

ホモシステイン値 改善剤

DemeCare<sup>®</sup>

デメケア<sup>®</sup>

# 説明書及び学術資料

Ver.001 2024年11月版



## 軽度認知障害(MCI)の 進行抑制に向けて



最新の統計によると、日本における認知症患者数は2025年に約700万人に達すると予測されており、これは65歳以上の約5人に1人が認知症を患うことを意味します。2012年時点での推計患者数約462万人に対し、約10年間で1.5倍に増加する見込みです。さらに、軽度認知障害(MCI)を含めると、該当する高齢者の数はさらに増えると考えられています。厚生労働省の資料によれば、MCIを有する高齢者の数は認知症患者数に匹敵する可能性があると考えられています。

しかし、健康意識の向上や生活習慣の改善により、認知機能低下の抑制が進み、2040年に802万人に達するとしていた過去の推計よりも、今回の推計値は低くなっています。これは、運動習慣や栄養状態の改善が認知機能の低下を防ぐ重要な要因であることを示唆しています。

特に、軽度認知障害(MCI)の進行抑制に関しては、ビタミンB群などの栄養補給が効果的であるとの報告が、アメリカやイギリスの研究機関から発表されています。ホモシステインの代謝に関与するビタミンB6、B12、葉酸は、血中ホモシステイン濃度の低下を通じて認知機能を保護する可能性があり、MCIの進行を抑制する有望な介入手段として注目されています。

このような背景を踏まえ、私たちも今後、国内でMCIを対象とした臨床研究を進めてまいります。認知機能の低下を予防・抑制するための有効な栄養アプローチを、科学的根拠に基づいて検証し、高齢者のQOL向上に寄与することを目指しています。

引き続き、皆様のご協力とご指導を賜りますようお願い申し上げます。

一般社団法人日本老化制御医学会

理事長 中村 仁信 (大阪大学医学部名誉教授)

## 目次

---

01. 軽度認知障害 (MCI) の進行抑制に向けて	表2
02. 目次	1
03. 認知症への進行を抑制	2
04. リコード法 (Bredesen Protocol) 及び英国 Food for the Brain 財団での大規模臨床試験	4
05. ホモシステイン値の改善に有効な栄養素	6
06. ホモシステイン検査 (Hcy)	7
07. メチル化を理解しましょう	8
08. メチル化の異常でホモシステイン濃度が上昇するとどのようなことがおきる!?	10
09. デメケア <sup>®</sup> 説明書	12
10. デメケアの副作用に関するAIの回答	14
11. 参考資料 (口臭と認知症の関連性)	16
12. 参考資料 (オメガ3脂肪酸 (EPAとDHA) について)	18
13. 参考資料 (グルテンとゾヌリンが脳血管関門 (BBB) に与える影響とメカニズム)	20
14. ホモシステインと認知症: 国際的なコンセンサス・ステートメント (和訳)	22
15. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement (原文)	30

---

ご意見・ご質問等は以下のアドレス宛にお願い致します。  
[info@nodaseiyaku.com](mailto:info@nodaseiyaku.com)

# 認知症への進行を抑制

日本における認知症患者数とその予備軍の数について、最新の統計によると、2025年には日本国内の認知症患者数が約700万人に達する見込みです。これは65歳以上の高齢者の約5人に1人が認知症を患うことを意味します。認知症患者数は2012年時点で約462万人と推定されており、約10年間で1.5倍に増加する予測です。

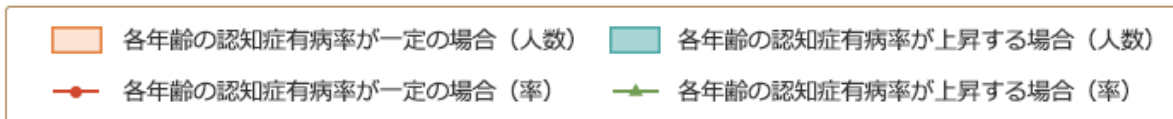
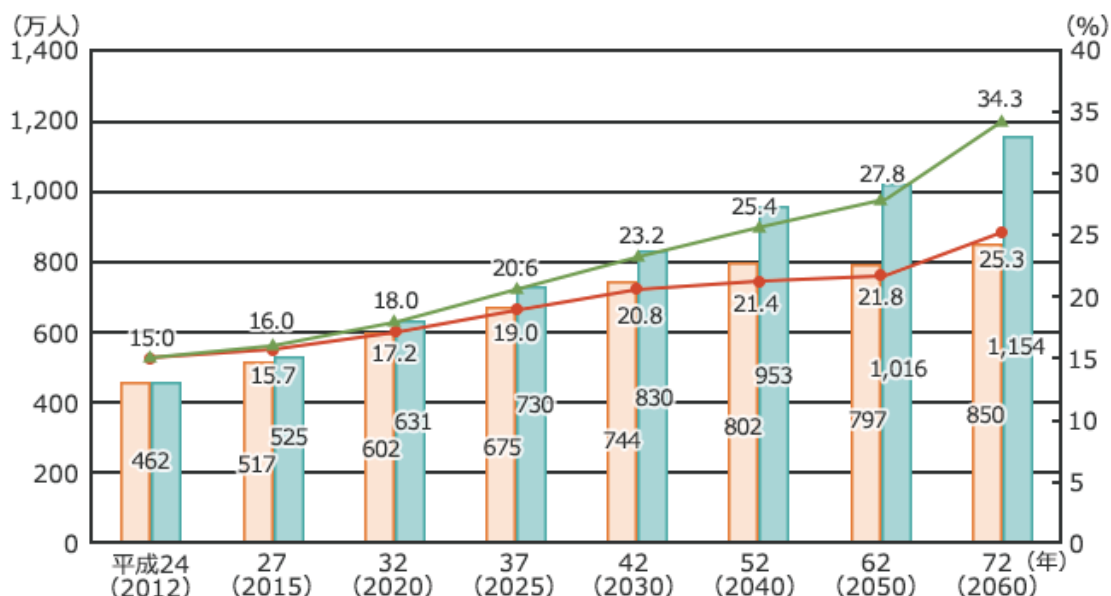
(認知症ねっと) (Statistics Japan)。 [https://info.ninchisho.net/dem\\_prevent](https://info.ninchisho.net/dem_prevent)

## 2025年の認知症患者は、2012年の約1.5倍に増加する見込み

厚生労働省は2015年1月、「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)」を発表しました。この戦略の中では、認知症を患う人の数が2025年には700万人を超えるとの推計値が発表されています。これは、65歳以上の高齢者のうち、5人に1人が認知症に罹患する計算となります。

認知症高齢者の数は2012年の時点で全国に約462万人と推計されており、約10年で1.5倍にも増える見通しです。

## 令和7年(2025)には65歳以上の認知症患者数が約700万人に増加



出所：厚生労働省「新オレンジプラン」※参照：「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」

予備軍に関しては、軽度認知障害(MCI)を含むとさらに多くの高齢者が該当するとされています。厚生労働省の資料によれば、MCIの高齢者数は認知症患者数に匹敵する規模になる可能性があり、早期の対応が重要とされています(政府統計の総合窓口)。

これらのデータは、認知症に対する予防策や早期発見の重要性を強調しており、地域社会全体での支援体制の構築が求められています。

厚生労働省の研究班は、全国から4つの自治体を抽出して医師などが65歳以上の高齢者について認知症の診断を行い、それぞれの自治体の有病率から将来の全国の認知症の人の数を推計しました。

それによりますと、認知症の高齢者は▼来年、2025年には471万6000人となり、▼団塊ジュニアの世代が65歳以上になる2040年には、584万2000人にのぼると推計しています。

2040年には高齢者のおよそ15%、6.7人に1人が認知症と推計されます。

前回9年前の調査では、2040年に認知症の人が802万人にのぼると推計していましたが、今回の推計値がそれよりも低くなったことについては、以下の要因が示されています。

▼生活習慣病の改善や▼健康意識の変化などによって認知機能の低下が抑制された可能性がある。従って、物忘れなど認知機能の低下を防止することが認知症への進行を抑制するために重要である。

