

# ANM176®のススメ

デカルトの「我、思う、ゆえに我あり」の我（自分の存在）を自覚する認知機能は、自分では分り難いため、高齢になると知らず知らずに認知症の入り口に立つ、ということになりかねません。高齢化社会を迎え、2025年の日本では65歳以上の高齢者の6人に1人、80歳代以上の3人に1人、90歳以上の1.5人に1人（約7割）が認知症になると言われています。認知症には有用な治療や予防の方法がない上に、核家族化が更に進み、家族や社会に深刻な影を落としています。特に日本では、高齢化以上に認知症が増加しており、その背景に、近年の食事での認知症の抑制に重要な成分が不足している可能性が考えられます。

米ヌカから抽出したフェルラ酸とハーブのガーデンアンゼリカの根の抽出物を配合した ANM176® は、日本人が食事不足する成分を補給でき、認知症の予防や改善に役立つ可能性が臨床試験で確認されています。また、一般社団法人 認知症予防・改善推進会（以下、当会）の ANM176 利用者アフターサービス（以下、アフターサービス）のアンケート結果の推移から、ANM176®による効果の変化を ANM176 利用者自身が確認できます。

## 認知症について

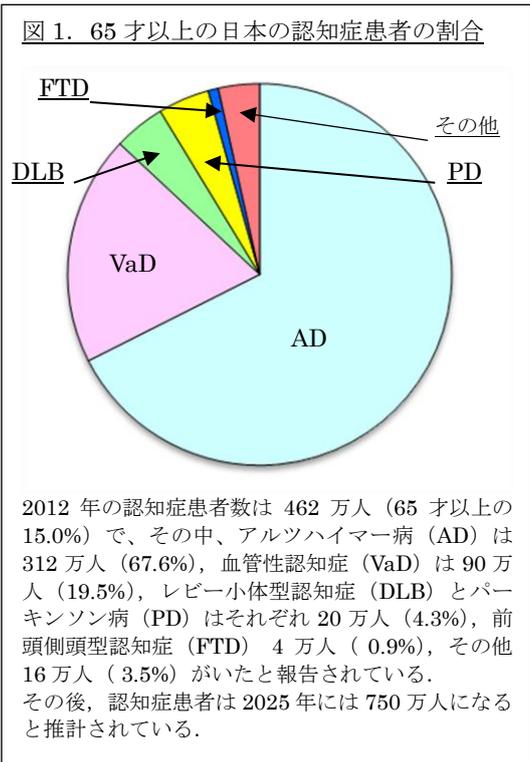
高齢者の認知症には、特定な神経の変質が進行する神経変性疾患による認知症と脳梗塞や脳卒中など脳血管障害が遠因となって発症する脳血管性認知症があります。神経変性疾患には障害される神経によって、認知機能障害が進行する代表的な認知症のアルツハイマー病（Alzheimer's disease、以下 AD）、手足の小刻みな震えや歩行障害が進行するパーキンソン病、幻視や被害妄想がありパーキンソン病のような身体障害を伴うこともあるレビー小体型認知症、記憶力は比較的保たれますが性格や人格の変化が進行する前頭側頭型認知症などがあります。【図1】

認知症に限らず、糖尿病や高血圧など高齢者の病気にも完治させる治療方法はありませんが、有用な対処医療があり、病気を抱えながら正常な生活ができます。しかし、認知症では、10年近くにもわたる進行に対して有用な対処療法はなく、日常生活の困難さが進行に伴って増していきます。

エーザイが開発したレカネマブは、久々の認知症用新薬として2023年9月に薬事承認されました。

レカネマブはAD発症の原因と考えられているアミロイドβたんぱく質（Amyloid β protein、以下 Aβ）の脳内集積体を標的とするモノクローナル抗体で、ADの進行を7ヵ月程度遅らせることができる、とのこと。しかし、7ヵ月程度では、診断されてから10年間も進行する認知症の対処に役に立つとは言えません。

