

日々の生活の中で実践できる認知症の予防について

田 崎 美 弥 子¹

Recommended Daily Practices of Prevention for Dementia

Miyako TAZAKI¹

はじめに

現在、全世界的に認知症患者の数が増加している。『World Alzheimer Report 2015』¹⁾によると、現在 4,600 万人である世界の認知症患者数が、2050 年には 1 億 3,150 万人にまで膨れ上がり、その認知症治療費の世界総額の見積もりは 2030 年には 2 兆米ドルを突破すると予想されている。そのため、WHO は、認知症対策は世界的課題であると発表した。認知症は主に記憶障害、見当識障害、失認を中核症状とし、焦燥、易怒、興奮、被害的で妄想的な解釈をするような周辺症状が特徴で、うつや不安、幻覚妄想、徘徊や暴力行為といった精神行動症状が伴う。進行するにつれ、記憶障害が次第に深刻になり、今がいつで、どこにいるかの見当も曖昧になり、認識力、思考力が落ち、周囲の状況の判断や、当初はできていた日常生活や単純な行為ができなくなり、社会的な機能を喪ってしまう²⁾。現時点で、認知機能の飛躍的改善を促す薬剤はまだ見つかっておらず、中核症状や、精神行動症状に対する薬剤だけで、根本的治療薬はまだ存在しない。先進各国では認知症対策を社会保障政策の優先課題の一つとして位置づけ、包括的な国家戦略を策定している。日本においても、2015 年に「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～」(新オレンジプラン)³⁾ が策定された。これは、医療・看護・介護などを担う行政、生活支援サービスを行う民間、地域のそれぞれが自発的に役割を果たしながら連携し、地域社会全体が一体となって認知症高齢者を支えていくという地域包括ケアシステムの実現を目指している。しかし、内閣府の推計では、2025 年には、認知症患者数は約 462 万人に到達し、65 歳以上の人の約 15% を占め、5 人に 1 人が認知症になる可能性がある⁴⁾。OECD(経済協力開発機構)の調査⁵⁾によると、OECD の平均である 1.48% と比べて、先進国 35 カ国中、日本は、2.33% であり、発生率はずっとも高い⁵⁾。日本人の平均寿命(2016 年)は、女性 87.14 歳、男性 80.98 歳で、日本は世界一の長寿国であるものの、健康寿命は、女性は 74.79 歳、男性は 72.14 歳と短く、10 年近く介護の状態になることが予測される。そのため、日本人の 7 割が、ピンピンコロリという死ぬ直前まで元気でいて、痛みもなく突然死ぬことを望んでいるし、認知症だけは避けたいと考える⁶⁾。実際は、長生きするにしたがって寝たきりや、認知症を発症する人の数が増えていく。

日本の認知症の 6 割は、アルツハイマー病であり、2 割を脳血管型認知症、残りはレビー小

¹ 東邦大学医学部医学科心理学研究室

¹ Department of Psychology, Faculty of Medicine, Toho University, Ota-ku, Tokyo 143-8540, Japan

体型認知症や前頭側頭型認知症である。アルツハイマー型の認知症では、脳の萎縮とともに脳内のアミロイド β が増え、次第に神経細胞を死滅させていく。このアミロイド β は、深い睡眠時に除去されるが、浅い睡眠が続くと、少しずつ脳内に溜まっていくことで認知症のリスクが高まると指摘されている。脳血管性認知症は、脳梗塞や脳出血などの脳血管障害を原因とし、高血圧や糖尿病と深いかわりがある。高血圧は、脳の動脈硬化を促進し、脳梗塞や脳出血による血管性認知症を引き起こす可能性がある⁷⁾。特に、喫煙は、脳血管を収縮させ、血圧をあげるため、世界保健機関では、認知症の14%が、喫煙が原因によると推測している⁸⁾。

