

テーマ

脳健康

演題

脳の健康寿命100年時代 脳健康はVRによる超早期発見から

アルツハイマー病は認知症の6〜7割を占める最大の原因であり、世界で数千万人の人々が苦しんでいます。国内では、病状の悪化を抑制する抗アミロイド薬の実用化が始まりましたが、対象が軽度の早期アルツハイマー病に限定されているのが難点です。早期かつ正確に診断する方法が求められている今、注目されているのがVRゴーグルを用いた測定です。今回は、身体に負担を与えず、低コストで脳内の微細な変化をとらえる、この画期的な方法が、アルツハイマー病の予防・治療に役立つ可能性について語っていただきました。



VR測定でのアルツハイマー病 超早期発見の医学的意義とエビデンスについて

学習院大学 理学部生命科学科教授兼
MIG株式会社取締役チーフ・サイエンス・オフィサー

高島 明彦 先生

アルツハイマー病の3つの特徴

皆さん、認知症というのは、よくご存じかと思います。認知症とは、加齢や生活スタイルなど

様々な原因によって認知機能が低下し、それまでできていた日常生活や社会生活が困難になる状態のことです。

原因となる疾患の種類によっ

て、典型的な4つの型に分類されます。最も原因として多く、全体の7割弱を占めるのが、アルツハイマー型認知症（アルツハイマー病）です（図1）。



アルツハイマー病の臨床症状は、同じことを何度も言ったり、物を置いた場所を思い出せなかったり、記憶障害から始まります。そこから、妄想や失語、徘徊といった認知機能障害になるのです。ただ、記憶障害から認知機能障害に至る病気はいくつかあります。通常の認知症の診療では、CTやMRIなどの画像検査を行い、認知症全般にみられるのが脳の萎縮です。脳の萎縮は、多くの神経細胞が障害され、脱落することによって起こります。

化タウが固まって、神経細胞の中に溜まっている状態です。さらに、老人斑と神経原線維変化が、神経回路網の機能低下や神経細胞の脱落を引き起こし、脳の萎縮が進むのです（図2）。

病気の進行を遅らせる方法とは

アルツハイマー病の発症には、①老人斑の出現 ②神経原線維変化 ③神経細胞の脱落、という3つの特徴があります。まず、複数のアミノ酸からなるアミロイドβが凝集すると、神経細胞やシナプスに対して毒性を発揮します。アミロイドβが蓄積されてつくられるのが老人斑です。次に、過剰にリン酸化されたタウ蛋白が脳内に凝集・蓄積すると、神経原線維変化が形成されます。糸くず状のリン酸

アルツハイマー病の臨床症状にしても、老人斑や神経原線維変化、脳の萎縮にしても、ある日突然起こるわけではありません。認知症を発症してから、時間とともに認知機能がどんどん悪くなることは、多くの研究で報告されています。では、発症前の段階というのは、一体どうなっているのでしょうか。大阪大学大学院医学系研究科の老年・総合内科学のホームページでは、正常な状態から変曲点があり、そこから少しずつ悪くなるといわれています（図3）。これをFAS T（認知症機能評価別病期分類）で見ると、ステージ1が「正常」で、ステージ2の「年相応」が変曲点になります（図4）。

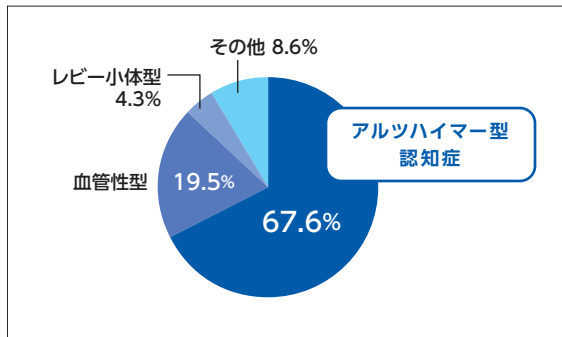


図1 典型的な4つの認知症
朝田隆、H24総合報告書PART1より作成



図2 アルツハイマー病の神経病理学変化

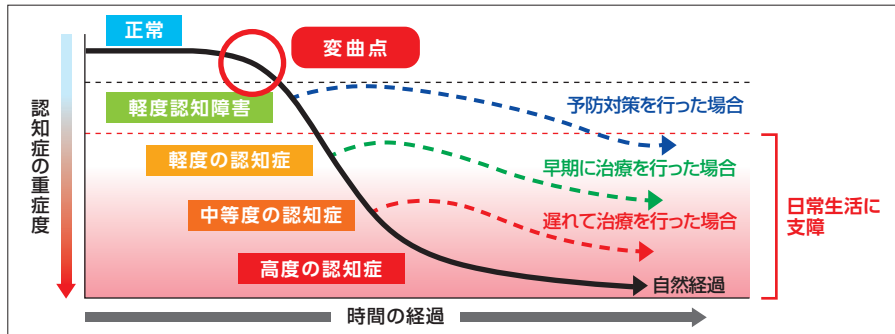


図3 認知症の診断と治療
大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学ホームページより

ステージ3で「境界状態」になり、ステージ4でアルツハイマー型認知症と診断され、その後ステージが上がるほど重症度が高まります。再び図3に戻ってみると、いずれの時点でも、予防行動をすれば進行を遅らせることができるというわかります。そのため、何をすればよいのでしょうか。その答えは、運動と生活習慣の改善です。

12のリスク要因の改善が効果的

認知症の専門家からなるランセット委員会は2020年、認知症に関連する「教育」「難聴」「外傷性脳損傷」「高血圧」「過度の飲酒」「肥満」「喫煙」「うつ病」「社会的孤立」「運動不足」「大気汚染」「糖尿病」という12のリスク要因を改善することで、アルツハイマー病の発症を遅らせ、発症を約40%予防できることを報告しました(図5)。

これによると、若年期には勉強しなければなりません。中年期、晩年期にかけても、

1. 正常	
2. 年相応	物の置き忘れなど
3. 境界状態	熟練を要する仕事の場面では、機能低下が同僚によって認められる。新しい場所に旅行することは困難。
4. 軽度のアルツハイマー型認知症	夕食に客を招く段取りをつけたり、家計を管理したり、買い物をしたりする程度の仕事でも支障をきたす。
5. 中等度のアルツハイマー型認知症	介助なしでは適切な洋服を選んで着ることができない。入浴させるときにもなんとか、なだめすかして説得することが必要なこともある。
6. やや高度のアルツハイマー型認知症	不適切な着衣。入浴に介助を要する。入浴を嫌がる。トイレの水を流せなくなる。失禁。
7. 高度のアルツハイマー型認知症	最大約6語に限定された言語機能の低下。理解しうる語彙はただ1つの単語となる。歩行能力の喪失。着座能力の喪失。笑う能力の喪失。昏迷および昏睡。

図4 FAST (Functional Assessment Staging)

運動と生活習慣の改善だけでアルツハイマー病になるリスクを減らすことができる

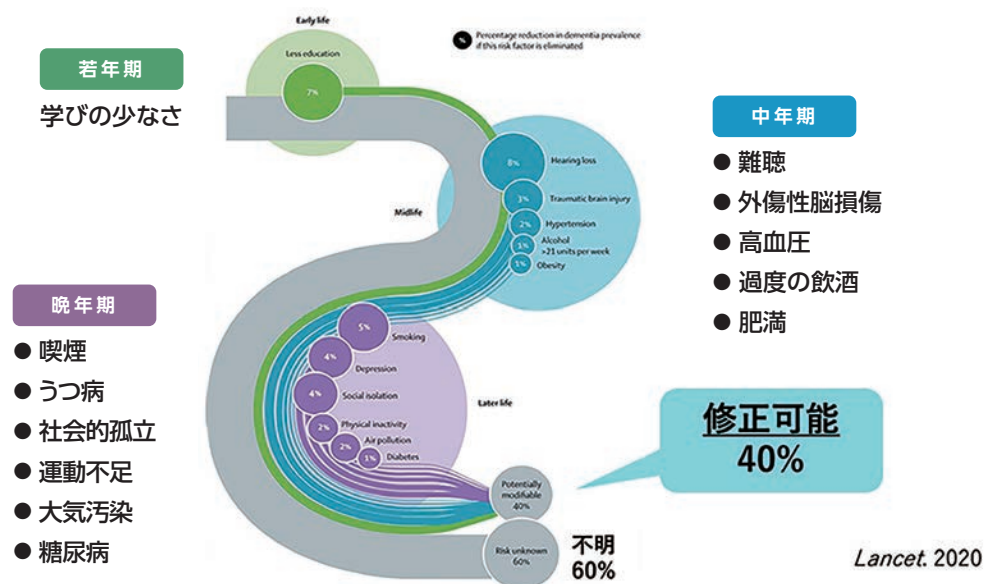


図5 ランセット委員会の「認知症予防の12のポイント」

ずっと学び続けていくことが重要です。中年期になると、心臓に負担がかかることは控えるように提案されています。晩年期には、いろいろな人とコミュニケーションをしたり、運動したりしましょうということ。例えば運動と生活習慣の改善だけで、40%リスクが低減されるのです。ただ残念ながら、認知症になる人が0になるわけではありません。