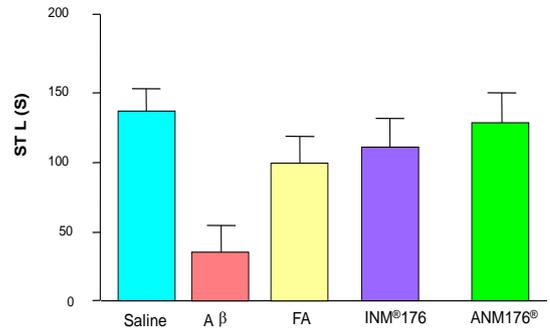
このようなことから、認知症の予防が重要とされていますが、イチョウ葉エキス、魚油に含まれるDHA、ビタミン類など一般に広く用いられているサプリメントに認知症の予防効果はないことが、大規模な臨床試験で示されています。認知症のほとんどは遺伝性ではありませんが、発症の20～30年前から細胞内に兆候が見られるとのこと。散歩など軽い運動、クラブ活動などの社会参加、ゲームなど脳トレが認知機能予防に有効とされていますが、これらは既に発症した認知症を除外した10年以内のリスクを評価しており、10年以上前に遡ると、これらの方法と認知症リスクの低下を関係づけられないとのこと。



## ANM176®開発の経緯

Aβの特定の集積体は脳の神経を阻害する神経毒性（以下、Aβ神経毒性）があります。韓国の翰林大学生薬研究所の Song 教授らは、認知症に有効と伝承されていた漢方生薬のトウキから、13種類もの Aβ神経毒性抑制成分を見出しました。これらの成分には Aβ神経毒性抑制の相乗効果があることから、これら成分の組合せの中で最も効果が高かった 176 番目をベースに、トウキを用いた医薬用製剤の INM®176 が開発されました。一方、食用製剤を開発するにあたり医薬品のトウキは食用に使えないため、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用にされているガーデンアンゼリカ（Garden Angelica；以下、GA）の根に着目しました。ところが、GA にはトウキに含まれる Aβ神経毒性抑制成分の中で、ヒトでも吸収できるフェルラ酸（Ferulic Acid：以下、FA）が全く含まれておらず、また、FA 以外の Aβ神経毒性抑制成分も安定していないことが判明しました。そこで、Aβ神経毒性抑制

図 2. 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た後、対照群には Saline（生理食塩水）、残りの各群には Aβ<sub>12</sub> の 410 pM（pico mol/l）を第三脳室にマイクロ注入し、暗室と明室がつながった箱に入れた。翌日に暗室床に微弱電流（1mA, 5Sec）のショックを与えた。マウスに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。

表 1. ANM176®使用 9 ヶ月後の ADAS-Jcog 総得点の改善と悪化の AD 進行程度における例

開始時の ADAS-Jcog 総得点	n			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	9	37	46	7	16	23	2	21	23	78	43	50
20-29	7	18	25	4	9	13	3	9	12	57	50	52
≥30	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

AD の進行程度を検査する心理テストの ADAS-Jcog の総得点は 0 から 70 で、値が小さいほど正常に近い。

\*単独：ANM176®だけを使用

\*\*併用：AD 用医薬品アリセプト®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

図 3. アフターサービスによる 2019 年 10 月 1 日から 2023 年 12 月末までに寄せられた 10 回まで 544 通のアンケートの結果を 75 才前後と認知症の有無おける「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。



12成分が含まれるGA根を選別し、その抽出物に米ヌカ由来のFAを配合し、最後にAβ神経毒性抑制13成分の含量を規格値に調整したANM176®が開発されました。また、ANM176®はINM®176と同等以上にAβ神経毒性抑制の効果があることが確認されました。【図2】

全国におよぶ11名の認知症専門医によって、軽度から重度まで幅広い進行度のAD患者に9ヵ月間にわたり朝と夕に300mgのANM176®を使用し、3ヵ月ごとに認知機能を検査しました。この結果、9ヵ月後の最終まで検査した98例は、一般的なADの進行に比べ進行が抑制されました。また、ANM176®の使用開始前と比較して使用9ヵ月後の認知機能が改善していた症例の全体に対する割合は、軽度の症例では50%、重度のアリセプト®併用例では30%でした。【表1】