現在、認知症の発症後のケアとして、認知行動療法や、ユマニチュードという認知症患者の視線に合わせた接遇法⁹⁾や、記憶再生能力を高める回想法¹⁰⁾などが推奨されている。ただし、いったん、脳の萎縮が始まると、進行は不可逆に進んでいく。最近ニューロフィードバック療法^{11, 12)}の効果も脚光を浴びているが、本稿では、日々実践できる予防法を紹介することを目的とし、最初に、1) 現行の薬物療法について紹介し、次に、2) インスリン抵抗性と認知症の関連、さらに、それを踏まえた上で、3) 認知症予防の効果が実証された食材と避けるべき食材、最後に 4) 運動の重要性についての実証研究の結果を報告し、日々の努力により認知症の予防する方法を概説する。

1. 現在の認知症に対する薬物療法¹³⁾

認知症の薬物療法は記憶障害や見当識障害、遂行障害といった中核症状に対する治療と、うつや不安、幻覚妄想、徘徊や暴力行為といった精神行動症状に対する治療の二つに分けることができる。アルツハイマー型認知症は脳内のアセチルコリンの不足が原因とされ、当初はアセチルコリンを直接補う治療が試みられていたが、現在は、アセチルコリン系を抑えている酵素を抑える、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の4種類の薬剤が認可されている。ドネペジル（商品名アリセプト）、ガランタミン（商品名レミニール）、リバスチグミン（商品名イクセロンパッチ、リバスタッチ）である。加えて、グルタミン酸の働きを抑制するNMDA受容体拮抗薬として、メマンチン（メマリー）も認可され、疾患の進行度と周辺症状により、処方されている。これらの薬剤によって記憶障害そのものを改善できるわけではないが、進行を少なくとも1年間程度遅らせることができる。

2. インスリン抵抗性と認知症の関連

Barns ら (2011)¹⁴⁾ は、Lancet にアルツハイマー型認知症の7つのリスク因子として、中年期（40～64歳）における高血圧・肥満・糖尿病・喫煙・うつ症状・頭脳活動不足・身体運動不足を指摘した。実際、1993年以来、九州大学が行っている「久山町研究」¹⁵⁾では、高齢糖尿病患者では認知症の合併が多いこと、加えて、中高年の時に糖尿病だった人とそうでない人が、20年後、30年後に認知症になる割合にどれぐらいの違いがあるかも追跡調査をし、糖尿病のある人は、そうでない人と比べると、アルツハイマー病や血管性認知症の発症リスクが2～4倍に上昇することを示した。また、亡くなったときにアルツハイマー病であった人と、そうでなかった人では、脳の神経細胞の遺伝子の働きが大きく異なり、アルツハイマー病のない人では、半分以上の遺伝子が良く働いていたのに対し、アルツハイマー病のある人の脳の神経細胞ではインスリンの働きに必要な遺伝子が働かなくなり、その働きを邪魔する遺伝子が活発になっていた。糖尿病はしかも脳の動脈硬化を促進する。動脈硬化が進めば脳梗塞の発症リ

スクが高くなり、血管性認知症にもなりやすくなる。さらに、食後の血糖値が高くなる「食後高血糖」が続くと、酸化ストレスや炎症、糖を燃やした時にできる有害物である「終末糖化産物」などが、脳の神経細胞にダメージを与えることも分かってきた。糖尿病の前段階である「耐糖能異常」の場合も、認知症のリスクは高くなるという。Katsel ら (2018)¹⁶⁾ も、糖尿病のある人はそうでない人に比べ、アルツハイマー病や血管性認知症の発症リスクが2～4倍に上昇することが報告している。

