

## プログラム一覧表

| 順番     | 司会(所属)                 | 時間(午後)    | 演者             | 演題                       |
|--------|------------------------|-----------|----------------|--------------------------|
| 特別講演 1 | 岡田直美<br>(NAOMI clinic) | 1:30-2:00 | 犬房春彦<br>(岐阜大学) | 抗酸化サプリメント TwendeeX の臨床効果 |
| 特別講演 2 | 東海林幹夫<br>(老年病研究所)      | 2:00-2:30 | 藤野武彦<br>(九州大学) | ホタテブラズマローゲンの認知症に対する効果    |

|        |                         |           |                    |                                                               |
|--------|-------------------------|-----------|--------------------|---------------------------------------------------------------|
| 一般演題 1 | 大塚美恵子<br>(国際医療福祉<br>大学) | 2:30-2:40 | 李 良子<br>(プロトセラ社)   | 血中酸化ストレスマーカーとしてのシステイン化トランスサイレチン-「ProtoKey®酸化ストレス検査」の測定原理と応用例- |
| 一般演題 2 |                         | 2:40-2:50 | 大庭卓也<br>(岐阜薬大)     | トウゲシバ抽出物及びその含有成分による脳神経細胞保護作用                                  |
| 一般演題 3 | 日比野佐和子<br>(大阪大学)        | 2:50-3:00 | 馮 田<br>(岡山大学)      | 抗酸化サプリメントの電子スピン共鳴スペクトロメトリーを用いた酸化ストレス軽減効果                      |
| 一般演題 4 |                         | 3:00-3:10 | 江口直美<br>(ソムノクエスト社) | 沖縄伝統野菜クワンソウの有効成分ヒブノカリスの睡眠改善メカニズムとその応用                         |
| 一般演題 5 |                         | 3:10-3:20 | 伊藤泰生<br>(岐阜薬大)     | 変異 Cu/Zn superoxide dismutase 1 毒性に対するプロボリス含有成分の神経保護効果        |
| 一般演題 6 | 杉江和馬<br>(奈良医大)          | 3:20-3:30 | 山岡香央<br>(ファンケル社)   | イチョウ葉エキスの連用摂取が健常高齢者の連合記憶機能と脳活動におよぼす影響                         |
| 一般演題 7 |                         | 3:30-3:40 | 卞 宇婷<br>(岡山大学)     | ロスマリン酸の脳卒中モデルにおける抗炎症効果                                        |
| 一般演題 8 | 由井 慶<br>(ファンケル社)        | 3:40-3:50 | 平 佑貴<br>(岡山大学)     | 虚血性脳卒中マウスモデルにおける Tocotrienol 製剤 (Tocovid) 前投与の抗酸化ストレス効果       |
| 一般演題 9 |                         | 3:50-4:00 | 楊 馥華<br>(岐阜大学)     | 抗酸化サプリメント Twendee X は身体調整役として働く？                              |

## 特別講演1: 抗酸化サプリメント Twendee X の臨床効果

○犬房春彦

岐阜大学・科学研究基盤センター・共同研究講座・抗酸化研究部門

【目的】 Twendee X(以下 TWX)はアミノ酸、ビタミン、CoQ10 の配合剤で強力な抗酸化効果があり、ICDD(フランス)から副作用がないもので最も抗酸化効果の高い配合剤と認定されている。(日本国特許庁 特許第 5777821 号 細胞障害作用からの防御のための組成物) TWX の効果を臨床的に検討した。

【方法】 日本認知症予防学会で認知症予防の placebo control-double blind, randomized, prospective, interventional, multicenter 臨床研究を行った。アレルギー性疾患を主にモニターアンケートを(株)アイズに依頼した。

【結果】 MCI 患者の臨床試験で MMSE、長谷川式スコアで TWX 投与群はプラセボ群と比較して有意に認知症状を予防した。モニターアンケートで TWX の有効性はアトピー性皮膚炎 70%、花粉症 85%、慢性副鼻腔炎 70%、喘息 95%であった。

【結論】 多数の疾患が酸化ストレスに関連しており、TWX の臨床応用は多種類の脳疾患に有用であると考えられる。てんかん、慢性疲労症候群、うつ病などで今後臨床試験を開始する予定である。