新薬レカネマブの実用化に期待

現在、日本ではアルツハイマー病の新しい治療薬であるレカネマブが販売されています。これにはアミロイドβを除去し、27%の進行抑制効果があると言われています。これは、3年間経つと、進行が1年分遅くなるという意味です。つまり、治療を行わない自然経過の人が2年経った状態と、薬を服用した人の3年経った状態が同じということになります。なかなか薬の効果は実感できないかもしれま

せんが、進行は遅くなっていくということです。また、国内では承認ですが、米・イライリリーの社のドナネマブも、レカネマブと同様にアミロイドβを除く薬です。臨床試験ではリン酸化タウ

の蓄積が低い人ほど進行が遅くなりました(図6)。リン酸化タウの蓄積が高い人に比べて7倍ぐらい進行を抑制し、リン酸化タウの蓄積が低ければ低いほど治療効果が高くなります。

脳の老化とアルツハイマー病

脳老化
加齢⇒嗅内野に神経原線維変化⇒年相応～境界状態 FAST2～3

アルツハイマー病
脳老化⇒βアミロイド⇒神経原線維の拡大⇒認知症

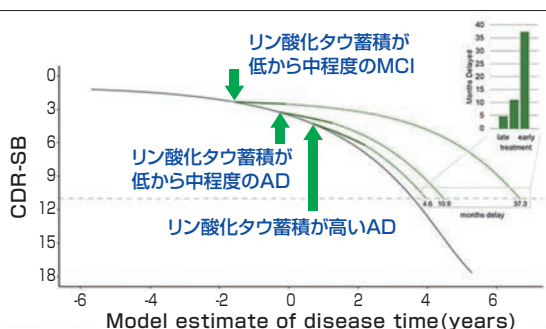


図6 リン酸化タウ蓄積と抗アミロイド療法の効果 aLzforumより

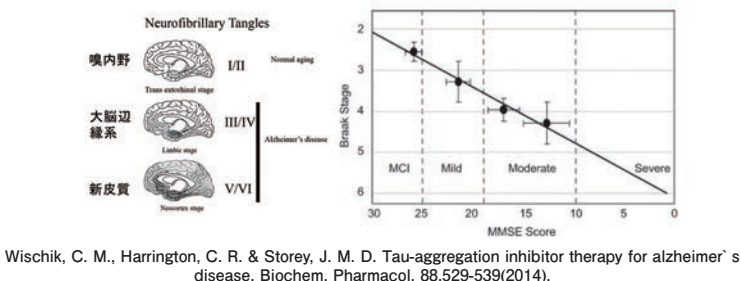


図7 神経原線維変化と認知機能 aLzforumより

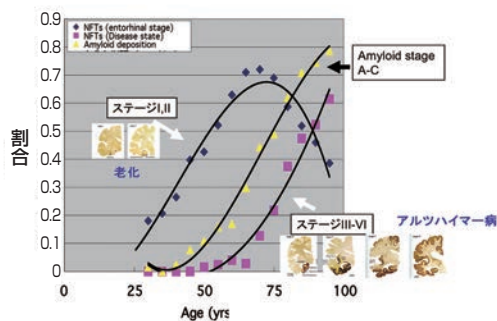


図8 加齢に伴う神経原線維変化と老人斑形成の関係 aLzforumより

神経破壊が最初に起きる嗅内野

リン酸化タウは、側頭葉の横にある嗅内野(きゅうないや)と呼ばれる部分に蓄積します。嗅内野から、海馬や大脳辺縁系、新皮質など周辺部位に、リン酸化タウが溜まっていく、つまり神経原線維変化が広がっていくのです(図7)。神経原線維変化の進行を表したブランクステージは6段階に分かれています。ブランクステージが早ければ早いほど、治療の効果が高くなります。

ドイツの研究所では、20代から神経原線維変化が出てくるという報告があります。50代に約半数がブランクステージ2のステージ1およびステージ2でした。嗅内野に神経原線維変化が起きている状態は変曲点です。そして、70代からアルツハイマー型の神経原線維変化が増え始めます。

嗅内野から、アルツハイマー型の神経原線維変化になるまでの間に、アミロイドβの蓄積が始まり、40〜50代でアミロイドβ

が溜まる人が出てきます。つまり嗅内野に神経原線維変化ができるというのは老化現象です。アルツハイマー病になる一つの要因が、加齢といえます(図8)。

変曲点でアミロイドβを取り除けば、脳の老化のスピードが遅くなり、病気の進行も抑制することになるのです。ここで、脳の老化が起きていない状態で、アミロイドβが溜まるとどうなるのかという疑問が出てきます。家族性のアルツハイマー病というのがあるのですが、これは遺伝子に変異があつてアミロイドβが溜まります。プレセニリン(p5)という遺伝子なのですが、50代でアルツハイマー病になります。ところが、遺伝子を持つっていても80代まで認知症にならなかった人がいるのです。調べたところ、リーリン(reelin)というもう一つの遺伝子変異が見つかりました。リーリンというのはタウをリン酸化する酵素を抑制するタンパクです。p5という遺伝子を持ち、認知症にならなかった人と認知症になった人を

比較すると、どちらもアミロイドβが溜まっていますが、嗅内野にリン酸化タウが少ない方が

認知症から逃れたのです。嗅内野に神経原線維変化ができなければ、アルツハイマー病を発症しない可能性が非常に高くなります(図9)。

高額で侵襲的なバイオマーカー

アルツハイマー病を正確に診断するため、バイオマーカー(BM)の確立が急務になっています。BMとは、疾患の診断基準になったり、治療の効果を判定したりするための検査項目や生体内の物質のこと。アルツハイマー病のBMには、画像BMとして陽電子放射断層撮影法(PET)検査やMRI検査と、体液BMの脳脊髄液検査(髄液BM)が使われます。アミロイドPETやタウPETでは、それぞれアミロイドβ(A)やリン酸化タウ(T)の蓄積状況を鮮明に画像化できますが、アミロイドPETが1回30万円程度、タウ

PETが1回130万円と高額です。

髄液BMの一例を見てみましょう(図10)。優性遺伝アルツハイマー・ネットワーク(Dominantly Inherited Alzheimer Network: DIAN)という国際的な研究活動団体では、家族性アルツハイマー病の方を集めて測定しています。黒いバーは遺伝子を持った人、白いバーは同じ家系ですが遺伝子を持っていない人です。通常は50代でアルツハイマー病になりますが、その20年前にすでにTが増えているのがわかります。15年前には神経変性(N)のマーカーが有意に増えてきています。そして、Aの蓄積がわかるのが発症の10年前です。髄液BMはA、T、Nを高感度で検出できますが、増えている地点がわかって、どのくらい広がっているのかは全くわかりません。また、身体への負担がやや大きく、専門医が行うので汎用性が低いのも課題です。そこで注目されているのが血液BMです(図11)。血中でA、

嗅内野への神経原線維が抑制されている

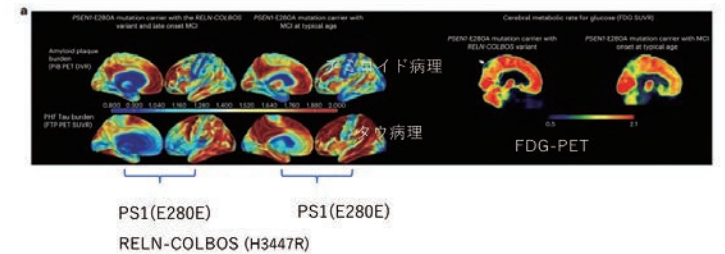


図9 家族性アルツハイマー病遺伝子変異 (reelin) を持つ患者が認知症から逃れた例
Fig.1: PET imaging of the RELN-COLBOS (H3447R) carrier.

脳脊髄液中のリン酸化タウは発症20年前には有意な増大を示し、連続的に増加する

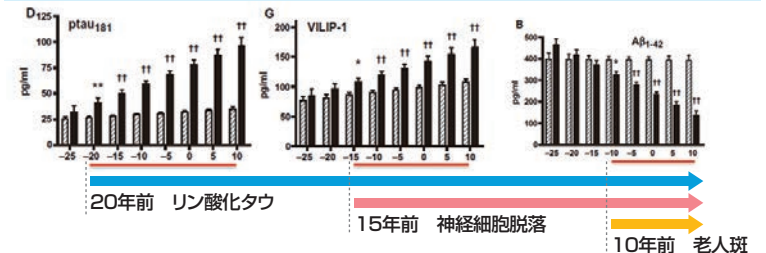
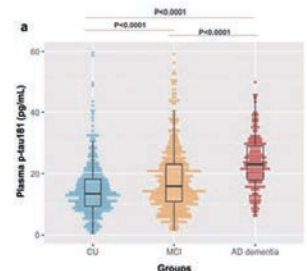


図10 家族性アルツハイマー病家系研究
DIAN study (Sci Transl Med 6, 226ra30 (2014))

血液バイオマーカー(リン酸化タウ181)は臨床症状の悪化とともに増大する



認知機能低下を初期の病理変化が起こる時期から検出する測定方法の開発

「アルツハイマー病(AD)」は病理学的プロセス(アミロイド蓄積、リン酸化タウ蓄積、神経脱落)とそれに伴う認知機能低下を指している。病理学的プロセスはバイオマーカーによって定義される。