Diehl ら (2017)¹⁷⁾ は、糖の取り込みを長年にわたり調べ、アルツハイマー病のない人では、年齢が進んでも糖の取り込みはあまり変化していないが、アルツハイマー病のある人では、発症する10年ほど前から糖の取り込みが明らかに低下することを示した。血糖値が高くなっていると、脳内でインスリンの働きが悪くなる、インスリン抵抗性が高まるとともに、アミロイドβが増えやすくなると考えられている。インスリン抵抗性とは、肥満（とくに内臓肥満）、高血圧と関連し、エネルギー過剰環境が、細胞レベルのストレス（核ストレス、ミトコンドリアストレス、小胞体ストレス）をもたらし、それが脂肪組織の炎症とインスリン抵抗性を通して全身に広がり、糖尿病と心臓血管病に至ることが解明されている。インスリン抵抗性は、血糖値だけでなく血圧やコレステロール、トリグリセライド（中性脂肪）の代謝にも影響すると考えられる。インスリン抵抗性が生じると、肝臓や筋肉、脂肪細胞などでインスリンが正常に働かなくなり、食事で高くなった血糖値を感知して、すい臓からインスリンが分泌されても、筋肉や肝臓が血液中のブドウ糖を取り込まないため、血糖値が下がらず、糖尿病の発病につながるという説明している。インスリン分解酵素は脳にアミロイドβが溜まらないように作用する。そのため、一定量のインスリン分解酵素が血液中に存在していれば、脳にアミロイドβが貯まらなくなるが、糖尿病になると、血糖値が高くなり多くのインスリンが分泌されることになるが、その分、インスリン分解酵素が多く消費されることになり、その結果、インスリン分解酵素不足になってしまい、アミロイドβを分解できずに、アミロイドβが脳に溜まりやすくなると考えられる。

Morris ら (2012)¹⁸⁾ は、インスリンを鼻の粘膜から吸収させ、脳の神経細胞にインスリンを直接送り込み、神経細胞の働きを改善しようという治療法をレビューし、認知機能改善があることを示した。今後はこの治療法が日本においても一般的に普及されることが期待される。

3. 日々の実践的な予防法

1) 摂るべき食品

Wilde ら (2017)¹⁹⁾ は、認知症患者の脳はビタミン A, B12, C, E, 葉酸, DH, コリンが不足した栄養不足の状態のため、脳血流が悪く、そのために脳委縮が生じていたことを示した。脳は油とタンパク質でできている以上、たんぱく質の摂取は必須であり、十分な栄養素を含んだ食生活は認知症予防には必須のものと考えられる。以下、実証研究で認知症に効果がある食材を紹介する。

①アルファリノレン酸ω3（魚油、えごま油、紫蘇油）と中鎖脂肪酸（MCT オイル）

認知症予防には、コレステロールを減少させる不飽和脂肪酸 DHA（ドコサヘキサエン酸）や EPA（エイコサペンタエン酸）を多く含む魚、特にサバ・イワシ・サンマなどの青魚が推奨されている。Lori ら (2015)²⁰⁾ によれば、魚を週2回食べている人は、月1回しか食べない人に比べてアルツハイマー病の発症は約41%減少することが報告されている。この EPA/

DHA は、食事からとる必要のある必須脂肪酸の1つで、アルファリノレン酸オメガ3を多く含む。同様に、アマニ油やえごま油もオメガ3を多く含むため、摂取が勧められている。

Newport (2013)²¹⁾ は、自身の配偶者が若年性アルツハイマー病になった時に、AC-1202 という中鎖脂肪酸の認知症に対する臨床試験を偶然にみつけた。その臨床試験には参加が叶わなかったが、毎日のように夫に中鎖脂肪酸を含むココナッツオイルを摂取させたところ、アルツハイマー病の進行が止まったことを報告している。現在、ココナッツオイルに多く含まれる中鎖脂肪酸は、Medium Chain Triglyceride (MCT) オイルとして商品化されている。アルツハイマー病により、インスリン抵抗性が高くなると、神経細胞はグルコースが使えず、神経変性を起こして記憶障害などの神経症状を悪化させるが、MCT オイルは、脂肪に働きかけ、ケトン体を産出することができ、アルツハイマー病で、脳の栄養としてグルコースが使えない状態に陥っても、ケトン体が供給され続ければ、神経細胞はエネルギーを産生し続けて、その活性を保つことができる。現在、MCT オイルについての研究は進み、脂肪燃焼、糖尿病の予防、乳幼児の発育効果や、高齢者の低栄養改善、運動能力向上に役立つことが報告されている。