## 特別講演2: ホタテプラズマローゲンの認知症に対する効果

○藤野武彦

九州大学名誉教授、レオロジー機能食品研究所代表、医療法人社団ブックス理事長、  
一般社団法人プラズマローゲン研究会 臨床研究部代表

プラズマローゲン (Pls) は哺乳類の細胞膜に多く存在するリン脂質の一種で、抗酸化作用、イオン輸送など生命維持に重要な機能を担っている。近年、AD (アルツハイマー病) 患者の死体脳及び血中の Pls 減少が報告され、認知機能との関係が注目されるようになった。

我々は独自に開発した方法により抽出した Pls を用いて、AD モデル動物で効果を確認後、ヒト軽度 AD、軽度認知障害 (MCI) を対象に 24 週間の無作為化比較二重盲検試験を行った。その結果、軽度 AD の実薬群において 77 歳以下男女と女性の症例で記憶検査である WMS-R が有意に改善し、両群間に統計的に有意な差が認められた。また、MCI では MMSE の場所の見当識に関して実薬群が有効に改善し、プラセボ群との間に統計的に有意な群間差が認められた。さらに、中等度・重度 AD を対象に 12 週間のオープン試験を行った結果、中等度 AD の 52% に MMSE の有意な改善が見られた。

これらの臨床研究の結果から、ホタテ由来 Pls の経口投与により、MCI、軽度及び中等度 AD の認知機能が改善する事が強く示唆される。

## 一般演題1: 血中酸化ストレスマーカーとしてのシステイン化トランスサイレチン -「ProtoKey®酸化ストレス検査」の測定原理と応用例-

○李 良子、田中憲次

株式会社プロトセラ

酸化ストレスの高い状態が続くと、生体成分が酸化され、老化の促進とともに、アルツハイマー病・脳梗塞・パーキンソン病、関節リウマチ、心筋梗塞・心不全・動脈硬化症、がん、糖尿病などさまざまな病気の原因となる。とりわけ脳組織は、酸化ストレスの影響を受けやすく、活性酸素種(ROS)の産生の増加、抗酸化システム機能の低下、および修復メカニズムの効率の低下により、アルツハイマー型認知症の発症と増悪につながるとされてきた。死後脳研究により、アルツハイマー型認知症患者の脳において酸化損傷マーカー(脂質過酸化、タンパク質の酸化的損傷、および糖酸化)の高いことが示されている。

我々は、酸化ストレスレベルの上昇により増加するシステイン化トランスサイレチン (CysTTR) に着目し、トリプシン消化後の血清検体から選択反応モニタリング (selected reaction monitoring; SRM) 法により検出された CysTTR ペプチドと非 CysTTR ペプチドの割合から血中の酸化レベルを測定する方法を発見し、糖尿病患者での挙動を観察してきた。

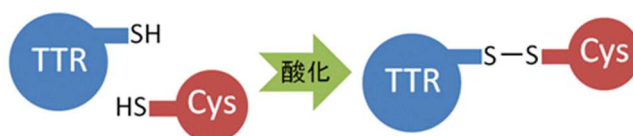


図 TTR のシステイン化の模式図

本測定法は、侵襲性の極めて低い血液一滴で血中酸化ストレスレベルの測定が可能な「ProtoKey®酸化ストレス検査」として、脳サプリメントをはじめとする食生活、スポーツ、楽器演奏、知的作業、他人とのコミュニケーションなど認知症予防効果の検証に期待がかかる。

1. Ichiro Wakabayashi et al. Cysteinylated transthyretin as a discriminator of cardiovascular risk in patients with diabetes, Clin Chim Acta. 2017 Jul; 470: 46-50.
2. Yuji Naito et al. Identification of cysteinylated transthyretin, a predictive biomarker of treatment response to partially hydrolyzed guar gum in type 2 diabetes rats, by surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, J Clin Biochem Nutr. 2016 Jan; 58(1): 23-33.

## 一般演題2: トウゲシバ抽出物及びその含有成分による脳神経細胞保護作用

○大庭卓也<sup>1</sup>、中村信介<sup>1</sup>、嶋澤雅光<sup>1</sup>、林 祥裕<sup>2</sup>、河野宏行<sup>2</sup>、田平 武<sup>3,4</sup>、原 英彰<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岐阜薬科大学 薬効解析学、<sup>2</sup>アピ株式会社、<sup>3</sup>順天堂大学大学院 認知症診断・予防・治療学、

<sup>4</sup>岐阜河村病院

【目的】アルツハイマー病 (AD) は進行性の認知機能低下を特徴とし、Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) が発症に関わる重要な因子として知られている。A $\beta$  の蓄積は、認知機能低下に先行すること、酸化ストレスの発生に関与することが示唆されており、AD に対する予防的介入も重要と考えられる。本研究では、トウゲシバ (*Huperzia serrata*) 抽出物及びその含有成分の脳神経細胞保護作用及び認知機能改善作用について検討した。