なお、今回の調査では物忘れなどの症状はあるものの、生活に支障がなく、認知症と診断されるまでには至らない「軽度認知障害」の人の将来の推計を初めて公表し、2040年には612万8000人にのぼるとしています。

「軽度認知障害」の人は、認知症に移行することが多い一方で、**運動や栄養状態の改善によって症状の進行スピードを抑制できる可能性もある**ということです。

# リコード法 (Bredesen Protocol) 及び 英国Food for the Brain財団での大規模臨床試験

リコード法 (Bredesen Protocol) や英国のFood for the Brain財団による「葉酸やビタミンB群」の投与によるホモシステイン値の正常化に関する臨床成績については、これまでいくつかの有望な結果が報告されています。以下に、これらの方法や財団によるアプローチの背景と臨床結果について説明します。

## 1. リコード法 (Bredesen Protocol) におけるホモシステイン管理

リコード法は、主にアルツハイマー病や認知機能低下を予防・改善することを目的とした統合的なアプローチです。栄養療法、ホルモン調整、毒素除去、ライフスタイルの改善を通じて治療を行います。ホモシステイン値の管理は、このプログラムの重要な要素の一つです。

- **ホモシステイン値の目標:** リコード法では、ホモシステイン値を $6\mu\text{mol/L}$ 以下に維持することを目指しています。この目標は、ホモシステインが脳や血管に与えるダメージを最小限に抑えるためのものです。
- **栄養補助剤:** リコード法では、ビタミンB6、B12、葉酸 (5-MTHF型)、および他の栄養素を組み合わせてホモシステイン値を調整します。これらの栄養素はホモシステインをメチオニンに再メチル化する反応に必要であり、ホモシステイン値の低下に有効です。
- **臨床成績:** リコード法の一部を含む研究では、B群ビタミンを投与することにより、ホモシステイン値が高かった患者の大部分で、 $6\sim 10\mu\text{mol/L}$ までの改善が確認されています。特に、B12や葉酸欠乏による高ホモシステイン血症を改善するための方法として効果的です。

## 2. 英国Food for the Brain財団によるホモシステイン管理

Food for the Brain財団は、栄養と脳機能の関連性を強調し、特にホモシステイン値の正常化を通じた認知症予防に焦点を当てています。ホモシステイン値が高いと認知機能低下のリスクが高まるという研究に基づいています。

- **ホモシステイン値の目標:** Food for the Brain財団もリコード法と同様、 $6\sim 7\mu\text{mol/L}$ 以下のホモシステイン値を目標としています。
- **ビタミンB群による治療:** 財団は、ビタミンB6、B12、葉酸の補充が高ホモシステイン血症の予防に有効であるとしています。特に高齢者に対しては、これらの栄養素の欠乏がホモシステインの上昇と認知機能の低下につながるため、積極的にビタミンB群のサプリメントを推奨しています。
- **臨床成績:** いくつかの臨床試験や研究では、ビタミンB群を摂取することで、ホモシステイン値が $10\sim 15\mu\text{mol/L}$ から、 $7\sim 8\mu\text{mol/L}$ まで低下することが示されています。また、これにより認知機能が保護される可能性があると考えられています。



### 3. 関連研究結果

葉酸やビタミンB群がホモシステイン値の正常化に寄与するというエビデンスは多く、以下のような研究結果が報告されています。

- VITACOG試験: 英国オックスフォード大学で実施された「VITACOG試験」では、認知機能低下のリスクがある高齢者1,200人に対し、葉酸(800  $\mu$ g)、ビタミンB12(500  $\mu$ g)、ビタミンB6(20mg)のサプリメントを2年間投与したところ、ホモシステイン値が著しく低下し、脳の萎縮が減少したと報告されています。
- 臨床結果: この試験では、ホモシステイン値の低下が「最大30%」まで確認され、特にビタミンB群のサプリメントが有効であることが示されました。ホモシステイン値の改善とともに、認知機能の低下も遅延する傾向が見られました。

### 結論

葉酸やビタミンB群の投与によって、ホモシステイン値を正常範囲内に改善する臨床成績は概して良好です。特に、リコード法やFood for the Brain財団が推奨するようなビタミンB6、B12、葉酸の組み合わせにより、ホモシステイン値が顕著に低下し、認知機能の改善や脳の健康維持に寄与することが確認されています。多くの臨床試験で、ホモシステイン値の低下が認知機能の改善や脳の萎縮の抑制と関連しているため、葉酸やビタミンB群の補充は特に高齢者にとって有益な介入となり得ます。「VITACOG試験」によると、葉酸(800  $\mu$ g)、ビタミンB12(500  $\mu$ g)、ビタミンB6(20mg)のサプリメントを2年間投与した結果、ホモシステイン値が顕著に低下したと報告されていますが、具体的な数値としては、ホモシステイン値の平均で約30%の低下が確認されました。

### 詳細な数値

- ホモシステイン値の低下率: 平均で約30%の低下があり、ホモシステイン値が高かった患者の一部では、12~13  $\mu$ mol/Lの値が約9  $\mu$ mol/L以下にまで改善した例も報告されています。
- 脳萎縮率: ホモシステイン値が大きく低下した参加者のグループでは、プラセボ群と比較して脳萎縮の速度が約30%遅くなったことも確認されています。

この結果は、ホモシステイン値を低下させることが認知機能の維持や脳の健康にとって有益であることを示唆しています。特に、ホモシステイン値が高い高齢者に対して、ビタミンB群と葉酸の補給は重要な予防策として推奨される要因となっています。



# ホモシステイン値の改善に有効な栄養素

リコード法及びオックスフォード大学の研究では、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、オメガ3脂肪酸が認知症抑制に有効であるとしています。また、多くの論文でビタミンB3の代謝産物であるβ-NMNの投与によるNAD+の増加で認知症の抑制に有効性が示されています。これらのビタミンB群は密接に協力して相乗効果を生みます。ホモシステイン低減効果：2010年にオックスフォード大学で行われた研究では、ビタミンB6、B12、葉酸を摂取することで、高齢者の脳萎縮の進行を抑制できることが示されました。

**ホモシステイン低減効果：**2010年にオックスフォード大学で行われた研究では、ビタミンB6、B12、葉酸を摂取することで、高齢者の脳萎縮の進行を抑制できることが示された。

## 1. ビタミン B6、B12、葉酸の摂取量 (1 日量)

栄養素名	一般的な推奨値	認知症用推奨値	治療用処方値
ビタミンB6	1.3~2.0mg	20mg	10~100mg 口角口唇炎治療
ビタミンB12	2.4μg	500μg	500μg×3回 末梢神経障害治療
葉酸	400μg	800μg	5mg~20mg 貧血症治療

■これらの栄養素を食品からのみ摂取するとしたら以下の量が必要なため、サプリでの摂取が現実的です。

栄養素	認知症対策に必要な量	食品換算量(日)	
ビタミンB6	20mg/日	バナナ	5,400g
ビタミンB12	500μg/日	鶏卵	830個
葉酸	800μg/日	ほうれん草	5束

## 2. β-NMN(ビタミンB3の代謝産物)、ホモシステイン代謝のためのエネルギー供給

ホモシステイン代謝には、ビタミンB6、B12、葉酸(5-MTHF)が関与しますが、これらの代謝経路はエネルギーを消費するプロセスであり、細胞全体の代謝効率が重要となります。NAD+を増加させると、エネルギー供給が安定するため、ホモシステイン代謝を含む以下の代謝プロセスが効率的に進行します。

### ・メチオニン再メチル化経路:

ホモシステインがメチオニンに再メチル化される過程では、葉酸サイクルが関与します。葉酸サイクルでの反応(メチレンテトラヒドロ葉酸が5-MTHFに変換される過程)はエネルギーを必要とし、この反応をサポートするために細胞全体の代謝が活性化されていることが重要です。

### ・シスタチオニン経路(トランススルフィレーション経路):

ビタミンB6依存の経路で、ホモシステインがシスタチオニンに変換されるプロセスもエネルギーが必要で、このプロセスが適切に進行する為には細胞のエネルギーバランスが整っていることが重要です。

