんぱく質 : 5
AS アンケート (ANM176 利用者アフターサービスアンケート) : 1
BBB (Blood Brain barrier) 血液脳関門 : 5
CNS (Central Nervous System) 中枢神経系 : 4
DLB (dementia with lewy bodies) レビー小体型認知症 : 1
DM (Diabetes Mellitus) 糖尿病 : 1
GA (Garden Angelica) ガーデンアンゼリカ : 1
FA (ferulic acid) フェルラ酸 : 1
FAD (familial Alzheimer's disease) 家族性 AD : 2
HIC (high-income countries) 先進高所得国 : 1
MCI (Mild Cognitive Impairment) 軽度認知症障害 : 4
MeDi (Mediterranean Diet) 地中海食 : 6
MMSE (Mini-Mental State Examination) 簡易認知機能試験法 : 9
NDD (neurodegenerative disease) 神経変性疾患 : 1
PD (Parkinson's disease) パーキンソン病 : 1
Polys (polyphenols) ポリフェノール類 : 13
RCT (randomized clinical trial) 無作為化臨床試験 : 3
SDAT (senile dementia of Alzheimer's type) 老年性アルツハイマー型認知症 : 2
SNP (single-nucleotide polymorphism) 一塩基多型 : 5

はじめに

高齢がリスクファクターの認知症は、糖尿病（Diabetes Mellitus ; DM）や高血圧など生活習慣病あるいは関節リウマチなどの炎症性疾患と同じように、高齢に体質などの遺伝的素因さらに環境やライフスタイルの変化が加わって、発症すると言われています。その中でも人の尊厳の源となる認知機能に異常が生じる認知症は、なんとか避けたいと誰でも思います。

高齢ほど認知症の発症率は高くなるため、高齢化社会では自ずと認知症が増加します。そこで、実質的な認知症の状況は年齢調整した有病率で比較します。最近の数 10 年間で認知症の年齢調整有病率は、欧米の高所得国（high income countries ; HIC）では低下していますが、日本では上昇しており、HIC で稀なケースと言われています。この日本における実質的な認知症の増加は、アルツハイマー病（Alzheimer's disease ; AD）の著しい増加に起因しています。AD の原因たんぱく質と言われているアミロイドβたんぱく質（amyloid β protein ; Aβ）は、高齢になると脳内で増加し、増加した Aβ に何らかの原因で神経毒性（以下では、Aβ 神経毒性と言います）が生じ、AD の発症に関係すると考えられています。しかし、なぜ AD が日本で実質的に増加しているのか説明がつきません。

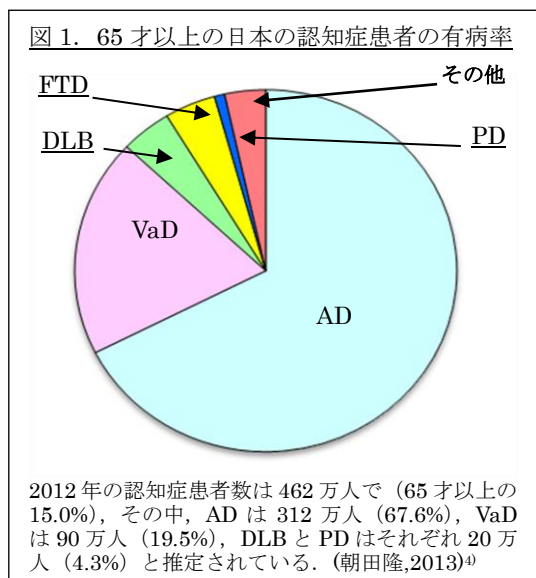
本来であれば、日本人が食事で摂取できる野菜類に含まれる抗炎症性成分と穀物の胚芽部分（ヌカやフスマ）に偏って含まれるフェルラ酸（Ferulic Acid ; FA）は、Aβ 神経毒性を抑制する相乗作用があります。Aβ 神経毒性成分を含むガーデンアンゼリカ（*Angelica archangelica* L、Garden Angelica ; GA）の GA 根の抽出物に、米ヌカから抽出した FA を配合した食用製剤の ANM176®は、現代の日本人の食事では不足しがちな Aβ 神経毒性抑制成分を補給して高齢によるストレス耐性の低下や炎症を抑制し、認知症の予防や AD の改善に役立つと考えられます。

一般社団法人 認知症予防・改善推進会が実施している「ANM176 利用者アフターサービス」では、ANM176®利用者自身がアンケート（ANM176 利用者アフターサービスアンケート：AS アンケート）によって、家族や自分に対する ANM176®の効果を確認できます。また、AS アンケート結果から、ANM176®の認知症の予防や改善の効果を疫学的に確認する研究が計画されています。

I. 認知症について

高齢者の認知症は、神経変性疾患（neuro-degenerative disease ; NDD）による認知症と脳梗塞や脳卒中など脳血管障害が遠因で発症することがある脳血管性認知症（vascular dementia ; VaD）が主です。NDD による認知症には、記憶力や認知機能が障害される典型的な AD の他に、手足の震えや歩行障害があるパーキンソン病（Parkinson's disease ; PD）、幻視や被害妄想があり PD 様の身体障害も生じることがあるレビー小体型認知症（dementia with lewy bodies ; DLB）、記憶は比較的に保たれますが性格や人格の変化が生じる前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia ; FTD）などがあります¹⁻³⁾。【図 1】 認知症ではない NDD には、筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis ; ALS）が知られています。

近年、日本における認知症は急増しており、2025 年には 65 才以上の 5 人に 1 人に当たる 730 万人が認知症と推計されています⁴⁾。2012 年に 65 才以上の 6.7 人に 1 人に当たる 462 万人と推計されていた認知



症が13年間で約60%も増加するのは、社会の高齢化だけでは説明できません。

NDDでは、認知症によって異なる原因たんぱく質の集積があり、いずれもβシート構造^{注1)}に富んだ原因たんぱく質集積体が、障害された神経細胞の内外に見られます^{6,7)}。原因たんぱく質{疾患}は、Aβ⁸⁾{AD}、α-シヌクレイン⁹⁾{PD、DLB}、TDP-43¹⁰⁾{DLB、ピック病}、ポリグルタミン¹¹⁾{ハンチントン病など}があり、認知症を発症しないたんぱく質の集積体には、ALSにおけるTDP-43(変性部位がDLBと異なる)¹²⁾、透析の繰り返しによる透析アミロイドーシスなどが知られています。

I-1) アルツハイマー病

アルツハイマー病(AD)では、記憶と認知機能の障害が長年間にわたって進行し、最後は寝たきりになって死に至ります^{13,14)}。ADの解剖的特徴は、大脳皮質神経の脱落による大脳の萎縮、脳実質中の著しい老人斑(Senile Plaques; SP)^{15,16)}、神経細胞中の神経原線維変化(neurofibrillary tangles; NFT)があります¹³⁾。

ADは、65才になる前に発症する早期発症型(early-onset AD; EOAD)と65才を過ぎてから発症する晩期発症型(late-onset AD; LOAD)があります。EOADは、AD全体の5~15%¹⁷⁾で、家族にAD発症者がしばしば見られることから家族性(familial Alzheimer's diseases; FAD)とも呼ばれます。FADは常染色体にAD関連の変異があり、その主な変異はAβが切り出されるアミロイド前駆たんぱく質(amyloid precursor protein; APP)およびAPPからAβを切り出すγセクレターゼの酵素ユニットであるプレセニリン1(presenilin-1; PS1)とPS2をコードしている遺伝子座^{注2)}にあります^{18,19)}。FADの家系はAD発症リスクが通常より4、5倍高いと言われています^{20,21)}。一方、AD有病率が低いスカンジナビアの某地域では、APPにAβを減少させる変異があるとのことです²²⁾。また、FADであっても、北極型とアイオワ型ではSPの多寡とAβの脳内での存在が相関していません^{23,24)}。2~3分子のAβが集積したAβオリゴマーは強い神経毒性があり、AD脳内で増加していますが、Aβオリゴマーが限定的なEOAD(大阪型)も知られています^{25,26)}。

ADのほとんどは孤発性のLOADで、老年性アルツハイマー型認知症(senile dementia of Alzheimer type; SDAT)とも呼ばれます。SDATはAβ関連遺伝子座に変異はなく、体質などの遺伝的素因に環境など外的因子が加わって発症に関係すると言われています^{27,28)}。

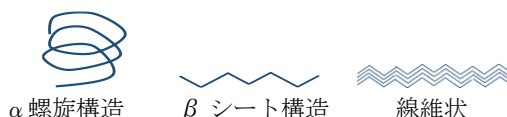
ADの進行は一律でなく^{29,30)}、80才代半ばを過ぎるとADの特徴が表れ難くなります²⁹⁾。また、ADの兆候が多く見られる高齢者でも、認知症診断に合致しない症例は少なくないとのことです³¹⁾。

I-2) アミロイドβたんぱく質

未だにアミロイドβたんぱく質(Aβ)によるAD発症の機序は分かっておらず^{8,32)}、このことはAβ神経毒性とAD発症の間に未解明で複雑な関係があることを暗示しています。SPには主にAβが沈着していますが、認知機能が正常な老人の脳にも、しばしば大量のSPが見られます^{33,34)}。また、SDATでは、常染色体にAβの分泌に関連する変異がないにもかかわらず脳内のAβ濃度が上昇してAβ神経毒性が生じ、FADと区別できない臨床病理を示します³⁵⁾。このことからFADとSDATに共通した病理のメカニズムがあつて^{8,36)}、遺伝的素因や環境変化が高齢者の生理に多因子的に影響してAβ神経毒性が生じると考えられています^{37,38)}。

SDATでも体質など遺伝的素因³⁹⁾が、FADでも環境やライフスタイルなどの要因^{37,40)}が発症に

注1. たんぱく質のβシート構造: たんぱく質は疎水性アミノ酸(イソロイシン、バリン、メチオニン)同士の疎水結合(水素結合)によってβシート構造をとりやすい。右図は、たんぱく質の構造(青い線)



注2. 遺伝子座とは染色体上の遺伝子の位置のことで、1つの遺伝子座に1つの遺伝子が存在します。

関係し、FAD は遺伝性で SDAT は孤発性と単純に分けることはできないようです。ノルウェイの双生児研究で、双生児ペアの AD 一致率は一卵性で 78%、二卵性では 46%でした^{41,42)}。

高齢は AD の大きなリスクファクターですが^{43,44)}、末梢のマクロファージと同じ食細胞系で脳内に特異的に発現しているミクログリアの機能^{45,46)}や細胞内でシグナルたんぱく質を分解して生理機能を制御するプロテアソームの分解能力^{47,48)}も加齢に伴って低下します。また、A β を細胞膜で分解する酵素のネプリライシン (neprilysin ; NEP) の大脳皮質や海馬での発現も、AD モデルの動物や霊長類で加齢に伴って低下し^{49,50)}、NEP の活性を強めるソマトスタチンも高齢者で低下します⁵¹⁾。そのため、長期にわたる NEP 活性の低下が A β レベルの増加の原因となり、AD 発症の一端となっていると考えられています^{50,51)}。

I-3) A β 神経毒性について

A β が AD 発症に関与する機序は明らかではありません。しかし、A β 集積体は、マウスの記憶・学習課題を障害し^{52,53)}、海馬神経の長期増強 (long term potentiation ; LTP) を濃度依存的に阻害し^{54,55)}、神経樹状突起のスパイン形成^{56,57)}、神経伝達物質受容体の AMPAR (AMPA receptor)⁵⁸⁾、NMDAR (NMDA receptor)⁵⁶⁾、nAChR (nicotinic acetylcholine receptor)⁵⁹⁾を阻害する等の A β 神経毒性があります^{60,61)}。この A β 神経毒性は A β の分子種 (アミノ酸数が 39 から 43) や集積程度 (2、3 分子からなるオリゴマーから数百分子からなる繊維状) によって異なり、神経毒性が最も強い A β オリゴマーが、AD 病理の起点になっていると考えられています^{53,62)}。A β 集積体には神経毒性だけでなく、細胞活動を障害する細胞毒性 (A β 細胞毒性) もあります^{63,64)}。A β による神経毒性と細胞毒性も A β 中の β シート構造に起因していると考えられています⁶⁴⁻⁶⁶⁾。

ミクログリアは A β 集積体によって活性化され、炎症性サイトカイン IL-1 β を発現します⁶⁷⁻⁶⁹⁾。このミクログリアの IL-1 β 発現は、 β シート構造がない A β では観察されなかったと報告されています⁷⁰⁾。IL-1 β は、げっ歯類の海馬で LTP を阻害し^{71,72)}、記憶力の試験結果を低下させます⁷³⁾。このことから、A β が引き起こす細胞のストレスは炎症を引き起こし、IL-1 β を経由して間接的に LTP に影響すると考えられます⁷⁴⁾。また、A β オリゴマーは脳内炎症を蔓延化させ、著しい場合はシナプスを障害し、AD で見られる持続的炎症応答と神経変性が導かれると報告されています⁷⁵⁻⁷⁷⁾。

II. 認知症への対処

糖尿病やリウマチなど高齢者が罹りやすい病気の多くにも、認知症と同じように根治方法はありませんが、進行抑制や症状緩和に役立つ多数の対処療法があります。しかし、高齢者の認知症には、根治方法だけでなく有用な対症療法もないのが現状です。

II-1) 認知症用の医薬品

最近、エーザイ株式会社が開発した AD 用医薬品のレカネマブは、A β オリゴマーを抗原とする抗アミロイドモノクローナル抗体で、脳内の A β 集積を取り除くことができ、軽度の AD 患者を対象とした無作為化臨床試験 (randomized controlled trial ; RCT)^{注3)}で、偽薬 (プラセボ) と比べて7ヵ月半ほど AD の進行を抑制できると報告されています^{78,79)}。レカネマブが A β 凝集体を解消しても、AD の進行が止まらないのは⁷⁸⁻⁸⁰⁾、A β の分泌や分解あるいは A β 神経毒性による AD 発症の経路が手つかずのためと考えられます。また、AD 診断後の平均余命は、6.1 年⁸¹⁾あるいは 7.9 年⁸²⁾と長期間にもかかわらず、レカネマブによる 1 年以内の AD 進行抑制期間は⁷⁸⁻⁸⁰⁾、あまりに短か過ぎます。

レカネマブ以前の AD 用医薬品は、神経伝達物質のアセチルコリン (acetylcholine ; Ach) を分

注3. 無作為化臨床試験 (RCT) は、曝露 (治療) をランダムに割りつけることにより交絡要因を調整して曝露 (治療) のアウトカムに対する影響を推定しようとする研究デザインのこと

解するアセチルコリンエステラーゼ (Ach esterase ; AchE) の阻害剤系薬剤 (AchE Inhibitors ; AchEIs) とイオンチャンネル型グルタミン酸受容体 NMDA 受容体拮抗剤系薬剤の 2 系列です。Ach の脳内での低下を抑制する AchEIs は、ドネペジル (以下商品名、アリセプト®)、ガランタミン (レミニール®)、リバスチグミン (イクセロン®パッチ) の 3 薬剤です。また、AD の中枢神経系 (Central Nervous System : CNS) で過剰に活性化している NMDA 受容体を抑制する NMDA 受容体拮抗剤系薬剤はメマンチン (メマリー®) だけです。これらが AD の進行を抑制する平均の期間は、ドネペジルは 38 週間 (9.2 ヶ月) ⁸³⁾、ガランタミンは 20 週間 (5 ヶ月間) ⁸⁴⁾、リバスチグミンは 52 週間 (13 ヶ月) ⁸⁵⁾、メマンチンは 12 週間 (3 ヶ月) ⁸⁶⁾ と報告されています。これらは、プラセボと比べて進行が抑制される期間で、悪化の進行は止まらないため効果は感じられません。

認知症用医薬品全般の効果を確かめた試験で、使用開始前と比べて認知機能が改善するピークは、AchEs では投与後 6 週間目でした。【図 2、非公開】 また、NMDA 受容体拮抗剤系医薬品のメマンチンのピークは 8 週間と記載されています。【医薬品インタビューフォーム 87119】

このように、認知機能を使用開始前に比べて改善する医薬品の効果が、極めて短期間である理由は、炎症、インスリン抵抗性^{注4)}、酸化ストレスなどが CNS に複雑に関係し^{14,87)}、さらに神経の薬物耐性や神経ホメオスタシスの影響^{88,89)}もあって、効果が短期に調整されてしまうためと考えられます。ホメオスタシスは、多数のたんぱく質が関与する生理作用が統合したバランスの上に成り立った恒常性の維持機構です^{89,90)}。

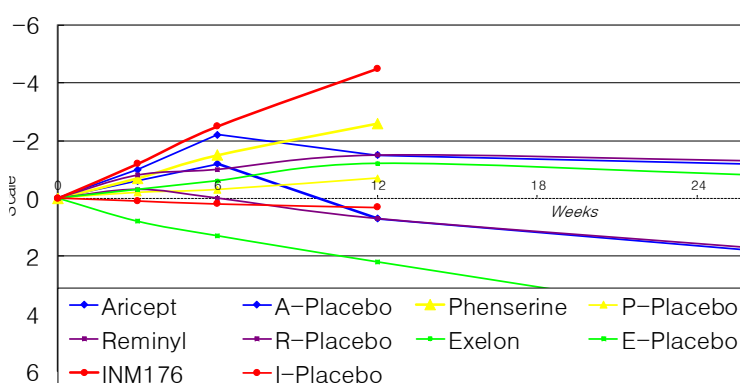
II - 2) 認知症の予防

軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) 症例は認知症発症リスクが高いため、認知症の予防効果は、MCI 症例から認知症への進行抑制程度で評価することが一般的です。AD 用医薬品には、MCI 症例から AD への進行を抑制する効果はなく⁹¹⁻⁹³⁾、認知症の予防効果があるサプリメントはありませんでした⁹⁴⁻⁹⁶⁾。

