

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790984

研究課題名（和文）アルツハイマー病患者におけるポリフェノールの安全性と有効性に関する検討

研究課題名（英文）Safety and efficacy of polyphenols in patients with Alzheimer's disease

研究代表者

篠原 もえ子（SHINOHARA MOEKO）

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号：20584832

研究成果の概要（和文）：本研究ではアルツハイマー病(AD)治療効果が期待される、植物由来の天然ポリフェノールの安全性および忍容性を確認することを目的とし、AD患者を対象にポリフェノール経口摂取の安全性、忍容性、代謝動態および認知機能改善効果を評価するための臨床試験を実施した。試験食品を作成し、60歳以上AD患者14名に対して投与を開始した。平成25年5月時点で、試験食品開始後の身体所見、神経学的所見、バイタルサイン、臨床検査の顕著な異常はみとめておらず、ポリフェノール経口摂取の安全性は高いものと予測される。

研究成果の概要（英文）：This study evaluated the safety and tolerability of polyphenols in patients with Alzheimer's disease. This is a uni-center, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of 48 weeks. Primary outcome measure is safety and tolerability of polyphenols. We have started polyphenol capsules administration in 14 patients. No significant adverse events have not been reported by any of the patients due to study treatment until May 2013. Oral administration of polyphenols will appear to be safe in patients with Alzheimer's disease.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：神経内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：アルツハイマー病、ポリフェノール

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会の到来が確実視されているわが国において、アルツハイマー病(AD)に代表される認知症の予防、治療法の確立は非常に重要である。ADの主病態は大脳皮質のアミロイドβ蛋白(Aβ)沈着であり、Aβ凝集抑制効果をもつ化合物はAD治療薬の候補となりうる。申請者の所属する研究室では、試験管内のアミロイド線維形成反応モデルを用いて、ハーブ等の植物性食品に豊富に含まれるポリフェノールがAβ線維形成、伸長を抑制することおよびすでに形成されたAβ線維を

不安定化することを明らかにした(Ono K, et al. 2003, Ono K, et al. 2004)。さらにADモデル動物(Tg2576マウス)にポリフェノールを投与したところ、脳内Aβ沈着の有意な減少、Aβオリゴマーの有意な減少を認め、ポリフェノールにAD病理の予防効果があることを証明した(Hamaguchi T, et al. 2009)。ポリフェノールはAD治療効果が期待され、ハーブ等の植物性食品に豊富に含まれること等から副作用は少ないと思われるが、AD患者は身体予備能の低下した高齢者が多いこと、AD予防および治療効果を得るには長期間

の服用が必要であることから、ポリフェノール類による大規模な AD 予防介入試験の前に安全性および忍容性の確認が必要であると着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究では金沢大学病院神経内科もの忘れ外来通院中の 60 歳以上の AD 患者 (n=20) に植物由来の天然ポリフェノールを投与した場合の、ポリフェノール経口摂取の安全性、忍容性、代謝動態および認知機能の改善効果を評価することを目指した。

申請者の所属する研究室で行った *in vitro* および *in vivo* の研究成果に基づき、AD 病変抑制能が高いと判断された、ポリフェノールを用い、医師主導型臨床試験を行う。まず臨床試験に用いる試験食品を作成する。臨床試験では、主要評価項目として、軽症の AD 患者にポリフェノールを 48 週間経口投与した際の有害事象などの安全性および経口摂取完遂率等忍容性を評価する。副次的評価項目として、実薬群、プラセボ群間の認知機能改善度の差および ApoE 遺伝子型と認知機能改善度の関連を評価する。また、血中・脳脊髄液中ポリフェノール濃度を測定し、ポリフェノール代謝動態を検討する。

3. 研究の方法

(1) 試験食品の作成

申請者の所属する研究室で行った *in vitro* および *in vivo* の研究成果に基づき、AD 病変抑制能が高いと判断されたポリフェノールである、ロスマリン酸について試験食品を作成した。ハーブの一種である、レモンバームよりロスマリン酸を抽出、精製し試験食品のカプセル (1 カプセル中 50mg のロスマリン酸含有) を作成した。また、試験食品 (実薬) とは外観上見分けがつかないプラセボカプセルを作成した。試験食品 (実薬) およびプラセボ製剤は丸善製薬 (株) より提供を受けた。