- ✓ 認知機能低下はバイオマーカーの変化(病理学的変化)と同様に、連続的に起こる。
- ✓ バイオマーカーの変化(病理学的変化)を反映し、初期から認知症発症まで継続的な認知能力を測定する機器を使用することが望ましい。

図11 病理変化とバイオマーカー

NIA-AA Research Framework Alzheimer's & Dementia 14(2018)535-562 より

空間ナビゲーションに必要な機能

空間認知: 視覚、聴覚、前庭覚、触覚などを統合して外界空間を脳内で認識する能力

空間記憶: 空間情報を記憶し、必要な時に再生する能力

空間推論: 空間的な情報をもとに推論したり、問題を解決する能力

B Mは、M C Iになると増えてきて、M C Iからアルツハイマー病になるとさらに増えてきます。しかし、M C Iからアルツハイマー病までの間が、わかりません。なぜかというところ、M C Iだと認知機能検査でわかりますが、その前段階は認知機能検査がないからです。正確にいうと、正常と診断されるのです。しかし、Tのマーカーは増え続けているため、実際は最初からずっと増え続けているのです。

空間ナビゲーションについて

アメリカ国立老化研究所(National Institute on Aging: NIA)は、認知機能低下を初期の病理変化が起こる時期から検出する測定方法が必要との見解を示しています。B Mは最初から少しずつ増えていきましたが、同様に認知機能も連続的に変化しているはずで、それを示すマーカーが必要だと考え、そこで私たちは「空間ナビゲーション(経路統合能)」に注目しました。

これは、嗅内野にある格子細胞(グリッド細胞)と、海馬にある場所細胞により、空間の中で自分の位置を認識する機能です。皆さんも、自宅からここまで来る間に、脳の中で認知し、記憶して「どこに何があったかな」「右に行くとか何があるかな」と推論しているのです。このナビゲーションをしているときに、脳のどの部分が働いているかというと、嗅内野と海馬です(図12)。嗅内野では、「こっちに行った方がいいかな?」といった心の声である自己中心ナビゲーションを担います。海馬は他者中心ナビゲーションで、ランドマークを見て自分の位置を確認します。この2つを合わせてナビゲーションをしているのです。

特に自己中心ナビゲーションでは、経路統合を行います(図13)。経路統合とは、自分の移動した距離や方向を記憶し、出発地点や目的地点に戻ることです。この能力を担っているのが、嗅内野にある「グリッド細胞」です。

「グリッド細胞」と「場所細胞」

2014年にノーベル医学・生理学賞を受賞したオキフ博士・モザー博士夫妻らは、ラットの嗅内野に電極を刺して、神経細胞が働くとき電気が細胞に流れるという実験で、ラットを箱の中で自由に走らせながら脳の活動を記録しました(図14)。細胞が働いた場所を線でつなぐと、六角形の模様が現れたのです。格子状(グリッド状)になっていることから、「グリッド細胞」と名付けられました。つまり、ラットは自分が動いている場所を無意識のうちに嗅内野で認識しているということです。

また、嗅内野の隣にある海馬に電極を刺して、ラットを動き回らせたところ、ある地点のみ細胞が活動しているのを確認しました。この細胞が「場所細胞」です。ラットだけでなく、私たちヒトも「グリッド細胞」と「場所細胞」の両方を使って、空間ナビゲーションを行っているのです。



経路統合に必要な情報は、身体内情報(自己中心ナビゲーション)と身体外情報(他者中心ナビゲーション)に分類。身体内情報は、嗅内野、前庭感覚や運動感覚などの身体の動きに関する感覚で、身体外情報は、視覚や聴覚などの外界の刺激に関する感覚。

図13 経路統合

VRゴーグルによる測定法を開発

私たちの研究チームでは、VRゴーグルを使って、経路統合能を測定する方法を開発しました。被験者はVRゴーグルを装着し、仮想空間で三角形の経路を歩き、その後スタート地点に戻ります(図15)。

元の地点に戻る際にずれるエラー距離により、経路統合能を測ります。エラー距離を横軸、グ

空間ナビゲーション機能はAD病理の好発部位と関連する

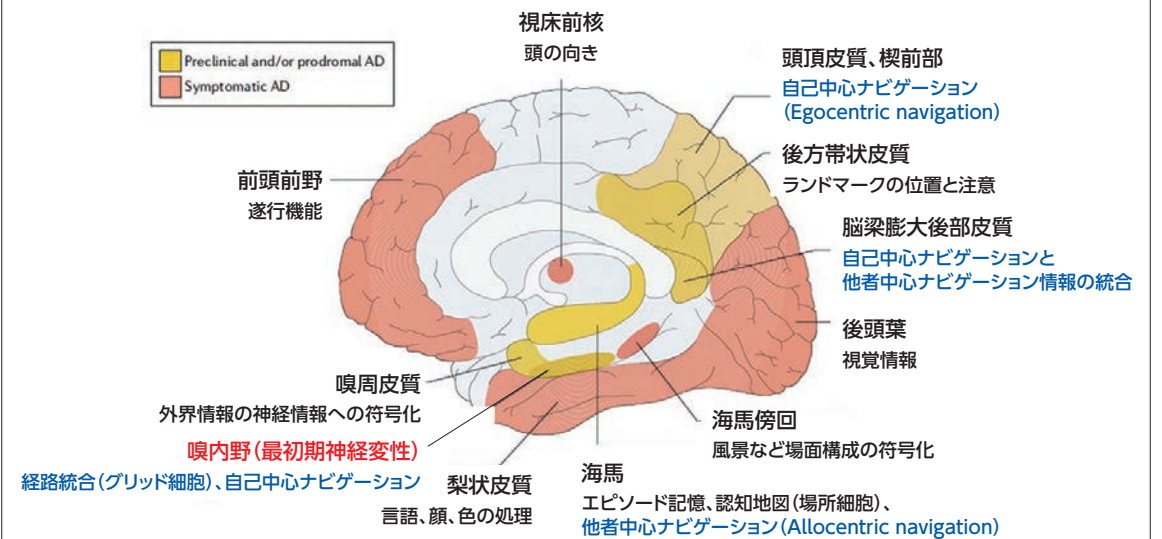
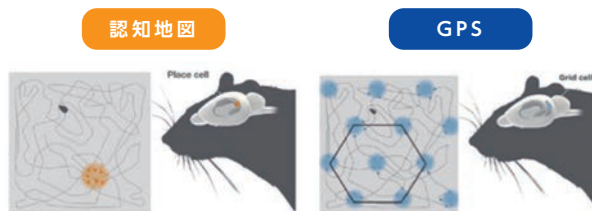


図12

図14 空間を認知するための場所細胞とグリッド細胞



グリッド細胞は青色で示した嗅内野に存在する。単一のグリッド細胞は動物が環境内の特定の場所にきた時に発火する。1つのグリッド細胞の発火は、六角形にパターン化され、空間内の移動方向と角度を示すGPSのような動きをする。

ある環境の中を動き回る動物が、特定の場所に差し掛かるとオレンジ色で示した「海馬領域」にある場所細胞が興奮する。オレンジの点で示すそれぞれの場所で別々の場所細胞が発火する。

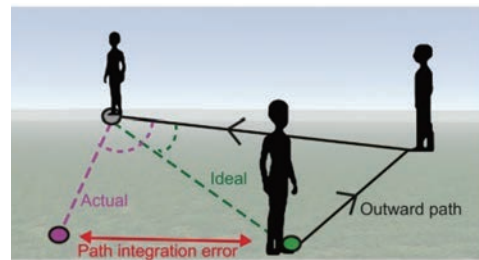
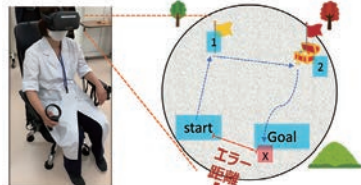


図15 経路統合能の測定



エラー距離(バーチャルメーター:vm)
= 経路統合能

リッド細胞の活動を縦軸にして表すと、相関していることがわかります(図16)。つまり、経路統合能と、グリッド細胞の活動は相関しているのです。

VR測定の結果を見てみると、先ほど50歳になると脳が老化した人が半分ぐらい出てくると言いましたが、同じような結果が得られました(図17)。20代・30代は、ばらつきが非常に小さかったのです。40代になると、少し広がってきますが、ばらつきは小さくなっています。ところが50代から生活様式によって、分散が広がってきます。50代以降は、個人個人の老化の違いが顕著になってくるということです。

この結果から、20代の90%ほどが入るエラー距離を「5バーチャルメートル」と定め、この値でラインを引いて、これよりも近い人は健康、遠い人は老化が始まっていると考えてみました。先ほどの図と合わせて見ると、5バーチャルメートルより遠い人の割合と、嗅内野に神経原線

維変化ができてきた人の割合とほぼ一致したのです。この結果には驚きました。動物モデルを使って実験した結果、確かに嗅内野に神経原線維変化ができてくると経路統合能が低下するというデータが得られ、論文が完成しました。