## ホモシステイン(Hcy)検査

ホモシステイン濃度が低いと、心血管リスクや脳卒中リスク、骨粗鬆症、うつ病、認知機能低下が低下します。ホモシステインは、100以上の疾患、特に精神疾患や神経疾患のバイオマーカーです。

B12の吸収が悪いためにホモシステインが上昇した可能性があり、ビタミンB群の必要性であるメチル化を測定します。メチル化の失敗は脳と循環に損傷を与え、認知機能の健康を示す唯一の最良の指標です。メチル化が損なわれるとホモシステインは上昇し、ビタミンB群、特にビタミンB6、B12、葉酸の必要性が高まることを示しています。

11  $\mu\text{mol/L}$ を超えると、脳の萎縮が加速します。6  $\mu\text{mol/L}$ 以下が最適です。ビタミンB群の摂取量が10  $\mu\text{mol/L}$ を超える場合は、ビタミンB群の補給を推奨します。

ホモシステイン検査は、血液中のホモシステインというアミノ酸の濃度を測定する検査です。ホモシステインは、メチオニンという別のアミノ酸が体内で代謝される過程で生成されます。通常、ビタミンB6、B12、および葉酸などのビタミンによってホモシステインは代謝されるため、血中のホモシステイン濃度は低く保たれています。

### ホモシステイン検査の目的:

- 1. 心血管疾患のリスク評価:** 高ホモシステイン血症は、心臓病や脳卒中のリスクを増加させることが知られています。ホモシステイン濃度が高いと、動脈硬化(アテローム性動脈硬化)のリスクが高まります。
- 2. 栄養状態の評価:** ビタミンB6、B12、および葉酸の欠乏があるとホモシステイン濃度が上昇するため、これらのビタミンの欠乏を確認するために使用されます。
- 3. 特定の遺伝的疾患の診断:** ホモシステインの代謝に関与する酵素の異常(例: ホモシチン尿症など)を診断するために使用されることもあります。

### 検査方法:

ホモシステイン検査は通常、静脈から採血して行われます。採取された血液サンプルはラボで分析され、ホモシステインの濃度が測定されます。検査には空腹時血液サンプルが必要です。12時間の絶食後、つまり食べ物や飲み物を飲まなかった朝一番にテストを実施してください。

### 正常値と異常値:

- 正常なホモシステイン濃度は一般的に5~15マイクロモル/リットルです。
- 濃度が15マイクロモル/リットルを超えると、高ホモシステイン血症とされ、心血管疾患のリスクが高まる可能性があります。

### 対 策:

高ホモシステイン血症が認められた場合、食事やサプリメントでビタミンB6、B12、および葉酸の摂取を増やすことが推奨される場合があります。

# メチル化を理解しましょう

ホモシステインの代謝による認知症の改善やがんの制御、それに体内の有害な物質を無害化して解毒・排出するなど、生命活動に関与する重要な反応の一つに「メチル化」があります。これはDNAやタンパク質、脂質、その他の分子に「メチル基 (-CH<sub>3</sub>)」を付加するプロセスで、この反応は、細胞の正常な機能や遺伝子の制御、解毒作用など、さまざまな生理的プロセスに深く関わります。

## メチル化の基本

「メチル基」は炭素1つと水素3つからなる小さな化学基で、メチル化はこのメチル基が他の分子に付加される反応です。メチル化には以下のような例があります：

1. **DNAメチル化：** DNAにメチル基が付加され、遺伝子の発現を調節します。
2. **タンパク質メチル化：** タンパク質にメチル基が付加され、その機能や活動を変化させます。
3. **ホモシステインのメチル化：** メチル基を使ってホモシステインを無害な物質に変換する反応です。

メチル基の供給には、体内で特に重要な役割を果たす「S-アデノシルメチオニン (SAMe)」という物質が関与します。SAMeはメチル基を提供する主要な物質で、さまざまなメチル化反応を行います。

## メチル化の重要な役割

### 1. 遺伝子の制御 (DNAメチル化)

メチル化は、DNAの特定の場所にメチル基を付け加えることで、遺伝子の「オン」や「オフ」を切り替える働きをします。これにより、特定の遺伝子の発現が抑制されたり、促進されたりします。例えば、がん細胞では、異常なDNAメチル化によってがん抑制遺伝子 (p53遺伝子など) の活動が「オフ」になり、がんの進行が助長されることがあります。

### 2. ホモシステインの代謝

メチル化は、アミノ酸の一種であるホモシステインをメチオニンというアミノ酸に変換するためにも使われます。この反応は、体内で過剰なホモシステインを減らし、心血管リスクを低減するために重要です。ビタミンB6、B12、葉酸はこのプロセスに必須で、メチル化をサポートします。

### 3. 神経伝達物質の生成

メチル化は、セロトニンやドーパミンなどの神経伝達物質の生成にも関わっています。これにより、メチル化が適切に行われていることで、脳の機能や感情の調整が正常に行われることが期待されます。

### 4. 解毒とエネルギー生成

メチル化は、肝臓での解毒プロセスやエネルギー生成にも重要な役割を果たします。体内で有害な物質がメチル化によって無害化され、排出されることが多いです。

## メチル化と栄養素の関係

メチル化反応が正常に機能するためには、特定の栄養素が必要になります。特に以下のビタミンや栄養素はメチル化をサポートするので重要です：

- **ビタミンB12**：ホモシステインをメチオニンに変換する際に必要です。
- **葉酸(5-MTHF)**：メチル基を提供するために重要です。
- **ビタミンB6**：メチル化サイクルを円滑に進めるために必要です。

## メチル化が乱れるとどうなる？

メチル化が正しく行われないと、以下のような健康問題が発生します：

- **認知機能低下や神経障害**：メチル化が不十分だと、ホモシステイン濃度が高くなり、脳や神経にダメージを与えます。
- **がん**：異常なDNAメチル化によって、がんのリスクが増加します。
- **心血管疾患**：高ホモシステインレベルが心血管疾患のリスクを高めます。

### まとめ

メチル化は、DNAの制御、神経伝達物質の生成、ホモシステインの代謝、解毒・排出など、多くの生命活動に関与する重要な反応です。ビタミンB群（特にB12、B6、葉酸）などの栄養素がメチル化を助け、体の機能を正常に保ちます。メチル化が正常に行われないと、認知症など様々な健康問題が発生します。

# メチル化の異常でホモシステイン濃度が上昇すると どのようなことがおきる!?

メチル化の異常は、さまざまな健康問題を引き起こします。メチル化は、遺伝子の発現調整、DNA修復、毒素の解毒、ホモシステインの管理など多くの重要な生理機能に関与しているため、異常が生じると多方面に影響が出ます。

## 1. ホモシステインの上昇

- **ホモシステイン値の目標:** 心臓・血管: メチル化が正常に機能しないと、ホモシステインが適切にメチオニンに再変換されず、血中ホモシステイン濃度が上昇します。高ホモシステイン血症は動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中などのリスクを高めます。
- **認知機能の低下:** ホモシステイン濃度が高くなると、脳血管に影響を与え、認知症やアルツハイマー病のリスクを増加させます。

## 2. 遺伝子発現の異常

- **がん:** メチル化は特定の遺伝子を抑制または活性化する役割を果たしますが、異常なメチル化が起こると、p53がん抑制遺伝子の不活性化や、がん化を促進する遺伝子(オンコジーン)の活性化が引き起こされ、腫瘍形成のリスクが増します。
- **免疫機能の低下:** メチル化異常により、免疫系の調整が不適切になり、自己免疫疾患や慢性炎症のリスクが高まります。

## 3. 神経精神疾患

- **うつ病:** メチル化は、脳内の神経伝達物質(セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリンなど)の合成にも関与しています。メチル化が適切に行われないと、これらの神経伝達物質のバランスが崩れ、うつ病や不安障害が発症しやすくなります。
- **発達障害(自閉症スペクトラム障害):** メチル化異常が脳の発達に影響を与える可能性があり、自閉症スペクトラム障害との関連が研究されています。

## 4. 解毒機能の低下

- **肝臓の解毒機能の低下:** メチル化は、体内の毒素や有害物質の解毒に関与しています。メチル化が不十分だと、毒素の排出が滞り、体内に有害物質が蓄積し、慢性疾患や肝機能障害のリスクが高まります。