②ポリフェノール（赤ワイン、緑茶、果物など）

脳の老化は活性酸素によって生じるので、神経細胞膜のダメージを減らす作用のあるポリフェノールは老化防止には必要不可欠なものである²²⁾ が、ポリフェノールは1,000種類もあり、その中で、認知症予防には赤ワイン²³⁾、緑茶²⁴⁾、カカオがある。特に、カカオ豆のプロシアニジンというポリフェノールは、強力な抗酸化機能があることがわかっている。Blumberg ら (2014)²⁵⁾ はネズミの脳のスライス標本にココアパウダーを添加すると、試験管の中でアミロイドβタンパク質の異常凝集を抑制することで、シナプス障害が緩和されることを示した。

③ホスファチジルセリン (PS) (大豆、豚肉、鶏肉、牛肉、卵)

宮崎 (2017)²⁶⁾ 由来のホスファチジルセリン (PS) が認知症に有効であることを示した。PS は脳の神経細胞に多く含まれているが、PS の多い脳の細胞では、シナプスの働きが強化されるだけでなく、脳の細胞膜を柔らかくするのに役立つことがわかっている。脳の細胞膜が硬いとアミロイドβの排出がうまくいかず、蓄積が加速するため、認知症を発症しやすくなる。PS は、体内では合成できないため、PS を多く含む大豆、豚肉、鶏肉、牛肉、卵などから毎日の食事で摂取する必要がある。アルツハイマー病患者に PS を1日 200～300mg、60日～6ヵ月間摂取させたところ、認知力や記憶力、注意力、集中力、学習力の向上、また異常行動が改善した。

④ヘリセノン（ヤマブシタケ）

ヤマブシタケは、中国、米国、北アフリカなどに広く分布し、日本では、長野県や北海道で栽培されているが、中国料理では4大珍味の一つであり、薬膳では五臓の働きを良くする薬用きのことして知られている。カルシウム、ナトリウム、鉄、マグネシウムなどのミネラルやビタミン B、リノール酸だけではなく、癌細胞の増殖を抑えるベータグルカンを含んでいることがわかっていたが、加えて、河岸 (2018)²⁷⁾ は、ヘリセノンも多く含まれることを示した。このヘリセノンは、前部前頭基底核コリン作動性神経細胞 (BFCN) の活性を進める NGF (神経細胞成長因子) の産生を強める働きがあることがわかった。NGF は、アミロイドβによって破壊された神経細胞を修復・再成長させる働きがある。通常、NGF を食べ物から摂取しても、血液脳関門というバリア機能に阻まれるが、ヘリセノンは、脳のバリアを容易に通過し、脳内の NGF に働きかけることができる。同じヤマブシタケからアミロバンという成分が抽出

されたが、これは脳内に蓄積したアミロイド β の毒性を弱める働きがあり、神経細胞を保護する物質であることがわかった。治験では、ヤマブシタケの錠剤の摂取群とそうでない群を比較すると、軽度記憶障害が著しく改善することがわかった。

これ以外に、より良い睡眠に不可欠なメラトニンの前駆物質であるトリプトファンを含む、豚肉や卵、また、脳血管性認知症予防に、血中コレステロールや中性脂肪を低下させる働きがあるレシチンを多く含む大豆製品、また血栓の主成分フィブリンを溶かす働きをもつナットウキナーゼを含む日本特有の納豆も有効な食品と推奨されている。

⑤プラズマローゲン（胸鶏肉、ホヤ、ホタテ）

Fujino ら（2019）²⁸⁾ は、アルツハイマー病患者の脳と血中においてプラズマローゲン濃度が低下していることから、アルツハイマー病の動物モデルや軽度認知障害（MCI）、軽度アルツハイマー病での無作為化比較試験を実施し、さらに、142名のアルツハイマー病患者にホタテ由来のプラズマローゲンを与えたところ、中等度から重度AD患者の認知機能を改善することを示した。