認知症の予防に広く用いられているイチョウ葉エキス (Extract of Ginkgo biloba ; EGb) は、脳血管を拡張し、血液粘度を低下させ、高齢による神経伝達受容体の低下や酸素フリーラジカルを抑制して認知機能を維持すると言われてしています^{97,98)}。しかし、EGb による認知症関連の効果を示した RCT は小規模かつ短期間で、試験結果に疑問が残ります^{99,100)}。75 才以上の認知機能正常者 2,587 人と MCI482 人を対象に平均 6.1 年間の検査が行われた大規模な試験では、MCI から AD への発症を EGb が抑制する効果はありませんでした¹⁰¹⁾。

魚油に含まれているドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid ; DHA) は、Aβオリゴマーの脳内分泌や Aβによる神経細胞死および Aβの脳内沈着を抑制し、AD の予防に有効と報告されています¹⁰²⁾。しかし、軽度から中等度の AD 患者 402 名に 18 ヶ月に

図 2. AD での ADAS-cog の開始時からの経時変化



Aricept : アリセプト® (Donepezil) , Reminyl : レミニール® (ガランタミン) , Exelon : イクセロン® (リバスチグミン) , Phenserine : 開発中断、INM®176 : トウキを原料とした医薬用製剤 (8 ページ参照)

注 4. インスリン抵抗性は、糖尿病でインスリンの効果が正常に機能しない状態を言います。インスリン抵抗性ではインスリンがインスリン受容体に結合しても通常のシグナル伝達が働かず、その結果インスリンが過剰に分泌され、この状態が続いてグルコースが通常通りに細胞に取り込まれないため血糖値が上昇します。

わたり 1 日 2g の DHA を用いた RCT では、DHA による認知機能低下を抑制する効果はなかったとのことです¹⁰³⁾。DHA が AD に効果がないメタアナリシスも報告されています¹⁰⁴⁾。

AD の兆候は、FAD は 15 年前、SDAT は 20–30 年前から細胞内に見られるとのことです¹⁰⁵⁾。認知症で脱落した神経細胞が蘇ることはないため、50 才代から認知症の予防に心がけることが重要です。散歩や運動による認知症の予防効果に関するメタアナリシスで毎日の軽い運動（45～60 分間）が認知機能の改善に有効なことが示唆されています¹⁰⁶⁾。しかし、これらのデータは既に発症した認知症を除外した 10 年以内のリスクで、10 年以上前に遡って評価すると運動と認知症のリスクを関係づけられなかったとのことです¹⁰⁷⁾。同じことは、クラブ活動などによる社会参加やゲームなどによる脳の活性化による予防効果を示した報告にも言えます。

Ⅲ. 認知症のリスクファクター

英国医学誌ランセットの認知症予防・治療・介護に関する委員会は、欧米人の認知症リスクファクターとして低教育程度、高血圧、聴覚障害、喫煙、肥満、うつ病、運動不足、DM、社会的接触等の社会交流の低下、過剰な飲酒、外傷性脳損傷、大気汚染の 12 項目を報告しました^{108,109)}。これらリスクファクターの人口寄与割合（population attributable fraction ; PAF）^{注5)}の総和は 39.7%で、認知症の 4 割は予防もしくは発症を遅らせることができると言われています^{109,110)}。このように、生活環境の改善や健康によって認知症リスクは低下するはず¹¹¹⁻¹¹³⁾。

AD リスクファクターの遺伝的素因もあります。細胞膜にはアポリポたんぱく質（Apo lipoprotein ; Apo）が A～E の 5 種類があって、脳内では主に ApoE が発現しています。19 番染色体にコードされた ApoE アレル^{注6)}には $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ の変異があり¹¹⁴⁾、 $\epsilon 4$ は AD リスクファクターとして知られています^{115,116)}。ApoE は低密度リポたんぱく質（low density lipoprotein ; LDL）の膜受容体 LRP1 と結合して、A β のリソソームへの輸送や、A β の血液脳関門（Blood Brain barrier ; BBB）による脳髄液から循環液への排出に機能しています^{117,118)}。ApoE アレルの組み合わせの中で $\epsilon 4/\epsilon 4$ が最も AD リスクが高く^{115,119)}、 $\epsilon 4$ アレル頻度が高いほど A β の脳内集積が増加し^{120,121)}、AD の発症年齢を低下させます¹²²⁾。日本人では、健常人の $\epsilon 4$ アレル頻度は 10% 程度に対し、AD 患者では 30% 以上とのことです^{123,124)}。

アレル変異ではありませんが、孤発性の SDAT リスクと関係する一塩基多型（single-nucleotide polymorphism ; SNP）^{注7)}は、欧米人で 21 個が見つかっています^{125,126)}。これらの SNP は、遺伝子発現を調節するエピジェネティック制御など影響して、SDAT に関係するとのことです¹²⁷⁻¹²⁹⁾。また、最近の数十年間で起こった環境やライフスタイルの変化によって、かつては飢餓、感染、寒暖の変化、害獣などからの防御に働いた遺伝子が、肥満、DM、アテローム性動脈硬化症、アレルギー性疾患など高齢者によく見られる病気に関係するようになったと言われています⁹⁶⁾。AD も、遺伝的素因に環境やライフスタイルの変化によって生じた酸化ストレス、脳内炎症が発症に関係すると考えられています¹³⁰⁾。AD リスクと相関する SNP には、欧米人にはあって日本人にはないものがあり、一方、日本人特有の SNP も報告されています^{131,132)}。

注 5. 人口寄与割合（PAF）は人口に対するリスクの影響を示し、人口集団全体の暴露の割合を p 、相対危険率を RRe とすると、 $PAF = p (RRe - 1) / \{ (1 + p (RRe - 1)) \}$ 、 $p = RRe1 + RRe2 + RRe3 + \dots$ で求められ、全ての PAF の和は 100% になります。

注 6. アレルとは、相同の対立遺伝子からなる遺伝子座で区別できる遺伝子変異体のことです。

注 7. SNP : ヒト遺伝子の 0.5～1% にある DNA の欠失・挿入、置換、逆位、反復などの相違（バリエント）が個人差の遺伝素因となっています。バリエントでも、その変異が人口の 1% 以上の頻度で見られ、バリエントによる形質の差がヒトの生存に不利ではないような変化をもたらす場合のバリエントを遺伝的多型といい、一塩基多型（SNP）も遺伝的多型に含まれます。

Ⅲ-1) 日本人の認知症は実質的に増加している

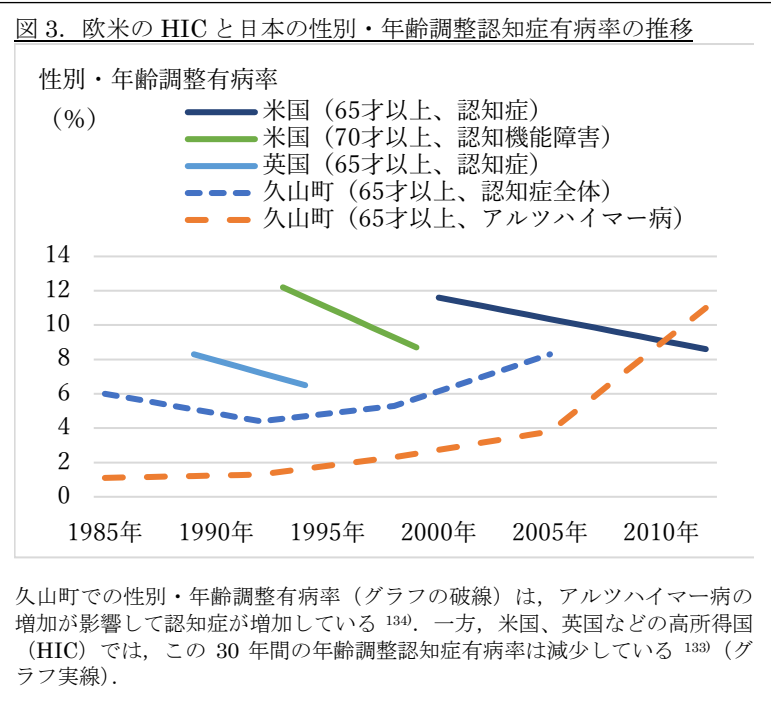
キングス・カレッジ・ロンドン精神医学研究所のプリンス教授らは、最近の数10年間の認知症有病率を網羅したシステマティックレビューで、欧米 HIC の英国、スペイン、米国、ドイツでは認知症の年齢調整有病率は低下していますが（-1.7~-3.2%）、日本は稀なケースで1.9%が増加していると報告しています^{133,134}。【図3】

欧米 HIC で高齢者用施設に入居している65歳以上を対象に、1988年から2015年までの認知症の年齢調整発症率は10年間で13%ずつ低下しているとのことです¹¹³。一方、低中所得国では、多分、不十分な教育や生活習慣病の増加が影響し、認知症は実質的に増加しています^{135,136}。日本人の、性・年齢を調整した1,000人当たりの年間認知症発症数は、1988年の25.9人から2002年では41.6人に大幅に増加し、これはADの14.6人から28.2人へ2倍にも及ぶ増加に起因すると報告されています¹³⁴。日本だけでなく韓国、香港、台湾の東アジアでも、実質的な認知症有病率は増加しています^{137,138}。

欧米の HIC では運動量が減少し肥満と糖尿病が増加しており^{139,140}、認知症の実質的な減少と逆です。一方、21世紀初頭における日本人のDM¹⁴¹や肥満¹⁴²は、欧米と比較して低下傾向で、喫煙、飲酒は減少しており、日本で認知症が実質的に増加している背景を説明できません。日本人の最近数十年間の環境やライフスタイルは、欧米の HIC と比べ悪化しているはずはないのに、なぜ認知症が実質的に増加するのでしょうか。

ε4 アレル頻度や SNP は人種による発症率には影響しますが、同一国民の年齢調整有病率には変化を及ぼさないはずで。ランセットの委員会が報告した12項目の認知症リスク中で^{108,109}、特に日本人で増加しているリスクは見当たりません。この12項目以外のリスクファクターが日本人にあるはずで。

ε4 アレル頻度や SNP は人種による発症率には影響しますが、同一国民の年齢調整有病率には変化を及ぼさないはずで。ランセットの委員会が報告した12項目の認知症リスク中で^{108,109}、特に日本人で増加しているリスクは見当たりません。この12項目以外のリスクファクターが日本人にあるはずで。



Ⅲ-2) 認知症には食事も関係する

食事は個人差や地域や文化などの違いがあって認知症との関係を解析することは容易ではありませんでした。最近になって、特定の食事パターンがADの予防に有用であることを示した調査結果が報告されています¹⁴³⁻¹⁴⁵。その中でも、ギリシャ、南イタリアなど地中海の周辺地域で伝統的な地中海食（Mediterranean Diet ; MeDi）は、果物、野菜、穀類、豆類、オリーブオイル、ナッツや種子類を主な素材とし、適量の魚、乳製品、アルコール類（ワインなど）が加わる食事パターンで、MeDiの遵守度が高いほどADリスクが低下することが示されています^{146,147}。また、

米国国立心肺血液研究所が推奨する高血圧症予防用の食事 DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) の遵守は、血管性疾患リスクだけでなく、AD リスクも低下させました¹⁴⁸⁾。

高齢化社会を迎えて、高齢者の正常な認知機能の維持が課題となっており^{137,149)}、生物に備わった恒常性維持機構のホメオスタシスが重要とされています^{89,150,151)}。ホメオスタシスが免疫応答システム^{152,153)}やストレス耐性^{154,155)}のベースとなっており、健康と生存が維持されると考えられています^{152,156)}。

転写因子 Nrf2 は、Nrf2 シグナリングと呼ばれる抗酸化や抗炎症など一連の細胞防御に関わる遺伝子 (DNA) の転写に関与し¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾、ホメオスタシスにも重要な役割があります^{89,160)}。一方、Nrf2 シグナリングが誘導する酸化ストレス耐性や免疫は、加齢や AD、PD、ALS 等の NDD で低下しています^{154,161,162)}。

Nrf2 は、平常ではユビキチン化が関与するプロテアソーム系とオートファジーが関与するリソソーム系によって細胞質内で分解されています^{160,163)}。Nrf2 のプロテアソーム系分解には、生体内代謝を全般的に抑制するネガティブ制御因子のグリコーゲン合成酵素キナーゼ 3β (glycogen synthase kinase 3β ; GSK3β) と外来性異物のセンサーとも言えるユビキチンリガーゼ結合調整たんぱく質の Keap1 が関与するプロテアソーム分解によって、細胞質内の Nrf2 は分解されて核内への移行が抑えられて転写活性が抑制されています¹⁶⁴⁻¹⁶⁶⁾。【図 4】

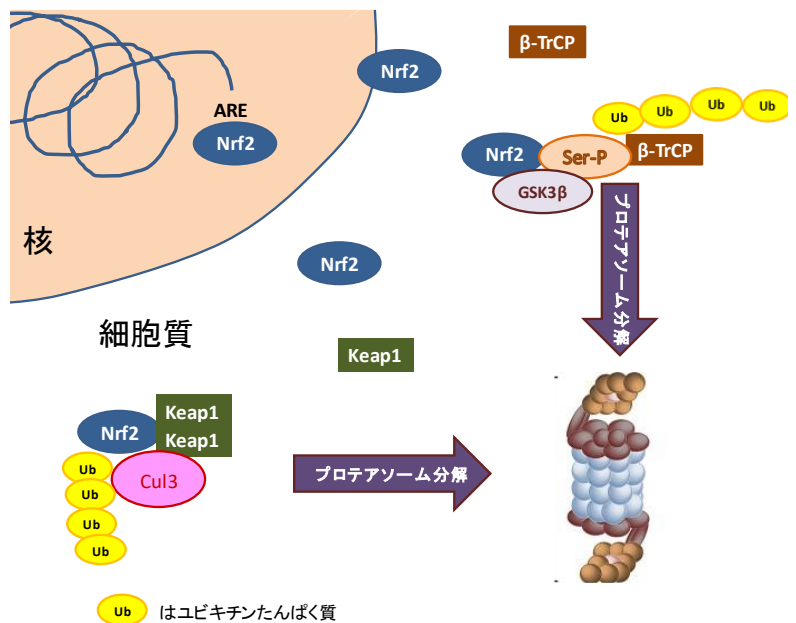
細胞生長や分化に重要な役割を果たすインスリンやインスリンと同様の作用があるインスリン様成長因子 (insulin-like growth factor ; IGF) によるインスリンシグナリングを活性化させる Akt などのキナーゼによって、GSK3β の 9 番目のアミノ酸セリンがリン酸化されて (Ser-P)、GSK3β は不活性化されます。GSK3β が不活性化されると、GSK3β が抑制していたグリコーゲン合成、細胞内へのグルコースやアミノ酸の取り込み、脂質やタンパク質の合成など様々な経路が活性化し、GSK3β によって抑制されて

いた Nrf2 による転写活性も増強され、酸化ストレス応答などによる神経細胞のサバイバルが増強されます¹⁶⁷⁻¹⁶⁹⁾。

一方、Keap1 のシステイン残基に外来性の植物成分や化学物質の求電子構造が結合すると Keap1 と Nrf2 の結合が阻害されて Nrf2 のユビキチン化プロテアソーム分解が抑制され、Nrf2 の核内濃度が上昇します^{165,170)}。

Nrf2 による転写の促進は、酸化ストレス耐性を強化し^{171,172)}、高齢によるストレス耐性の低下を抑制し^{155,173)}、様々な病気の予防や改善の可能性が示唆されています^{154,158)}。高齢になるとホメオスタシスの可塑領域が狭くなり、ストレス耐性や免疫応答能力が低下し^{89,174)}、そこに環境や

図 4. プロテアソーム分解による Nrf2 の転写制御



GSK3β によって特定 Ser がリン酸化 (Ser-P) された Nrf2 は β-TrCP との結合が強まり、Cullin1 型プロテアソーム分解のターゲットとなってプロテアソーム分解される。また、Keap1 のホモ 2 量体は Cul3 と Nrf2 を橋渡し、ユビキチン化された Nrf2 はプロテアソーム分解される。一方、酸化や異物ダメージ条件下では、Keap1 内の反応性が高いシステインが求電子剤と結合することによって Keap1 と Nrf2 の会合が阻害されて Nrf2 のプロテアソーム分解が低下し、Nrf2 の転写活性が上昇する。

ライフスタイルの変化が多因子的に影響して炎症状態が生じて^{175,176)}、慢性化し^{177,178)}、AD^{179,180)}など高齢者の病気の一因になっていると言われていています^{89,90)}。

IV. 認知症に対する ANM176®の可能性について

漢方生薬のトウキが認知症に有効と伝承されていたことから、韓国にある翰林大学生薬研究所の Song (Dong-Keun Song) 教授らは、トウキに含まれる Aβ 神経毒性抑制成分をスクリーニングしました。この結果、Aβ 神経毒性抑制効果がある 13 成分が同定され、また、これらには Aβ 神経毒性を抑制する著しい相乗効果がありました¹⁸¹⁾。そこで、これら成分の 307 通りの組合せの中から、最も Aβ 神経毒性抑制効果が高かった 176 番目の組合せを基に、トウキを原料とした医薬用製剤 INM®176 が開発され、AD を対象に行った RCT で、INM®176 の AD 進行抑制効果が示されました¹⁸²⁾。【図 5】