この試験データから、ANM176®は認知症の予防にも役立つことも推察されます。認知症の前段階とされる軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment、以下MCI）で強い健忘がある健忘型MCIは、ADに進行するリスクが高いことが示されています。そこで、ANM176®の試験データで健忘型MCI 11例中の7例（64%）における認知機能は、ANM176®使用開始時と比較して9ヵ月後に改善していました。また、この9ヵ月後の改善程度は、他の試験で有酸素運動が認知機能を改善した6ヵ月後の改善結果より上回っていました。

ANM176®利用者がアンケートによって認知機能の経時変化を知ることができるアフターサービスでは、使用期間が長いほどANM176®による認知症の予防・改善効果が高くなることが窺えます。また、認知症であっても進行が穏やかになり現状維持ができるようです。【図3】

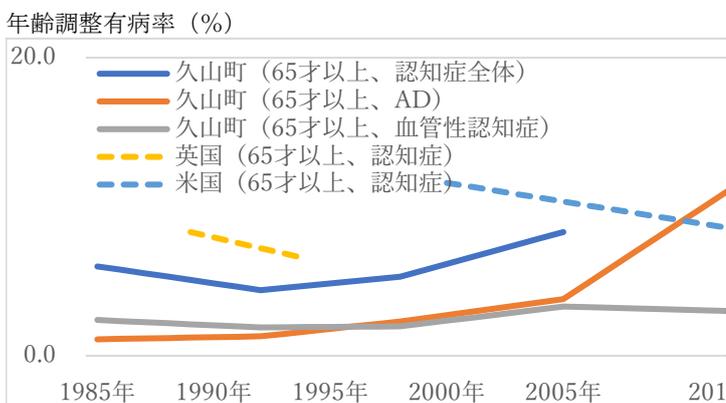
### ANM176®は、どの様にして認知症予防と改善に役立つのか

高齢ほど認知症は著しく増加するため、認知症の実質的な増減は年齢調整有病率で比較します。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、ここ数十年間の各国における認知症の年齢調整有病率を割り出した結果、英国、スペイン、米国、ドイツの先進高所得国では認知症有病率は低下していますが（-1.7~-3.2%）、日本は逆に増加しており（+1.9%）、先進高所得国であっても特異的なケースと報告しています。【図4】

英国の医学誌“ランセット”の認知症予防・治療・介護に関する委員会は、膨大なデータの解析から、欧米人における近年の認知症リスクとして、低い教育程度、高血圧、聴覚障害、喫煙、肥満、うつ病、運動不足、糖尿病、社会的接触等（社会交流）の低下、過剰な飲酒、外傷性脳損傷、大気汚染の12項目を挙げました。一方、日本の調査では、日本人の認知症リスクとして、痩せ、高血圧、糖尿病、喫煙、非活動性が挙げられています。この日本人のリスクは欧米人のリスクとさほど変わらず、最近では、これらの改善はあっても悪化は考えられず、この数十年間で欧米人に比べ日本人の認知症有病率が著しく増加していることを説明できません。

ANM176®に含まれるAβ神経毒性抑制成分は、本来、食事から摂取できるはずですが。ANM176®に配合されたGA根抽出物に含まれるAβ神経毒性抑制成分は、トウキやGAに限らず、本来はセロリなどせり科の野菜にも含まれ、環境の変化に対するストレス耐性や有害な微生物から防御し害虫を寄せ受けない役割があります。また、これら成分には抗炎症作用があり、高齢者の脳内で起こりやすい炎症を抑制できると

図4. 英米国と日本の年齢調整認知症有病率の推移



福岡県久山町での認知症の年齢調整有病率は、ADの増加が原因で増加している。一方、英国、米国では、近年の年齢調整認知症有病率は減少している。

考えられています。これらの成分は、植物がストレスに当たることによって新たに生成されるため、農薬使用やハウス栽培などストレスがない環境で栽培された野菜には含まれません。