## 5. 老化

- **加速される細胞老化:** メチル化異常は、DNA損傷修復やテロメアの維持にも影響を与えます。これにより、細胞の老化が加速され、皮膚や臓器の老化が進行しやすくなります。

## 6. 出生時の異常

- **神経管閉鎖障害:** 妊娠中に葉酸やB12などのメチル供与体が不足すると、胎児の神経管が適切に発達せず、神経管閉鎖障害(例: 二分脊椎)が発生するリスクが高まります。

## 7. 慢性疲労症候群

- **メチル化異常はエネルギー産生にも影響を与え、慢性的なエネルギー不足や疲労感、倦怠感の原因となることがあります。**

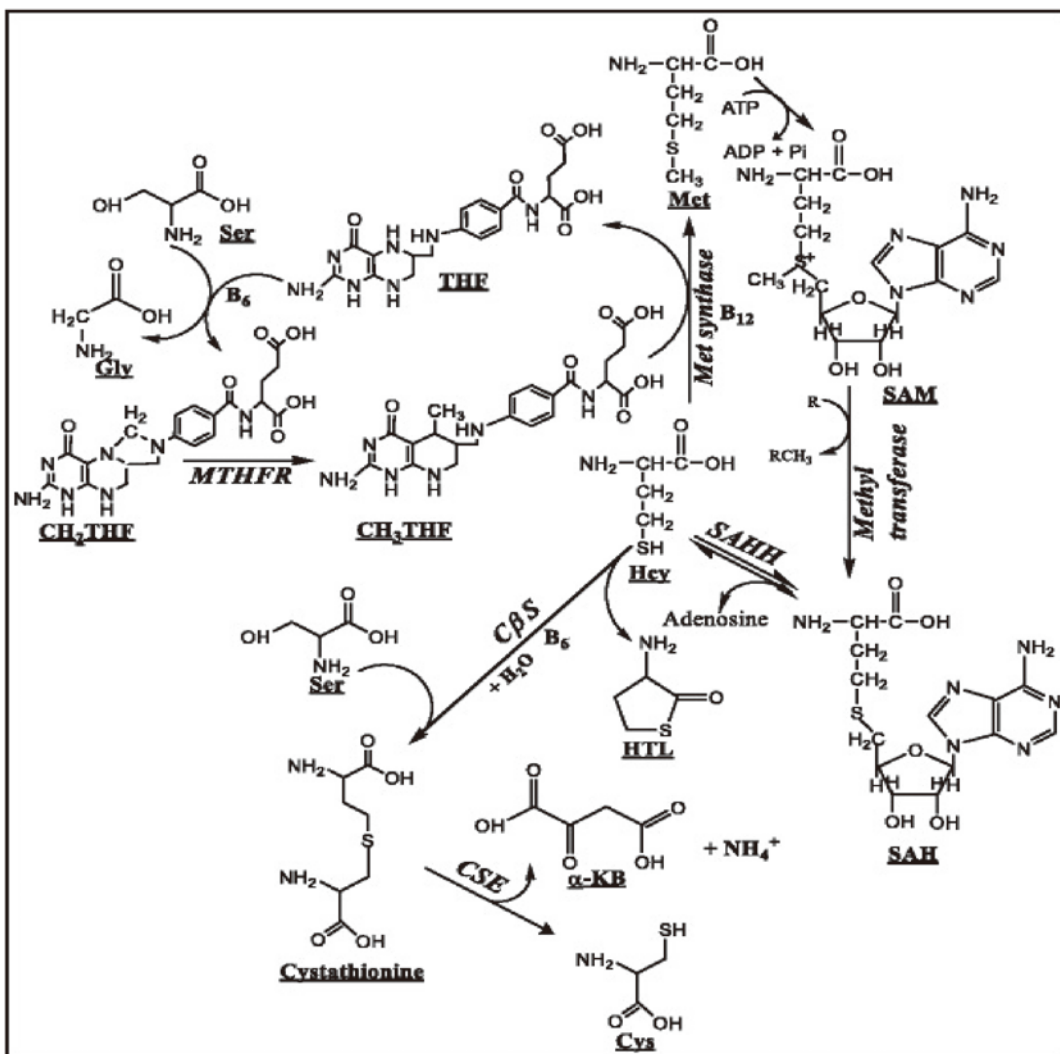


## まとめ

メチル化の異常は、ホモシステインの増加からがん、神経精神疾患、免疫機能低下、老化の促進まで、多岐にわたる健康問題を引き起こす可能性があります。メチル化が正常に機能するためには、葉酸、ビタミンB12、ビタミンB6などの栄養素が重要であり、それらの適切な摂取が健康維持に不可欠です。

## ホモシステイン代謝図

(メチオニンの代謝は、システインが形成されるまでしか描かれませんが。)



ホモシステインの代謝は、メチオニンに再メチル化されるか(リメチル化経路)、またはシステインの形成のためにルーティングされるか(トランスサルフェーション経路)となります。

Cys-システイン、Gly-グリシン、Hcy-ホモシステイン、HTL-ホモシステインチオラクトン、SAH-S-アデノシル-L-ホモシステイン、SAM-S-アデノシル-L-メチオニン、THF-テトラヒドロ葉酸、CH2THF-メチレンテトラヒドロ葉酸、CH3THF-メチルテトラヒドロ葉酸、Met-メチオニン、Ser-セリン、 $\alpha$ -KB- $\alpha$ -ケト酪酸、MTHFR-メチレンテトラヒドロ葉酸レダクターゼ、C $\beta$ S-シスタチオン $\beta$ シターゼ、CSE-シスタチオン $\gamma$ リアーゼ、SAHH-S-アデノシルホモシステイン加水分解酵素

[Nutr Metab \(Lond\)](#). Published online 2017 Dec 22. doi: [10.1186/s12986-017-0233-z](https://doi.org/10.1186/s12986-017-0233-z) より引用。

# ホモシステイン値 改善剤

# DemeCare®

## デメケア

## 説明書

2024年11月版

■成分・性状	<p><b>成分：</b>β-NMN (125mg)、ビタミンC (50mg)、ビタミンB2 (3mg)、ビタミンB6 (20mg)、ビタミンB12 (500μg)、葉酸 (5-MTHF型・800μg)、デキストリン (75mg)、ステアリン酸Ca (5mg)。1カプセルの内容量計280mg</p> <p><b>性状：</b>白色乾燥微粉末 (2号耐酸性・植物性カプセル入り) (総重量340mg)</p>
■機能	<p>ホモシステイン値 (Hcy) の正常化。</p> <p>認知機能障害や認知症患者の多くはホモシステイン値 (Hcy) 11.0以上であり、6.0以下ではこれらの症状が発生しないことが国際的な文献によって示されている。本剤の投与でHcy値の低下が期待できる。</p>
■用法・用量	<p>1日1粒。食後に温水または水で服用する。</p> <p>長期の服用でも問題はなく効果の低下もない。また、依存性も発生しない。</p>
■食薬区分	<p>「食」に区分されている。</p>
■安全性	<p>本剤に使用している全ての成分において安全性が確立されている。</p>
■副作用	<p>報告されていない。</p>
■相互作用	<p>他のビタミン剤や薬剤との相互作用について、これまで問題は発生していない。</p> <p>また、投与の中断や再開について、何の問題も発生しない。</p>
■作用機序① ホモシステイン値の異常と認知症の関係	<p><b>ホモシステイン(Hcy)</b> は、100以上の疾患、特に精神疾患や神経疾患のバイオマーカーとして利用されている。ホモシステイン検査は、血液中のホモシステインというアミノ酸の濃度を測定する検査である。ホモシステインは、メチオニンという別のアミノ酸が体内で代謝される過程で生成される。通常、ビタミンB2、B6、B12、および葉酸などのビタミンによってホモシステインは代謝されるため、血中のホモシステイン濃度は低く保たれている。ホモシステイン値の上昇は体内でのメチル化の失敗が原因と見られ、その改善のためにビタミンB群、特にビタミンB2、B6、B12、葉酸の必要性が高まる。11μmol/Lを超えると脳の萎縮が加速することが分かっており、6μmol/L以下が最適と考えられる。</p>
■作用機序② ビタミンB群の投与によるホモシステイン値の正常化	<p><b>ホモシステインの代謝過程</b>、ビタミンB2、B6、B12、葉酸 (ビタミンB9) が重要な役割を果たすが、この代謝過程は主に以下の二つの経路で行われる。</p> <p>・<b>リメチル化経路</b>:この経路では、ホモシステインはメチオニンに再メチル化され、葉酸がこの過程において重要な役割を果たす。食事から摂取した場合の葉酸は、まずテトラヒドロ葉酸 (THF) に変換され、次に、MTHFR (メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素) によって 5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-MTHF) に変換される。(本品においては、日本人にはMTHFRの変異を持つ割合が多いとされることから、MTHFRを必要としないで吸収できる活性型葉酸 (5-MTHF) を</p> <p>(次頁に続く)</p>