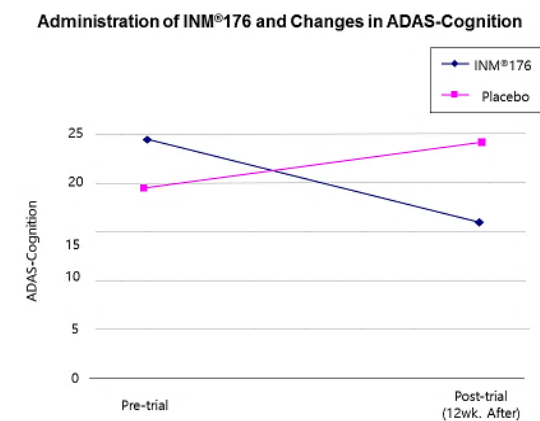
ANM176®は、INM®176 を基にして開発された食用製剤です。トウキは医薬品であるため、トウキと同じセリ科シシウド属で、ヨーロッパではハーブとして食品に利用されているガーデンアンゼリカ (GA) の根に着目しました。しかし、GA 根にはトウキに含まれる Aβ 神経毒性抑制 13 成分中のフェルラ酸 (FA) が全く含まれていないため、GA 根の抽出物に米ヌカ由来の FA を配合することになりました。GA 根には、FA だけでなく、Aβ 神経毒性抑制成分の一部も安定して含まれていないことが判り、そこで、12 種の Aβ 神経毒性抑制成分が規定量含まれる GA を選別し、その抽出物に FA を配合し、Aβ 神経毒性抑制 13 成分を一定量に規格化した ANM176®が開発されました。ANM176®は、INM®176 と同等以上に Aβ 神経毒性抑制効果があることが確認され (図 6)、AD の認知機能改善に役立つ可能性が臨床試験で示されました¹⁸³⁾。

ANM176®は、翰林大学とこの Song 教授らの研究を支援したサイジェニック社からライセンスと製造ノウハウを受けた株式会社エイワイシー (埼玉県本庄市) が、日本国内で生産しています。

IV-1) ANM176®の臨床試験結果

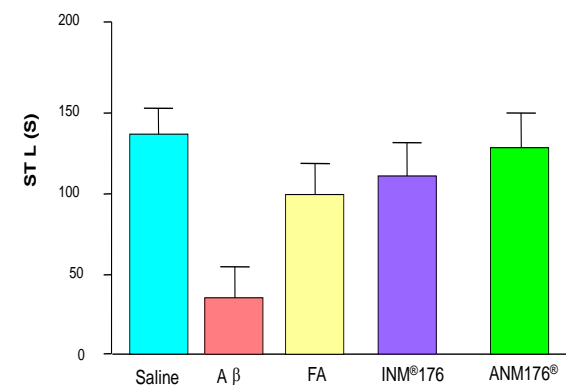
AD に対する ANM176®の効果を確認する臨床試験が、11 名の認知症専門医によって 2006 年から 2008 年まで行われました。この試験では、全国 8 カ所の医療機関を訪問した軽度から重度の AD 患者 143 名に、9 カ月間にわたり朝・夕それぞれの食前に ANM176® 300mg を使用し、3 カ月ごとに簡易認知機能試験法 (Mini-Mental

図 5. ランダム化した軽度から中等度の AD 患者に二重盲検法で投与した INM®176 群と placebo (偽薬) 群の 3 ヶ月後における ADAS-cog 評価の対比 (Kim JH *et al.*,2003)¹⁸²⁾



ADAS-cog は値が低いほど正常に近い。

図 6. Aβ 神経毒性抑制力の比較



試験物質を 1 日に 1 回、4 週間にわたりマウスに投与し、対照群の Saline (生理食塩水) を除いた各群の第三脳室に 410 pM (pico mol/l) の Aβ₄₂ (42 個のアミノ酸からなる Aβ) をマイクロ注射し、暗室と明室が繋がった箱に入れた。翌日に暗室床に微弱電流 (1mA,5Sec) のショックを与えた。マウスは暗室に入る習性があるが、電気ショックの記憶があると暗室に入る時間の遅れ (step through latency : STL) が生じ、STL の値で記憶の定着度を判定した。

State Examination ; MMSE) とアルツハイマー病評価尺度日本語版 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale Japanese Edition ; ADAS-Jcog) で認知機能を評価しました。

この試験の1番目の目的は、AD 進行程度における ANM176®の進行抑制効果の検証であったため、対象は軽度から重度までの AD 患者としました。2番目の目的は、長期使用して進行抑制効果が失われた医薬品のドネペジルに ANM176®を併用した場合の効果の確認であったため、ドネペジルを1年以上使用し続けている例に ANM176®を併用し、他の例と比較しました。

最終試験の9ヵ月後まで評価した98例の ADAS-Jcog 総得点が開始時と比較して変化した結果は表1です。また、9ヵ月後まで全検査をした全例に対する改善例の割合は表2です。

この試験結果は以下のようにまとめられます。

- ① AD の一般的な進行¹⁸⁴⁾に比べ、ANM176®使用の全例は進行を抑制する傾向であった。【表1の「全例」vs「CaroらによるADの一般的な進行」、図7の「ANM176®単独使用」vs「Caro et al.】
- ② ANM176®使用開始時より ADAS-Jcog 総得点が低下 (改善) した全体に対する改善割合は軽度ほど高く、全体では45%であったが軽度では50%、重度の併用例では30%であった。【表2】
- ③ 使用開始時に比較して ADAS-Jcog 総得点が改善した効果は、ドネペジル (5mg/日) は使用開

表1. ANM176®の臨床試験でANM176®投与後のAD患者におけるADAS-Jcog総得点の変化

	症例数	男:女	年齢	ADAS-Jcog 総得点の試験開始時からの変化		
				3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後
全例	98	22:76	77.2±0.8	-0.39±0.43	0.03±0.51	1.02±0.57
各亜群の ADAS-Jcog 得点変化						
若年発症 (発症時<65歳)	21	6:15	65.5±1.8	-0.02±0.81	2.12±1.15	4.07±1.59*
高齢発症 (発症時≥65歳)	77	16:61	80.3±0.6	-0.38±0.49	-0.37±0.55	0.36±0.56*
ドネペジル併用例	79	20:59	77.1±0.9	-0.19±0.47	0.40±0.56*	1.21±0.64
ドネペジル非併用例	19	2:17	78.3±1.6	-2.11±1.02	-2.57±1.08*	-0.32±1.34
Aa1 (<20点)	47	15:32	75.7±1.2	-0.73±0.59	-0.58±0.60	-0.18±0.58 [§]
Aa2 (20~29.9点)	24	4:20	80.9±1.6	-0.72±0.96	-0.55±1.30	0.88±1.47
Aa3 (≥30点)	27	3:24	76.2±1.6	0.07±0.86	1.44±1.01	3.05±1.17 [§]
ドネペジル併用 a1 (Da1)	37	13:24	75.6±8.6	-0.14±0.64	-0.05±0.67	0.59±0.64
ドネペジル併用 a2 (Da2)	18	4:14	81.2±1.5	-0.06±1.07	0.69±1.51	1.30±1.78
ドネペジル併用 a3 (Da3)	24	3:21	76.2±1.8	-0.37±0.89	0.87±1.06	2.72±1.30
高齢発症 a1 (Sa1)	35	11:24	79.3±0.7	-0.36±0.62	-0.30±0.60	0.35±0.66
高齢発症 a2 (Sa2)	22	4:18	72.9±1.1	-0.97±1.00	-1.81±1.16	-0.91±1.35
高齢発症 a3 (Sa3)	20	1:19	79.2±1.3	0.25±1.09	1.11±1.20	1.81±1.35
文献による自然経過でみられる ADAS-cog 得点変化						
Caro らによる AD の一般的な進行 ¹⁸⁴⁾				1.56	3.12	4.58
Doody らによるドネペジル使用後の進行 ¹⁸⁵⁾				1.65	3.3	4.95
Stern らによる AD の各進行度における進行 ¹⁸⁶⁾	Aa1 (<20点)			1.75	3.5	5.25
	Aa2 (20~29.9点)			2.88	5.75	8.64
	Aa3 (≥30点)			3.25	6.5	9.75

数値は平均±標準誤差 (ADAS-Jcog 総得点 0-70 は数値が小さいほど正常に近い) **p*=0.027, **p*=0.019, [§]*p*=0.019 (Mann-Whitney 順位差検定による順位差検定) (中村重信^他,2008¹⁸³⁾を改変)

表2. ANM176®使用開始時より9ヵ月後のADAS-Jcog総得点が改善した例の改善割合

開始時 ADAS-cog 総得点	全例			改善			悪化			改善割合 (%)		
	単独*	併用**	計	単独	併用	計	単独	併用	計	単独	併用	全体
<20 (軽度)	9	37	46	7	16	23	2	21	23	78	43	50
20-29 (中等度)	7	18	25	4	9	13	3	9	12	57	50	52
≥30 (重度)	3	24	27	0	8	8	3	16	19	—	30	30
全体	19	79	98	11	33	44	8	46	54	58	42	45

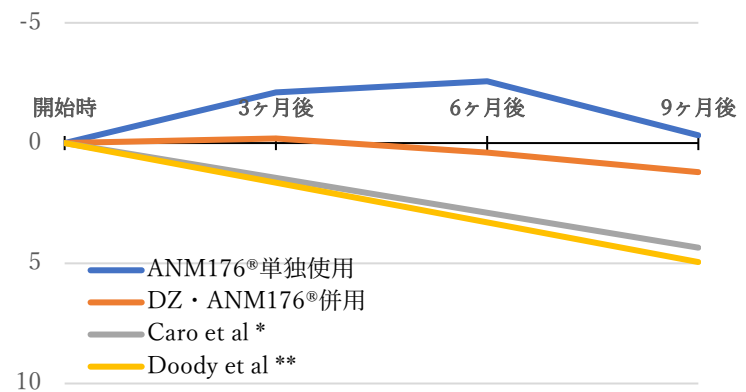
*単独：ANM176®だけを使用
**併用：ドネペジルを1年以上使用し既に効果が感じられない症例にANM176®を併用

始後 6 週間で効果のピークを迎えるが¹⁸⁷⁾ (図 2)、ANM176[®]による改善効果のピークは使用開始 6 ヶ月後であった。【図 7】

④ 軽度から中等度の AD 患者を対象とした改善効果は¹⁸⁸⁾、ドネペジルは 3 ヶ月後には失われるが (表 1「Doody らによるドネペジル使用後の進行」、ANM176[®]だけによる軽度から中等度 (表 1 の Aa1 および Aa2) では 6 ヶ月後でも改善効果が認められ、表 2 の軽度と中等度では、9 ヶ月後であっても ANM176[®]単独の 58%が改善した。

- ⑤ ANM176[®]単独例の方がドネペジル併用例より改善効果が高い結果であった。【表 1 の「ドネペジル非併用例」 vs 「ドネペジル併用例」、表 2 の改善割合「単独」(58%)「併用」(42%)】
- ⑥ 1年以上使用し続けて効果が失われたドネペジルに ANM176[®]を併用した併用例の進行は、Doody らが行ったドネペジル治験の wash out 後における AD の進行¹⁸⁵⁾より遅い傾向であった。【図 7 の「DZ・ANM176[®]併用」 vs 「Doody et al」】
- ⑦ AD 発症の年齢が 65 才前より 65 才過ぎの方が ANM176[®]による進行抑制効果が高かった。【表 1 の「若年発症」 vs 「高齢発症」】

図 7. ANM176[®]単独使用とドネペジル併用における ADAS-Jcog 総合点の試験開始時からの変化の推移 (中村重信他,2008)¹⁸³⁾



DZ : ドネペジル

*Caro et al は米国 Assessment of health economics in Alzheimer's disease による AD の ADAS-cog 総得点変化率をベースとした進行¹⁸⁴⁾

**Doody et al は AD を対象としたドネペジル治験後 wash out 後の ADAS-cog 総得点変化率をベースとした進行¹⁸⁵⁾

☆Adas-Cog の約 10 ポイントは、おおよそ AD ステージの 1 段階 (軽度から中等度、中等度から重度) を示しており、約 2 年間で 1 段階が進行する。

IV-2) ANM176[®]の認知症予防の可能性について

MCI は健忘型 (amnesic MCI ; aMCI) と非健忘型に分けられ、aMCI 症例は AD に進行するリスクが高いため、認知症の予防効果は aMCI 症例が AD に進行する有意差で判定します⁹¹⁾。

MCI の第一人者である Peterson 博士らの試験では、プラセボと比較して認知症用医薬品のドネペジルによる認知症予防効果は認められなかったと報告されています⁹¹⁾。一方、国立長寿医療研究センターの鈴木教授らの有酸素運動による認知症予防効果を調べた試験では、有酸素運動によって aMCI グループの 6 ヶ月後の ADAS-Jcog が改善した値は 1.20 ± 5.11 と報告されています¹⁸⁹⁾。

ANM176[®]は認知症の予防にも役立つ可能性があります。ANM176[®]の臨床試験で、開始時の MMSE が 24 以上で MCI レベルの症例は 14 例でした。この中から、MMSE 下位項目の記憶再生課題が 3 以上で記憶障害が少ない 3 例を除外し、aMCI 相当と見做した 11 例の ADAS-Jcog 総得点の平均値は、6 ヶ月後では 2.45 ± 4.33 、9 ヶ月後では 1.35 ± 4.83 が改善しました。【表 3、A】ANM176[®]が ADAS-Jcog を低下させる改善効果は、9 ヶ月後であっても有酸素運動による 6 ヶ月後の ADAS-Jcog 総得点平均値を下回っています。

Peterson 博士らと鈴木教授らの試験では、プラセボであっても 6 ヶ月まで疑似効果があることを示唆しています。

IV-3) 日本人の食事では GA に含まれる Aβ 神経毒性抑制成分が不足している

漢方生薬のトウキに含まれる有効成分の含量が大きくバラつき、トウキの品質に影響すると報告されています^{190,191)}。トウキを配合した漢方処方^{トウキシヤクキヤクサン}の当帰芍薬散が AD 治療に有用との報告があり

ますが^{192,193}、これらの報告書には投与した当帰芍薬散の品質や成分に関する記載はありません。有効成分の含量を管理していないトウキやトウキを処方した漢方薬あるいはGA根は、認知症やADに対する効果に疑問があり、以下の内容は、そのことを裏付けています。

① トウキは古くから認知症に有効と伝承されているが文献は見当たらない。

② トウキが配合される抑肝散^{よくかんさん}は認知症の周辺症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia ; BPSD) を改善するが¹⁹⁴、ADに対する効果を示すことができなかった¹⁹⁵。

③ GA やその根が単独でADに有効なことを示した報告は見当たらない。

トウキやGA根に含まれるAβ神経毒性抑制成分は、植物がストレスに遭遇することによって植物内に新たに生成される成分で、これらには植物を守る抗菌作用や害虫に対する忌避作用があります^{190,196}。

ヒトは、これらの成分を含む植物を民間薬や漢方薬あるいは野菜や山菜による健康維持に利用してきました^{197,198}。しかし、これらの成分には、苦みや匂いなどがあって好まれないため、近年の野菜は、これらの成分が生成されない品種に改良され、農薬使用やハウス栽培などで病原菌や害虫を駆除して生産されています。このため、現代の日本人が食べているストレスが少ない環境で栽培された野菜には、認知症の予防に役立つAβ神経毒性抑制成分は含まれません。

IV-4) 日本人の食事ではFAも不足している

ANM176®開発の基となったSong教授らの試験で、FAがAβ神経毒性を抑制するにはAβ₄₂ (42個のアミノ酸からなるAβ) をマウスの脳内に注入する前にFAを経口投与する必要があり、事後の投与では効果はありませんでした⁶⁷。4週間前から投与したFAは、Aβ₄₂が引き起こした記憶・学習力の低下を最も効率よく抑制しました⁶⁷。【図8】FAによるAβ神経毒性抑制効果に事前投与が必要なことは、FAによるAβ神経毒性抑制に新たな転写が必要なことを示唆していま

表 3. ANM176®臨床試験における試験開始時 MMSE≥24 と他の報告における aMCI プラセボとの比較

A) 600mg の ANM176®を 1 日 2 回に分け、9 ヶ月間使用した開始時 MMSE≥24 の 14 例における経時変化

番号	性別	開始年齢	アリセプト併用有(+) 無(-)	開始時		ADAS-Jcog変化			
				MMSE		ADAS-Jcog	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後
				総得点	5項				
1	男	81	+	30	3	8.2	3.4	3.4	-1.0
2	男	75	+	29	2	11.7	-0.1	-2.0	0.3
3	男	64	-	28	3	6	-2.3	-4.7	-2.6
4	男	79	+	27	2	11.4	0.6	0.2	2.6
5	女	90	+	27	2	8.7	-0.1	-1.7	-0.4
6	男	83	+	27	2	11.4	6.6	0.9	6.6
7	女	83	+	26	1	7.4	1.0	3.0	4.3
8	女	68	+	25	0	19.3	-9.9	-11.6	-9.2
9	女	82	-	25	1	18	-2.0	-8.4	-10.0
10	女	82	+	25	3	14.3	-3.9	-4.0	-4.9
11	女	48	+	24	0	10.3	-1.3	-2.7	-1.3
12	男	68	+	24	0	11	-1.1	-1.0	-3.1
13	女	81	+	24	2	16	-5.0	-6.0	-3.0
14	女	82	+	24	1	13.3	2.1	2.4	-1.6
平均		76.14		26.07	1.57	11.93	-0.86	-2.30	-1.66
標準偏差		10.41		1.91	1.05	3.77	3.79	4.20	4.39
開始時MMSE下位5項が3以上の3例(表中オレンジ色行)を除外後の11例									
平均		76.27		25.64	1.18	12.59	-0.84	-2.45	-1.35
標準偏差		10.92		1.61	0.83	3.57	3.95	4.33	4.83