2) 避けるべき食品

①トランス脂肪酸（マーガリン、ショートニングとパン・ケーキ・洋菓子）

農林水産省²⁹⁾ は、サラダオイルや、キャノーラ油、ショートニングやマーガリン、それらを原材料に使ったパン、ケーキ、ドーナツなどの洋菓子に含まれるトランス脂肪酸の使い過ぎは身体によくないと警告を発している。トランス脂肪酸は、DNAを損傷し、活性酸素を発生させ、コレステロールが増加し、動脈硬化や心疾患のリスクが高くなることが示されてきた。食事、栄養及び慢性疾患予防に関するWHO/FAO合同専門家会合³⁰⁾では、総エネルギー摂取量の1%に相当する量よりも少なくするよう勧告をしている。

②小麦（食パン、うどん、ラーメン）

日本の食卓には、食パン、うどん、ラーメンといった主食だけではなく、醤油や味噌といった調味料にも小麦が使われている。しかし、日本の小麦の9割がアメリカ、オーストラリア、カナダからの輸入であり、現在の小麦は度重なる遺伝子組み換えにより、グルテンの含有量が多くなり、より膨らみやすく粘性が高くなっているため、小腸でのリーキーガット症候群を起こしやすいことが指摘されている³¹⁾。さらに、腸管壁が開くことで、脳関門も開くことが実証された³²⁾。脳関門が開くと、本来ブロックされるべきウイルスが脳に侵入しやすくなり、脳炎症をおこす可能性が高い³³⁾。また、輸入小麦はラウンドアップという農薬を大量に使用しているが、このラウンドアップの成分であるグリホサートは、脳神経再生を止めるため、記憶障害などが生じるとし、ベトナムでは、輸入禁止となっている³⁴⁾。小麦とマーガリンなどを使ったコンビニの菓子パンや洋菓子は、認知症の予防という観点からすると、望ましくない食品といえよう。

3) 適切な運動：週3回30分以上の運動

長寿科学振興財団³⁵⁾によると、1996年から2007年までに発表された文献で、運動および身体活動が認知症およびアルツハイマー型認知症発症に関与するか調査した長期疫学研究では、地域在住の高齢者を2.5年から30年間経過観察した報告24論文中、20の論文で身体活動および運動が認知機能低下および認知症の発症に対して防御的な効果があることを報告してい

る。具体的には、週2から3回以上、30分以上運動で、主としては歩くことがすすめられている。週3回以上30分以上の運動を行ったものは、認知機能の低下するものが有意に少なく、高齢者の認知症の発症を減少させていることが示されている。

最近では、単純に一つの運動を行うのではなく、運動に他のトレーニングを組み合わせたものがより認知症の予防に有効であるとされている。たとえば、国立長寿医療研究センターの報告³⁶⁾では、コグニサイズという運動をしつつ、別の異なるタスク、例えば「4の倍数で手をたたく」または、しりとりをしながら運動することが脳の活性化に良いと推奨している。

一方、Verghese ら (2003) の研究³⁷⁾では、地域在住の認知症がない高齢者 469 名を平均 5.1 年経過観察して、読書、パズル、ゲーム、カードゲーム、楽器演奏などの知的活動やテニス、ゴルフ、水泳、自転車、ダンス、散歩、階段の昇降、家内作業、ベビーシッターなどの身体活動などの余暇活動の頻度と認知症発症の関係を調査したところ、124 名において認知症が発症し、読書、ゲーム、楽器演奏などの知的活動が認知症の発症数を減少させ、身体活動では、ダンスのみが発症数を下げたことを報告している。