【方法】トウゲシバ中の主要成分を、HPLC により同定した。マウス由来海馬細胞 (HT22 細胞) を用いて、細胞死抑制作用、活性酸素種 (ROS) 産生抑制作用及びアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用について検討を行った。認知機能に対する作用は、トウゲシバ抽出物を 1 日 1 回経口投与し、Y 字型迷路試験及び受動回避試験を用いて、スコポラミン誘発認知機能障害に対する作用を検討した。その後、脳を摘出し脂質過酸化を測定した。

【結果】主要成分として huperzine A、caffeic acid 及び ferric acid を同定した。トウゲシバ抽出物及び含有成分は、脳神経細胞保護作用、ROS 産生抑制作用及び AChE 阻害作用を示した。トウゲシバ抽出物は認知機能障害改善作用及び脂質過酸化抑制作用を示した。

【考察】トウゲシバ抽出物及びその含有成分は、AChE 阻害作用及び酸化ストレス抑制作用により、認知機能障害に対して有用であることが示された。

### 一般演題3: 抗酸化サプリメントの電子スピン共鳴スペクトロメリーを用いた 酸化ストレス軽減効果

○馮 田、角田慶一郎、商 敬偉、山下 徹、阿部康二  
岡山大学 脳神経内科学

今回、我々は8種類の抗酸化サプリメントについて、ESR法を用いて3つのフリーラジカル（スーパーオキシドアニオン、ヒドロキシルラジカル、およびメチルラジカル）を評価した。その結果、Twendee XやTwendee Mtcontrol、SUPALIVは用量依存的に20 mg/l、200 mg/l、2,000 mg/l および20,000 mg/lでヒドロキシルラジカルおよびメチルラジカルに対してフリーラジカル消去能を示した。スーパーオキシドアニオンに対してはより強い抑制効果を示した。 $\alpha$ -トコフェノールは、低濃度（40 mg/l、100 mg/l）でメチルラジカルとヒドロキシルラジカルをわずかに抑制し、高濃度（1,000 mg/l、10,000 mg/l）で3つのフリーラジカル共にESRシグナルを大幅に抑制した。これに対して新規 Tocotrienol 製剤（Tocovid）は、 $\alpha$ -トコフェロールよりも3つのフリーラジカル共に消去能が強く、特にスーパーオキシドアニオンに対してより高い抑制効果を示した。バレニンの主成分としたクジラ筋肉抽出物は、アンセリンやカルノシンと比較して、高濃度（1,000 mg/l、10,000 mg/l、20,000 mg/l）でより強いフリーラジカル消去能を示した。

## 一般演題4：沖縄伝統野菜クワンソウの有効成分ヒプノカリスの睡眠改善 メカニズムとその応用

○江口直美

ソムノクエスト株式会社

日本は 24 時間社会になり国民の 3～4 人に 1 人が睡眠に問題を抱え、さらに未成年者の短眠化が社会問題になっている。そこで、不眠症の未病・予防対策の一つとして未成年者から高齢者まで長期飲食可能な天然素材由来の睡眠改善物質の探索をおこない、2006 年に沖縄産クワンソウ (*Hemerocallis fulva* L. var. *sempervirens* M. Hotta、アキノワスレグサ、常葉萱草) を選定した。その後、葉からアルカロイドを除去した有効成分「ヒプノカリス (Hypnocallis)」を開発し、安全性確認と機能性評価実験をおこなった。

ヒプノカリスは、マウスの深部体温を低下させ、ノンレム睡眠量とレム睡眠量を増加させた。このノンレム睡眠は睡眠脳波パワースペクトラム上、通常のノンレム睡眠とほぼ同じプロファイルを示し、また無麻酔下遺伝子欠損マウスを用いた睡眠脳波実験により睡眠中枢を介さないことを実証した。さらに、マウス強制水泳負荷によるストレスやうつ様状態の改善効果も認められた。一方、ヒト成人男女ボランティアにおいてヒプノカリスは四肢の末梢血流改善により熱放散させ、ノンレム睡眠量とレム睡眠量を増加させた。4 週間連続摂取により睡眠障害度の低下とストレス軽減なども認められた。以上の結果より、ヒプノカリスは、習慣性や依存性がなく、血流改善による睡眠の質改善効果を示すことが明らかになった。