<p>■作用機序②</p> <p>ビタミンB群の投与によるホモシステイン値の正常化</p>	<p>配合している。</p> <p>5-MTHFは、ホモシステインをメチオニンに再メチル化するために必要なメチル基の供与体となる。この反応にはビタミンB12(コバラミン)が補酵素として必要であり、ビタミンB12は、ホモシステインからメチオニンを生成する際に、5-MTHFからメチル基をホモシステインに渡す役割を果たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<b>トランススルホレーション経路</b>:この経路では、ホモシステインはシステインに変換される。この反応にはビタミンB6(ピリドキシン)が補酵素として必要で、ホモシステインはまず、ビタミンB6依存性の酵素シスタチオニンβ-シターゼ(CBS)によってシスタチオニンに変換される。次に、シスタチオニンはシステインに変換される。この反応はビタミンB6依存性の酵素であるシスタチオニンγ-リアーゼ(CGL)によって行われる。これらの経路により、ホモシステインはメチオニンまたはシステインに変換され、体内で安全に処理される。しかし、ビタミンB6、B12、および葉酸の不足があると、これらの代謝経路が適切に機能せず、ホモシステインの血中濃度が上昇する。これらの改善には十分な量のビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸(5-MTHF型)の投与が有効である。ビタミンCは酸化に弱い葉酸の保護役として機能する。</li> </ul>
<p>■作用機序③</p> <p>NAD+による代謝エネルギーの供給</p>	<p><b>β-NMN投与でのNAD+の増加がホモシステイン代謝に与える効果</b></p> <p>NAD+の増加は7種のサーチュイン遺伝子の全てを活性化させることで身体全体への若返り効果をもたらすなど様々な健康効果が知られているが、ホモシステインの正常化においてはそのためのエネルギー供給源となる。ホモシステイン代謝には、ビタミンB6、B12、葉酸(5-MTHF)が関与するが、これらの代謝経路はエネルギーを消費するプロセスであり、細胞全体の代謝効率が重要となる。NAD+が増加すると、エネルギー供給が安定するため、ホモシステイン代謝を含む以下の代謝プロセスがより効率的に進行する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<b>メチオニン再メチル化経路</b>: ホモシステインがメチオニンに再メチル化される過程では、葉酸サイクルが関与する。葉酸サイクルでの反応(メチレンテトラヒドロ葉酸が5-MTHFに変換される過程)はエネルギーを必要とし、この反応をサポートするために細胞全体の代謝が活性化されていることが求められる。</li> <li>・<b>シスタチオニン経路(トランススルホレーション経路)</b>: ビタミンB6依存の経路で、ホモシステインがシスタチオニンに変換されるプロセスもエネルギーを必要とする。このプロセスが適切に進行するためには、細胞のエネルギーバランスが整っていることが重要である。</li> </ul> <hr/> <p><b>NAD+とエネルギー代謝</b></p> <p>NAD+は主に以下の代謝経路で機能する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・<b>解糖系とクエン酸回路</b>: グルコースからエネルギーを生成する解糖系やクエン酸回路(TCAサイクル)では、NAD+が電子を受け取りNADHに変換され、ATP(細胞のエネルギー源)の生成を助ける。このプロセスが効率的に進行すると、細胞内のエネルギー供給が安定し、全体の代謝機能が最適化される。</li> <li>・<b>酸化的リン酸化</b>: ミトコンドリアでの酸化的リン酸化では、NADHが再びNAD+に変換され、この際に大量のATPが生成される。NAD+の供給が増えると、このエネルギー生成プロセスが活発化する。</li> </ul>
<p>■DDSカプセル</p>	<p>ビタミンB群の中で、特に葉酸やビタミンB6は胃酸などの酸性環境下での安定性に敏感であり分解されやすいことから、耐酸性カプセル(植物性)を採用している。</p>
<p>■禁忌/慎重投与</p>	<p>特にない。</p>
<p>■管理/貯蔵</p>	<p>遮光、冷暗所に保存する。有効期間等は製品毎に記載。</p>
<p>■お問い合わせ</p>	<p>野田製薬株式会社 info@nodaseiyaku.com TEL:03-5403-5900</p>

# デメケアの副作用に関する AIの回答

$\beta$ -NMN (125mg): ビタミンC (50mg): ビタミンB2 (3mg): ビタミンB6 (20mg): ビタミンB12 (500  $\mu$ g): 葉酸 (5-MTHF型・800  $\mu$ g): 以上の組み合わせのサプリメントをホモシステイン値を下げる目的で使用しますが、副作用として考えられる事象を示してください。

ホモシステイン値を下げる目的で使用するサプリメント ( $\beta$ -NMN、ビタミンC、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸) の副作用として考えられる事象を以下にまとめます。それぞれの成分の特徴に基づいて、特に過剰摂取や個人の体質による副作用の可能性がります。

## 1. $\beta$ -NMN (125mg)

- **副作用の可能性:** 現時点では、 $\beta$ -NMNの短期使用に関する重篤な副作用はほとんど報告されていませんが、長期的な影響については十分なデータがありません。稀に以下のような軽微な副作用が報告されることがあります。

○頭痛、疲労感、消化不良

- **考慮すべき点:** 特に高用量を摂取する場合は、体調に変化がないかを観察し、医師に相談することが推奨されます。

## 2. ビタミンC (50mg)

- **副作用の可能性:** 一般的に、ビタミンCは水溶性で過剰な分は尿中に排出されるため、安全とされています。ただし、非常に高用量 (1日2,000mg以上) を長期間摂取した場合に、以下の副作用が発生することがあります。

○消化不良や下痢、胃の不快感、腎結石 (高リスク群において)

- **考慮すべき点:** 50mgは一般的に問題ないとされる量ですので、副作用のリスクはほとんどありません。

## 3. ビタミンB2 (3mg)

- **副作用の可能性:** ビタミンB2は過剰摂取しても余分な分は尿に排出されるため、毒性は低いとされています。しかし、稀に以下のような副作用が考えられます。

○尿の黄色着色 (無害ですが驚くことがあります)、皮膚のかゆみや発疹 (まれ)

- **考慮すべき点:** 3mgの摂取は通常の範囲内であり、副作用のリスクは非常に低いです。

## 4. ビタミンB6 (20mg)

- **副作用の可能性:** ビタミンB6は高用量 (100mg以上) の摂取が長期間続いた場合、神経障害を引き起こすことが知られています。20mgの摂取は通常のサプリメント範囲内であり安

全ですが、以下の症状が現れる可能性があります。

- 末梢神経障害(非常に高用量かつ長期間摂取した場合)
- 手足のしびれやチクチク感(過剰摂取時)

●**考慮すべき点:** 20mgは通常安全な範囲ですが、長期間の摂取は医師に相談することが推奨されます。

## 5. ビタミンB12 (500 μg)

●**副作用の可能性:** ビタミンB12は水溶性で毒性が低く、過剰摂取による重大な副作用はほとんど報告されていません。しかし、一部の人では以下の副作用が現れることがあります。

- 皮膚の発疹やかゆみ(まれ)、過敏反応(非常にまれ)