高精度でナビゲーション機能を測定

この変化は、実際に病理変化を示しているのでしょうか。これは先ほどのBMで見ることができ、BMは非常に少ない所から少しずつ増えています。つまり、認知機能が低下するにつれて増えています。藤田医科大学脳神経内科学の渡辺宏久先生と共同で、先生の患者さんたちに協力してもらったところ、縦軸が年齢、横軸がエラー距離となつていますが、私たちが測定したものと同じでした(図18)。50代になると広がるという、同じような結果だったので、BMと比較してみると、GFAPというのが神経炎症

は57%で検出することができ、これはアミロイドPETに匹敵します。

アルツハイマー病の予防・治療へ

ここまでの話をまとめると、VRゴーグルで測定すると、「健康老化から曲がり角の病的な老化」という所になるまで「老化」してからMCIになるまで「MCIから初期のアルツハイマー病になるまで」の全てがわかるということです。アルツハイマー病の発見が早ければ早いほど、予防や治療の効果が高まる可能性ががあります。VRゴーグル測定で、老化が始まっているとわかったら「予防」をすればよいのです。MCIになって1年後に進行するとわかれば「治療」をすればよいのです(図20)。VRゴーグル測定は8分程度の簡単なテストで、より安価で、身体に負担を掛けずに脳の状態を知ることができます。この方法が、皆さんのアルツハイマー病の予防・治療の役に立てると考えています。

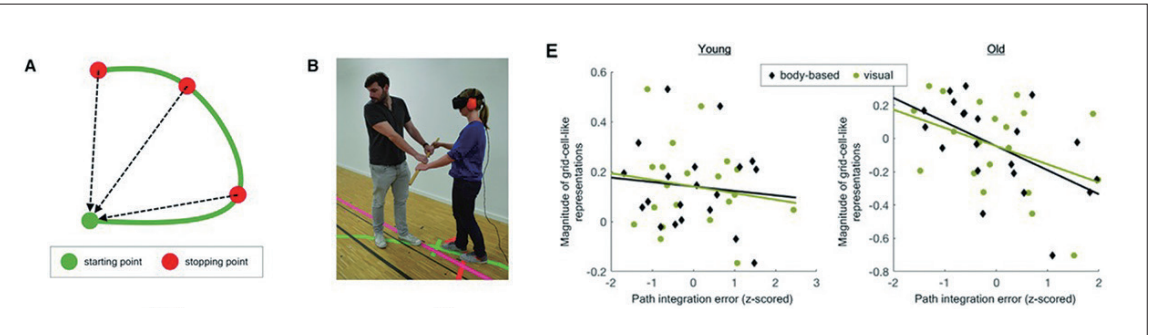


図16 経路統合は嗅内野グリッド細胞の活動を反映する
Current Biology (2018)を参照

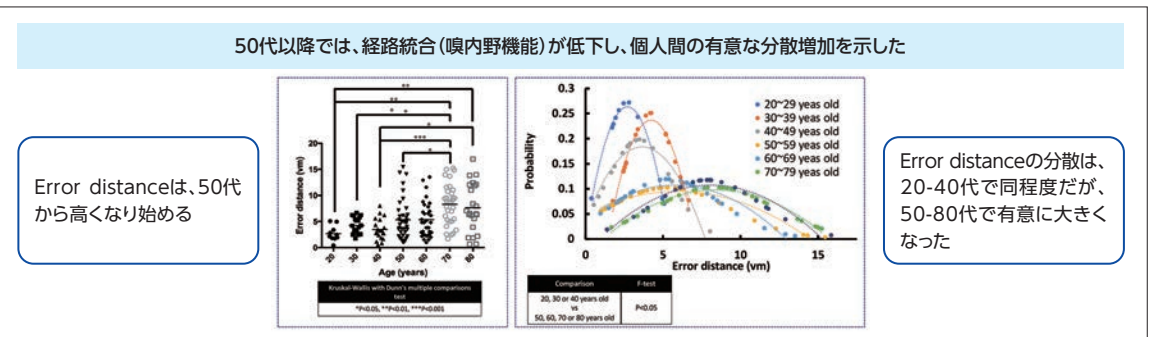


図17 エラー距離と年齢-1
Koike R. et al., Brain Commun. 2024 Feb 12;6(1):fcad359. doi: 10.1093/braincomms/fcad359. PMID: 38347945; PMCID: PMC10859636.

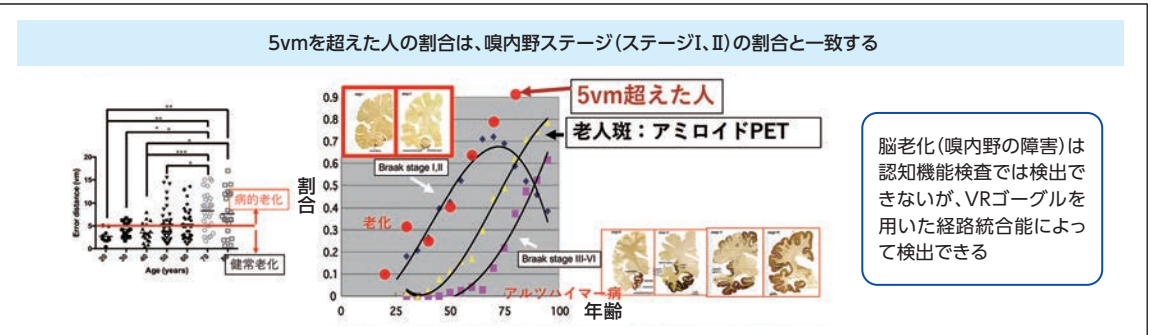


図18 エラー距離と年齢-2

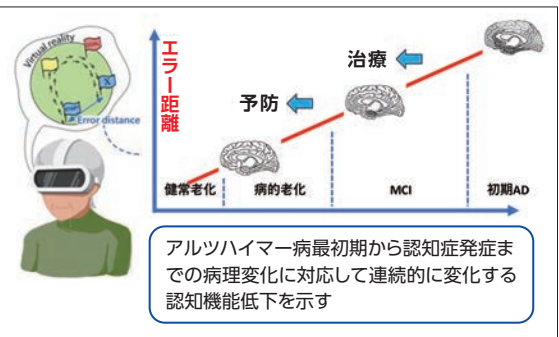


図20 VRゴーグルによる脳機能測定

VRゴーグルナビゲーションテストはMCIの進行群と不変群をアミロイドPETと同等の感度で識別できる

		感度 (%)	特異度 (%)
CSF	Aβ42	79	72
	p-tau	84	93
	Aβ42/p-tau	85	79
脳画像	SPECT	84	74
	FDG-PET	76	82
	アミロイドPET	96	58
進行／悪化と不変／改善の識別			
MRI&SPECT	ADスコア	75	71
VRゴーグル	Error distance	96	57

図19 MCI進行群、不変群を識別する感度と特異性
総合東京病院 羽生教授より提供(論文投稿中)



予防医療から見たVR測定による 早期認知機能障害への介入の意義

一般財団法人関西労働保健協会 理事長

渡邊能行 先生

人間ドックにおける受診者の受診動機の最大のものががんの早期発見による二次予防ですが、認知予防も同等の大きな関心事です。最近公表された厚生労働省の推計でも2040年には65歳以上の高齢者のうち、およそ3人に1人は認知症かその前段階の軽度認知障害者(MCI)になると推計されています。

このような認識と選択に対応して我々医療機関はどのようなサービス提供を行うべきなのかは、実は悩ましい課題です。

疾病予防の5段階と認知症

基本的には病気になる前、予防ができるというのが一番いいわけです。予防については「存じのとおり、一次予防、二次予防、三次予防という考え方があり、

これは20世紀の中流・アメリカのハーバード学派のLeavell(レベール)とCline(クラーク)が5段階で提唱した疾病予防の概念で、日本訳では一次予防は発生の予防、二次予防は進展の予防(がん検診など)、三次予防は医療そのもので、正しい診断をして正しい治療を受けていただいて、合併症などを持ち越さずに社会復帰することになります(図1)。

では、認知症はどの段階にあるのでしょうか。認知症の一次予防は証拠が蓄積されつつあるものの、本質的な治療法はアミロイドβ修飾薬(レカネマブ・ドナネマブ)により治療が可能になったばかりです。しかし、この治療は簡単に受けていただくわけにはいかないのです。理由は、患者になる前のMCIと呼ばれる状態の人や、さらにその前

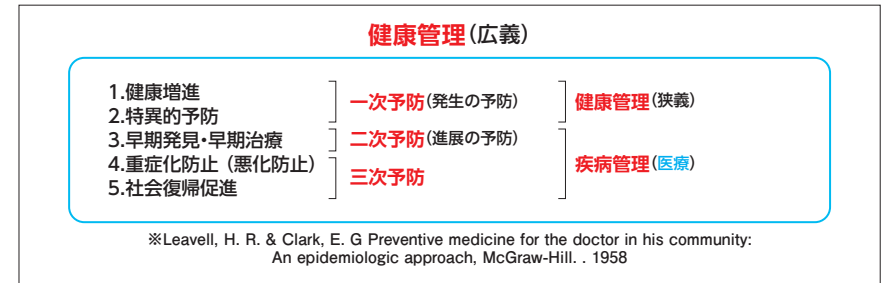


図1 健康管理における疾病予防の5段階



図2 アルツハイマー病発症リスク低減: 2つの世界的権威機関が提示

の早期の人が対象であること
● アミロイドPETまたは脳脊髄液のバイオマーカーの検査が必要になること
● 1時間ほどかかる点滴を2週間に1回、1年半続けての治療になること
● 脳浮腫や脳出血などを防ぐために厳密な医療体制のもとで受けていただくこと