(2) 医師主導型院内臨床試験

本臨床試験は金沢大学医学倫理委員会の承認を得て実施した。

①臨床試験登録

臨床試験の実施にあたり、UMIN-CTR に臨床試験登録をおこなった (UMIN 試験 ID000007734)。

②対象

金沢大学神経内科もの忘れ外来に通院中の 60 歳以上の AD 患者を対象とした。

AD 患者および家族 (主な介護者) には、本臨床試験への参加について文書で同意を得た。全参加予定人数は 20 例 (実薬群 10 例、プラセボ群 10 例) である。2012 年 5 月以降、

27 名から参加の同意を得て、スクリーニング検査を実施した。2013 年 5 月時点のスクリーニング検査参加者の年齢 (平均±標準偏差) は 74.3±6.5 歳で、男性 12 名、女性 15 名だった。

③スクリーニング

ポリフェノール類を含有する栄養補助食品を服用していないか等、選択基準、除外基準の確認を行った。認知機能検査で Mini-mental state examination (MMSE) が 20-26 点、Clinical dementia rating (CDR) が 0.5 または 1 の軽度 AD 患者を対象とした。また、国際的な AD 診断基準である、National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups (NIA-AA) の probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process を満たす症例を適格とした。

④無作為割付

スクリーニングで適格と判定された患者は、年齢群、性別の層別に、二重盲検下で実薬群、プラセボ群のいずれかに無作為に割りつけられた。

⑤試験方法

1 日の試験食品摂取量はこれまでに同じ天然ポリフェノールにより臨床試験が施行された報告や、動物実験で悪影響がみられなかった最大無毒性量に安全係数を乗じてもとめた一日摂取許容量を参考にしてロスマリン酸 500mg/日と決定した (10 カプセル/日)。

実薬群は 4 カプセル/日より開始し、副作用がなければ 2 週後に 8 カプセル/日、4 週後に 10 カプセル/日を服用し、48 週後に中止する。プラセボ群は実薬群と同量のプラセボカプセルを内服し、24 週後に中止する。24 週より試験食品の内服を 4 カプセル/日より開始し、副作用がなければ 26 週後に 8 カプセル/日、28 週後に 10 カプセル/日を服用し、48 週後に中止する。実薬群、プラセボ群ともに、血液検査、尿検査、胸部レントゲン、心電図、認知機能検査を投与前と、投与後 8 週毎に実施する。頭部 MRI、脳脊髄液検査、アミロイド PET 検査、糖代謝 PET 検査を投与前と投与 24 週後に実施する。

また、スムーズに臨床試験を遂行するため、金沢大学病院臨床試験管理センターに依頼し、試験食品、プラセボ製剤の患者への受け渡しなどの業務を委託した。

⑥データ安全性モニタリング委員会 (DSMB) の設置

被験者の安全性を可能な限り保証し、治験の科学的安全性を増すために臨床試験のデータや安全性に関するモニタリングについて

て独立した DSMB を設置した。DSMB では 3 名の委員が定期的に、また有害事象の発生に応じて不定期に報告をうけ委員会を開催し、介入試験の経過・結果（プロトコルの遵守状況、安全性、中間データ解析等）を審査した。DSMB は審査結果により、試験の続行、プロトコルの変更、試験の中止、試験の延長を決定し、研究代表者に勧告する。

⑦評価

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）として、有害事象発現頻度、身体所見、神経学的所見、バイタルサイン、臨床検査および認知機能検査を含む安全性とポリフェノール 48 週間経口摂取の完遂率を評価する。副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）として試験開始から 12 週後、24 週後、36 週後、48 週後の認知機能検査を副次的評価項目として実薬群、プラセボ群間における認知機能改善度の差と ApoE 遺伝子型と認知機能改善度の関連を検討する。また、ポリフェノール血液・脳脊髄液濃度検査を行い、ポリフェノール代謝動態を検討する。