●**考慮すべき点:** 500 μgは安全な範囲内であり、副作用のリスクは低いです。

## 6. 葉酸 (5-MTHF型・800 μg)

●**副作用の可能性:** 葉酸自体は水溶性で、比較的安全なビタミンです。

ただし、過剰摂取(1,000 μgを超える摂取量)を続けると、以下のリスクがあります。

- ビタミンB12欠乏症の症状を覆い隠す、胃腸障害や吐き気、睡眠障害や興奮(まれ)

●**考慮すべき点:** 800 μgの摂取量は安全範囲内ですが、特にビタミンB12欠乏症がある場合は注意が必要です。

### 総合的な考察

このサプリメントに含まれる成分の組み合わせは、通常の用量範囲内であれば安全であり、深刻な副作用のリスクは低いと考えられます。ただし、以下の点に留意することが重要です。

- ビタミンB6の過剰摂取による神経障害のリスクは、長期使用で考慮すべき点です。**
- 葉酸の高用量摂取は、ビタミンB12欠乏症の兆候を隠す可能性があるため、モニタリングが必要です。**

医師の監督のもとで使用し、過剰摂取や長期使用については定期的なチェックを行うことを推奨します。

# 口臭と認知症の関連性： 東京医科歯科大学チームによる日本における 11年間の追跡調査

Association Between Oral Malodor and Dementia: An 11-Year Follow-Up Study in Japan.

Journal of Alzheimer's disease reports. 2024;8(1):805-816.

doi: 10.3233/ADR-240015.

## Author

Duc Sy Minh Ho, Takashi Zaitso, Hikaru Ihira, Masanori Iwasaki, Akihiro Yoshihara, Seitaro Suzuki, Manami Inoue, Kazumasa Yamagishi, Nobufumi Yasuda, Jun Aida, Tomohiro Shinozaki, Atsuhiko Goto, Shoichiro Tsugane, Norie Sawada

## Abstract

**BACKGROUND** : As infrequent social interaction is a potential risk of dementia, oral malodor may increase the risk of dementia, including Alzheimer's disease.

**OBJECTIVE** : This study investigated the association between malodor and dementia.

**METHODS** : We used the Japan Public Health Center-based Prospective Study data obtained at Yokote City. A total of 1,493 individuals aged 56 to 75 years underwent a dental examination and self-reported survey from May 2005 to January 2006. Follow-up for the onset of dementia was conducted using long-term care insurance data from 2006 to 2016. Hazard ratios of oral malodor on dementia were estimated by the Cox proportional hazards model. The inverse probability-weighted Cox model was used as a sensitivity analysis.

**RESULTS** : The study comprised 1493 participants (53.6% women) with a mean age of 65.6 (SD = 5.8) years old; at the end of the follow-up, 6.4% (n = 96) developed dementia, and the percentage was 20.7 in severe malodor group. Throughout 15274.133 person-years of follow-up, the average incidence rate for the onset of dementia per 1000 person-years was 6.29. The highest incidence rate was seen in participants with severe malodor (22.4 per 1000 person-years). After adjusting for confounders, compared to those with no malodor, there was a 3.8 (95% confidence interval: 1.5 to 9.4) times greater hazard of developing dementia in participants with severe malodor. The inverse probability weighted Cox model confirmed the same trend with an adjusted marginal hazard ratio of 4.4 (1.2 to 16.4).

**CONCLUSIONS** : A significant association between oral malodor and the onset of dementia exists.

© 2024 – The authors. Published by IOS Press.

(和訳)

**背景** : 社会的交流の頻度が低いと認知症の潜在的なリスクとなるため、口臭はアルツハイマー病を含む認知症のリスクを高める可能性があります。

**目的** : この研究では、悪臭と認知症の関係を調査しました。

方法: 横手市で得られた保健所ベースの前向き研究データを使用しました。2005年5月から2006年1月にかけて、56歳から75歳までの1,493人が歯科検診と自己申告調査を受けました。認知症発症の追跡調査は、2006年から2016年の介護保険データを使用して実施されました。口臭が認知症に及ぼすハザード比は、Cox比例ハザードモデルによって推定されました。感度分析には、逆確率加重Coxモデルを使用しました。

**結果** : この研究には 1493 人の参加者 (53.6% が女性) が参加し、平均年齢は 65.6 (SD = 5.8) 歳でした。追跡調査終了時には 6.4% (n = 96) が認知症を発症し、その割合は重度の悪臭グループでは 20.7 でした。15274.133 人年の追跡調査を通じて、1000 人年あたりの認知症発症の平均発生率は 6.29 でした。最も高い発生率は重度の悪臭のある参加者で見られました (1000 人年あたり 22.4)。交絡因子を調整した後、悪臭のない参加者と比較して、重度の悪臭のある参加者が認知症を発症する危険性は 3.8 (95% 信頼区間: 1.5 ~ 9.4) 倍高くなりました。逆確率加重Coxモデルでは、調整済み限界ハザード比が4.4 (1.2~16.4) で同じ傾向が確認されました。

**結論** : 口臭と認知症の発症の間には有意な関連がある。



# オメガ3脂肪酸(EPAとDHA)について

オメガ3脂肪酸(EPAとDHA)について、積極的な摂取が不要であるという意見や、それが体内で酸化しやすく毒性を持つという指摘は一部の出版物で議論されることがあります。しかし、これにはいくつかの反論や一般的な見解が存在します。

## 1. EPAとDHAの重要性と合成能力

- 体内での合成能力:** EPAやDHAは、 $\alpha$ -リノレン酸(ALA)から体内で合成されますが、その変換効率は非常に低いです。特にDHAに変換される割合は1%以下ともいわれています。このため、食事から直接EPAやDHAを摂取することが重要視されています。
- 認知機能や心血管健康における役割:** 多くの研究がEPAとDHAの摂取が、認知機能の改善、脳萎縮の予防、心血管疾患のリスク低減に寄与することを示しています。特にDHAは、脳の構造や機能にとって不可欠であり、積極的な摂取が推奨されています。

## 2. オメガ3脂肪酸の酸化と抗酸化対策

- 酸化のリスク:** オメガ3脂肪酸は多価不飽和脂肪酸であり、酸化されやすいという特性があります。体内で酸化した脂肪酸は、フリーラジカルを生成し、細胞にダメージを与える可能性があります。
- 抗酸化物質の役割:** しかし、これに対抗するために、ビタミンEやビタミンCなどの抗酸化物質と一緒に摂取することが推奨されています。これらの抗酸化物質は、体内での脂肪酸の酸化を防ぎ、毒性を軽減する役割を果たします。

## 3. 出版物の見解に対する反論と実際の研究結果

- EPAとDHAの積極的な摂取が不要という主張:** 体内での合成能力が低い場合、EPAやDHAの食事からの摂取が必要であることは、多くの研究や健康機関が支持しています。例えば、欧州食品安全機関(EFSA)やアメリカ心臓協会(AHA)は、心血管や脳の健康維持のためにEPAとDHAの摂取を推奨しています。
- 酸化に対する懸念:** 酸化に関する懸念はあるものの、抗酸化対策を講じることでそのリスクは低減されます。また、体内での適度なEPAやDHAの摂取は、健康上の利益が酸化リスクを上回るという見解が一般的です。

## 4. 科学的コンセンサス

- オメガ3脂肪酸の推奨摂取量:** 多くの健康ガイドラインでは、EPAとDHAを合わせて1日あたり500～2000 mgを推奨しています。これには、認知機能や心血管の健康維持オメガ3脂肪酸(EPAとDHA)についてのための効果が確認されているためです。

## 結論

オメガ3脂肪酸の酸化による毒性に対する懸念はありますが、抗酸化物質の摂取やバランスの取れた食生活を心がけることで、そのリスクは軽減されます。また、EPAとDHAは体内での合成能力が低い場合、食事やサプリメントから積極的に摂取することが重要とされています。従って、「EPAとDHAを合成できるため積極的な摂取が不要」という意見は、現在の科学的コンセンサスに反するものです。