ヒプノカリスは、熱に安定で苦味がほとんどないためサプリメントや健康食品に加工しやすく、健康食品関連企業からの採用実績も増えている。その応用についても紹介する。

## 一般演題5: 変異 Cu/Zn superoxide dismutase 1 毒性に対するプロポリス含有成分の神経保護効果

○伊藤泰生、上田智之、栗田尚佳、位田雅俊、保住 功  
岐阜薬科大学 薬物治療学

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は上位及び下位運動ニューロンの選択的な変性を特徴とする進行型の神経変性疾患である。1993年に家族性ALSの原因遺伝子としてCu/Zn superoxide dismutase 1（SOD1）が初めて同定された。これまでの研究により、変異SOD1は凝集体を形成し、様々な機能障害を惹起することで運動神経が脆弱になり、神経細胞死が起こると考えられている。プロポリスは、ミツバチが集めたハーブや樹木の新芽と、自らの酵素成分を含む唾液を混ぜ合わせて作った固形の物質である。ブラジル産グリーンプロポリスのエタノール抽出物には、フラボノイドや桂皮酸誘導体が多く含まれる。これらの含有成分の多くは抗酸化作用を有することが知られており、分解経路の1つであるオートファジーの活性化を誘導するものも報告されている。本研究では、変異SOD1導入細胞に対するプロポリス及び含有成分の神経保護効果について検討を行った。結果としては、プロポリス及び含有成分によって、細胞生存率の回復、細胞内凝集体の蓄積の抑制が確認できた。また、これらの神経保護効果はオートファジーの活性化によることが示唆された。

## 一般演題6: イチョウ葉エキスの連用摂取が健常高齢者の連合記憶機能と脳活動 におよぼす影響-無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験-

○山岡香央<sup>1</sup>、石井有理<sup>1</sup>、松岡小百合<sup>1</sup>、小長井ちづる<sup>2</sup>、由井 慶<sup>1</sup>、星野英一<sup>3</sup>

<sup>1</sup>株式会社ファンケル、<sup>2</sup>十文字学園女子大学、<sup>3</sup>慶應義塾大学

本研究では、イチョウ葉エキ스가加齢に伴い著しく低下する「連合記憶」機能と脳活動におよぼす影響を検討するため、高齢者を対象に無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した。摂取期間を6ヶ月とし、参加者（40名；平均65.1±4.0歳）は0、3、6ヶ月の3時点で連合記憶課題および、その他認知機能検査と社会的満足度調査を実施した。連合記憶課題では、参加者は顔写真と名前の対を覚え、その後顔写真を見て対になる名前を思い出し口頭にて回答した。課題遂行時の脳活動の指標として、光トポグラフィ装置を用いて酸化ヘモグロビン(oxy-Hb)濃度変化量を記録した。結果、イチョウ葉群の方がプラセボ群よりも名前を思い出しているときの左右下前頭回と左上側頭回のoxy-Hb濃度変化量が小さかった。上記脳領域は課題負荷が高くなるほど活動が大きくなることが知られていることから、これら領域の活動が小さかったイチョウ葉群では名前を思い出すときの処理への負荷が小さく、容易に正答を導き出せていた可能性が示唆された。また、イチョウ葉群の方がプラセボ群よりも6ヶ月時の社会的満足度が高かった。以上の結果より、イチョウ葉エキ스는覚えた情報を思い出す処理を促進し、社会生活における満足度の向上をもたらすことが示唆された。

## 一般演題7: ロスマリン酸の脳卒中モデルにおける抗炎症効果

### Anti-inflammatory effects of a phenolic complex-neumentix (rosmarinic acid) in mouse stroke model

○卞 宇婷、山下 徹、平 佑貴、阿部康二

岡山大学 脳神経内科学

**Background :** Inflammation plays vital role in the pathogenesis progression of ischemic stroke, acting as a 'double-edged sword' in the different phases. Neumentix™ Phenolic Complex K110-42, a proprietary, water-extracted natural ingredient made from spearmint, which includes rosmarinic acid, salvianolic acids, caffeic acid, gallic acid, quinic acid, lithospermic acid and so on. The polyphenolic constituents of Neumentix are already proved responsible for the cognitive performance improvements in the human clinical trials. However, the effects of Neumentix on anti-inflammation in ischemic animal model remained unclear. In the present study, we assessed the anti-inflammatory effects of Neumentix pretreatment in transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) model mice.