B) aMCI レベルの ADAS 変化の比較

上記 A) で開始時 MMSE 下位 5 項 (復唱) が 3 以上で記憶障害がないと推察される 3 例を除いた 11 例 (Aa), Petersen らが 1 日 10mg のドネペジルを投与した群 (Pi) とそのプラセボ (Pp)⁹⁷, 1 日 90 分間の有酸素運動を週 2 日行った群 (Si) とそのプラセボ (Sp)¹²³ の ADAS-cog 経時変化の比較

試験	開始時年齢	n	開始時からの ADAS 評価の変化			
			3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後
Aa	76.3±10.9	11	-0.84±3.95	-2.45±4.33	-1.35±4.83	
Pp	72.9±7.6	259		-0.13±3.34		0.61±4.96
Pi	73.1±7.1	253		-0.61±3.79		0.17±3.73
Sp	76.8±6.8	23		-0.01±2.26*		
Si	75.3±7.5	24		-120±5.11**		

★ Sp の CI (-1.0, 0.8) から (平均) +1.96×(標準偏差 ; σ_{sp})/√n=0.9 を用い Sp の σ_{sp} を 2.26 とした。

★★ Si の CI (-2.1, -0.3) から (平均) +1.96×σ_{si}/√n=1.8 を用い Si の σ_{sp} を 5.11 とした。

す 199-201)。

FA はフェノール酸の 1 種で 202-203) (図 9)、植物中に広く存在しますが、そのほとんどは植物の細胞壁を構成するセルロースやリグニンとエーテル結合しており、これらエーテル結合した FA はヒトの消化器官では吸収できません。生体で著しい生理作用がある FA は、新芽、穀物や種子の胚芽に偏在しているアルコール類とエステル結合している FA か、何とも結合していないフリーの FA で、これらはヒトでも効率よく吸収できます 204,205)。

フリーの FA は胃腸の粘膜にあるモノカルボン酸トランスポーター (monocarboxylic acid transporter ; MCT) が関与し 206,207)、経口摂取した FA の凡そ半量は胃から直接吸収され、小腸までには、ほぼ全量が吸収されます 206)。また、MCT は FA の BBB による脳へ通過にも機能します 208)。

エステル結合した FA は、腸内細菌内にあるエステル結合を切断する種々のエステラーゼによって分離され 209,210)、90%近くは能動的拡散によって、僅かに MCT を経由する能動的輸送によって吸収されます 203)。

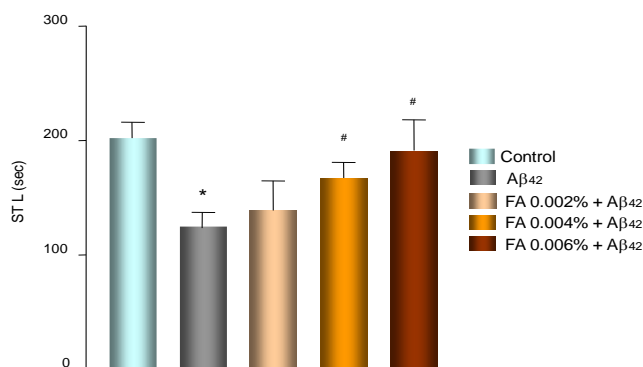
ヒトでも吸収できる FA (ヒト吸収型 FA) は穀物やナッツなど種子類の胚芽部分に偏って含まれ、穀物 1Kg 当たりの FA 量は全粒小麦 (地粉) では 700~2,400mg 211,212)、米 (玄米) では約 100mg 213) で、日本人が食事でヌカ付きの玄米やフスマ付きの地粉を使用した場合は、1 回の食事で 80~165mg の FA を摂取できるはずですが、ヌカを完全に取り除いた白米や精製小麦粉には、ヒト吸収型 FA はほとんど含まれていません 212,214)。

Song 教授らのマウス試験で Aβ 神経毒性を最も効率的に抑制した FA を人に換算した量は、奇しくも日本人がヌカ付きの米や小麦粉を使った食事から摂取できる量で、また、欧米人が平均して摂取している 1 日当たりの FA の量と同レベルでした。

日本人は、ご飯、麺類、パン・パスタ類など穀物製品を主食とした食事をしてきました。そのため胚芽部分のヌカやフスマを完全に除去した白米や精製小麦粉を使う現代では、進化の中で摂取できていた量の FA が不足している可能性があります。久山町研究では、大豆・大豆製品、緑黄色野菜、淡色野菜、海藻類、牛乳・乳製品が多く、米飯が少ない食事パターンが認知症リスクを低下させ 215)、大崎市民研究では、米飯中心の日本食パターンが認知症リスクに関係すると報告

図 8. 事前に投与した FA は濃度 (A) と期間 (B) に依存して Aβ 神経毒性を抑制する (Yan JJ *et al.*,2001)⁶⁷⁾

A) 濃度が異なる FA をに与えたマウスの受動的回避テスト



B) FA を異なる期間マウスに与えた後の受動的回避テスト

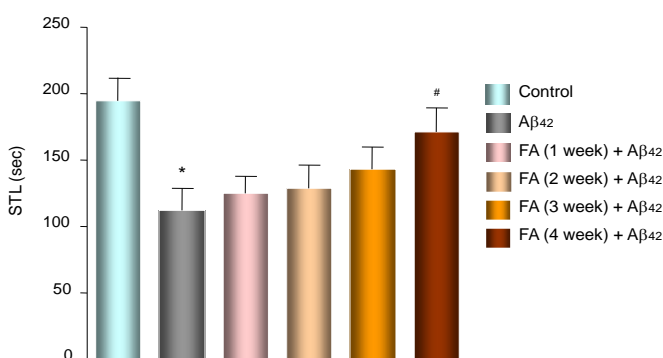
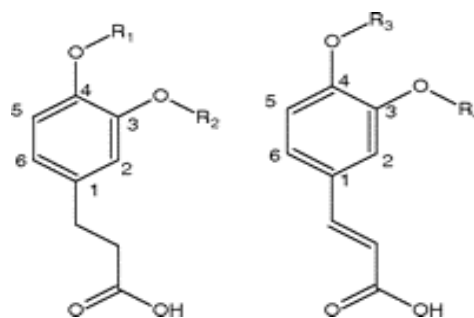


図 9. フェノール骨格にカルボニル基が結合したフェノール酸 (Poquet L *et al.*,2008)²⁰³⁾



R1:R2=H ; dihydrocaffeic acid,
R1= H:R2 =CH3 ; dihydroferulic acid,
R3:R4=H ; caffeic acid
R3=H:R4=CH3 ; ferulic acid,
R3=CH3:R4=H ; isoferulic acid

されています²¹⁶⁾。

一方、欧米人の食事は、日本人の場合のように精白した穀物に偏っておらず、欧米人の1日当たりの平均FA摂取量は、様々な麦類の全粒粉を使ったパンやパスタから167mg、

野菜、コーヒー、果物、豆類、ナッツ類から150-250mgと概算されています²⁰⁴⁾。MeDiの認知症発症リスク低減に寄与する成分としてNrf2による転写を促進するアクチベーターが挙げられており^{217,218)}、Nrf2による転写活性を増強するFAをMeDiから安定的に摂取できると言われています¹³⁶⁻¹³⁸⁾。

FAは、トウキ、ショウマ（升麻）、センキュウ（川芎）などの生薬に含まれる有効成分の1つです^{209,219)}。FAには抗炎症、虚血障害の抑制、 γ 線の保護、抗ガンの生理作用があり²²⁰⁻²²⁴⁾、この作用はインスリンシグナリング \Rightarrow GSK3 β （7ページ）とマイケル受容体等（図10） \Rightarrow Keap1のバランスによって細胞核内で上昇したNrf2が、様々な抗酸化遺伝子群を転写して生体の酸化還元環境が保たれることによると考えられます^{155,213,214)}。細胞質内を入れ替えて浄化するオートファジーもNrf2による転写を促進します^{225,226)}。FAはオートファジーを抑制的に制御しているmTORを抑制してオートファジーを促進することから²²⁷⁾、FAはKeap1とオートファジーの促進の両方を通してNrf2によるDNA転写を促進し、高齢によるホメオスタシス可塑性の縮小を抑制し^{95,166)}、酸化ストレスなどに対するストレス耐性の高齢による低下を抑制すると考えられます^{228,229)}。また、FAはNrf2による転写促進だけでなく、インスリンシグナリングを促進し²²⁹⁾、ペルオキシダーゼ類の活性を上昇させ²⁷⁴⁾、他のNrf2転写アクチベーターにない多機能を有する特性があります。動物はFAを常に摂取してきたため、FAは緊急事態に対処する生理作用に組み込まれて進化してきたのではないのでしょうか。

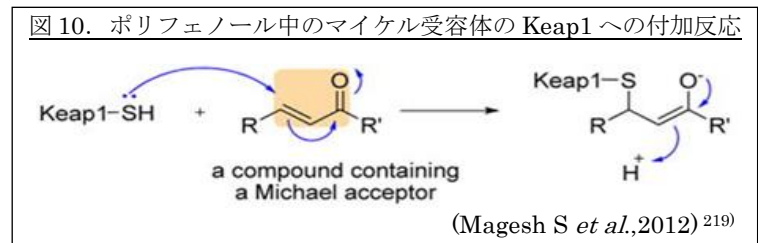
IV-5) Nrf2シグナリングの誘導は認知症の予防や改善に役立つか？

Song教授らが行ったマウスの試験で、FAが抑制したA β 神経毒性は神経細胞死を起しておらず、A β 処理の8日後にはA β 神経毒性から回復したことから、FA単独ではADに対する効果はないと考えられます⁶⁷⁾。また、FAのA β 神経毒性抑制力はINM[®]176とANM176[®]に比べて低く（図6）、このこともFA単独でADに対する効果を示すことができなかつた背景と考えられます。

米ヌカに含まれているトリテルペンアルコールやステロール類とFAのエステル化合物である γ -オリザノールをエステル分解して得られるFAは²⁷⁵⁾、1950年代から加工食品に利用され、 γ -オリザノールは高脂質血症と心身症の治療薬に利用されるようになりました²⁷⁶⁾。しかし、これらがADなど認知症に有効なことを示した臨床報告は見当たりません。

Nrf2による転写を促進する植物成分は、FAの他に、ブドウの果皮に含まれるレスベラトロール²³³⁾、カレーに含まれるクルクミン²³³⁾、茶に含まれる没食子酸エピガロカテキン²³⁴⁾、ローズマリーやシソに含まれるロスマリン酸²³⁵⁾、ブロッコリースプラウトに含まれるスルフォラファン²³⁶⁾など多数あります。これらのポリフェノール類（polyphenols；Polys）に含まれるマイケル受容体（図10）は、Nrf2の転写活性を制御するKeap1中のシステイン残基と結合をし、Nrf2のプロテアソーム分解を促進するKeap1とNrf2の結合を弱めてNrf2のプロテアソーム分解を抑制し、細胞核内の濃度を上昇させてNrf2による転写を促進します^{237,238)}。Keap1は外来性異物のセンサーとしてPolysを感知して、Nrf2による一連のストレスたんぱく質の転写を促進し、それに伴ってホメオスタシスの領域を拡げてストレス耐性が増強し、生活習慣病などの予防や改善に役立つと考えられています^{152,163,164)}。

しかし、PolysがNrf2の転写活性を促進する反応性が異なるシステイン残基はKeap1中に少なく



とも 27 カ所もあることから、Polys→Keap1→Nrf2 による転写促進は同じレベルではなく²³⁷⁾、また、これら Polys の生体利用の程度もそれぞれ異なると言われてしています^{239,240)}。FA は胃腸から効率よく吸収され²²⁸⁾、BBB の通過も至って良好です²⁰⁸⁾。しかし、FA を含め Polys が単独で認知症に有効なことを示した試験結果は見当たりません^{241,242)}。

IV-6) ANM176®は日本人が不足する重要な成分を補給する

ANM176®は、認知症の改善や予防に有用な可能性があることが臨床試験で確認されました¹⁸³⁾。この効果は、ANM176®に含まれる 13 種の Aβ 神経毒性抑制成分の単なる和ではなく、これらの成分の相乗効果に由来すると考えられています¹⁸¹⁾。

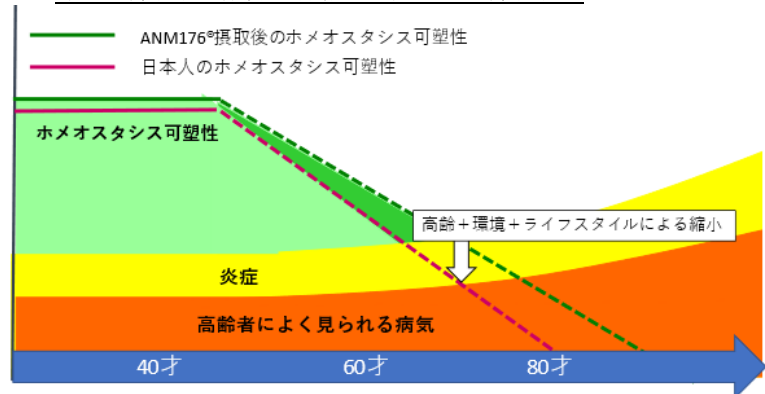
ヨーロッパで流通している GA 根は、トウキと同じように、その 8 割方には Aβ 神経毒性抑制成分中の重要な成分が全く含まれていません。また、GA 根にはヒト吸収型 FA が全く含まれていません。そこで ANM176®は、Aβ 神経毒性抑制成分が含まれる GA 根を選別し、その抽出物に米ヌカから抽出した FA を配合し、Aβ 神経毒性抑制成分を規格値に調整しています。GA 根の抽出物に配合する FA の量を定めるに当たり、FA が GA 根抽出物と等量になるまで Aβ 神経毒性抑制効果が上昇しました。こうして GA 根と FA が等量配合された ANM176®が開発され、その効果はトウキを原料とした INM®176 と同等以上でした。【図 6】 トウキに含まれるヒト吸収型 FA は微量ですが、ANM176®の推奨使用量から摂取できる FA の量 (100mg~200mg) は、図らずもマウスで Aβ 神経毒性を著しく抑制した量^{67,181)}をヒトに換算した量^{注8)}及び現代の日本人が食事で不足している量と同レベルです。

Aβ の分解機能や脳からの排泄機能が加齢に伴って低下して Aβ 神経毒性が上昇したところに、インスリンシグナリングや Nrf2 シグナリングの低下と²⁴³⁾、遺伝的素因が複雑に関係して^{244,245)}、環境の変化に対する様々な耐性が低下し、何十年という経過で SDAT が発症すると考えられています²⁴⁶⁻²⁴⁸⁾。一方、こうした SDAT の改善には、Nrf2 シグナリングだけでなく、多くの経路から長期的に介入する必要があると考えられます。

古くからの臨床の積み上げがベースとなっている漢方医療で、トウキが健忘 (現在の認知症) に有効と伝承されていました。そこで、トウキに含まれる Aβ 神経毒性成分の研究から開発された Aβ 神経毒性成分のバラつきをなくした ANM176®の長期間使用によって、認知症の予防や AD の改善に役立つ可能性があります。

日本人の認知症は高齢化による以上に急増しています。現代の日本人の食事で不足する高齢によるストレス耐性の低下や炎症を抑制する成分を ANM176®で長期間・安定的に補給することでホメオスタシスを正常に保ち、医薬品以上に認知症

図 11. ANM176®は日本人が食事で不足しているホメオスタシス可塑性縮小を抑制する成分を補給して認知症を抑制する



- ・高齢でホメオスタシス可塑性領域が狭くなり病気になりやすくなる。
- ・認知症の実質的有病率は欧米で減少し、日本では増加している。
- ・ANM176®の有効成分は、本来は食事から摂取できるが、現代の日本人の食事で不足している可能性がある。
- ・ANM176®は、高齢によるホメオスタシス可塑性領域の縮小を抑制し、高齢者の病気を予防・改善する。

注 8. マウスに投与した成分量をヒトに対する有効率に換算する場合、体表面積 (ヒト 1.66m²、マウス 0.007m²として 237 倍) をベースとするのが一般的である。

の認知機能を長期間にわたり抑制し、また、認知症の予防にも役立つ可能性があります。

認知症で脱落した神経が蘇ることはありませんが、ANM176®で正常な状態に回復したホメオスタシスによって神経の障害を取り除き、神経変性の進行が抑制され、認知症の改善に役立つことが考えられます。【図 11】

IV-7) ANM176®の安全性

医薬品以外の食品成分で認知症の予防や改善を目指す場合は長期間にわたる使用が必要で、そのためにはヒトが長年にわたり摂取してきた成分が安全性の上で必須です。朝と夕の食前に使用する ANM176®の認知症予防用と AD 改善用の推奨量は、それぞれ 150mg と 300mg です。ガーデンアンゼリカ (GA) 根抽出物とフェルラ酸 (FA) を等量配合した ANM176®から摂取できる GA 根抽出物と FA のそれぞれは、認知症予防で 50mg、AD 改善用で 150mg です。この GA 根抽出物と FA の量は、現代の食事では不足していますが、本来であれば食事から摂取できる量です。

