

日本認知症予防学会 エビデンス創出委員会  
第2回実務者会議（食事・食品、サプリメント合同班）会議報告書

2016年12月19日

日本認知症予防学会 エビデンス創出委員会 第2回実務者会議（食事・食品、サプリメント合同班）

日時：2016年12月18日（日）午前10-12時

場所：TKP 品川カンファレンスセンター（品川駅高輪口徒歩1分）

出席予定者：学会側＝阿部康二、大塚美恵子、渡邊慎二、山本伸也、大澤一仁、犬房春彦

申請者側＝アサヒ（田頭素行、大澤一仁、中村文哉）、TwendeeX（犬房春彦）

欠席予定者（3名）：内門将彦（クリニコ）、目黒謙一、原英彰

日本認知症予防学会 エビデンス創出委員会 ライフスタイル「食事食品、サプリメント」実行委員

食事・食品班	阿部康二	大塚美恵子、渡邊慎二(Oillio)、内門将彦（クリニコ）、目黒謙一
サプリメント班	阿部康二	原英彰、山本伸也（フェルガード）、大澤一仁（アサヒ）、犬房春彦(TwendeeX)

(1) 去る9月24日仙台学会でのグループリーダー会議を受けて、同29日付で申請2者に送られたコメントに基づいて、申請内容と申請者からの具体的な依頼内容や効能メカニズム等を議論した上で、具体的なエビデンス創出チームの結成と臨床試験スケジュールを設定すべく会議を開催した。

(2) 申請番号7（申請者＝アサヒ社 中村文哉氏）

アサヒ社からの申請内容を再度確認し、4種の動物実験における認知症状改善効果を確認し、26～35名という少数例での人間を用いた3種の臨床試験でもサプリメントとしての19ペプチド（ラクトナノデカペプチド＝LNDP、2016年11月発売済）についての有効性が確認された。その作用機序については、in vivoモデルにおいて、海馬BDNF増加作用ならびにChEIとは異なるメカニズムによる細胞外（シナプス間隙）ACh増加作用が示された。これらのデータはいずれもLNDPが人における認知症発症予防（1次予防ならびに2次予防）効果が期待できるものである。しかし内服タブレットであるLNDP（1日4粒＝2.4mg）の血中吸収量は0.04%であり、脳内移行量はさらにその0.2%でしかなく、内服量の0.00008%しか脳内移行しないものがどのようなメカニズムでACh増加作用や臨床効果を示しうるのかについて疑問が提示された。

その結果、以下の結論となった。

結論a：一般に摂取された蛋白は腸内においてジペプチドやトリペプチドにまで分解された後に、小腸粘膜細胞に取り込まれ、そこで細胞内ペプチダーゼで各アミノ酸に分解され、細胞外に輸送されて門脈を経て肝臓に至るものとされている。LNDPは分解されにくいペプチド構成になっているとはいえ、このような一般的なペプチド吸収メカニズムの中でどのように吸収されるのか、あるいは一部份分解産物の脳内移行による薬理効果の可能性について、また上記の如く計算された脳内濃度におけるACh増加作用の真偽についても培養細胞などを用いてアサヒ社としての再検討をお願いする。

結論b：LNDPとしての吸収や脳内移行は少量であっても、ACh増加作用や臨床効果が腸内フローラへの影響による2次的効果であるとしても構わないので、この点についてアサヒ社としての再検討をお願いする。

結論c：上記2点が明確になり、食品としてある程度科学的に作用機序が証明されれば、当学会として多施設共同試験として200-300例程度を目標に臨床試験に取り組むことになった。試験期間は概ね2-3年とし、評価項目は1次予防（正常者→MCI）と2次予防（MCI→認知症）、知的・情動・ADL面、進行遅延効果を目標とする。

(3) 申請番号8（申請者＝TIMA社 犬房春彦氏）

8成分を含有した抗酸化サプリメント TwendeeXには酸化ストレス低減効果（CoQ10、VitC、riboflavin、L-グルタミン、シスチン）とミトコンドリア代謝促進効果（コハク酸、フマル酸、ナイアシン）があり、作用メカニズムは既に公知のものとなっている。また既に安全性試験を始め、糖尿病や潰瘍性大腸炎、皮膚疾患などでの少数例臨床試験も始まっている。

さらに会議当日オリジナル研究として、追加で培養細胞における酸化ストレス低減効果や肝アセトアルデヒド代謝促進遺伝子の活性化、海馬歯状核における新生神経細胞数増加効果、脳梗塞マウスにおける梗塞体積縮小と脳内酸化ストレス軽減効果、糖尿病マウスにおける血糖値・インスリン値低下作用、ALS患者における延命効果などについても報告された。

結論a：TwendeeXは作用メカニズムが明快で、既に安全性や一部臨床試験も始まっているので、当学会として多施設共同試験として200-300例程度を目標に臨床試験に取り組むことになった。試験期間は概ね2-3年とし、評価項目は2次予防（MCI→認知症）と脳卒中後の認知症移行予防（脳卒中後の正常認知患者→認知症、ランダムイズでもヒストリカルコントロールでも良い）、知的・情動・ADL面、進行遅延効果を目標とする。

(4) 今回申請を見送った日清オイリオについても、申請に向けた議論を継続することになった。

(5) 次回の実務者会議は、2017年5-6月頃とし、それまでに学会側として臨床試験参加施設を募集し決定して行く。アサヒ社は求められたデータの準備を進める。TIMA社は臨床試験の具体的内容を詰める。