



令和元年 10 月 31 日

世界初の認知症予防を実現 ～「認知症は酸化ストレス病」を臨床試験で実証～

◆発表のポイント

- ・ 認知症の原因として酸化ストレスが重要なファクターであることを、臨床試験により世界で初めて実証しました。
- ・ 抗酸化配合剤 Twendee X (TwX) が、認知症予防効果があると世界で初めて公的学会から認定を受けました。
- ・ TwX は医薬品に要求される安全性試験を行っているサプリメントであり、副作用なく認知症の診断前からの投与が可能です。
- ・ 今後の新たな認知症治療薬の開発につながることを期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学の阿部康二教授のグループは、岐阜大学研究推進・社会連携機構科学研究基盤センター共同研究講座・抗酸化研究部門の犬房春彦特任教授らとの共同研究により、認知症の原因として酸化ストレスが重要なファクターであることを、臨床試験により世界で初めて実証しました。

同研究チームは、ヒトによる認知症の前段階である mild cognitive impairment (MCI) の前向き、多施設、ランダム化二重盲検、プラセボ・コントロール介入試験を実施。その結果知的評価スケールである MMSE (注 1) と長谷川式認知症スコアの 2 評価法において、犬房特任教授らが開発・研究する抗酸化配合剤 TwX が有意差をもって MCI の進行を防止することを明らかにしました。本研究結果は 8 月 24 日、米国の医学雑誌「*Journal of Alzheimer's Disease*」誌に掲載されました。

また、これにより TwX は、認知症予防学会エビデンス創出委員会の 6 段階ある認定グレードで A 判定「認知症を予防する効果がある (★★★)」を受けました (学会認定は 9 月 3 日に公開)。

■発表内容

<概要>

本邦において認知症は急速に増加しており、厚労省の新オレンジプランによると 2025 年には有病者数は 700 万人になると推定されています。しかし 2011 年 7 月以降、アルツハイマー型認知症に有効な新薬は登場しておらず、今や認知症の新薬開発は全世界共通の喫緊の課題です。

今回、我々の研究チームは、認知症の原因として酸化ストレスが重要なファクターであることと、抗酸化配合剤 TwX により認知症が予防できることを世界で初めて実証しました。

現在の医療では「今後認知症になる可能性の高い認知症の前段階 (MCI) である」ことが判明しても薬剤を投与することはできません。月日の経過により進行して認知症と診断されてはじめて投薬が可能となるのです。しかし「投薬開始」は安心要素ではありません。なぜなら既存の認知症薬



PRESS RELEASE

は副作用が多いうえに、確実に進行を止めるものではないからです。一方、今回の抗酸化配合剤は安全性試験も実施されているサプリメントであり、MCIの段階から安心して服用することが可能で予防が期待できます。

今回の「抗酸化配合剤の認知症予防の実現」報告は、アミロイド β やタウタンパク質などの脳のゴミだけでなく、認知症には酸化ストレスの関与が非常に重要であることを世界で初めて臨床試験において実証し、今後の認知症予防薬のさらなる開発につながることを期待されます。

<これまでの研究内容およびその流れ>

1.抗酸化配合剤 TwX の抗酸化能 (図 1) : TwX の培養細胞への投与によって、細胞およびミトコンドリアの酸化ストレスを 45~63% 低減し、酸化ストレスの元凶の活性酸素を分解する酵素 SOD を 60~147% 上げることが確認されています。これらの作用により細胞自体のみならずミトコンドリアの保護作用が証明されました。他の抗酸化物質はこの TwX の効果の半分にも満たないと報告されています (ICDD、フランス)。

2.脳神経への影響 (図 2) : 老齢マウスに 29 週間 TwX を服用し続けた結果、56 週齢時の何も投与していないマウスの脳 (赤バー) は、新生神経細胞数 (Tuj1 陽性細胞) が 6 週齢の若年マウス (青バー) と比較して 65% 程度に減少するのに対し、TwX 群 (緑バー) は 6 週齢マウスと同等であり、更に同週齢のマウスと統計的有意差 ($P=0.029$) を持って増加していました。(マウス飼育 : 岐阜大学、免疫組織染色 : 近畿大学伊藤龍生教授)。

3.脳梗塞での影響 (図 3) : マウス急性脳梗塞モデルにて TwX を梗塞前 14 日間+梗塞後 5 日間投与した群では、梗塞体積が約 2/3 に縮小が確認されました。酸化ストレスマーカー、炎症性マーカーも有意に減少しており、脳梗塞では酸化ストレスと炎症を抑えることで TwX の脳神経保護作用が確認されました。(岡山大学脳神経内科)

4.アルツハイマー病理への影響 (図 4) : アルツハイマーモデルマウスにて TwX を投与した群では、脳における神経の密度の低下を有意に抑制し、老人斑の沈着も減少したことを確認しました。(岡山大学脳神経内科)

PRESS RELEASE



Report Number:
2014-CLT27-148
08-Apr-2014

6. Summary and conclusions

The effects of H₂O₂ exposure (100 μM, 1 hour) in HepG2 cells were evaluated in the present study and are summed up in the table below. The following parameters were evaluated: the cellular and mitochondrial ROS production rates, the cellular and mitochondrial SOD activities, the total glutathione level.