GA の安全性

厚生労働省が公表している「医薬品的効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質 (原材料) リスト」²⁴⁹⁾には、GA の全草が食品として記載されています。GA に含まれる Aβ 神経毒性抑制成分量の管理は安全性からも重要です。かつて、ヨーロッパで GA 根の濃縮物が、サプリメントや化粧品に使用され、皮膚炎や薬物相互作用を引き起こしました。植物に含まれるフロクマリン類^{注9)}の一部は、紫外線によって光感受性がある生理活性物質に変換され、光線過敏性皮膚炎の原因になり得ると言われています²⁵⁰⁾。また、高濃縮の GA 抽出物を抗凝固処置の医薬品と同時に使用すると、血液凝集を更に低下させる可能性があります。このことから、フロクマリン類の過剰の摂取は避けるべきと言われています²⁵¹⁾。

ヨーロッパでは CO₂ 超臨界抽出法 (Supercritical extraction ; SCE) で抽出した GA 根抽出物が販売されていますが、SCE によって植物成分は高濃度に濃縮されます。一方、フロクマリン類が全く含まれない GA 根の SCE 抽出物は認知症に対する効果が疑問です。漢方薬では水かアルコールによる抽出に限られており、ANM176®開発の基となったトウキの抽出はアルコール抽出物で、水や湯の抽出物の効果が異なります。食品衛生法では抽出方法も定められています。ANM176®に使用される GA 根抽出物は、Aβ 神経毒性抑制 13 成分が規定量含まれる GA 根のエタノール抽出物です。

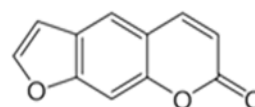
フロクマリン類はセロリなどの野菜にも含まれ、通常の商品から総フロクマリンとして 1 日当たり 1.45 mg ~14 mg を摂取しています。この範囲で紫外線を浴びても紫外線照射毒性は観察されないことから、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency ; EMEA) は、この範囲を表示の必要がない NOAEL (No Observable Adverse Effect Level) とし、また、フロクマリンは様々な食物からも摂取されることから、1 日当たり 1.5mg 以上の総フロクマリンを含む 1 つの製剤はリスクと利益の評価 (detailed risk/benefit assessment ; RBA) の詳細を記すべきとしています²⁵²⁾。

一方、英国食品基準庁 (Food Standards Agency, UK ; UK FSA) の健康訴求に関するリストでは、GA 根は伝統的なハーブ薬として通常の消化促進用に使用できますが、呼吸器系においては一日あたり 4.5 g の乾燥根相当を上限としています。

ANM176®の 1 日当たり推奨使用量の GA 根抽出物 100 ~200mg は乾燥根の 1~2g に相当し UK FSA 基準以下で、それに含まれる総フロクマリンは 0.33~0.66mg に管理されており EMEA の RBA 非表示基準内です。

注 9. フロクマリン類

フロクマリンは、クマリン環にフラン環が結合した形をしており、様々な生理作用があります。GA にはキサントトキシン、インペラトリンなど約 20 種類のフロクマリン類が含まれます。



FAの安全性

米ヌカから抽出した FA は、厚生労働省から食品に用いられることが認められ（平成 8 年 5 月 23 日 衛化第 56 号）、ヒトにおける FA の 1 日摂取許容量は約 500mg と見積もられています²⁵³。マウスで A β 神経毒性を効果的に抑制した FA の量⁶⁷を、ヒトの有効量に換算すると 1 日当たり 100~135mg で、この量は、ヌカ付きの玄米や地粉を使った食事から摂取できるレベルです。

PD ではドーパミンを主な神経伝達物質とするドーパミン神経が障害されるため脳内でドーパミンへと代謝される L-ドーパ（レボドパ[®]）が使われます。L-ドーパが脳内に移行する前にカテコール-O-メチル基転移酵素（COMT）によってドーパミンへ変換されることを避けるため、COMT 阻害薬のエンタカポンが併用されます。漢方薬による COMT 阻害作用は川芎茶調散と抑肝散に認められました。FA の COMT 阻害活性は弱いいため L-ドーパと併用しても問題ないと報告されています²⁵⁴。

毒物などの異物を体内で酸化分解する第 I 相系の CYP は医薬品の効果を変化させる薬物相互作用があります²⁵⁵。CYP3A4 活性を阻害する植物成分は多数ありますが²⁵⁶、FA の CYP3A4 に対する不可逆的阻害率は、健康食品販売サイトの 2007~2009 年の年間販売数上位 39 商品の中で低い方の群に属します²⁵⁷。

V. 認知症の予防と改善

認知症は、家族や社会に重い負担を強いるだけでなく、以下のことが DM や高血圧症など高齢者によく見られる病気と異なります。

- 1) DM や高血圧症などの生活習慣病には進歩した検査マーカーがあり、短時間で正確に病理の状態が分かる。一方、認知症の簡便なマーカーは開発されていないため、予兆が分かり難い。また、認知機能の加齢による低下と病的な低下を見分けることは難しく、いつの間にか認知症の入り口に立っているということになりかねない。
- 2) 生活習慣病では生活スタイル、炎症性疾患では環境や食べ物など、避けるべきことが想定できる。しかし、認知症では、例えば頭を使うとか活動的であるとか、一般に想定される事柄と認知症の発症は無関係と言われている。
- 3) 認知症の予防方法の有用性を示すには、MCI から認知症への進行抑制を検証するが、以下問題が避けられない。
 - ① MCI の確定診断は時間とコストがかかり一般的ではない。
 - ② 認知機能の検査結果には大きなひずみがある上に長期間にわたる著しいプラセボ効果があるため【表 3、B】、長期にわたる大規模な試験が必要で多額の費用と長時間を要する。
- 4) 認知症には有用な予防や対処療法がない。2024 年に新たな認知症用医薬品として登録されたレカネマブが AD の進行を遅らせることができる 7 ヶ月程度では、長期にわたる進行に意義は感じられない。
- 5) CNS には外部からの刺激やストレスあるいは介入した方法を短時間で修復する作用があり、認知症の予防や改善に役立つと言われている方法であっても、長期間にわたり安定的に使用しない限り十分な効果が発揮されないことが多い。
- 6) 多因子疾患と考えられている認知症に対し、単一な方法や経路で認知症予防効果を示すことに疑問がある。一方、多剤による効果を確認するには、これらの相乗作用を明らかにする必要がある。しかし、認知症に関係する因子間の相互作用はほとんど解明されていない。

このような困難がある認知症に対し、どのように取り組み予防や改善を目指すべきか、一般の高齢者や認知症の医療・介護関係者にとって喫急な課題です。

V-1) 一般社団法人認知症予防・改善推進会について

一般社団法人認知症予防・改善推進会（当会）の目的は、認知症の予防や改善に役立つと考えられる方法が、実際に有用か否かを確認する基盤を当会の会員に提供することです。当会の受益者会員は、当会の倫理審査委員会が承認した医薬品以外の認知症に有用な方法の提供者会員とその方法の利用者会員です。当会の倫理審査委員会は、科学的根拠、安全性、医療倫理、安全性の観点から、当会の提供者会員が当会に照会する方法を審査します。

「判断と思考に関する能力と情報処理能力」と定義されている認知機能の低下は分かり難いものです。本人や家族にとっては認知機能の変化が重要であり、この変化が利用者会員は当会の基盤でチェックした結果を認知症の予防や改善に利用することができ、提供者会員は提供者会員から提供された匿名化されたチェック結果のデータから有用性を検証できます。

V-2) ANM176®の効果をj確認する「ANM176利用者アフターサービス」

株式会社エイワイシーは、認知症の予防やADの改善に役立つ可能性があるANM176®を供給する当会の提供者会員です。ANM176®の成分は本来であれば食事から摂取できる成分で医薬品のjように胃を荒らす作用はなく、ANM176®の一部成分は胃からも吸収され効果にも関係することから、ANM176®の効果を十分にj發揮させるには食前に使用することが重要です。また、ANM176®が認知症に対する効果をj發揮するには長期にわたり安定して使用する必要があります。

ANM176®の効果がj發揮される長期にわたる安定した使用をj促進するため、AS アンケートによって利用者に対するANM176®の効果が分る「ANM176利用者アフターサービス」（以下、アフターサービス）が始まりました。

[AS アンケートの概要]

AS アンケートの設問の主項目は、認知症用臨床心理評価方法のMMSEとADAS-jcogおよび認知症評価尺度CDR（Clinical Dementia Rating scale）をj基に、回答しやすい設問の項目を設定し、さらにMCIのADL評価方法の兵庫脳研版日常生活活動評価（HADLS）²⁵⁸⁾の設問を加えました。副項目は、脳血管認知症の有無をjチェックするハッチンスキーの虚血尺度²⁵⁹⁾と高齢者うつ尺度²⁶⁰⁾です。全項目数を20問とし、30分以内で全ての項目にjチェックを入れることができるようにしました。設問は能力評価のテストではなく、ご家族やご自身が日頃j感じている状況に最も該当する選択項目にjチェックを入れる方式です。認知機能は、家族や本人がおかしいと感じたことがあったか否かに関する項にj✓を入れ、その変化は、「まとめ」としてAS アンケート申込者とアフターサービスをj活用する医師に返送します。「まとめ」の推移で問題の有無が分かります。

[アフターサービスの経過]

2019年9月から開始したアフターサービスでは、2024年2月末の時点で、最多で21回目まで600通のASアンケートがj届きました。

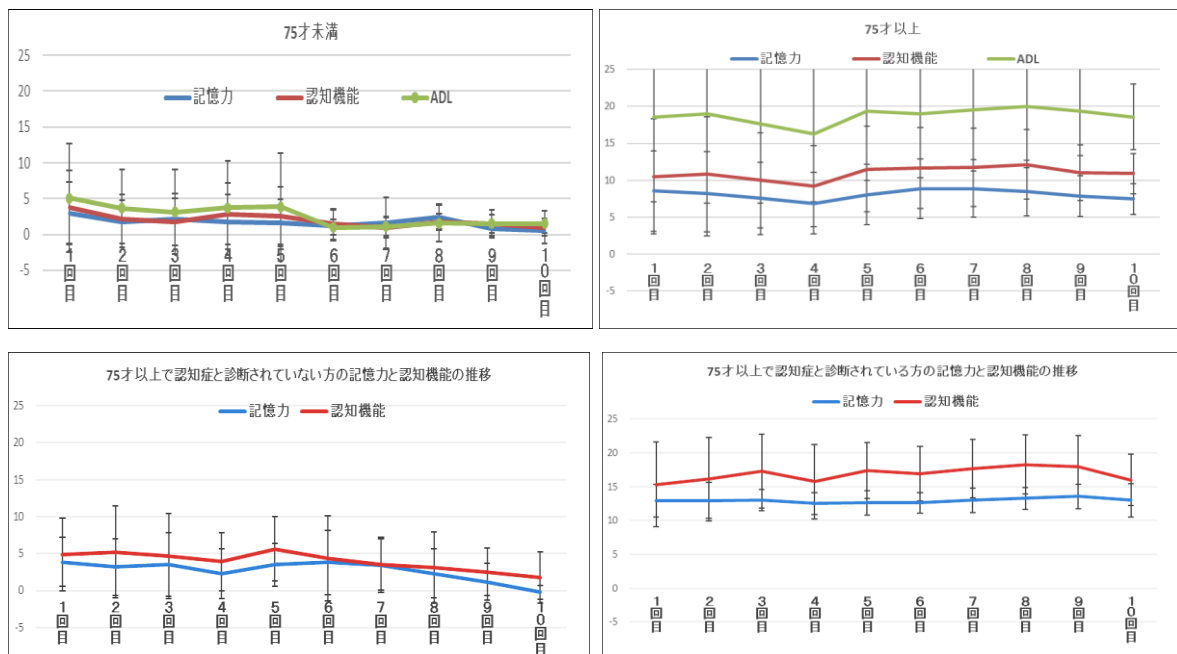
この中から評価項目が14例以上あって有意な平均値がj得られる10回目まで565通のASアンケートの内容を、アンケート回数、アンケート記入時の年齢が75才前か後か、認知症とj診断されているか否かのそれぞれにおける記憶力（0～16）、認知機能（0～22）、ADL（0～35）をj横断的に仕分け、の平均値の変化をjまとめました。【表4】

75歳未満のほとんどは認知症とj診断されていないケースですが、75歳以上は認知症とj診断されていないケースとj診断されているケースがほぼ同数が含まれているため、75歳以上では認知症とj診断されていないケースとj診断されているケースに分け、その記憶力と認知機能をjグラフにしました。【図12】

表 4. アフターサービスアンケート結果

アンケート回数	区分		人数	記憶力(M)		認知機能(C)		M+Cの 平均値	1回目と の差	ADL		1回目と の差
				平均値	標準偏差	平均値	標準偏差			平均値	標準偏差	
1回目	75才未満	正常	49	1.49	2.38	2.47	5.11	3.96		5.02	7.49	
		認知症	7	12.14	3.58	12.86	7.36	25.00				
	75才以上	正常	42	3.88	3.34	4.86	4.92	8.74		18.21	11.46	
		認知症	43	12.98	2.42	15.35	6.27	28.33				
	全体		141	6.23	5.72	7.62	7.47	16.67		12.97	11.95	
2回目	75才未満	正常	35	1.14	2.14	1.46	2.28	2.60	-1.36	3.63	5.43	-1.39
		認知症	3	9.00	0.00	10.33	4.04	19.33	-5.67			
	75才以上	正常	30	3.20	3.85	5.23	6.22	8.43	-0.30	19.30	12.32	1.09
		認知症	33	12.97	2.63	16.12	6.16	29.09	0.77			
	全体		101	5.85	5.37	7.63	7.22	15.50	-1.17	13.41	11.39	0.43
3回目	75才未満	正常	24	1.42	2.52	0.92	2.56	2.33	-1.63	3.04	5.55	-1.98
		認知症	2	10.50	2.12	11.50	0.71	22.00	-3.00			
	75才以上	正常	29	3.52	4.26	4.69	5.76	8.21	-0.53	17.62	10.85	-0.59
		認知症	21	13.05	1.60	17.29	5.47	30.33	2.01			
	全体		76	5.67	4.74	7.16	6.43	16.34	-0.34	12.63	10.27	-0.34
4回目	75才未満	正常	20	0.65	2.08	1.55	1.67	2.20	-1.76	3.59	6.41	-1.43
		認知症	2	11.50	0.71	14.50	3.54	26.00	1.00			
	75才以上	正常	21	2.29	3.32	3.90	3.94	6.19	-2.55	16.32	9.32	-1.90
		認知症	17	12.53	1.59	15.76	5.49	28.29	-0.03			
	全体		60	4.95	4.12	6.83	5.36	15.83	-0.84	11.65	8.99	-1.32
5回目	75才未満	正常	18	1.00	2.31	1.78	2.89	2.78	-1.18	3.63	7.36	-1.39
		認知症	1	11.00		16.00		27.00	2.00			
	75才以上	正常	16	3.50	2.89	5.63	4.36	9.13	0.39	19.34	9.39	1.13
		認知症	16	12.63	1.78	17.38	4.15	30.00	1.67			
	全体		51	5.63	3.99	8.16	5.64	17.42	0.74	13.49	9.16	0.52
6回目	75才未満	正常	14	1.00	2.08	1.21	2.04	2.21	-1.74	1.14	1.10	-3.88
		認知症	0									
	75才以上	正常	14	3.79	3.91	4.36	5.71	8.14	-0.60	18.47	8.67	0.25
		認知症	16	12.63	1.53	16.94	4.04	29.56	1.24			
	全体		44	6.11	3.93	7.93	5.36	14.93	-1.74	12.95	8.34	-0.02
7回目	75才未満	正常	11	1.45	3.36	0.91	1.45	2.36	-1.60	1.00	1.26	-4.02
		認知症	0									
	75才以上	正常	11	3.45	3.70	3.55	3.45	7.00	-1.74	20.07	8.67	1.86
		認知症	16	13.00	1.83	17.69	4.29	30.69	2.36			
	全体		38	6.89	4.03	8.74	5.38	15.08	-1.59	14.55	8.41	1.58
8回目	75才未満	正常	7	1.57	1.99	1.14	1.21	2.71	-1.24	1.29	2.21	-3.73
		認知症	0									
	75才以上	正常	9	2.33	3.32	3.11	4.79	4.79	-3.95	19.40	7.56	1.19
		認知症	11	13.27	1.62	18.27	4.38	31.55	3.22			
	全体		27	6.59	3.39	8.78	4.70	14.97	-1.71	14.70	7.42	1.73
9回目	75才未満	正常	4	0.75	0.96	1.50	1.91	2.25	-1.71	1.50	1.29	-3.52
		認知症	0									
	75才以上	正常	6	1.17	2.48	2.50	3.21	3.67	-5.07	19.38	6.03	1.17
		認知症	7	13.57	1.81	18.00	4.58	31.57	3.25			
	全体		17	6.18	2.75	8.65	3.74	14.51	-2.16	15.18	5.96	2.20
10回目	75才未満	正常	4	0.50	1.73	1.00	0.82	1.50	-2.46	1.50	1.73	-3.52
		認知症	0									
	75才以上	正常	4	-0.25	0.96	1.75	3.50	1.50	-7.24	20.30	5.55	2.09
		認知症	6	13.00	2.76	16.00	3.79	29.00	0.67			
	全体		14	5.64	2.46	7.64	3.06	12.50	-4.17	14.93	5.49	1.96

図 12. 2019 年 10 月 1 日から 2024 年 2 月末までに寄せられた 10 回目までの 565 通の AS アンケートで、75 才の前と後における「記憶力」、「認知機能」、「ADL」の変化推移グラフ



* グラフの値は小さいほど正常に近い。

* アンケートの間隔 (回目間) は、認知症の予防用が 6 カ月、改善用が 3 カ月

AS アンケートには、家族や本人の状態が良く反映されているようです。また、50 才代の若い人に本サービスの関心が高く、認知症の予防を目的に本人が AS アンケートに記入しています。