イワシの缶詰など、オメガ3脂肪酸が豊富な食品を摂取する際に、脂肪酸の酸化を防ぐために適切な量のビタミンEやビタミンCなどの抗酸化物質を摂取することが重要です。

## オメガ3脂肪酸の安全な摂取について

具体的にどの程度の抗酸化物質を摂取すべきかを以下に説明します。

### ビタミンEとビタミンCの推奨摂取量

#### 1. ビタミンE:

- ビタミンE (特に $\alpha$ -トコフェロール) は、脂溶性の抗酸化物質で、脂肪酸の酸化を防ぐのに特に効果的です。
- 一般的には、成人男性で1日15 mgのビタミンEが推奨されています。
- オメガ3脂肪酸の摂取量が増えると、それに応じてビタミンEの必要量も増加する可能性があります。1缶のイワシに対して特定の量を求めると、5~10 mgのビタミンEと一緒に摂取することが推奨されます。

#### 2. ビタミンC:

- ビタミンCは水溶性の抗酸化物質で、体内でビタミンEを再生する役割も持っています。
- ビタミンCの一般的な推奨摂取量は、成人男性で1日90 mg、成人女性で75 mgです。
- 脂肪酸の酸化を防ぐために、50~100 mgのビタミンCをイワシの缶詰1缶に対して一緒に摂取すると効果的です。

### 具体的な摂取方法の例

#### 1. ビタミンEの摂取源:

- サプリメントの他、アーモンドやヒマワリの種、植物油 (特にオリーブオイルやヒマワリ油) などを食事に取り入れることができます。
- 例: アーモンド10粒程度 (約7 mgのビタミンE) をイワシの缶詰と一緒に食べると、十分なビタミンEが補給できます。

#### 2. ビタミンCの摂取源:

- サプリメント以外に、柑橘類 (オレンジやグレープフルーツ)、パプリカ、ブロッコリーなどがビタミンCを豊富に含んでいます。
- 例: オレンジ1個 (約70 mgのビタミンC) をイワシの缶詰と一緒に食べることで、抗酸化作用が得られます。

### 結論

イワシの缶詰1缶 (約100 g) のオメガ3脂肪酸に対し、5~10 mgのビタミンEと50~100 mgのビタミンCと一緒に摂取することで、脂肪酸の酸化を効果的に防ぐことができます。これにより、オメガ3脂肪酸の健康効果を十分に得つつ、酸化のリスクを軽減することが可能です。



# グルテンとゾヌリンが脳血管関門(BBB)に与える影響とメカニズム

## グルテンとゾヌリンの関係

1. **グルテンの摂取:** グルテンは小麦や大麦などの穀物に含まれるタンパク質の一種です。グルテンを摂取すると、腸内で分解され、様々なペプチドが生成されます。
2. **ゾヌリンの分泌:** 特定のペプチドが腸内細胞に作用すると、ゾヌリンというタンパク質が分泌されます。ゾヌリンは腸管の細胞間結合を緩める作用があります。

## ゾヌリンと腸管透過性

1. **腸管透過性の増加:** ゾヌリンの作用により、腸の細胞間結合が緩まり、腸管透過性が増加します。これにより、通常であれば吸収されない大きな分子や微生物、毒素などが血流に入り込む可能性が高まります。

## ゾヌリンと脳血管関門(BBB)

1. **BBBの構造と機能:** 脳血管関門は脳の毛細血管の内皮細胞によって構成されており、脳内環境を守るために高い選択的透過性を持っています。これにより、有害な物質や微生物の脳内侵入を防いでいます。
2. **ゾヌリンの作用:** 研究により、ゾヌリンがBBBの透過性にも影響を及ぼすことが示唆されています。ゾヌリンがBBBの内皮細胞に作用すると、内皮細胞間の結合が緩み、BBBの透過性が増加します。

## 結果としての認知症リスク

1. **有害物質の脳内侵入:** BBBの透過性が増加すると、通常は脳に入れなかった有害な物質や微生物が脳内に入り込みやすくなります。これにより、脳の炎症反応が引き起こされ、神経細胞の損傷や死が進行する可能性があります。
2. **慢性的な炎症:** 慢性的な炎症は、アルツハイマー病などの認知症の発症リスクを高める要因とされています。

以上のように、グルテンによるゾヌリンの分泌増加が腸管透過性やBBBの透過性を高め、有害物質の脳内侵入を促進し、それが認知症リスクを高めるというメカニズムが提唱されています。

## グルテンの消化について

小麦に含まれるグルテンが長い間人々の主食として機能してきた一方で、一部の人の対しては有害な作用を及ぼすことがあります。しかし、グルテンに対する耐性や感受性には個人差があり、大多数の人々にとっては、特に問題なく消化されます。

以下に、グルテンの消化に対する人体の対応と、なぜ一部の人に問題を引き起こすのかについて説明します。

### 人体に備わっているグルテンの処理能力

#### 1. 通常のグルテン消化プロセス:

- 健康な消化器系を持つ大多数の人々は、小麦に含まれるグルテンを消化する能力を持っています。グルテンは胃で消化され、ペプチドに分解されます。その後、腸でさらに分解され、アミノ酸として吸収されます。
- 特定の酵素(主に胃や小腸で分泌されるプロテアーゼ)がこのプロセスをサポートします。これにより、大

多数の人々にとってはグルテンは有害な影響を及ぼさず、栄養源として機能します。

## 2. 免疫システムの適応:

- 人体の免疫システムは、通常は食物由来のタンパク質に対して異常な反応を示しません。正常な免疫系は、グルテンを「無害な物質」として認識し、免疫反応を起こさずに処理します。この適応により、グルテンが大部分の人々に問題を引き起こさないのです。

## グルテンに対する過敏性の理由

一方で、一部の人々はグルテンを十分に分解・吸収できず、健康に有害な影響を受けることがあります。これにはいくつかの原因が考えられます。

### 1. セリアック病:

- セリアック病の人は、グルテンを摂取すると免疫システムが小腸の絨毛に攻撃を加え、消化吸収が妨げられる自己免疫疾患です。この病気の人にとって、グルテンは強い有害物質となり、腹痛や下痢、栄養不良などの症状を引き起こします。
- セリアック病は遺伝的要因が強く関与しており、全人口の約1%に影響するとされています。

### 2. グルテン過敏症(ノンセリアック・グルテン感受性):

- セリアック病ではないが、グルテンを摂取すると消化不良や疲労感などの症状が現れる人がいます。これは「ノンセリアック・グルテン感受性」と呼ばれる状態で、セリアック病ほど重篤ではないものの、グルテンに対する過敏な反応がある人に影響します。
- この状態は、腸内細菌叢や免疫応答の異常が関与している可能性があり、研究が進んでいます。

### 3. 腸内環境の変化:

- 腸内の善玉菌と悪玉菌のバランスが崩れると、消化機能が弱まり、グルテンに対する過敏反応を引き起こすことがあります。健康な腸内環境では、食物の消化・吸収が正常に行われ、グルテンが問題を引き起こすことは少ないですが、腸内フローラのバランスが崩れた場合、炎症が起こりやすくなる可能性があります。

## なぜ人体には完全な「無害化能力」がないのか?

### 1. 進化の過程:

- 小麦は数千年にわたって人類の主食となってきましたが、これに比べて人類の消化システムの進化はゆっくりと進んでいます。グルテンは比較的新しい食物成分であり、消化システムが完全に適応しているわけではない可能性があります。特に遺伝的要因や環境要因が絡む場合、消化の適応度が低い人もいます。

### 2. 現代の食生活の変化:

- 現代の加工食品におけるグルテンの過剰摂取や、小麦の品種改良によるグルテン含有量の増加が、人々の消化システムに負担をかけている可能性もあります。過去には存在しなかった食品加工技術によって、グルテンを過剰に摂取する機会が増え、それが消化問題や免疫過敏を引き起こしていると考えられています。

## まとめ

人体にはグルテンをある程度無害化する能力が備わっていますが、一部の人々にとってはその能力が十分でない場合があります。特に、セリアック病やグルテン過敏症を持つ人々は、グルテンを十分に分解できずに有害な反応を引き起こします。これは、遺伝的要因、免疫システムの異常、腸内環境の変化などが影響しているためです。ほとんどの人にとっては、グルテンは問題なく消化され、主食として役立つ一方で、過敏な反応を示す一部の人々にとっては、無害化する能力が十分でないため、食事制限が必要となる場合があります。