Experimental condition	Dose	Effects on REDOX status in response to H ₂ O ₂ exposure				
		mtROS	cROS	mtSOD	cSOD	GSHtot
H ₂ O ₂	100μM	↑* 69%	↑*** 68%	↓*** 32%	↓*** 31%	↑* 31%
	Twendee X	↓ 63%	↓ 45%	↑ 147%	↑ 60%	↓ 40%

図 1 : 抗酸化配合剤 TwX の抗酸化能

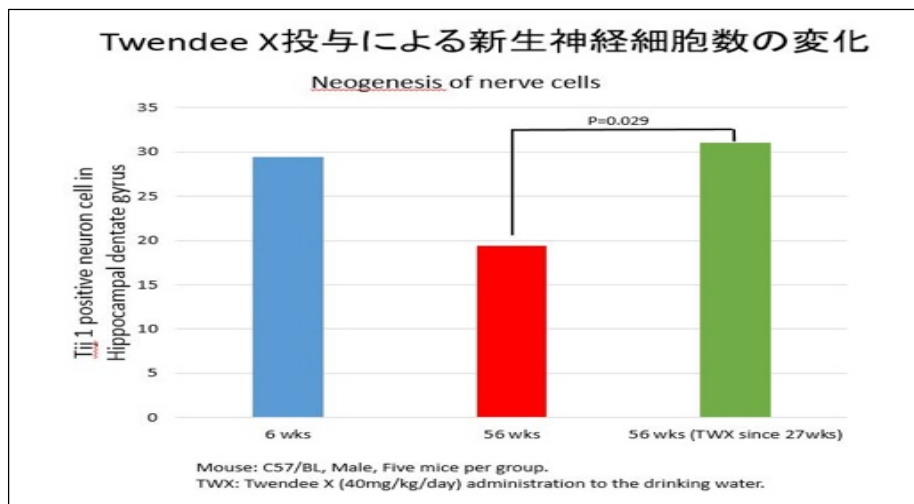


図 2 : 脳神経への影響

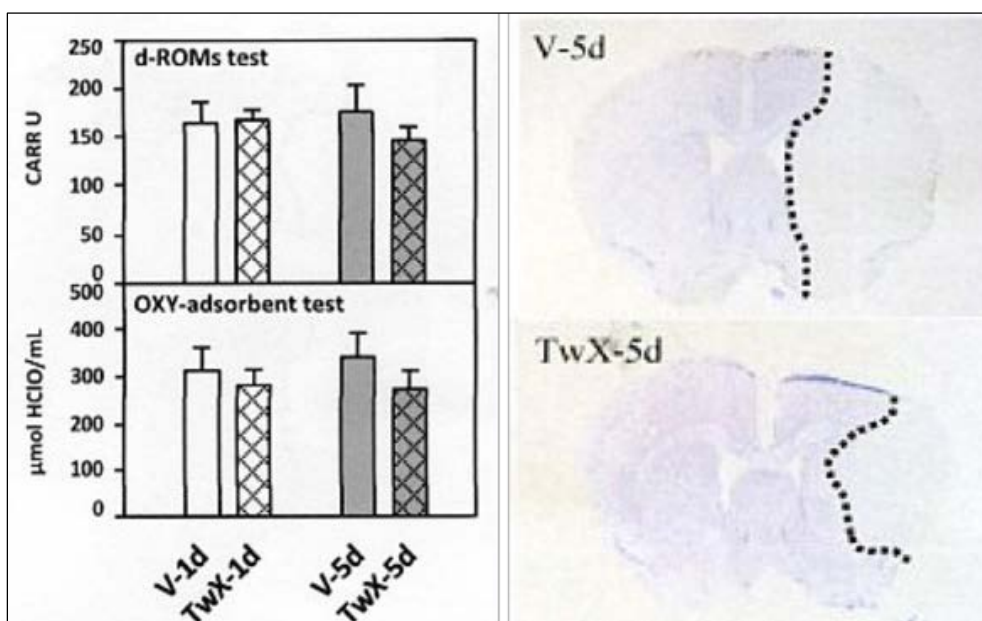


図 3 : 脳梗塞での影響