図 12 のグラフからは以下のことが窺えます。

- ① 75 才未満では、「記憶力」、「認知機能」、「ADL」のすべての項目で改善の効果がありそうです。
- ② 認知症と診断されていない場合は、5 回目 (使用開始後 2~3 年) で底を打つようですが、それ以降、再び改善傾向となります。
- ③ 認知症と診断されているケースの記憶力と認知機能の和の平均値は開始時と比較して改善している傾向は見えませんが、進行は緩やかなようです。AS アンケートで既に認知症と診断されている場合の記憶力と認知機能の和 (0~38) は、1 回目の 27.86 (表 4、区分「認知症」の M+C の平均値) から 9 回目 (約 2 年強) の 31.57 まで最大で +3.71 (8%弱) が上昇 (進行) しています。AD の進行は、約 2 年間で軽度、中等度、中等度の 1 段階 (ADAS-cog の 70 ポイント中の 10 ポイント [約 14%]) が上昇すると言われています¹⁸⁶⁾。この AD 進行速度に比較して、アフターサービス開始時に「認知症と診断されている者」は進行速度が抑制されているように思われます。

さいごに

遺伝子のランダムな変異が環境の変化に適応して進化してきた生物は、食べ物から機能性成分を摂取できるようになると本来備わっていた遺伝子が退化し、必須ビタミンが生まれたと言われています。同じように、異常な環境の変化や毒性物に遭遇した時のストレス耐性や免疫を食べ物で補強する進化があったと考えることができます。

ストレス耐性や免疫は高齢になると低下し、熱中症や登山病にかかりやすくなります。また、高齢者によく見られる DM や高血圧などの生活習慣病やリウマチなどの炎症性疾患あるいは認知症は、高齢によるストレス耐性や免疫の低下に食事を含めた環境の変化が関係した結果と考えら

れます。認知症が日本では実質的に増加しているのは、高齢化に近年の食事の変化による機能性成分の摂取不足が加わった結果ではないでしょうか。本来は食事から摂取し得る A β 神経毒性抑制成分の不足により、ストレス耐性や抗炎症性が低下し、認知症に罹りやすくなってきていると考えられます。

ANM176[®]に配合された GA 根の抽出物に含まれる A β 神経毒性抑制成分は、本来は野菜に含まれているはずですが、現代の日本で流通している野菜には含まれていません。また、ANM176[®]の推奨使用量に含まれる FA の量には玄米だけでは届きません。小麦粒には玄米の数倍の FA が含まれていますが、精製していない全粒の小麦粉は一般には流通していません。これらの日本人で不足する成分を長期間にわたって安定して摂取することは容易ではありません。

現代の食事からはほとんど摂取できない A β 神経毒性抑制成分を、ANM176[®]で長期間にわたり補給することによって認知症の予防や改善に役立つ可能性があります。一方、認知機能の変化が分かれば対処の模索が可能になりますが、心配が募りすぎるのは好ましいとは言えません。

ANM176[®]の安定的な使用を推進するアフターサービスの簡単な AS アンケート結果の推移から、ANM176[®]による認知症に対する効果を確認できます。また、アフターサービスの利用者の同意の下に当会に提供された AS アンケート結果を解析する ANM176 観察研究会の発足が計画されています。ANM176[®]の認知症予防や AD 改善の効果を RCT で示すには、AS アンケートのデータが 3,000 例以上必要と見積もられ、試験方法や解析方法の検討が新たに必要となります。

2024 年 4 月 23 日

文責：柳町明敏

一般社団法人 認知症予防・改善推進会

e-mail:info@ninchi-yobou.jp

参考文献

1. Ross CA, Poirier MA [Protein aggregation and neurodegenerative disease] *Nat Med* (2004) 10 Suppl: S10-17
2. Dugger BN, Dickson DW [Pathology of Neurodegenerative Diseases] *Cold Spring Harb Perspect Biol.* (2017) 9(7): a028035
3. 「認知症疾患治療ガイドライン2017」日本神経学会] 2017年08月医学書院、電子版 https://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo_2017.html
4. 朝田隆 [都市部における認知症有病率と認知症の生活機能への対応] 厚生労働省科学研究補助金 認知症対策総合研究事業 平成23年度～平成24年度 総合研究報告 2013年3月
5. 厚生労働省ホームページ「認知症施策の総合的な推進について(社会保障審議会 介護保険部会(第78回) 参考資料2-1 令和元年(2019年)6月20日)」 <https://www.mhlw.go.jp/content/12300000/000519620.pdf> 2024/3/15閲覧
6. Muchowski PJ [Protein misfolding, amyloid formation, and neurodegeneration: A critical role for molecular chaperones?] *Neuron* (2002) 35(1):9-12
7. Barral JM, Broadley SA, Schaffar G, Hartl FU [Roles of molecular chaperones in protein misfolding diseases] *Semin Cell Dev Biol.* (2004)15:17-29
8. Selkoe DJ, Hardy J [The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years] *EMBO Mol Med* (2016) 8(6):595-608
9. Goedert M [Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases] *Nat Rev Neurosci.* (2001) 2:492-501
10. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, et al. [TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis] *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2006) 351:602-11
11. Sieradzan KA, Mehan AO, Jones L, Wanker EE, Nukina N, Mann DM [Huntington's disease intranuclear inclusions contain truncated, ubiquitinated huntingtin protein] *Exp Neurol.* (1999) 156:92-9
12. Strong MJ, Kesavapany S, Pant HC [The pathobiology of amyotrophic lateral sclerosis: a proteinopathy?] *J Neuropathol Exp Neurol.* (2005) 64:649-64
13. 秋山治彦 [アルツハイマー病(Alzheimer disease)] 日本神経病理学会 (2006) <http://www.jsnp.jp/cerebral> 12.htm
14. Hampel H, Musallam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, et al. [The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease] *Brain* (2018) 141(7):1917-33
15. Glenner GG, Wong CW [Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein] *Biochem Biophys Res Commun.* (1984a) 120:885-90
16. Glenner GG, Wong CW [Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein] *Biochem Biophys Res Commun.* (1984b) 122: 1131-5
17. Rossor MN [Molecular pathology of Alzheimer's disease] *J Neurol.* (1993) 56(6):583-6
18. Murakami K, Masuda Y, Shirasawa T, Shimizu T, Irie K [The turn formation at positions 22 and 23 in the 42-mer amyloid b peptide: The emerging role in the pathogenesis of Alzheimer's disease] *Geriatr. Gerontol. Int.* (2010) 10: S169-79
19. Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, et al. [Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease] *Alzheimers Res. Ther.* (2011) 3(1):1
20. Hirst C, Yee IM, Sadovnick AD [Familial risks for Alzheimer disease from a population-based series] *Genet Epidemiol.* (1994) 11(4):365-74
21. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerriere A, et al. [APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy] *Nat. Genet.* (2006) 38(1):24-6
22. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, et al. [A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline] *Nature* (2012) 488(7409):96-9
23. Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, Axelman K, et al. [The "Arctic" APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Abeta protofibril formation] *Nat. Neurosci.* (2001) 4:887-93
24. Van Nostrand WE, Melchor JP, Cho HS, Greenberg SM, Rebeck GW [Pathogenic Effects of D23N Iowa Mutant Amyloid β -Protein] *J. Biol. Chem.* (2001) 276:32860-6
25. Hardy J, Selkoe DJ [The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics] *Science* (2002) 297:353-6
26. Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, Teraoka R, Fukushima A, et al. [A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia] *Ann Neurol.* (2008) 63:377-87
27. St George-Hyslop PH, Petit A [Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease] *C R Biol.* (2005) 328:119-30
28. Guerreiro RJ, Gustafson DR, Hardy J [The genetic architecture of Alzheimer's disease: Beyond APP, PSEN5 and APOE] *Neurobiol. Aging* (2012) 33:437-56
29. Holland D, Desikan RS, Dale AM, McEvoy LK; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [Rates of decline in Alzheimer disease decrease with age] *PLoS One* (2012) 7(8):e42325
30. Bernick C, Cummings J, Raman R, Sun X, Aisen P [Age and Rate of Cognitive Decline in Alzheimer Disease: Implications for Clinical Trials] *Arch Neurol.* (2012) 69(7):901-5
31. Wallace LMK, Theou O, Godin J, Andrew MK, Bennett DA, Rockwood K [Investigation of frailty as a moderator of the relationship between neuropathology and dementia in Alzheimer's disease: a cross-sectional analysis of data from the Rush Memory and Aging Project] *Lancet Neurol.* (2019) 18:177-84
32. Selkoe DJ [Early network dysfunction in Alzheimer's disease: small aggregates of β -amyloid peptide can hyperactivate neurons, which compromises neural networks] *Science* (2019) 365:540-1

- 33 . Terry RD, Hansen LA, DeTeresa R, Davies P, Tobias H, Katzman R [Senile dementia of the Alzheimer type without neocortical neurofibrillary tangles] *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* (1987) 46:262–8
- 34 . Dickson DW [The pathogenesis of senile plaques] *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* (1997) 56(4):321–39
- 35 . Bossy-Wetzell E, Schwarzenbacher R, Lipton SA [Molecular pathways to neurodegeneration] *Nat. Med.* (2004) 10:S2–9
- 36 . Sánchez-Sarasúa S, Meseguer-Beltrán M, García-Díaz C, Beltrán-Bretones MT, EIMili N, Sánchez-Pérez AM. [Can We Treat Neuroinflammation in Alzheimer’s Disease?] *Int J Mol Sci* (2020) 21(22):8751
- 37 . Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, *et al.* [Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease] *Arch. Gen. Psychiatry* (2006) 63:168–174
- 38 . Dai MH, Zheng H, Zeng LD, Zhang Y [The genes associated with early-onset Alzheimer’s disease] *Oncotarget.* (2018) 9(19): 15132–43
- 39 . Bertram L, Tanzi RE [The genetic epidemiology of neurodegenerative disease] *J. Clin. Invest.* (2005) 115: 1449–57
- 40 . Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, *et al.* [Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer’s disease] *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2015) 86(12):1299–306
- 41 . Breitner JC, Gatz M, Bergem AL, Christian JC, Mortimer JA, *et al.* [Use of twin cohorts for research in Alzheimer’s disease] *Neurology* (1993) 43(2):261–7
- 42 . Bergem AL, Engedal K, Kringlen E [The role of heredity in late-onset Alzheimer disease and vascular dementia. A twin study] *Arch Gen Psychiatry* (1997) 54(3):264–70
- 43 . Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Albert MS, Pilgrim DM, *et al.* [Age-specific incidence of Alzheimer’s disease in a community population] *J. Am. Med. Assoc.* (1995) 273:1354–9
- 44 . Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, *et al.* [Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study] *Arch. Neurol.* (2002) 59:1737–46
- 45 . Sierra A, Gottfried-Blackmore AC, McEwen BS, Bulloch K [Microglia derived from aging mice exhibit an altered inflammatory profile] *Glia.* (2007) 55:412–24
- 46 . Flanary BE, Sammons NW, Nguyen C, Walker D, Streit WJ [Evidence that aging and amyloid promote microglial cell senescence] *Rejuvenation research* (2007) 10:61–74
- 47 . Carrard G, Dieu M, Raes M, Toussaint O, Friguet B [Impact of ageing on proteasome structure and function in human lymphocytes] *Int J Biochem Cell Biol.* (2003) 35:728–39
- 48 . Kapphahn RJ, Bigelow EJ, Ferrington DA [Age-dependent inhibition of proteasome chymotrypsin-like activity in the retina] *Experimental eye research* (2007) 84:646–54
- 49 . Iwata N, Takaki Y, Fukami S, Tsubuki S, Saido TC [Region-specific reduction of A beta-degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse hippocampus upon aging] *J Neurosci. Res.* (2002) 70(3):493–500
- 50 . Grimm MOW, Mett J, Stahlmann CP, Haupenthal VJ, Zimmer VC, Hartmann T [Neprilysin and A β Clearance: Impact of the APP Intracellular Domain in NEP Regulation and Implications in Alzheimer’s Disease] *Front Aging Neurosci.* (2013) 5:98
- 51 . Saito T, Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Takano J, *et al.* [Somatostatin regulates brain amyloid beta peptide A β 42 through modulation of proteolytic degradation] *Nat Med.* (2005) 11:434–9
- 52 . Cleary JP, Walsh DM, Hofmeister JJ, Shankar GM, Kuskowski MA, *et al.* [Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function] *Nat. Neurosci.* (2005) 8:79–84
- 53 . Balducci C, Beeg M, Stravalaci M, Bastone A, Scip A, *et al.* [Synthetic amyloid-beta oligomers impair long-term memory independently of cellular prion protein] *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (2010) 107(5):2295–300
- 54 . Wu J, Anwyl R, Rowan MJ [β -Amyloid-(1–40) increases long-term potentiation in rat hippocampus in vitro] *Eur J Pharmacol.* (1995) 284:R1–R3
- 55 . Fa M, Orozco IJ, Francis YI, Saeed F, Gong Y, Arancio O [Preparation of oligomeric beta-amyloid 1–42 and induction of synaptic plasticity impairment on hippocampal slices] *J Vis Exp.* (2010) (41) pii: 1884
- 56 . Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, Clemente AS, Velasco PT *et al.* [A β oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer’s disease] *J. Neurosci.* (2007) 27:796–807
- 57 . Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, *et al.* [Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer’s brains impair synaptic plasticity and memory] *Nat. Med.* (2008) 14:837–42
- 58 . Zhao D, Watson JB, Xie CW [Amyloid beta prevents activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and AMPA receptor phosphorylation during hippocampal long-term potentiation] *J. Neurophysiol.* (2004) 92:2853–8
- 59 . Dineley KT, Westerman M, Bui D, Bell K, Ashe KH, Sweatt JD [β -Amyloid Activates the Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade via Hippocampal α 7 nicotinic acetylcholine receptors: In vitro and in vivo mechanisms related to Alzheimer’s disease] *J Neurosci.* (2001) 21(12):4125–33
- 60 . De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP, Viola K, Fernandez SJ, *et al.* [A β oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine] *J. Biol. Chem.* (2007) 282(15):11590–601
- 61 . Paula-Lima AC, Adasme T, SanMartín C, Seibollera A, Hetz C, *et al.* [Amyloid β -peptide oligomers stimulate RyR-mediated Ca²⁺ release inducing mitochondrial fragmentation in hippocampal neurons and prevent RyR-mediated dendritic spine remodeling produced by BDNF] *Antioxid Redox Signal.* (2011) 14: 1209–23
- 62 . Mucke L, Selkoe DJ [Neurotoxicity of amyloid β -protein: synaptic and network dysfunction] *Cold Spring Harb Perspect Med.* (2012) 2(7):a006338
- 63 . Kaneko I, Yamada N, Sakuraha Y, Kanienosono M, Tutumi S [Suppression of mitochondrial succinate dehydrogenase, a primary target of β -amyloid, and its derivative racemized at Ser residue] *J. Neurochem.* (1995) 65:2585–93