一方、Song 教授らのマウスを用いた試験で、FA が A $\beta$  神経毒性を抑制するためには A $\beta$  神経毒性が起こる前に FA を投与する必要があります。このことは、FA による A $\beta$  神経毒性抑制作用に新たな DNA 転写が示唆されます。FA は、酸化還元関連たんぱく質などの転写因子 Nrf2 による DNA 転写を促進することから、FA による A $\beta$  神経毒性の抑制に Nrf2 の関与が窺われます。

ANM176<sup>®</sup>の推奨量から摂取できる1日当たりのFA量は、予防用100mg、認知機能の改善用200mgで、FA100mgはマウスで効果的にA $\beta$ 神経毒性を抑制した量および日本人が食事で不足する量に相当します。植物中のFAは、穀物のヌカやフスマあるいはナッツなど種子類の胚芽部分に偏在し、ヌカやフスマを完全に取除いた白米や精製小麦粉には、FAはほとんど含まれていません。

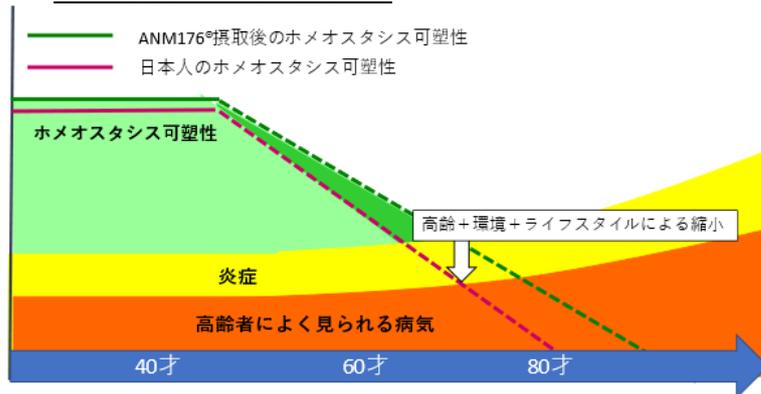
現代の日本人の食事では、ヌカ付きの米や小麦粉を使った食事から摂取できていたはずのFAが摂取できていないと推察されます。このことを証するように、日本の地域調査では、米の摂取量が相対的に少ない食事パターンが認知症リスクを低下させ、米飯中心の日本食パターンが認知症リスクの増加に関係すると報告されています。

欧米人の食事は、日本人のように穀物に偏っておらず、様々な材料からFAを摂取できます。ADのリスクが低下すると報告されている地中海食では、地域で採れた食材に含まれるA $\beta$ 神経毒性抑制成分が寄与してADリスクを低下させたと考えられます。一方、日本でADが増加している背景には、食事から摂取できていたA $\beta$ 神経毒性抑制成分が、現代の日本人の食事では不足していることに一因があるのではないのでしょうか。

生体の恒常性（ホメオスタシス）の高齢による変調が、認知症や糖尿病などの発症に関係すると考えられています。医薬品に対して脳に抵抗性があるのは、ホメオスタシスを調整している脳の役割から当然と考えられ、これが認知症の予防や改善の方法を難しくしています。

ANM176<sup>®</sup>が長期間にわたるADの進行抑制に可能性があるのは、ホメオスタシスの変調を1年以上かけて正常に戻すことによると考えられ、当会が実施するアフターサービスのアンケート結果からも高齢者におけるANM176<sup>®</sup>の意義が考えられます。【図5】

図5. ANM176<sup>®</sup>は日本人が食事では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する



- ・高齢によってホメオスタシス可塑性が狭くなり、高齢者によく見られる病気になりやすくなる。
- ・認知症の年齢調整した実質的な有病率は、欧米では減少しているが、日本人では増加している。
- ・ANM176<sup>®</sup>の有用成分は、本来であれば食事から摂取できるはずだが、現代の日本人の食事では不足している可能性がある。
- ・ANM176<sup>®</sup>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、高齢者によくみられる病気を予防・改善する。

2024年1月  
 一般社団法人 認知症・予防改善推進会  
 文責 柳町明敏  
 Mail : info@ninchi-yobou.jp

1/12