PRESS RELEASE

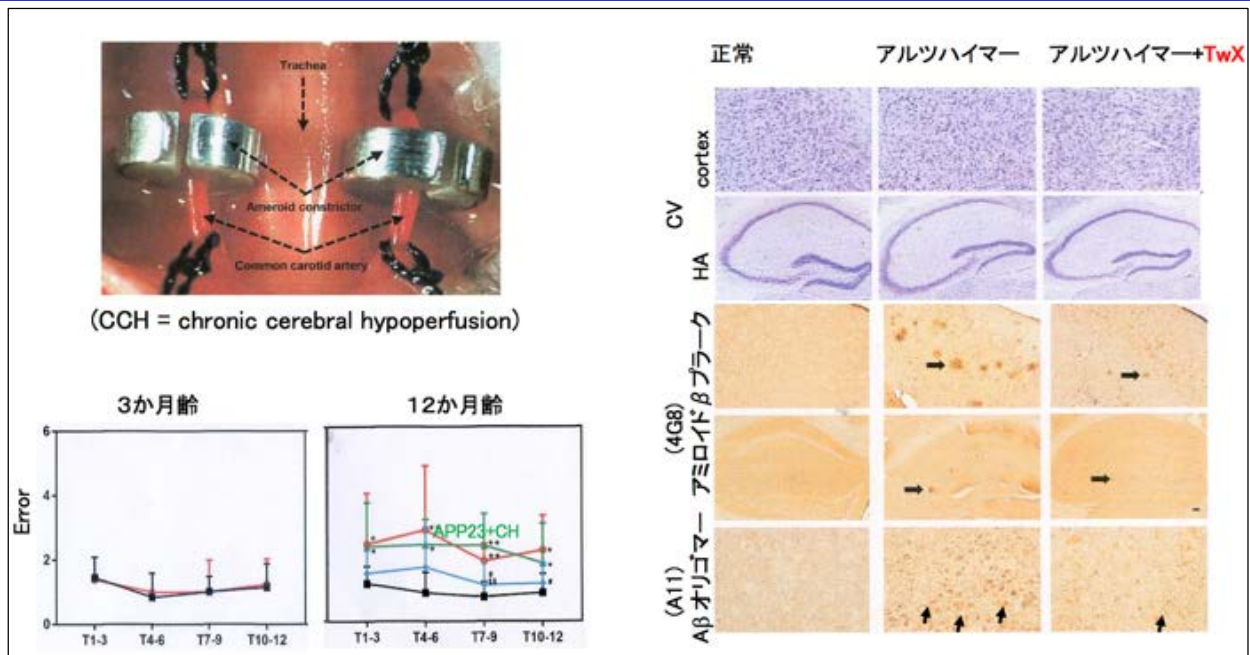


図 4 : アルツハイマー病理への影響

以上の基礎実験結果を基に、TwX のヒトへの臨床研究を開始しました。

5. ヒト MCI への効果 (図 5) : 《前向き・ランダム化二重盲検、プラセボ・コントロール試験》

日本人の MCI の方を対象に本物 (TwX) か偽物 (Placebo) が全く区別できない状態にして 6 カ月間投与した後、MMSE と長谷川式スケール (HDS-R) を測定しました。その結果、TwX を飲まれた方で MMSE、HDS-R の両方で服用開始と比べて有意に改善しました。酸化ストレスを抑えることでヒトにおける認知症の予防ができることが確認されました。