になります。今後、治療はどんどん進んでいくと思われますが、認知症にならないに越したことはないわけです。国は三次予防としてオレンジリングをつけた認知症サポーターを増やして「認知症になっても安心して暮らせるまちづくり」を目指していますが、活躍の場は限定的で、一次、二次予防の充実が望まれます。

WHOサロニセット委員会

いずれにしても一次・二次予防について我々ができることは多々あります。アルツハイマー病の発症リスクを下げるにもいろいろな方法があります。最近、2つのエポックメイキングなサマ

煙草を止めてもらい、どれだけの人が肺がんにならずにすむのかという、いわゆる介入研究です。実際に人々に行動をしていただいて、その行動が本当に意味があつたかどうかが大事なのですが、がんの研究は行動で証明するのは難しい。なぜかというと、がんは発症頻度がまれで、発症をチェックするためには10万とか20万人とか、多くの人の協力がないと研究できません。それに比べて循環器疾患(脳卒中、心筋梗塞など)は発症頻度が高いので介入研究ができるのです。

生活習慣病と認知症予防

バイオマーカー(biomarker): ある疾患の有無、病状の変化や治療の効果の目安となる生理学的な指標(血圧や心拍数、心電図)や生体内の物質(タンパク質や遺伝子など)をいう。

エポックメイキング: 歴史的な変革や画期的な出来事を引き起こすこと、または出来事や作品を指す。

サマリー: まとめ、要約、要旨。

ステートメント: 意見、声明。

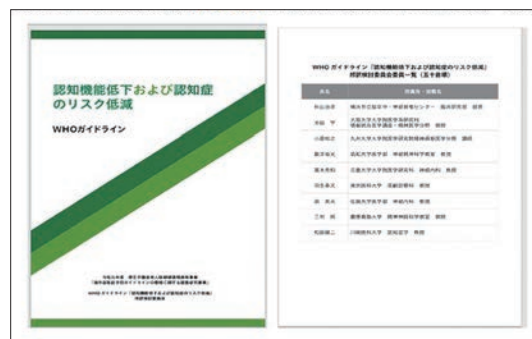


図3 WHOの認知症予防ガイドライン2019に基づく予防指

医学というエビデンスはデータではなく証拠です。実際に証拠として科学的に予防できたのかどうかをエビデンスと呼んでいます。WHOのガイドラインはエビデンスに基づいて書かれているので、これをしっかり実行していけば、あまねく、日本だけではなくイギリス、アメリカにおいても実際に予防に役立つエキスが書かれています。

その他にも我が国の厚生労働省はメタボ健診を進めており、男性はウエスト85cm、女性は90cm以上であれば内臓脂肪がしっかり溜っているわけですね。これをベースにして生活習慣病対策、脳卒中、心筋梗塞等々の予防さらには糖尿病予防の情報を提示されるのですが、それらの予防対策と認知症の予防対策はかなり重なりがあるといわれています。

図4の赤字で記しているのはWHOのガイドラインまたは厚生労働省の推薦のどちらかを示しています。一般の生活習慣病対策と認知症の予防対策には重なりがあるということは、皆さんが

普段の健康管理の中で気を遣っていることが認知症予防につながっているわけで、自信を持って引き続き実行していただければと思います。

ということ、私も歩いています。元旦から大晦日まで万歩計を携帯して今年で24年目になります(図5)。2001年当時、伊能忠敬に扮した加藤剛が映画の中で日本地図を描くために4千万歩歩いたと言われているのですが、1年に400万歩歩いたら10年で日本地図が描けるのかと歩きはじめたわけですが、足し算をしてみると私の場合は9年と8カ月で4千万歩になりましたが、これはちよっと歩き過ぎです。

健康日本21「21世紀における国民健康づくり」においては、男性は9千2百歩/日を奨励しています。私は1日1万歩を続けるつもりです。続けていけばメタボリックシンドロームにならずにすむでしょうし、行く行くは認知症にならずにすむかがんばって歩いています。

脳健康リスクの見える化作戦

一次、二次、三次予防を実際、どのように展開していくのかといえば、三次予防は医療ですから、更なる新しい創薬を待つ部分もありますが、二次予防については、先程、高島先生から理論的背景のご説明をいただいたVR測定による早期認知機能障害への介入という方法に注目しています。

欧米共通のMMSE(ミニメンタルステート検査)や長谷川式認知症スケールといった面接による心理機能検査によるスクリーニングとは方向性の異なる新しい検査法で、神経学的認知検査や心理学的検査などの言葉ではなく、行動としてアプローチできるという意味で受診者にとり取り組みやすいスクリーニング検査といえます(図6)。10〜15分のVR測定によって、より早期の段階で自分の脳の状態を推察できるのです。脳健康のリスクを見える化することで、生活習慣病予防への行動変容も期待できるのではないで

しょうか。

少し専門的になるのですが、予防には2つの具体的な方法があります。たとえば、横軸にコレステロール値の高さ、縦軸に冠動脈などの病気(心筋梗塞)による死亡率の統計グラフがあるとなります。コレステロール値が高いほど心筋梗塞になりやすいとわかるグラフです。当然、コレステロール値の高い3割の人には治療を受けていただくわけですが、他の人は何もしなくていいのかといえばそうではなく、ちよつと高い人も少し下げてくださいと死亡率が一段階低いレベルに移るわけです。

個人差別ではなく、みんなが現状のコレステロール値を1ランク下げていけば、集団として、我が国として、社会全体として、地域全体として心筋梗塞の死亡率は減っていくというのがポピュレーション・ストラテジーで、分け隔てなくみんなと一緒に取り組もうという考え方です。

もう1つは一般的には健診などで病気を見つけて数値の高い人たちに特定の介入をしていく

MMSE (Mini Mental state Examination) : 時間や場所の見当識、即時想起や遅延再生などの記憶力、計算能力や言語・図形的能力といった認知機能を11の項目で診断する検査

ポピュレーション・ストラテジー (集団戦略)
多くの人々が少しずつリスクを軽減することで、集団全体としては多大な恩恵をもたらすことに注目し、集団全体の危険因子を下げる取り組み。

ハイリスク・ストラテジー (高リスク戦略)
疾病や障害を起こす危険因子を持つ集団のうち、特に高い危険度を有するものに、その危険を軽減するような介入を実施する方法。

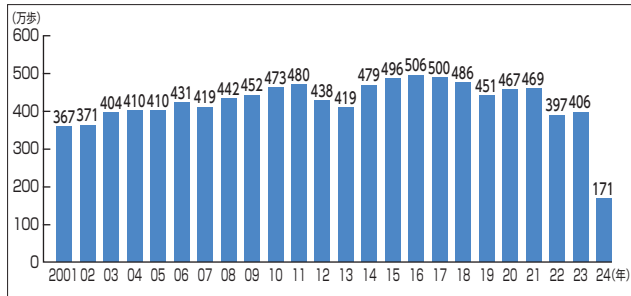


図5 演者の年間歩行数の推移

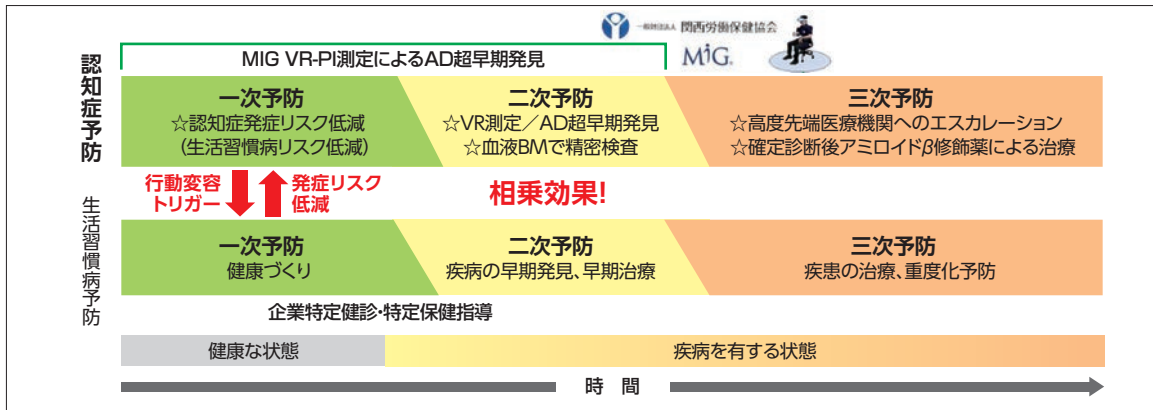


図6 認知症予防と生活習慣病予防の相乗効果の構図
出典:厚生労働省平成24年5月発行の「介護予防マニュアル改訂版」のP2の図をMIG株式会社が追加編集して作成

認知症発症リスク要因と生活習慣病リスク要因は酷似しています

《生活習慣病リスク因子・予防因子》

- 身体活動・運動
- 喫煙
- 栄養・食生活
- 多量飲酒(アルコール対策)
- 睡眠
- 肥満(メタボリックシンドローム)