- 64 . Murakami K, Irie K, Morimoto A, Ohigashi H, Shindo M, *et al.* [Synthesis, aggregation, neurotoxicity, and secondary structure of various A beta 1–42 mutants of familial Alzheimer’s disease at positions 21–23] *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2002) 294(1):5–10
- 65 Pike CJ, Walencewicz–Wasserman AJ, Kosmoski J, Cribbs DH, *et al.* [Structure–activity analyses of beta–amyloid peptides: contributions of the beta 25–35 region to aggregation and neurotoxicity] *J. Neurochem.* (1995) 64:253–65
- 66 Murakami K, Irie K, Morimoto A, Ohigashi H, Shindo M, *et al.* [Neurotoxicity and physicochemical properties of Abeta mutant peptides from cerebral amyloid angiopathy: implication for the pathogenesis of cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer’s disease.] *J. Biol. Chem.* (2003) 278: 46179–87
- 67 . Yan JJ, Cho JY, Kim HS, Kim KL, Jung JS, Huh SO, Suh HW, Kim YH, Song DK [Protection against β –amyloid peptide toxicity in vivo with long–term administration of ferulic acid] *British J. Pharmacol.* (2001) 133:89–96
- 68 . Kim HS, Cho JY, Kim DH, Yan JJ, Lee HK, Suh HW, Song DK [Inhibitory Effects of Long–Term Administration of Ferulic Acid on Microglial Activation Induced by Intracerebroventricular Injection of β –Amyloid Peptide(1–42) in Mice] *Biol. Pharm. Bull.* (2004) 27:120–1
- 69 . Wilkinson B, Koenigsnecht–Talboo J, Grommes C, Lee CY, Landreth G [Fibrillar beta–amyloid–stimulated intracellular signaling cascades require Vav for induction of respiratory burst and phagocytosis in monocytes and microglia] *J. Biol Chem.* (2006) 281:20842–50
- 70 . Gitter BD, Cox LM, Rydel RE, May PC [Amyloid β peptide potentiates cytokine secretion by interleukin–1 β –activated human astrocytoma cells] *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (1995) 92:10738–41
- 71 . Murray CA, Lynch MA [Evidence That Increased Hippocampal Evidence that increased hippocampal expression of the cytokine interleukin–1 β is a common trigger for age– and stress–induced impairments in long–term potentiation] *J. Neurosci.* (1998) 18(8):2974–81
- 72 . Hoshino K, Hasegawa K, Kamiya H, Morimoto Y [Synapse–specific effects of IL–1 β on long–term potentiation in the mouse hippocampus] *Biomed Res.* (2017);38(3):183–8
- 73 . Griffin WS, Liu L, Li Y, Mrak RE, Barger SW [Interleukin–1 mediates Alzheimer and Lewy body pathologies] *J. Neuroinflammation* (2006) 3:5
- 74 . O’Donnell E, Vereker E, Lynch MA [Age–related impairment in LTP is accompanied by enhanced activity of stress–activated protein kinases: analysis of underlying mechanisms] *Eur. J. Neurosci.* (2000) 12:345–52
- 75 . Lourenco MV, Clarke JR, Frozza RL, Bomfim TR, Forny–Germano L, *et al.* [TNF– α mediates PKR–dependent memory impairment and brain IRS–1 inhibition induced by Alzheimer’s β –amyloid oligomers in mice and monkeys] *Cell Metab.* (2013) 18:831–43
- 76 . De Felice FG, Lourenco MV [Brain metabolic stress and neuroinflammation at the basis of cognitive impairment in Alzheimer’s disease] *Front Aging Neurosci.* (2015) 19,7:94
- 77 . Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT [Inflammation as a central mechanism in Alzheimer’s disease] *Alzheimers Dement.* (2018) 4:575–90
- 78 . McDade E, Cummings JL, Dhadda S, Swanson CJ, Reyderman L, *et al.* [Lecanemab in patients with early Alzheimer’s disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open–label extension of the phase 2 proof–of–concept study] *Alzheimers Res Ther.* (2022) 14(1):191
- 79 . van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C., *et al.* [Lecanemab in Early Alzheimer’s Disease] *N Engl J Med.* (2023) 388(1):9–21
- 80 . Kisby B, Jarrell JT, Agar ME, Cohen DS, Rosin ER, *et al.* [Alzheimer’s Disease and Its Potential Alternative Therapeutics] *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* (2019) 9(5), pii:477
- 81 . 須貝佑一 [アルツハイマー型および脳血管性痴呆患者の生命予後と死因] *日本医事新報* (1991) 3513:13–6
- 82 . Meguro K, Kasai M, Akanuma K, Meguro M, Ishii H, Yamaguchi S [Donepezil and life expectancy in Alzheimer’s disease: a retrospective analysis in the Tajiri Project] *BMC Neurol.* (2014) 14:83
- 83 . Rogers SL, Friedhoff LT [Long–term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer’s disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study] *Eur Neuro psychoparmacol.* (1998);8(1):67–7567–75
- 84 . Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, *et al.* [A 5–month, randomized, placebo–controlled trial of galantamine in AD] *Neurology* (2000) 54(12):2269–76
- 85 . Farlow M, Anand R, Messina J Jr, Hartman R, Veach J. [A 52–Week Study of the Efficacy of Rivastigmine in Patients with Mild to Moderately Severe Alzheimer’s Disease] *Eur Neurol.* (2000) 44(4):236–41
- 86 . Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ [Memantine in moderate–to–severe Alzheimer’s disease] *N Engl J Med.* (2003) 348(14):1333–41
- 87 . Hartig W, Saul A, Kacza J, Grosche J, Goldhammer S, Michalski D, *et al.* [Immunolesion–induced loss of cholinergic projection neurones promotes beta–amyloidosis and tau hyperphosphorylation in the hippocampus of triple–transgenic mice] *Neuropathol Appl Neurobiol.* (2014) 40:106–20
- 88 . Turrigiano G [Too Many Cooks? Intrinsic and Synaptic Homeostatic Mechanisms in Cortical Circuit Refinement] *Annu. Rev. Neurosci.* (2011);34:89–103
- 89 . Pomatto LCD, Davies KJA [The role of declining adaptive homeostasis in ageing] *Physiol.* (2017) 595(24):7275–309
- 90 . Billman GE [Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology] *Front Physiol.* (2020) 11:200
- 91 . Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, *et al.* [Alzheimer’s Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment] *N. Engl. J. Med.* (2005) 352:2379–88
- 92 . Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, *et al.* [Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer’s disease from mild cognitive impairment: The InDDEX study] *Lancet Neurol.* (2007) 6:501–12
- 93 . Ferris S, Schneider L, Farmer M, Kay G, Crook T [A double–blind, placebo–controlled trial of memantine in age–associated memory impairment (memantine in AAMI)] *Int. J. Geriatr. Psychiatry* (2007) 22:448–5
- 94 . Shah R [The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review] *J Am Med Dir Assoc.* (2013) 14(6):398–402

- 95 . D'Cunha NM, Georgousopoulou EN, Dadigamuwage L [Effect of long-term nutraceutical and dietary supplement use on cognition in the elderly: a 10-year systematic review of randomised controlled trials] *Br J Nutr.* (2018) 119:280-98
- 96 . Rutjes AW, Denton DA, Di Nisio M [Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life] *Cochrane Database Syst Rev.* (2018) 12(12):CD011906
- 97 . MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF [The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B] *Prog. Neurobiol.* (2002) 67(3):235-57
- 98 . Snitz BE, O' Meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG, *et al.* [Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: A randomized trial] *JAMA* (2009) 302:2663-70
- 99 . Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, Deveaux R [Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial] *JAMA.* (2002) 288(7):835-40
- 100 . Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, Howieson D, Kaye J [A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline] *Neurol.* (2008) 70(19 Pt 2):1809-17
- 101 . DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, *et al.* [Ginkgo biloba for Prevention of Dementia A Randomized Controlled Trial] *JAMA.* (2008) 300(19):2253-62
- 102 . Hashimoto M, Hossain S [Neuroprotective and ameliorative actions of poly unsaturated fatty acids against neuronal diseases :beneficial effect of docosahexaenoic acid on cognitive decline in Alzheimer's disease] *J. Pharmacol. Sci.* (2011) 116(2):150-62
- 103 . Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, *et al.* [Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial] *JAMA* (2010) 304(17):1903-11
- 104 . Jiao J, Li Q, Chu J, Zeng W, Yang M, Zhu S [Effect of n-3 PUFA supplementation on cognitive function throughout the life span from infancy to old age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials] *Am. J. Clin. Nutr.* (2014) 100(6):1422-36
- 105 . Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, *et al.* [Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis] *J. Am. Med. Assoc.* (2015) 313(19):1924-38
- 106 . Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, Rattray B [Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis] *Br J Sports Med.* (2018) 52(3):154-60
- 107 . Kivimäki M, Singh-Manoux A, Pentti J, Sabia S, Nyberg S, *et al.* [Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis] *BMJ* (2019) 365:i149
- 108 . Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, *et al.* [Dementia prevention, intervention, and care] *Lancet.* (2017) 390:2673-4
- 109 . Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, *et al.* [Dementia prevention, intervention and care: 2020 report of the Lancet Commission] *Lancet* (2020) 396:413-46
- 110 . Selbæk G [Dementia risk: time matters] *Lancet Public Health* (2021) 6(2):e85-6
- 111 . Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, de Jager CA *et al.* [Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease] *Neurobiol Aging* (2014) 35 Suppl 2:S74-8
- 112 . Cremonini AL, Caffa I, Cea M, Nencioni A, Odetti P, Monacelli F [Nutrients in the Prevention of Alzheimer's Disease] *Oxid Med Cell Longev.* (2019) 2019:9874159
- 113 . Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, Anderson R, Berr C, *et al.* [Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium] *Neurology.* (2020) 95(5):e519-e531
- 114 . Das HK, McPherson J, Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL [Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene] *J Biol Chem.* (1985) 260:6240-7
- 115 . Bu G [Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy] *Nat Rev Neurosci.* (2009) 10(5):333-44
- 116 . Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G [Apolipoprotein e and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy] *Nat Rev Neurol* (2013) 9:106-18
- 117 . Zlokovic BV, Deane R, Sagare AP, Bell RD, Winkler EA [Low-density lipoprotein receptor-related protein-1: a serial clearance homeostatic mechanism controlling Alzheimer's amyloid β -peptide elimination from the brain] *J. Neurochem.* (2010) 115:1077-89
- 118 . Holtzman DM, Herz J, Bu G [Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease] *Cold Spring Harb Perspect Med.* (2012) 2:a006312
- 119 . Pires M, Rego AC [ApoE4 and Alzheimer's Disease Pathogenesis-Mitochondrial Deregulation and Targeted Therapeutic Strategies] *Int J Mol Sci* (2023) 24(1):778
- 120 . Greenberg SM, Rebeck GW, Vonsattel JP, Gomez-Isla T, Hyman BT [Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy] *Ann Neurol.* (1995) 38:254-9
- 121 . Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, *et al.* [Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance] *Sci Transl Med.* (2011);3(89):89ra57
- 122 . Powell DS, Kuo PL, Qureshi R, Coburn SB, Knopman DS, *et al.* [The Relationship of APOE ϵ 4, Race, and Sex on the Age of Onset and Risk of Dementia] *Front Neurol* (2021) 12:735036
- 123 . Dai XY, Nanko S, Hattori M, Fukuda R, Nagata K, *et al.* [Association of apolipoprotein E4 with sporadic Alzheimer's disease is more pronounced in early onset type] *Neurosci Lett.* (1994) 175(1-2):74-6
- 124 . Okuizumi K, Onodera O, Tanaka H, Kobayashi H, Tsuji S, *et al.* [ApoE-epsilon 4 and early-onset Alzheimer's] *Nat Genet* (1994) 7(1):10-1
- 125 . Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, *et al.* [Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease] *Nat Genet.* (2013) 45:1452-8
- 126 . Naj AC, Schellenberg GD; Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC). [Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC). Genomic variants, genes, and pathways of Alzheimer's disease: An overview] *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* (2017) 174(1):5-26

- 127 . Singleton A, Hardy J [A generalizable hypothesis for the genetic architecture of disease: pleomorphic risk loci] *Hum Mol Genet.* (2011) ;20(R2):R158–62
- 128 . Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, Lander ES [The mystery of missing heritability: genetic interactions create phantom heritability] *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* (2012) 109(4):1193–8
- 129 . Beecham GW, Hamilton K, Naj AC, Martin ER, Huentelman M, *et al.* [Genome-wide association meta-analysis of neuropathologic features of Alzheimer's disease and related dementias] *PLoS Genet.* (2014) 10(9):e1004606
- 130 . Shewale SJ, Huebinger RM, Allen MS, Barber RC [The potential role of epigenetics in Alzheimer's disease etiology] *Biological Systems: Open Access* (2013) 2(3):114
- 131 . Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, *et al.* [SORL1 is genetically associated with late-onset Alzheimer's disease in Japanese, Koreans and Caucasians] *PLoS One* (2013) 8:e58618
- 132 . Hirano A, Ohara T, Takahashi A, Aoki M, *et al.* [A genome-wide association study of late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population] *Psychiatr Genet.* (2015) 25:139–46
- 133 . Prince M, Ali G, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT [Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia] *Alzheimers Res Ther.* (2016) 30;8(1):23
- 134 . Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M *et al.*, [Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community] *Neurology.* (2017) 88:1925–32
- 135 . Anstey KJ, Ee N, Eramudugolla R, Jagger C, Peters R [A systematic review of meta-analyses that evaluate risk factors for dementia to evaluate the quantity, quality, and global representativeness of evidence] *J Alzheimers Dis.* (2019) 70:S165–86
- 136 . Mukadam N, Sommerlad A, Huntley J, Livingston G [Population attributable fractions for risk factors for dementia in low-income and middle-income countries: an analysis using cross-sectional survey data] *Lancet Glob. Health.* (2019) 7:e596–603
- 137 . Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB [The changing prevalence and incidence of dementia over time – current evidence] *Nat Rev Neurol.* (2017) 13:327–39
- 138 . Gao S, Burney HN, Callahan CM, Purnell CE, Hendrie HC [Incidence of dementia and alzheimer disease over time: a meta-analysis] *J Am Geriatr Soc.* (2019) 67:1361–9
- 139 . Friedrich MJ [Global obesity epidemic worsening] *JAMA* (2017) 318:603
- 140 . Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M [Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II study] *Alzheimers Dement.* (2018) 14:178–86
- 141 . 中神 朋子 [糖尿病の疫学] *日本内科学会雑誌* (2021) 110(9):2013–20
- 142 . 津下 一代 [肥満症とメタボリックシンドローム—病態から治療・管理まで] *日本内科学会雑誌* (2016) 105(9):1654–81
- 143 . Allès B, Samieri C, Féart C, Jutand MA, Laurin D, Barberger-Gateau P [Dietary patterns: a novel approach to examine the link between nutrition and cognitive function in older individuals] *Nutr Res Rev.* (2012) 25(2):207–22
- 144 . van de Rest O, Berendsen AA2, Haveman-Nies A, de Groot LC [Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review] *Adv Nutr.* (2015) 13;6(2):154–68
- 145 . Ravi SK, Narasingappa RB, Vincent B [Neuro-nutrients as anti-alzheimer's disease agents: A critical review] *Crit Rev Food Sci Nutr..* (2019) 59(18):2999–3018
- 146 . Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA [Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation] *Arch Neurol.* (2006) 63(12):1709–17
- 147 . Olsson E, Karlström B, Kilander L, Byberg L, Cederholm T, Sjögren P [Dietary patterns and cognitive dysfunction in a 12-year follow-up study of 70 year old men] *J Alzheimers Dis.* (2015) 43(1):109–19
- 148 . Abbatecola AM, Russo M, Barbieri M [Dietary patterns and cognition in older persons] *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* (2018) 21(1):10–3
- 149 . Ninomiya T, Nakaji S, Maeda T, Yamada M, Mimura M, *et al.* [Study design and baseline characteristics of a population-based prospective cohort study of dementia in Japan: the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD)] *Environ Health Prev Med.* (2020) 25(1):64
- 150 . Thannickal VJ, Fanburg BL [Reactive oxygen species in cell signaling] *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* (2000) 279: L1005–28le
- 151 . Laskowski RA, Gerick F, Thornton JM [The structural basis of allosteric regulation in proteins] *FEBS Lett.* (2009) 583(11):1692–8
- 152 . Ramirez-Carrozzi VR, Nazarian AA, Li CC, Gore SL, Sridharan R, *et al.* [Selective and antagonistic functions of SWI/SNF and Mi-2b nucleosome remodeling complexes during an inflammatory response] *Genes Dev.* (2006) 20(3):282–96
- 153 . Balch WE, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW [Adapting proteostasis for disease intervention] *Science* (2008) 319(5865):916–9
- 154 . Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM, Liu H, Jaiswal AK, *et al.* [Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid] *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2004) 101(10):3381–6
- 155 . Rahman MM, Sykiotis GP, Nishimura M, Bodmer R, Bohmann D [Declining signal dependence of Nrf2–MafS-regulated gene expression correlates with aging phenotypes] *Aging Cell* (2013) 12(4):554–62
- 156 . Doyle SE, Vaidya SA, O'Connell R, Dadgostar H, Dempsey PW, *et al.* [IRF3 Mediates a TLR3/TLR4-Specific Antiviral Gene Program] *Immunity* (2002) 17:251–63
- 157 . Li Y, Paonessa JD, Zhang Y [Mechanism of chemical activation of Nrf2] *PLoS One* (2012) 7:e35122
- 158 . Pall ML, Levine S [Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors] *Sheng Li Xue Bao.* (2015) 67:1–18
- 159 . Yagishita Y, Uruno A, Fukutomi T, Saito R, Saigusa D, *et al.* [Nrf2 improves leptin and insulin resistance provoked by hypothalamic oxidative stress] *Cell Reports* (2017) 18:2030–44