AD 患者におけるポリフェノールの安全性と有効性に関する検討について、医師主導型院内臨床試験の主要評価項目、副次的評価項目の結果を取りまとめ、成果の発表を行う。

4. 研究成果

(1) 医師主導型院内臨床試験

①スクリーニング

スクリーニング検査に参加した、27 名のうち、15 名が適格と判定され、14 名が試験食品またはプラセボを内服開始した。1 名は内服開始待機中である。現在 6 名がスクリーニング検査の結果まちである。スクリーニング脱落例は 6 名で、うち 4 名は MMSE の点数が適格基準に合致しなかった。残り 2 名は NIA-AA の「probable AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process」の基準を満たさなかったため、脱落した。

②試験食品内服と検査実施

実薬群、プラセボ群ともに予定通り内服薬を増量して、試験を継続している。実薬群、プラセボ群ともに、血液検査、尿検査、胸部レントゲン、心電図、認知機能検査を投与前と、投与後 8 週毎に実施した。頭部 MRI、脳脊髄液検査、アミロイド PET 検査、糖代謝 PET 検査を投与前と投与 24 週後に実施した。

③データ安全性モニタリング委員会（DSMB）

スクリーニング検査に参加したすべての被験者について、プロトコルの遵守状況、臨床試験の安全性（バイタルサインや血液検査等の推移を含む）に関して、3 名の委員が

審査を行った。DSMB により、重大なプロトコル違反の指摘や試験中止の勧告がなされた事例は今のところない。

④臨床試験の評価

主要評価項目として、有害事象発現頻度、身体所見、神経学的所見、バイタルサイン、臨床検査および認知機能検査を含む安全性とポリフェノール 48 週間経口摂取の完遂率を評価する。副次的評価項目として実薬群、プラセボ群間における認知機能改善度の差を検討する。

2013 年 5 月時点で臨床試験が終了していないため、48 週間経口摂取完遂率および副次的評価項目の評価は未実施であるが、これまでに試験食品開始後の身体所見、神経学的所見、バイタルサイン、臨床検査の顕著な異常はみとめておらず、ロスマリン酸 500mg/日経口摂取の安全性は高いものと考えられた。

(2) 今後の展望

本研究の小規模臨床試験で高齢の AD 患者におけるポリフェノール（ロスマリン酸 500mg/日内服投与）の安全性が証明されたのちは、地域高齢者を対象とした別の大規模介入研究にてポリフェノールの有用性を検証し、将来的には高齢者の認知機能低下および認知症発症予防法の確立を目指す。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 2 件）

- ① 篠原もえ子, 柚木颯偲, 堂本千晶 (他 4 名), 地域における軽度認知障害及び認知症の早期発見・予防プロジェクト (なかじまプロジェクト), 老年期認知症研究会誌, 査読なし, 19 巻, 2012, 98-100, URL:http://www.rouninken.jp/member/pdf/19_pdf/vol.19_07-19-01.pdf
- ② 篠原もえ子, 山田正仁, Pre-MCI, early MCI に対する primary prevention therapy, Cognition and Dementia, 査読なし, 10 巻, 2011, 47-53,

〔学会発表〕（計 3 件）

- ① 篠原もえ子, 地域における軽度認知障害及び認知症の早期発見・予防プロジェクト (なかじまプロジェクト), 第 19 回中部老年期認知症研究会, 2012 年 11 月 10 日, 愛知芸術文化センター (愛知県)
- ② 柚木颯偲, 篠原もえ子, 堂本千晶 (他 6 名), 自覚的記憶障害 (SMI) に影響を与える要因の検討. 第 31 回日本認知症学会学術集会, 2012 年 10 月 26 日, つくば国際会議場 (茨城県)

- ③ 篠原もえ子、柚木颯偲、堂本千晶（他 4 名）、地域高齢者の認知機能低下に関与する因子：地域脳健診・認知症予防プロジェクトにおける検討，第 52 回日本神経学会学術大会，2011 年 5 月 20 日，名古屋国際会議場（愛知県）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

篠原 もえ子 (SHINOHARA MOEKO)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号：20584832