《関連疾患》

- 高血圧
- 高血糖(糖尿病)
- 脂質異常症
- 心疾患(心筋梗塞・狭心症)
- 脳疾患(脳血管疾患)
- 糖尿病の合併症
- がん
- COPD(慢性閉塞性肺疾患)
- (● 歯周病※)

《WHO「認知症予防ガイドライン」リスク項目》

- Physical activity interventions 運動
- Tobacco cessation interventions 喫煙
- Nutritional interventions 栄養・食生活
- Interventions for alcohol use disorders アルコール
- Cognitive interventions 認知機能介入脳トレ
- Social activity 社会的活動
- Weight management 体重
- Management of hypertension 高血圧
- Management of diabetes 糖質異常
- Management of dyslipidaemia 脂質異常
- Management of depression うつ病
- Management of hearing loss 難聴

《MIGが追加したリスク項目》

- Management of sleep quality 睡眠の質
- Management of gum disease 歯周病

注) 黒字は共通、赤字は片方だけしかないリスク要因・関連疾患

出典：厚生労働省Webページ「政策／生活習慣病予防」、「スマートライフプロジェクト」を参照しMIG株式会社がリスト化
※厚生労働省歯科口腔保健の推進に係る歯周病対策ワーキンググループ「歯周病検診マニュアル2023(案)」にて生活習慣との関連を記載

図4 認知症発症リスク要因と生活習慣病リスク要因

ハイリスク・ストラテジーです。コレステロール値の高い上位3割の人たちにしつかり薬を飲んでもらい、きちんと検査をして監視することによって心筋梗塞を回避する個別指導です。個人レベルでも血圧を下げる努力をする、しつかり診療を受けるとか、治療の必要がないなら普段の生活をコントロールして少し痩せるとか、塩分摂取を減らすとか、いろいろなことができるわけです。認知症でもこの2つの方法を織り交ぜながらのアプローチはできます。

血液検査でわかる認知症

高島先生のお話の中で登場する徳田先生は、実は私が医科大学にいた頃の同じ仲間です。彼は神経内科の臨床医で、臨床をやりながら認知症の研究をずっと続けている優れた先生です。彼はバイオロジカルマーカーの専門家で、血液のなかで認知症と関係のあるものを測定して、血液で一定の判断ができないかという研究をしておられます。その研究

の一端を高島先生がご説明されたのですが、血液検査で認知症がわかるというものです。

Googleによる認知症の検査は簡単ですが、最終的に治療を受けていただくには、アミロイドβが脳に増えていることを確認しないといけません。そのためにはPETという検査が必要で、それには30万円、タウまで測ろうと思えば何百万円の費用がかかります。

それ以外の方法は脊髄液の採取になります。MIGさんや私たち協会も共に、将来的には採血による認知症スクリーニングの実践に取り組んでいく予定ですので、皆様にもお付き合いたいだと、多様な方向性からより早期に実現できるのではないかと考えています(図7)。

健康経営の指標

さらに社会的な話になります。日本において認知症は社会的な損失につながるわけです。絶対的な高齢社会で認知症にかかる人が2025年の推定数は

471万人で、社会的な負担を考えると約15兆円(医療費6.5兆円、介護費1.9兆円、インフォーマルケアコスト6.1兆円)の重みがあるわけです。発症者数を減らすことは非常に有効な社会的費用抑制策になると考えられます。それだけのマイナスをプラスに転じれば円安とか失われた30年もポジティブに変えられるかもしれません。一人ひとりの認知症予防の努力が実は日本社会を活発にしていける、そういう点でもやりがいのあるプロジェクトだと考えています(図8)。

健康経営を目指す企業の実情

経営という言葉に私たちはもつと慣れ親しむべきなのかもしれない。『上司はなぜ無能なのか』という本がネットで有名になっています(図11)。この本で経営の定義をもう少し詳しく書いてほしかったのですが、経営とは「価値創造という究極の目的のために行う最大限の努力の営みのこと」と定義できるかと思えます。その会社、企業自体の一人ひとりが健康であるということ実は経営なのです。この本にある3つのポイントは①本当は誰もが人生を経営しているのにそれに気づく人は少ない②誤った経営概念によって不条理と不合理がもたらされ続けている③誰もが本来の経営概念に立ち返らないと個人も会社も豊かに

タウ病態の進行が止められる段階の患者をスクリーニングすることが重要

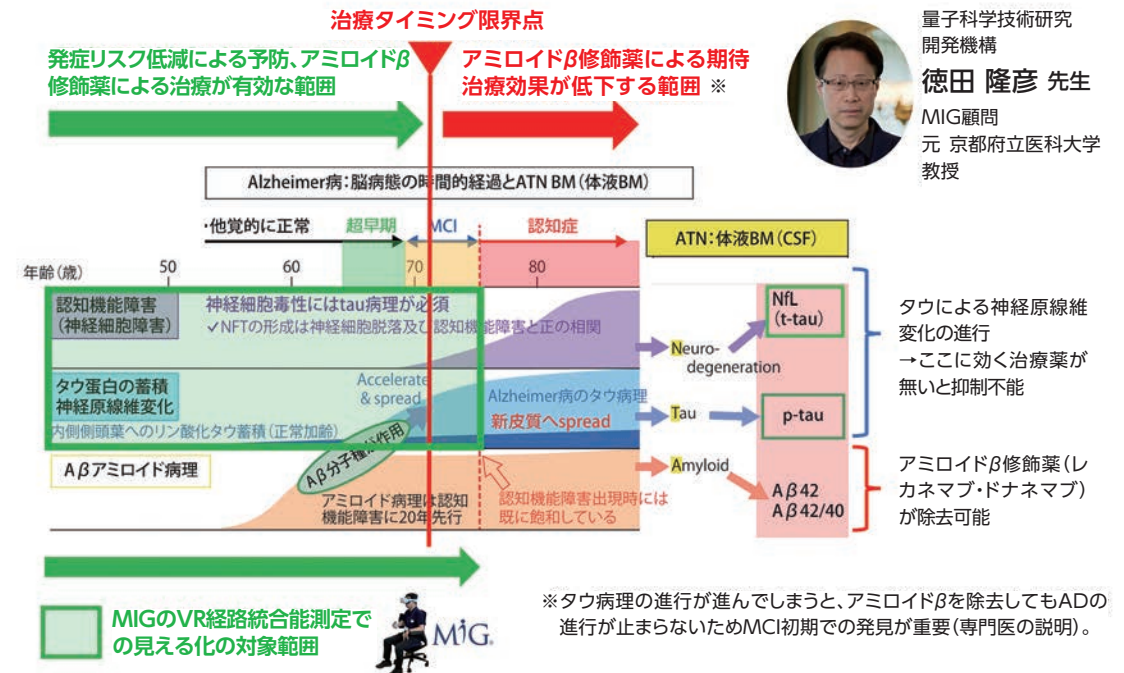
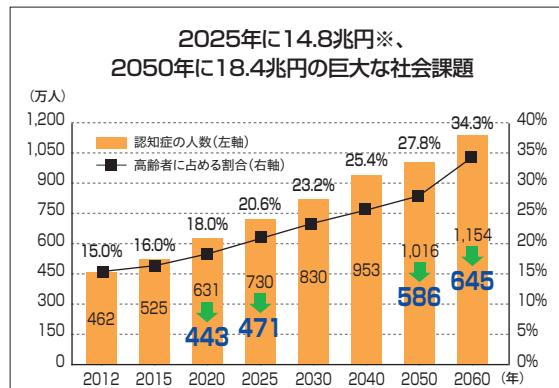


図7 抗アミロイド薬登場による効果的な予防・治療タイミング
出典:徳田隆彦先生の発表資料より抜粋しMIG株式会社追加し作成



各年齢の認知症有病率が上昇する場合の将来推計

出典: 認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン) ~認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて~ の概要(厚生労働省)を基に当社作成
青い数字は九州大学研究チーム2024年5月6日発表データ

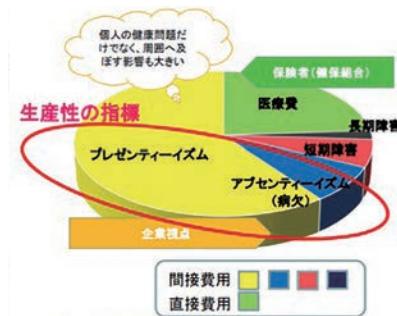
※出典:認知症の社会的費用を推計 -認知症患者や家族の生活の質の向上のため最適な解決の手がかりに- 慶応大学医学部 厚生労働科学研究の報告書にまとめ、2015年5月29日に厚生労働省に提出した2014年の試算14.5兆円を患者数増加率で再計算し推定値として算出。

図8 認知症発症による社会的費用

「健康」と「生産性」を同時にマネジメントする⇒健康経営

- 健康関連コストを考えると、医療費に加え、労働生産性損失費用や短期・長期障害費用を含めた総額で捉えられるようになってきた。
- アメリカにおける先行研究によれば、健康に関連する企業の総コストのうち、医療費や薬剤費の直接費用は24%を占めるに過ぎず、生産性の損失(間接費用)は、4分の3を占める。
- 占める割合は30~60%くらいと幅はあるが、最大のコストはプレゼンティーズムだという研究が多数である。