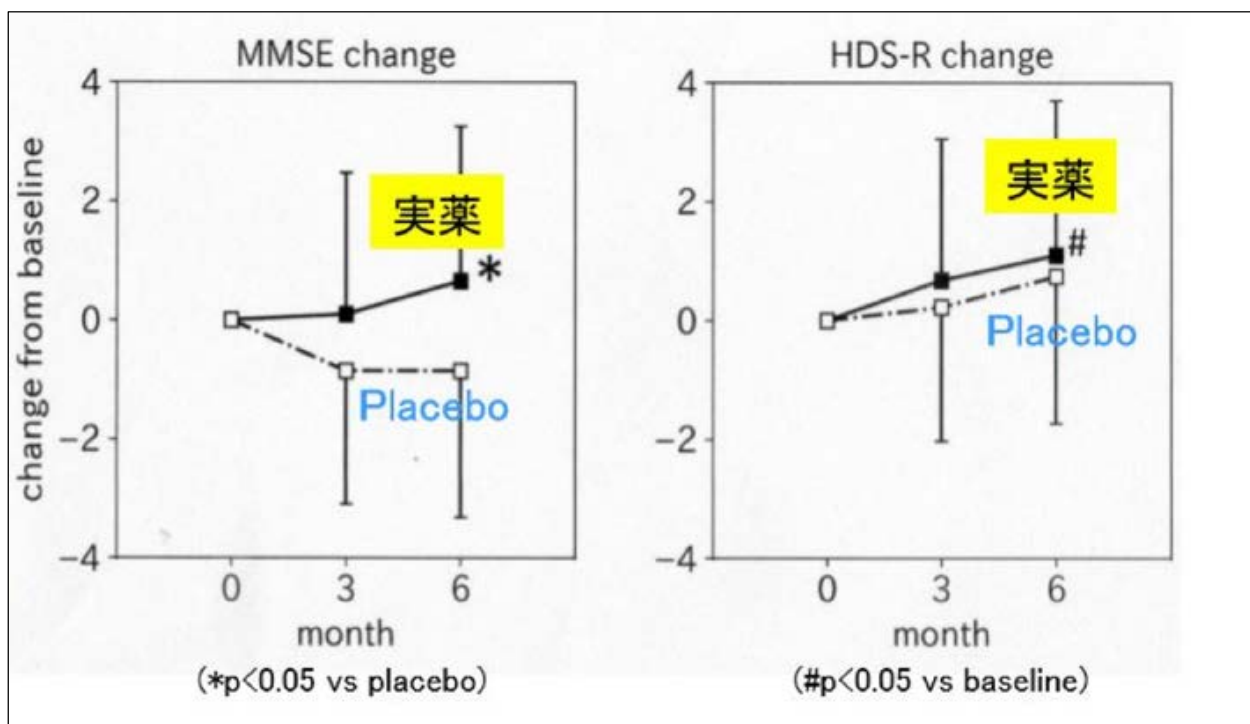


図 5 : ヒト MCI への効果



PRESS RELEASE

<今後の展望>

認知症の前段階である MCI 患者において、Twendee X は認知症の進行を抑制できることが証明されました。今後は認知症と診断された患者に対しての臨床研究を予定しています。認知症ではさらに基礎動物実験を継続し、認知症予防効果発現メカニズムの究明を行っていきます。酸化ストレスは認知症のみならず「酸化ストレス病」とも呼べる糖尿病、がん、潰瘍性大腸炎などの炎症性疾患、動脈硬化、肝炎・肝硬変、アレルギー性疾患、睡眠時無呼吸症候群、骨粗鬆症などの病因であることから、これらの疾患でも臨床研究を広げていく予定です。

■論文情報

論文名：Clinical Benefits of Antioxidative Supplement Twendee X for Mild Cognitive Impairment: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Prospective Interventional Study.

掲載紙： *Journal of Alzheimer's Disease*

著者： Tadokoro K, Morihara R, Ohta Y, Hishikawa N, Kawano S, Sasaki R, Matsumoto N, Nomura E, Nakano Y, Takahashi Y, Takemoto M, Yamashita T, Ueno S, Wakutani Y, Takao Y, Morimoto N, Kutoku Y, Sunada Y, Taomoto K, Manabe Y, Deguchi K, Higashi Y, Inufusa H, You F, Yoshikawa T, von Greiffenclau MM, Abe K.

D O I : 10.3233/JAD-190644

U R L : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31476161>

■研究資金

本研究は、欧州 TIMA 医療財団の支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

- 1) MMSE : 時間の見当識、場所の見当識、3 単語の即時再生と遅延再生、計算、物品呼称、文章復唱、3 段階の口頭命令、書字命令、文章書字、図形模写の計 11 項目から構成される 30 点満点の認知機能検査。MMSE は 23 点以下が認知症疑い、27 点以下は軽度認知障害 (MCI) が疑われる。
- 2) 長谷川式スケール (HDS-R) : 精神科医の長谷川和夫氏が開発した簡易知能検査。認知症の診断に使われる認知機能テストのひとつ。見当識、記憶など 9 項目からなり、30 点満点で 20 点以下は認知症の疑いが高まるとされる。また認知症であることが確定している場合は 20 点以上で軽度、11~19 点の場合は中等度、10 点以下で高度と判定する。



＜お問い合わせ＞

(臨床試験研究に関すること)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

脳神経内科学教授

教授 阿部 康二

(TwX に関すること)

岐阜大学研究推進・社会連携機構

科学研究基盤センター 共同研究講座・抗酸化研究部門

特任教授 犬房 春彦



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。