**Methods:** After the pretreatment of a vehicle or Neumentix (20 mg/kg/d, i.p.) for 14 days, mice were subjected to transient middle cerebral artery occlusion for 60 minutes and further treated with vehicle or Neumentix for 5 days after reperfusion. We examined mice's neurological functions on corner test, rotarod test and bederson's score at 1, 3 and 5 days after reperfusion, then examined infarct volume, histologically assessed the expression of anti-inflammatory markers tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and ionized calcium binding adapter molecule-1 (Iba-1) 5 days after reperfusion.

**Results:** Neumentix treatment improved neurological function on the mice's corner test, 3 days and 5 days after reperfusion, reduced infarct volumes and decreased expressions of inflammatory markers such as tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and ionized calcium binding adapter molecule-1 (Iba-1) after tMCAO.

**Conclusions:** In the present study, the anti-inflammatory effects of Neumentix were shown on tMCAO mice, providing a potential of Neumentix, a naturally sourced, botanical compounds complex, could serve as part of a healthy diet with presenting the neuroprotective effect after cerebral infarction.

#### Key Words:

Ischemic stroke—middle cerebral artery occlusion—mouse—anti-inflammatory—Neumentix—rosmarinic acid—phenolic complex

## 一般演題8: 虚血性脳卒中マウスモデルにおける Tocotrienol 製剤(Tocovid) 前投与の抗酸化ストレス効果

○平 佑貴、卞 宇婷、山下 徹、馮 田、武本麻美、菱川望、太田康之、阿部康二  
岡山大学 脳神経内科学

本研究では、一過性中大脳動脈閉塞（tMCAO）マウスモデルに対する新しい混合ビタミン E 製剤（Tocovid）前投与の治療効果を評価した。Tocovid（200mg/kg/日）で1ヶ月間内服前投与した後、60分間 tMCAO を行い、これらのマウスで再灌流後1、3および7日目に抗酸化ストレス効果を検討した。その結果、Tocovid 前投与は運動機能を大幅に改善し、梗塞容積を減らし、4-HNE、nitrotyrosine および 8-OHdG 陽性細胞数を減らし、終末糖化産物（AGE）バイオマーカーRAGE、CMA および CML 発現を抑制した。また GSSG/GSH 比の減少と共に Nrf2 および MRP1 レベルを増加させた。さらに Tocovid 前投与は、tMCAO 後のカスパーゼ-3 および LC3-II 発現を大幅に減少させた。本研究は Tocovid 前投与が虚血性脳卒中マウス脳において酸化ストレスを軽減し、また抗アポトーシス/抗オートファジー作用によって神経保護効果を示すことを実証した。

## 一般演題9: 抗酸化サプリメント Twendee X は身体調整役として働く？

○楊 馥華<sup>1</sup>、犬房春彦<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岐阜大学ライフサイエンスリサーチセンター 嫌気性菌研究分野

<sup>2</sup>岐阜大学ライフサイエンスリサーチセンター 共同研究講座 抗酸化研究部門

抗酸化サプリメントである Twendee X (TWX) は強力な抗酸化作用とミトコンドリア保護作用があり、酸化ストレス病である認知症やアレルギー性疾患に効果が認められている。認知症患者は 2025 年には 700 万人に増えると予想されている。その発症リスクとされる糖尿病及びその予備軍は実に 2000 万人以上で、この人数も認知症予備軍にあたると言っても過言ではない。認知症予防を目指すにはリスク疾患の予防が重要である。血糖高値で酸化ストレスが上昇することから糖尿病は酸化ストレス病である。TWX の血糖値と腸内細菌叢への影響を検討した。TWX をラットや高血糖マウスに数週～2 ヶ月継続投与すると、インスリンの分泌量を増やすことなく血糖値が低下した。またラットに酸化ストレスを上昇させる防カビ剤 OPP を投与したモデルでは、TWX は酸化ストレスを有意に低下させ、腸内細菌叢の多様性の増加が見られた。モニターアンケートで健常人 58 名に TWX を 4 週間服用させ、前後で腸内細菌叢遺伝子を測定した。TWX 内服で腸内細菌叢の多様性が増加し、肥満指数が下がる傾向が見られた ([https://www.eyez.jp/case\\_reports](https://www.eyez.jp/case_reports))。

以上から TWX は酸化ストレスを抑制し、腸内細菌叢を整える事で身体を生活環境の多様性に対応できる状態に保ち、様々な疾患・症状を改善すると考えられた。