従業員の健康関連総コストの構造



- アブセンティーズム: 病欠、病気休業
- プレゼンティーズム: 何らかの疾患や症状を抱えながら出勤し、業務遂行能力や生産性が低下している状態

図9 健康経営(Health and Productivity Management)の指標
東京大学 政策ビジョン研究センター健康経営研究ユニット(尾形裕也特任教授ほか):
「健康経営」の枠組みに基づいた健康課題の可視化及び全体最適化に関する研究. 2015/4/2 スライドより
17 関西労健 VOL.107

MIG さんからの VR 測定導入へのご提案

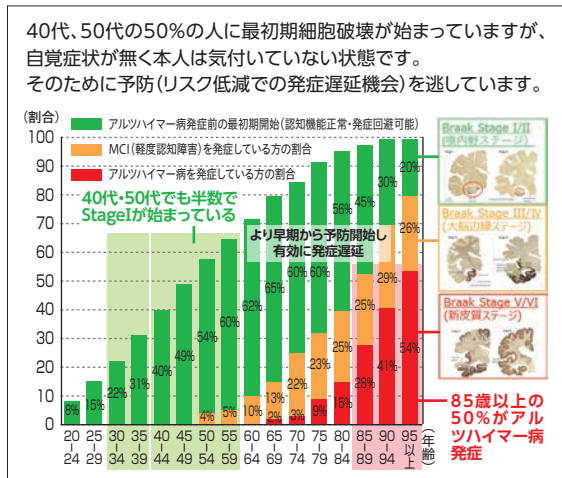
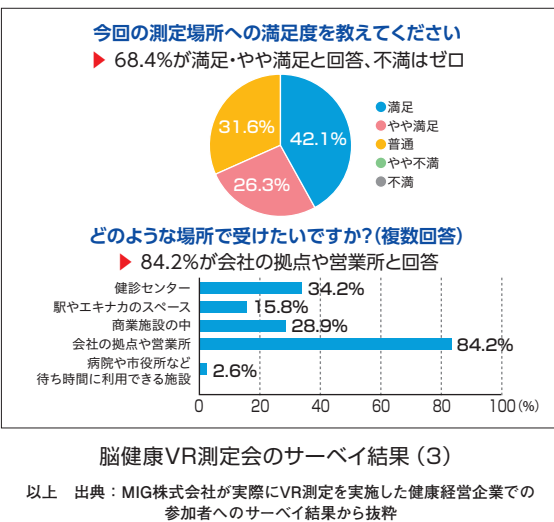
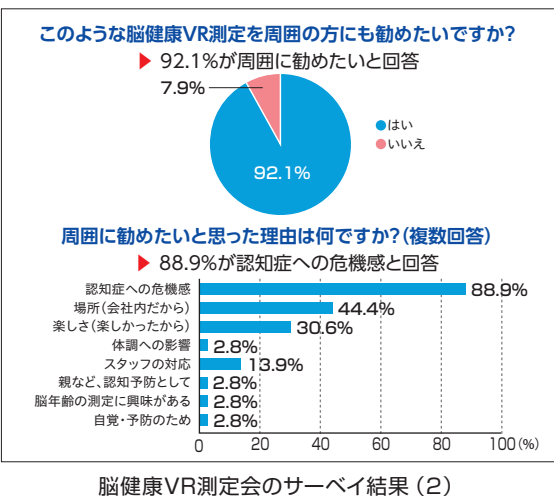
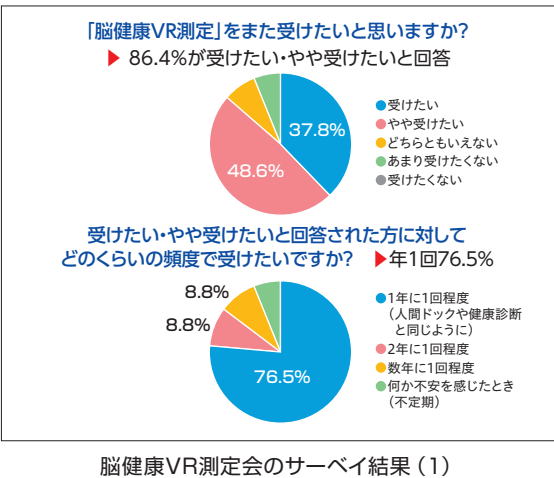
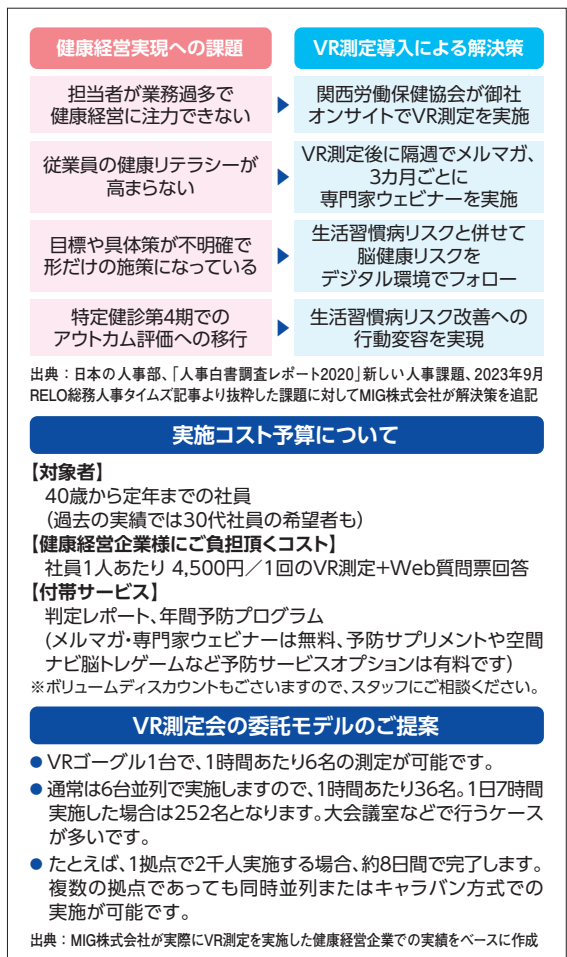


図13 アルツハイマー病は40代から気にすべき疾患
出典：Heiko Braakの剖検脳におけるBraak Stageの年齢分布データより日本の年齢人口分布からの推定数およびアルツハイマー病発症数を加えてMIG株式会社が作成



なれない、という生き方上手の本なのです。

理不尽なことは世の中に多く、どこにいても揉め事はありません。「もう少し上手に生きたいののに」と思われますが、その一言に配慮ができる大脳辺縁系がダメージを受ける認知症になれば、それもできないんですね。しっかりと認知症予防をすることは必要なことだと思います。健康経営にも認知症対策はつながるということです。

生活習慣病対策と認知症対策はオーバーラップしています。働いている人が気にされている「がんになりたくない」ために努力することと「自分も家族も認知症にならない」ために努力することは実は同じことなのです。生活習慣病予防・メタボ対策と認知症対策は同じ轍の中にあって、エクササイズをしっかりと、お酒もあまり飲まないなど普段の課題にしっかり対応することによって、実は認知症の予防につながっているということを確認していただきたい。ランセット委員会の報告にもあるよ

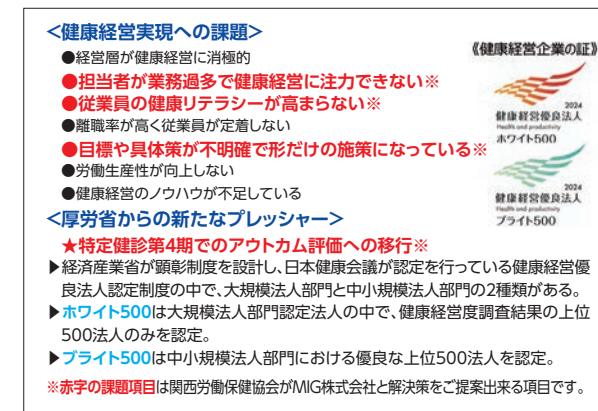


図10 健康経営を目指している企業の実情：実現への課題

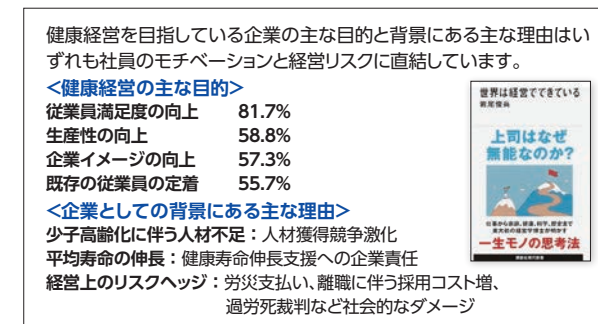


図11 健康経営を目指す企業の実情：目的と背景にある理由

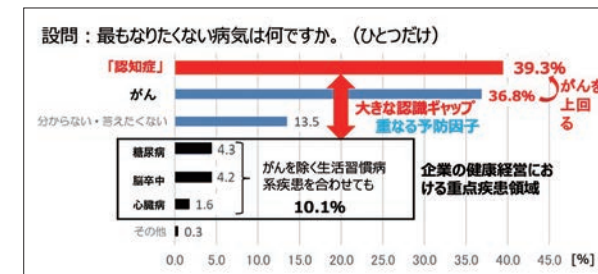


図12 現役社員と企業の重点疾患のギャップ

出典：図10、11 日本の人事部、「人事白書調査レポート2020」新しい人事課題、
2023年9月RELO総務人事タイムズ記事より抜粋
図12 MS&ADインタリス株式会社が発2021年1月8日～10日に全国47
都道府県の男女計1,000人を抽出しインターネットによる調査を実施した
報告書に基づく