とはいえ、Ticinesi (2018)³⁸⁾らは、腸内細菌とフレイルと認知症には強い関連があることをレビューで示した。フレイルとは、「加齢とともに心身の活力（運動機能や認知機能等）が低下し、複数の慢性疾患の併存などの影響もあり、生活機能が障害され、心身の脆弱性が出現した状態であるが、一方で適切な介入・支援により、生活機能の維持向上が可能な状態像」といい、フレイルの予防には、有酸素運動のみでなく、局所、あるいは全身の筋群に負荷（抵抗）を与え、筋力、筋パワー、筋持久力といった骨格筋機能の向上に主眼をおくトレーニングであるレジスタンス運動（筋トレ）を週2～3回、3ヶ月間継続することが推奨されている。

4) 睡眠の質を高める

Ward ら (2019)³⁹⁾は、高齢期になると睡眠が浅くなることが、軽度認知症につながるとし、深い睡眠中に脳の老廃物が脳脊髄液から排出されるので質の高い睡眠をとることが、認知症予防につながるとしている。より良い睡眠をとるには、朝起きて、朝日を浴びることで、サーカディアンリズムを作ることが重要であるし、睡眠ホルモンのメラトニンはトリプトファンからセロトニン、メラトニンと変化するので、原料となるトリプトファンを食品から摂取する必要がある。トリプトファンは牛肉や豚肉、バナナなどに含まれているが、ビタミン B6 が必要なもので、もともとビタミン B6 が含まれているバナナを朝食食べることは理に適っている。また、昨今インターネットやゲーム、携帯電話を就寝前までも使っていることでブルーライトによる睡眠障害が増加している⁴⁰⁾。網膜が強いブルーライトの刺激を受けると、脳は「朝だ」と判断し、睡眠を司るメラトニンの分泌が抑制され覚醒し、ブルーライトの量が減少すると「夜だ」と判断して、メラトニンの分泌が活発になる。つまりより良い睡眠のためには、寝る間際にブルーライトを発するものを遠ざける必要がある。

おわりに

本稿では、現在までの認知症予防に関する研究成果に基づき、日々の生活において実践でき、かつ臨床研究で効果が実証されていることについて概説した。認知症を予防するには、あらゆる輸入小麦製品を避け、添加物の入った食品を購入しないように努め、EPA/DHA や MCT オイル、果物、野菜、大豆、青魚、卵、鶏肉、豚肉、牛肉、ナッツ、チョコなどの摂取が推奨

される。加えて、最低週3回30分以上歩き、良く眠り、読書、ゲーム、楽器演奏、ダンスなどを楽しむことで脳活性をはかることが認知症予防になるといえる。

1960年代には稀有な疾患であった認知症が、数年先には5人に1人が罹りうるまで増加することが予測されている。筆者は、その原因はこの60年間の日本人のライフスタイルの変化と連動していると思う。日本人のライフスタイルの変化として第一に挙げられるのは、食生活の欧米化であろう。60年前まで米国から脱脂粉乳が給食に支給されていたのに、今や、日本は飽食の時代になった。主食が米からパンに変わり、肉や、マーガリンや砂糖の消費が著しく伸び、添加物や保存料も大幅に食品に加えられるようになった⁴¹⁾。加えて、コンビニが日本全国に出店し⁴²⁾、添加物が満載のコンビニ食が家庭の味になりつつある。同時に、社会構成の基本である家族構成が、家長制度から核家族化し、婚姻率も下がり、人との関係性が希薄になっている⁴³⁾。インターネットや携帯の普及のため、ブルーライトや電磁波の脳に対する悪影響⁴⁴⁾で睡眠の質や、脳の機能状態も落ちている。人との絆や対人関係の希薄さによる社会的孤立は、高齢期には極めて高い生存リスクになると指摘されている⁴⁵⁾。中年期から、身体を鍛え、身体によい食材を選び、人との関係性を保ち、睡眠の質を担保するという生活習慣を維持することにより、認知症が予防できると実証されている以上、あとは実践するだけではないだろうか。そのためには、いかに自身のライフスタイルに関する意識を変えていくかが、今後の認知症発症率の増減の鍵となると思われる。