- 160 . Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H [The KEAP1–NRF2 System: a Thiol–Based Sensor–Effector Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis] *Physiol Rev.* (2018) 98(3):1169–203
- 161 . Ramsey CP, Glass CA, Montgomery MB, Lindl KA, Ritson GP, *et al.* [Expression of Nrf2 in neurodegenerative diseases] *J Neuropathol Exp Neurol.* (2007) 66(1):75–85
- 162 . Dodson M, de la Vega MR, Cholanians AB, Schmidlin CJ, Chapman E, Zhang DD. [Modulating NRF2 in disease: timing is everything] *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (2019) 59:555–75
- 163 . 伊東 健 [Nrf2酸化ストレス応答系による病態制御] *生化学* (2009) 81(6):447–55
- 164 . Salazar M, Rojo AI, Velasco D, de Sagarra RM, Cuadrado A [Glycogen synthase kinase–3beta inhibits the xenobiotic and antioxidant cell response by direct phosphorylation and nuclear exclusion of the transcription factor Nrf2] *J Biol Chem.* (2006) 281:14841–51
- 165 . Villeneuve NF, Lau A, Zhang DD [Regulation of the Nrf2–Keap1 antioxidant response by the ubiquitin proteasome system: an insight into cullin–ring ubiquitin ligases] *Antioxid Redox Signal.* (2010) 13(11):1699–712
- 166 . 田口 恵子 [二つのタンパク質分解系による統合的なNrf2の制御メカニズム] *生化学* (2016) 88(5): 630–8
- 167 . Rojo AI, Sagarra MR, Cuadrado A [GSK–3beta down–regulates the transcription factor Nrf2 after oxidant damage: relevance to exposure of neuronal cells to oxidative stress] *J Neurochem.* (2008) 05(1):192–202
- 168 . Hemmings BA, Restuccia DF [PI3K–PKB/Akt pathway] *Cold Spring Harb Perspect Biol.* (2012) 4(9):a011189
- 169 . Beurel E, Grieco SF, Jope RS [Glycogen synthase kinase–3 (GSK3): regulation, actions, and diseases] *Pharmacol Ther.* (2015) 48:114–31
- 170 . Kobayashi A, Kang MI, Okawa H, Ohtsuji M, Zenke Y, *et al.* [Oxidative Stress Sensor Keap1 Functions as an Adaptor for Cul3–Based E3 Ligase To Regulate Proteasomal Degradation of Nrf2] *Mol. Cell. Biol.* (2004) 24:7130–9
- 171 . Motohashi H, Yamamoto M [Nrf2–Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism] *Trends Mol Med.* (2004) 10(11): 549–57
- 172 . Thimmulappa RK, Lee H, Rangasamy T, Reddy SP, Yamamoto M, *et al.* [Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis] *J Clin Invest.* (2006) 116:984–95
- 173 . Brandes MS, Gray NE [NRF2 as a Therapeutic Target in Neurodegenerative Diseases] *ASN Neuro* (2020) 12:1–23
- 174 . Hayes JD, McMahon M [NRF2 and KEAP1 mutations: Permanent activation of an adaptive response in cancer] *Trends Biochem. Sci.* (2009) 34:176–88
- 175 . Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR [Age–dependent dysregulation of innate immunity] *Nat Rev Immunol* (2013) 13(12):875–87
- 176 . Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, *et al.* [Geroscience: linking aging to chronic disease] *Cell* (2014) 159:709–13
- 177 . Muñoz Fernández SS, Lima Ribeiro SM [Nutrition and Alzheimer Disease] *Clin. Geriatr. Med.* (2018) 34(4):677–97
- 178 . Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, *et al.* [Immunosenescence and Inflamm–Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes?] *Front Immunol.* (2018) 8:1960
- 179 . Frere S, Slutsky I [Alzheimer’s Disease: From Firing Instability to Homeostasis Network Collapse] *Neuron* (2018) 97(1):32–58
- 180 . Styr B, Slutsky I [Imbalance between firing homeostasis and synaptic plasticity drives early–phase Alzheimer’s disease] *Nat Neurosci.* (2018) 21(4):463–73
- 181 . Yan JJ, Kim DH, Moon YS, Jung JS, Ahn EM, Baek NI, Song DK [Protection against β –amyloid peptide–induced memory impairment with long–term administration of extract of *Angelica gigas* or decursinol in mice] *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* (2004) 28:25–30
- 182 . Kim JH, Koh SK, Koh HJ, Kwon YA, Kim YC, *et al.* [A three month placebo–controlled clinical trial of INM176 in the old aged subjects with memory impairment] *J. Korean Neuropsychiatr. Assoc.* (2003) 42:254–62
- 183 . 中村 重信, 佐々木 健, 阿瀬川 孝治, 伊丹 昭, 伊藤 達彦, 清原 龍夫, 河野 和彦, 松田 桜子, 水野 裕, 宮原 寛, 折笠 秀樹, 遠藤 英俊 [Ferulic acid と *garden angelica* 根抽出物製剤 ANM176TM がアルツハイマー病患者の認知機能に及ぼす影響] *Geriatr. Med.* (2008) 46:1511–9
- 184 . Caro JJ, Getsios D, Migliaccio–Walle K, Raggio G, Ward A; AHEAD Study Group [Assessment of health economics in Alzheimer’s disease (AHEAD) based on need for full–time care] *Neurology* (2001) 57(6): 964–71
- 185 . Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD; Donepezil Study Group [Open–label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease] *Arch. Neurol.* (2001) 58(3):427–33
- 186 . Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, *et al.* [A longitudinal study of Alzheimer’s disease: Measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration] *Am. J. Psychiatry* (1994) 151(3):390–6
- 187 . 杉本 八郎 [アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジル開発経緯] *有機合成化学協会誌* (1998) 56(4):320–7
- 188 . Benoit JS, Chan W, Piller L, Doody R [Longitudinal Sensitivity of Alzheimer’s Disease Severity Staging] *Am J Alzheimers Dis Other Demen* (2020):35:1533317520918719
- 189 . Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, *et al.* [A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment] *PLoS One* (2013) 8:e61483
- 190 . 姉帯 正樹, 増田 隆広, 高杉 光雄 [当帰の調製法と化学的品質評価(第6報)フロクマリンの指標物質としての可能性について] *道衛研所報* (2002a) 52:19–23
- 191 . 姉帯 正樹, 増田 隆広, 高杉 光雄, 柴田 敏郎, 畠山 好雄 [当帰の調製法と化学的品質評価(第5報)調製過程におけるストレス化合物の産生] *道衛研所報* (2002b) 52:12–8
- 192 . 十束 支郎, 川勝 忍 [老年痴呆に対する漢方療法の経験] *現代東洋医学* (1991) 12:315–7
- 193 . 水島 宣昭 [老年痴呆に継続治療薬としての当帰芍薬散] *現代東洋医学* (1992) 13:384–6
- 194 . Iwasaki K, Satoh–Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, *et al.* [A randomized, observer–blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi–Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients] *J Clin Psychiatry* (2005) 66(2):248–52

- 195 . Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, *et al.* [A randomized cross-over study of traditional Japanese medicine (Kampo), yokukansan, in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia] *Int J Neuropsychopharmacol.* (2009) 12(2):191-9
- 196 . Okuyama E, Hasegawa T, Matsushita T, Fujimoto H, Ishibashi M, *et al.* [Analgesic Components of Glehnia Root (Glehnia littoralis)] *Natural Medicines* (1998) 52(6):491-501
- 197 Paxton JD [Phytoalexins – A Working Redefinition] *Phytopath. Z.* (1981) 101:106-9
- 198 高杉光雄 [アブラナ科植物の含硫ファイトアレキシン] *化学と生物* (1993) 31(1):22-9
- 199 . Kanninen K, Malm TM, Jyrkkanen HK, Goldsteins G, Keksa-Goldsteine V, *et al.* [Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protects against beta amyloid] *Mol Cell Neurosci.* (2008) 39(3):302-13
- 200 . Picone P, Giacomazza D, Vetri V, Carrotta R, Militello V, *et al.* [Insulin-activated Akt rescues A β oxidative stress-induced cell death by orchestrating molecular trafficking] *Aging Cell* (2011) 10:832-43
- 201 . Karkkainen V, Pomeschik Y, Savchenko E, Dhungana H, Kurronen A, *et al.* [Nrf2 regulates neurogenesis and protects neural progenitor cells against Abeta toxicity] *Stem Cells* (2014) 32::1904-16
- 202 . Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L [Polyphenols: food sources and bioavailability] *Am. J. Clin. Nutr.* (2004) 79:727-47
- 203 Poquet L, Clifford MN, Williamson G [Transport and metabolism of ferulic acid through the colonic epithelium] *Drug Metab. Dispos.* (2008) 36(1):190-7
- 204 Zhao Z, Moghadasian MH [Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: A review] *Food Chem.* (2008) 109(4):691-702
- 205 . Kumar N, Pruthi V [Potential applications of ferulic acid from natural sources] *Biotechnol. Rep.* (2014) 4:86-93
- 206 . Zhao Z, Egashira Y, Sanada H [Ferulic acid is quickly absorbed from rat stomach as the free form and then conjugated mainly in liver] *J. Nutr.* (2004) 134:3083-8
- 207 . Konishi Y, Zhao Z, Shimizu M [Phenolic acids are absorbed from the rat stomach with different absorption rates] *J. Agric. Food Chem.* (2006) 54:7539-43
- 208 . Kido Y, Tamai I, Akamoto M, Suzuki F, Tsuji A [Functional clarification of MCT1-mediated transport of monocarboxylic acids at the blood-brain barrier using in vitro cultured cells and in vivo BUI studies] *Pharm. Res.* (2000) 17(1):55-62
- 209 . Barone E, Calabrese V, Mancuso C [Ferulic acid and its therapeutic potential as a hormetin for age-related diseases] *Biogerontology* (2009) 10(2):97-108
- 210 . Szwajgier D, Jakubczyk A [Biotransformation of ferulic acid by Lactobacillus acidophilus K1 and selected Bifidobacterium strains] *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.* (2010) 9:45-59
- 211 . Hatcher DW, Kruger J [Simple phenolic acids in flours prepared from Canadian wheat: relationship to ash content, color, and polyphenol oxidase activity] *Cereal Chem.* (1997) 74:337-43
- 212 . Adam A, Crespy V, Levrat-Vermey M, Leenhardt F, Leuillet M, *et al.* [The bioavailability of ferulic acid is governed primarily by the food matrix rather than its metabolism in intestine and liver in rats] *J. Nutr.* (2002) 132:11962-8
- 213 . 西沢 千恵子, 太田 剛雄, 江頭 祐嘉合, 真田 宏夫 [穀類のフェルラ酸含量] *食品科学工学* (1998) 45:499-503
- 214 . Hudson EA, Dinh AP, Kokubun T, Simmonds SJM, Gescher A [Characterization of Potentially Chemopreventive Phenols in Extracts of Brown Rice That Inhibit the Growth of Human Breast and Colon Cells] *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2000) 9:1163-70
- 215 . 小原 知之, 清原 裕, 神庭 重信 [地域高齢住民における認知症の疫学: 久山町研究] *九州神経精神医学* (2014) 60:83-90
- 216 . Tomata Y, Watanabe T, Sugawara Y, Chou WT, Kakizaki M, Tsuji I. [Dietary Patterns and Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study] *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* (2014) 69(7):843-51
- 217 . Martucci M, Ostan R, Biondi F, Bellavista E, Fabbri C, *et al.* [Mediterranean diet and inflammaging within the hormesis paradigm] *Nutrition Reviews.* (2017) 75(6):442-55
- 218 Kiani AK, Medori MC, Bonetti G, Aquilanti B, Velluti V *et al.*, [Modern vision of the Mediterranean diet] *J Prev Med Hyg.* (2022) 63(2 Suppl 3): E36-E43
- 219 . Ou S, Kwok KC [Ferulic acid: Pharmaceutical functions, preparation and applications in foods] *J. Sci. Food Agric.*(2004) 84:1261-9
- 220 . Ozaki Y [Antiinflammatory effect of tetramethylpyrazine and ferulic acid] *Chem Pharm. Bull.* (1992) 40:954-6
- 221 . Maurya DK, Salvi VP, Nair CK [Radiation protection of DNA by ferulic acid under in vitro and in vivo conditions] *Mol. Cell Biochem.* (2005) 280(1-2):209-17
- 222 . Srinivasan M, Sudheer AR, Pillai KR, Kumar PR, Sudhakaran PR, Menon VP [Influence of ferulic acid on gamma-radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidant status in primary culture of isolated rat hepatocytes] *Toxicology* (2006) 228(2-3):249-58
- 223 . Calabrese V, Calafato S, Puleo E, Cornelius C, Sapienza M, *et al.* [Redox regulation of cellular stress response by ferulic acid ethyl ester in human dermal fibroblast: role of vitagenes] *Clin. Dermatol.* (2008) 26(4):358-63
- 224 . Ma ZC, Hong Q, Wang YG, Tan HL, *et al.* [Ferulic acid protects human umbilical vein endothelial cells from radiation induced oxidative stress by phosphatidylinositol 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways] *Biol Pharm Bull.* (2010) 33(1):29-34
- 225 . Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, Taguchi K, Kobayashi A. *et al.* [The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1] *Nat. Cell Biol.*, (2010) 12:213-23
- 226 . Taguchi K, Fujikawa N, Komatsu M, Ishii T, Unno M, *et al.* [Keap1 degradation by autophagy for the maintenance of redox homeostasis] *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (2012) 109:13561-6
- 227 . Bian Z, Furuya N, Zheng DM, Alejandro Oliva Trejo J, Tada N, Ezaki J, Ueno T [Ferulic acid induces mammalian target of rapamycin inactivation in cultured mammalian cells] *Biol. Pharm. Bull.* (2013) 36(1):120-4
- 228 . Murakami A, Kadota M, Takahashi D, Taniguchi H, Nomura E, *et al.* [Suppressive effects of novel ferulic acid derivatives on cellular responses induced by phorbol ester, and by combined lipopolysaccharide and interferon- γ] *Cancer Lett.* (2000) 15:77-85

- 229 . Song Y, Wen L, Sun J, Bai W, Jiao R, *et al.* [Cytoprotective mechanism of ferulic acid against high glucose-induced oxidative stress in cardiomyocytes and hepatocytes] *Food Nutr. Res.* (2016) 60:30323
- 230 . Henriksen A, Smith TA, Gajhede M [The structures of the horseradish peroxidase C-ferulic acid complex and the ternary complex with cyanide suggest how peroxidases oxidize small phenolic substrates] *J. Biol. Chem.* (1999) 274:35005-11
- 231 . 谷口 久次, 橋本 博之, 細田 朝夫, 米谷 俊, 築野 卓夫, 安達 修二 [米糠含有成分の機能性とその向上] *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi* (2012) 59(7): 301-18
- 232 . 金子 良平, 土屋 知太郎 [米糠油および米胚芽油中の新化合物] *工業化学雑誌* (1954) 57(7):526
- 233 . Balogun E, Hoque M, Pengfei G, Killeen E, Green CJ, *et al.* [Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element] *Biochem. J.* (2003) 371:887-95
- 234 . Na HK, Kim EH, Jung JH, Lee HH, Hyun JW, Surh YJ [(-)-Epigallocatechin gallate induces Nrf2-mediated antioxidant enzyme expression via activation of PI3K and ERK in human mammary epithelial cells] *Arch Biochem Biophys.* (2008) 476(2):171-7
- 235 . Fetoni AR, Paciello F, Rolesi R, Eramo SLM, Mancuso C, *et al.* [Rosmarinic acid up-regulates the noise-activated Nrf2/HO-1 pathway and protects against noise-induced injury in rat cochlea] *Free Radic. Biol. Med.* (2015) 85 269-81
- 236 . Zhou R, Lin J, Wu D [Sulforaphane induces Nrf2 and protects against CYP2E1-dependent binge alcohol-induced liver steatosis] *Biochim. Biophys. Acta* (2014).1840 209-18
- 237 . Magesh S, Chen Y, Hu L [Small molecule modulators of Keap1-Nrf2-ARE pathway as potential preventive and therapeutic agents] *Med. Res. Rev.* (2012) 32(4):687-726
- 238 . Dinkova-Kostova AT, Massiah MA, Bozak RE, Hicks RJ, Talalay P [Potency of Michael reaction acceptors as inducers of enzymes that protect against carcinogenesis depends on their reactivity with sulfhydryl groups] *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (2001) 98:3404-9
- 239 Williamson G [The role of polyphenols in modern nutrition] *Nutr Bull* (2017) 42(3):226-235
- 240 Ed Nignpense B, Francis N, Blanchard C, Santhakumar AB [Bioaccessibility and Bioactivity of Cereal Polyphenols: A Review] *Foods.* (2021) 10(7): 1595
- 241 . Ringman JM, Frautschy SA, Teng E, Begum AN; Bardens J, *et al.* [Oral curcumin for Alzheimer's disease: Tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study] *Alzheimers Res.* (2012) 4:43
- 242 . Satoh T, Trudler D, Oh CK, Lipton SA [Potential Therapeutic Use of the Rosemary Diterpene Carnosic Acid for Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Long-COVID through NRF2 Activation to Counteract the NLRP3 Inflammasome] *Antioxidants* (Basel) (2022) 11(1):124
- 243 . Cole GM, Frautschy SA [The role of insulin and neurotrophic factor signaling in brain aging and Alzheimer's disease] *Exp. Gerontol.* (2007) 42:10-21
- 244 . Sodeyama N, Mizusawa H, Yamada M, Itoh Y, Otomo E, Matsushita M [Lack of association of neprilysin polymorphism with Alzheimer's disease and Alzheimer's disease-type neuropathological changes] *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2001) 71:817-8
- 245 . Hamanishi T, Furuta H, Kato H, Doi A, Tamai M, *et al.* [Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese type 2 diabetic patients] *Diabetes.* (2004) 53(9):2455-60
- 246 . Mizushima N, Komatsu M [Autophagy: Renovation of Cells and Tissues] *Cell* (2011) 11:728-41
- 247 . 森原剛史 [アルツハイマー病の原因としての細胞内輸送障害] *Dementia Japan* (2015) 29:460-6
- 248 . Kerr F, Sofola-Adesakin O, Ivanov DK, Gatliff J, Gomez Perez-Nievas B, *et al.* [Direct Keap1-Nrf2 disruption as a potential therapeutic target for Alzheimer's disease] *PLoS Genet.* (2017) 13(3):e1006593
- 249 . 厚生労働省ホームページ「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質(原材料)」の食品衛生法上の取扱いの改正について https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_jiryou/shokuhin/syokuten/iyakuhin/index.html
- 250 . Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD [Herbal Medicines Third edition] the Pharmaceutical Press (2007)
- 251 . Newall C [Herbal Medicines: a guide for health-care professionals] Pharmaceutical Press, London, United Kingdom (1998)
- 252 . EMEA (European Medicines Agency) [Handbook of medicinal herbs, 2007]
- 253 . 井上 達 [既存添加物の安全性の見直しに関する調査研究] 平成21年3月 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会 (2009)
- 254 . 若林 孝一 [パーキンソン病] 日本神経病理学会 (2005) http://www.jsnp.jp/cerebral_10.htm
- 255 . 吉成 浩一 [薬物代謝酵素がかかわる薬物相互作用] *ファルマシア* (2014) 50(7):654-8
- 256 . Teel RW, Huynh H [Modulation by phytochemicals of cytochrome P450-linked enzyme activity] *Cancer Letters* (1998) 133:135-41
- 257 . 大西 美知代, 望月 美菜子, 大倉 敏裕, 岡 裕三, 土井 光徳 [健康食品等のCYP3A4阻害作用スクリーニング試験について] 平成22年度愛媛衛研年報 (2010) 13:27-33
- 258 . 博野 信次, 森 悦朗, 山下 光, 時政 昭次, 山鳥 重 [アルツハイマー病患者における日常生活活動の総合的障害尺度 (HADLS) の作成] *神経心理学* (1997) 13(4):260-69
- 259 . Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A [Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias] *Ann Neurol* (1980) 7:486-8
- 260 . Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, *et al.* [Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report] *J Psychiatr Res* (1983) 17:37-49