うに、アプローチするのはより早期に、いくら早くても早すぎることはありません。30代、40代からが潮時かと思っています(図12・図13)。

私たちは人間ドックにおけるがん対策や生活習慣病対策をベースに、その延長線上にある認知症対策に取り組んでいく事業展開を考えています。スタートは早期発見。1つのグループで1時間に6名、通常6台のグループで1時間に36人、1日7時

間として250人ほどの測定ができます。健診センターや病院に行くのは大変でしたら出張健診もできます。VR測定でウェブ問診させていただき、いろいろな生活習慣を聞かせていただき、逐次予防に必要な情報発信をさせていただいて、よい経過を確認できればという一つのモデルとしての取り組みです。特定健診の第4期の対応にもつながります。ぜひご相談いただけたらと思います。

大脳辺縁系：物事を知覚、思考、判断する働き、喜怒哀楽など感情を司る。

特定健診の第4期：2008年から約5年ごとの改訂で、第4期は2024年4月からスタート。喫煙、飲酒量、保健指導の希望について質問の表現方法、回答選択の見直し。



認知機能を改善する成分の発見

第一工業製薬株式会社は今年で創業115周年。京都に本社を置く化学メーカーです。

社員第一の健康経営について

株主総会で「貴社のファーストは」の問いに「お金の使い方は①まず社員に②メーカーだから設備投資に③余ったから株主に」と答える会社です。

経済産業省と東京証券取引所が選定する健康経営銘柄というものがあります。2千社くらいが手を挙げるのですが、弊社は去年2位になりました。スポーツ庁が認定する「スポーツエールカンパニー」や経済産業省と日本健康会議が認定する「健康経営優良法人（ホワイト500）」にも5年連続で選ばれています。従業員の健康の維持・増進などに積極的に取り組む企業が条件で、このたびもMIGさんの

代表取締役会長 坂本隆司様
VR測定に参加しています。

認知機能を改善する「ナトリード」

ドイツのアルツハイマー博士が認知機能が衰える病を発見したのは1906年。117年後のいま、やっと進捗を遅らせる薬ができたところです。

弊社でも認知機能に関する研究を行っております。グループ会社のバイオコクーン研究所の元代表取締役故鈴木教授はよく地



冬虫夏草の認知機能改善効果について

カイコハナサナギタケ冬虫夏草とは

一般的には昆虫を栄養分として生えるキノコを総称して冬虫夏草と呼びます。古くは中国から入ってきたもので日本には

方へ出向きました。元気な高齢者達を目にし、その理由がハナサナギタケというキノコ（冬虫夏草）の効用にあることを突き止め、さらなる研究の末、認知機能の改善効果を持つ「ナトリード」を発見したのです。

医療負担や介護負担に関わる国家的負担を少なくできるのが認知症への対応だと認識しています。高島先生の超早期発見の医学、渡邊先生の早期認知機能障害への介入のお話にはほど遠いのですが、早期発見・早期介入の使命にご一緒させていただきたいと思っています。

新規開発部長 齋藤 志穂様

400種以上があり、我々はカイコのさなぎにハナサナギタケを植え付けた冬虫夏草を研究しています。この冬虫夏草に
● 認知機能の改善 ● 睡眠の改善 ● テストステロンを増加させる

作用などを確認しています。

機能性表示食品について

口から入るものは大きく分けて医薬品と食品に分かれます。食品には機能性を謳えないものと謳えるものがあります。前者は食事を含める一般食品（健康食品、栄養・健康補助食品）、後者は特保や栄養機能食品や今回我々が開発している機能性表示食品で、国で表示できるルールが決まっています。

厚生労働省の推計では、軽度認知障害（MCI）と認知症の罹患率はほぼ同数。2060年には65歳以上の3人に1人が該当すると推計されています（図1）。認知症は正常MCI▼初期認知症▼中期▼重度へと進みますが、MCIから初期認知症になるのは年に5〜15%。一方、MCIから正常に戻るのには年に16〜41%でMCIの状態でもより早く状態を自分で理解して生活習慣や運動習慣、食事習慣を改善するなど適切な対応で正常域に戻れると考えられています。

有用成分ナトリードについて

ナトリードはカイコハナサナギタケ冬虫夏草独特の成分。神経細胞の成長促進やアストロサイトやミクログリアなどグリア細胞に作用するという非常にユニークな機能性があります。

神経細胞の周りにあるグリア細胞は神経細胞が正常に働くための働きをします。たとえば、アストロサイトは神経細胞に栄養を与え、ミクログリアはアミロイドβを食べてくれます（図2）。

臨床試験と一致するアンケートの結果

臨床試験では視覚記憶力（目から入ってきた情報を覚える力）と認知機能速度（目から入った情報を正確に理解して運動につなげる力）に有意な結果が得られています。いずれも生活をしていく上で重要な認知機能です（図3）。

また、アンケート調査にご協力いただいた施設では「徘徊がなくなった」という報告のほか、個人別の感想では、睡眠の質の改善

（入眠と睡眠維持）やリラックス効果、元気になるなどのお声があります（図4）。

テストステロンと睡眠と認知症

テストステロンは男性ホルモンですが、女性にも、特にエストロゲンが下降線をたどる閉経前後以降の女性には有意に働くということがわかっています。

睡眠と認知機能は関連が深く、睡眠時間の少ない人はテストステロン値が低い、認知症になる確率が30%上がる、という論文の報告もあります。テストステロン療法で認知機能が上がるといふデータもあります。テストステロン値を上げることによって男女の更年期症状の緩和、また、筋肉や骨にも重要なホルモンですからサルコペニアやフレイルの予防にも期待しています。超高齢化社会、ストレス社会などの課題を少しでも解決できるように、明確なエビデンスのもとにQOLの向上や健康寿命の延伸に向けて努力していきたいと思っています。

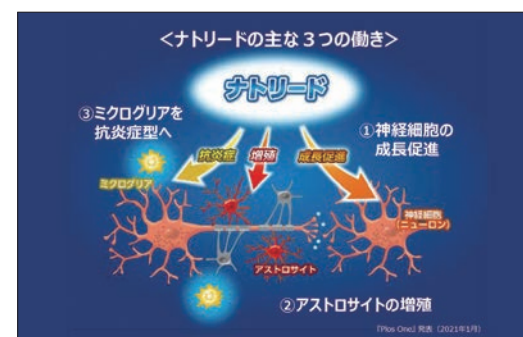


図2 ナトリードの作用メカニズム

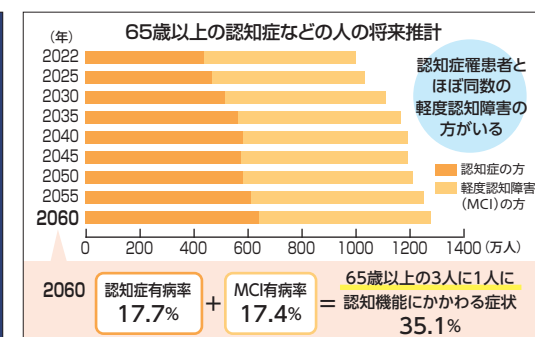


図1 認知症または軽度認知障害の罹患率
厚生労働省の研究班による推計から

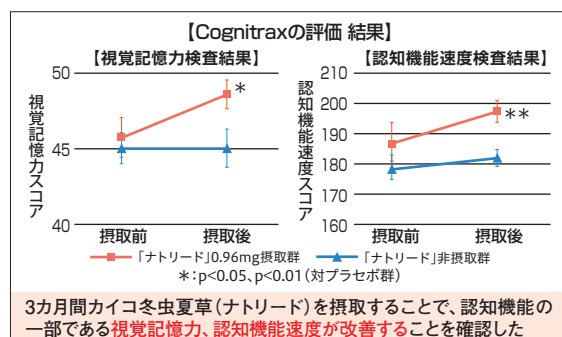


図3 ナトリードの認知機能改善作用臨床試験結果
※Brain Supplement 2022;4:13-26 p18の図を改変

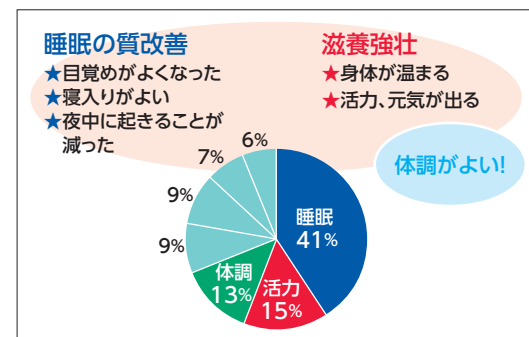


図4 カイコハナサナギタケ冬虫夏草摂取の感想