参考文献

- 1) World Alzheimer Report 2015 (2015) <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>
- 2) 日本精神神経学会 (監) (2015) DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル 医学書院
- 3) 厚生労働省 (2019) 認知症施策推進総合戦略 (新オレンジプラン) <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000064084.html>
- 4) 内閣府 (2019) 平成29年度高齢者白書 https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/html/gaiyou/sl_2_3.html
- 5) OECD (2017) Health at a Glance 2017 OECD indicator how Japan compare? <http://www.oecd.org/japan/Health-at-a-Glance-2017-Key-Findings-JAPAN-in%20Japanese.pdf>
- 6) 小谷みどり (2004) 死に対する意識と死の恐れ 第一生命保険マンスリーレポート
- 7) 厚生労働省 (2019) 知ることからはじめよう みんなのメンタルヘルス 認知症 https://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_recog.html
- 8) World Health Organization (2019) Smoking and Dementia: what to know https://www.healthandwellnessalerts.berkeley.edu/alerts/memory/smoking-and-dementia_7773-1.html
- 9) イヴ・ジネスト、ロゼット・マレスコッティ、ジェローム・ベリシエ (2014) Humanitude—老いと介護の画期的な書 トライアリスト東京
- 10) 小林幹児 (2009) 『回想療法の理論と実際・医療看護心理フィールドの心療回想法』 福村出版
- 11) Luijmes RE, Pouwels S, Boonman J (2016) The effectiveness of neurofeedback on cognitive functioning in patients with Alzheimer's disease: Preliminary results. *Neurophysiol Clin.* 2016 Jun ; 46(3) : 179-87.
- 12) Surmeli T, Eralp E, Mustafazade I, Kos H, Özer GE, Surmeli OH (2015) Quantitative EEG neurometric analysis-guided neurofeedback treatment in dementia: 20 Cases. How neurometric analysis is important for the treatment of dementia and as a biomarker? *Clin EEG Neurosci.* 2016 Apr ; 47(2) : 118-33
- 13) 川畑信也 (2012) 臨床医へ贈る抗認知症薬・向精神薬の使い方—こうすれば上手に使いこなすことができる 中外医学書
- 14) Barns DB, Yaffe K (2011) The projected impact of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*, 10(9), 819-828.
- 15) 久山町研究 (2019) <http://www.hisayama.med.kyushu-u.ac.jp/>
- 16) Katsel P, Roussos P, Beeri MS, Gama-Sosa MA, Gandy S, Khan V, Haroutunian S (2018) Parahippocampal

- gyrus expression of endothelial and insulin receptor signaling pathway genes is modulated by Alzheimer's disease and normalized by treatment with anti-diabetic agents. *PLoS ONE* 13(11) : e0206547. November 1, 2018 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206547>
- 17) Diehl T, Mullins R, and Kapogiannis D (2017). Insulin resistance in Alzheimer's disease *Transl Res*, 183 : 26-40.
 - 18) Morris J, Burn JM (2012) Insulin: An emerging treatment for Alzheimer's disease dementia? *Curr Neurol Neurosci Rep*. 12(5) : 520-527.
 - 19) Wilde MC, Girault E, Yavuz AC, and Sijben JW (2017) Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia*, 3, 416-431.
 - 20) Lori AD, Gongvatana A, Dunsiger S, Ronald AC, Brian RO (2015) Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimers Dement*. 2015 Feb ; 11(2) : 226-235.
 - 21) Newport MT (2013) What if there was a cure? Basic Health Publications, Inc.
 - 22) 独立行政法人国民生活センター ポリフェノール含有食品の商品テスト結果 (発表情報) http://www.kokusen.go.jp/pdf/n-20000508_1.pdf
 - 23) 佐藤充克 (2009) ポリフェノールと健康について—ワインの話題を中心に—. *J. ASEV Jpn*. 20, (1/2) , 23-34.
 - 24) Tomata Y, Sugiyama K, Kaiho Y, Honkura K, Watanabe T, Zhang S, Sugawara Y, Tsuji I (2006) Green Tea Consumption and the Risk of Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006. Study *Am J Geriatr Psychiatry* 24(19) : 881-889
 - 25) Blumberg JB, Ding EL, Dixon R, Pasinetti GM, and Villarre F (2014). The science of cocoa flavanols: bioavailability, emerging evidence, and proposed mechanisms. *Adv Nutr*. 5(5) : 547-549.
 - 26) 宮崎洋祐 (2017). ホスファチジルセリン (PS) の概要とその機能 生物工学, 95, 9, 539-541.
 - 27) 河岸洋和 (2018) きのこが産生する生体機能性物質に関する研究. *日本きのこ学会誌* 25(4) : 122-128.
 - 28) Fujino T, Yamada T, Mawatari S, Shinfuku N, Tsuboi Y, Wakana C, Kono S (2019) Effects of plasmalogen on patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease and blood plasmalogen changes: a multi-center, open-label study. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism*, 9 : 4.
 - 29) 農林水産省 (2019) すぐにわかるトランス脂肪酸 http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/trans_fat/t_wakaru/
 - 30) The World Health Organization (2019) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. https://www.who.int/nutrition/topics/dietnutrition_and_chronicdiseases/en/
 - 31) Fasano A (2012) Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases *Ann N Y Acad Sci*. 1258(1) : 25-33.
 - 32) Boyle EC, Finlay BB (2005) Leaky guts and lipid rafts. *Trends Microbiol*. 2005 Dec ; 13(12) : 560-3.
 - 33) Obrenovich MEM (2018) Leaky gut, leaky brain? *Microorganisms*. 2018 Oct 18 ; 6(4). pii: E107. doi: 10.3390/microorganisms6040107.
 - 34) European trade union institute (2019) Vietnam bans glyphosate. <https://www.etui.org/About-Etui/News/Vietnam-bans-glyphosate>
 - 35) 公益財団法人長寿科学振興財団 (2019) 認知症の予防 <https://www.tyojuu.or.jp/net/byouki/ninchishou/yobou.html>
 - 36) 国立長寿医療研究センター (2019) 認知症予防運動プログラム「コグニサイズ」 <https://www.ncgg.go.jp/kenshu/kenshu/27-4.html>
 - 37) Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, and Buschke H (2003) Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *The New England of Medicine*, 348 : 2508-2516.
 - 38) Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A, Prati B, Lauretani F, Meschi T (2018) Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2018 Aug 29 (13) : 1497-1511.
 - 39) Ward SA, Pase MP (2019) Advances in pathophysiology and neuroimaging: Implications for sleep and dementia. *Respirology*.
 - 40) Araki M, Hattori A, Maruyama Y, Nakano M, Yoshimura M, Kitazawa M, Negishi K, Tsubota K (2016) Protective effect of blue-light shield eyewear for adults against light pollution from self-luminous devices used at Night. *Chronobiology Int.*, 33(1) : 134-139.
 - 41) Cross Currents (2019) 日本人の食生活の変化 <http://crosscurrents.hawaii.edu/content.aspx?lang=>

- jap&site=japan&theme=work&subtheme=AGRIC&unit=JWORK104
- 42) 一般社団法人日本フランチャイズチェーン協会 (2019) <https://www.jfa-fc.or.jp/particle/320.html>
 - 43) 外口玉子 (1995) 変貌する家族と求められる新たな福祉政策. 家族看護学研究 1(1) : 22-28.
 - 44) Coureau G, Bouvier G1, Lebailly P, Fabbro-Peray P, Gruber A, Leffondre K, Guillamo JS, Loiseau H, Mathoulin-Pélissier S, Salamon R and Baldi (2014) Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. Occupational & Environmental Medicine <https://oem.bmj.com/content/71/7/514>
 - 45) 武地一 (2015) 認知症と地域連携 4. 認知症地域連携における認知症カフェの役割 日老医誌 52 : 147-152