# ホモシステインと認知症： 国際的なコンセンサス・ステートメント

(和訳: 正しくは英文の原文をご覧ください。)

PMID: 29480200 PMCID: [PMC5836397](#) DOI: [10.3233 / JAD-171042](#)

## Abstract

修正可能な危険因子の特定は、認知症の予防に対する重要なアプローチを提供します。栄養学的または栄養素依存性の危険因子は、食事の変更や栄養補助食品の使用が危険因子レベルを低下させる可能性があるため、特に重要です。そのような危険因子の1つは、バイオマーカーである血漿総ホモシステインの濃度の上昇であり、これは3つのビタミンB群(葉酸、ビタミンB12、B6)の機能状態を反映しています。

専門家のグループが、過去20年間の文献証拠をレビューしました。ここでは、ブラッドフォード・ヒルの基準に基づくコンセンサス・ステートメントを提示し、血漿総ホモシステインの上昇は、高齢者の認知機能低下、認知症、アルツハイマー病の発症に対する修正可能な危険因子であると結論付けています。さまざまな臨床研究では、中等度に上昇したホモシステイン(正常範囲内)の高齢者の認知症の相対リスクは1.15~2.5の範囲であり、集団帰属リスクは4.3~31%の範囲です。

認知障害のある高齢者を対象とした介入試験では、ビタミンB群によるホモシステイン低下治療が、脳全体および局所の萎縮率を著しく遅らせ、認知機能の低下を遅らせることが示されています。この知見は、加齢に伴う認知機能低下や認知症の原因の1つである高齢者に多くみられる血漿総ホモシステイン(>11 μmol/L)が中等度に上昇していることと一致しています。したがって、高齢者のtHcy上昇の公衆衛生上の重要性は、ビタミンB群による治療が容易で、安価で、安全であるため、過小評価されるべきではありません。認知機能低下や認知症のリスクがある人の認知症への転換を、ビタミンB群治療が遅らせるか、または予防するかを調べるには、さらなる試験が必要です。

Fig

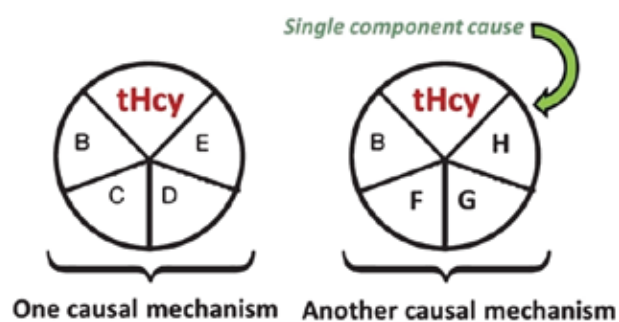


図1 認知症の仮説的「十分な原因」

認知症の仮説上の「十分な原因」で、血漿総ホモシステイン(tHcy)の上昇が単一の構成要素の1つとして含まれるもの。例えば、Bは年齢、Cは高コレステロール血症、Dは高血圧、Eは喫煙、FはApoE4、Gは身体活動の低下、Hは教育水準の低さなどが考えられる。Rothman & Greenland [14]に基づく。

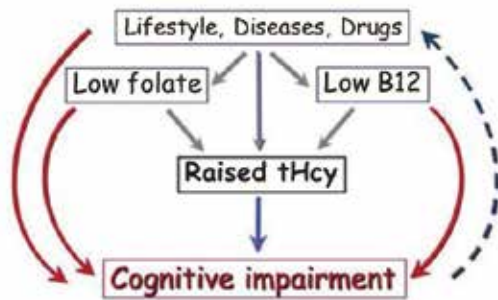


図2 認知の因果関係の並行経路

ホモシステインが関与する認知障害の原因となる並行経路。tHcyの上昇は認知障害を直接引き起こす可能性がある(青い矢印)。tHcyは多くの修正可能な要因によって決定される[3, 11]。これらの要因の中には、直接認知障害を引き起こす(赤い矢印)だけでなく、tHcyの上昇によって間接的に認知障害を引き起こす(灰色の矢印)ものがある。逆の因果関係(破線)によっても、Hcyと認知障害の関連性を説明できる可能性がある。

## Introduction

2つの症例対照研究により、臨床[1]および組織病理学的[2]基準で診断されたアルツハイマー病(AD)と、血漿または血清中の総ホモシステイン(tHcy)の上昇が関連していることがわかってから20年が経ちます。組織病理学的研究では、血管性認知症がtHcyの上昇と関連していることもわかりました[2]。ビタミンB、葉酸、コバラミン(B12)はtHcyの主な決定因子であり[3]、赤血球葉酸の低値[1, 2]、血清葉酸の低値、血清B12の低値[2]もADの診断と関連していることがわかりました。これらの報告を受けて、論説で「高ホモシステイン血症。アルツハイマー病の新たな危険因子か?」という疑問が提起されました[4]。このコンセンサス声明は体系的なレビューではありませんが、最近のレビュー[5-9]に基づいて、認知症におけるtHcy上昇の因果関係に関する証拠に関する専門家パネルの結論を表しています。コンセンサス声明は、認知症におけるtHcyの因果関係の疑問には肯定的に答えることができ、公衆衛生に重要な意味を持つと結論付けています。

認知障害の発症は多因子疾患であり、高tHcyは認知症の「十分な原因」の1つの要素にすぎません。Rothman[10]が提唱した因果理論によれば、認知症の十分な原因には、年齢、高ホモシステイン血症、高血圧、喫煙、身体活動の低下、ApoE4遺伝子型、その他の血管リスク因子など、さまざまな「構成要素」が含まれます。注目すべきことに、十分な原因は通常、それぞれに異なる構成要素を持つ多くの異なる原因があり、高ホモシステイン血症は複数の原因に属する可能性があります(図1)。高ホモシステイン血症が認知症の危険因子としてどれほど強いかは、認知症の病因としての役割の強さだけから生じるのではなく、十分な頻度で他の原因成分が関与していることにも左右されます。

## 高ホモシステイン血症が属する原因

高齢者集団から高ホモシステイン血症を排除することで、高tHcyを要素として含む「十分な原因」は、認知症を引き起こすには不十分なものになります。

よく尋ねられる質問は、高tHcyは認知障害の直接的な原因なのか、それとも高tHcyは単に不健康な生活習慣や不十分なビタミンBの状態[3, 11]などの原因のマーカーにすぎないのか、ということです。図2に示すように、実際には直接的な経路と間接的な経路の両方が発生する可能性が高いと考えられます。それでも、ほとんどの前向き研究では、ビタミンBの状態を調整した後も高tHcyは認知障



害と関連していることがわかっています [8]。これは、ビタミン B とは関係なく tHcy が認知障害のリスク要因であることと一致しています。さらに、VITACOG 試験では、有向非巡回グラフ法を用いたベイズ解析により、ビタミン B 投与による tHcy の低下が局所脳萎縮の減速を媒介し、それが今度は認知機能低下の減速を媒介することが示されました [12]。以下で論じるように、tHcy の上昇が認知障害の危険因子であるという十分な証拠があるが、tHcy を決定するいくつかの因子と並行して作用する可能性が高いです。

認知症における tHcy の潜在的な因果関係は、ブラッドフォード・ヒルの因果関係基準 [13] に基づいて、マッカドンとミラー [7] によって分析されました。ヒルは因果関係の考え方を裏付けるのに役立つ 9 つの特徴、すなわち、強さ、一貫性、特異性、時間性、生物学的勾配、妥当性、脈絡、類推、実験を提案しています。我々は、これらの特徴の使用にはいくつかの限界があることを念頭に置きながら、同じアプローチを採用します [14]。

## 高 tHcy と認知症の関連の強さ

高 tHcy に関連する認知症のリスクについて理解を深めるために、7 つのメタ分析でレビューされた前向き観察研究の結果を表 1 にまとめました。すべてのメタ分析で認知症との有意な関連性が明らかになり、リスク推定値は 1.15 から 2.5 の範囲でした。

最新の包括的なメタ分析の 1 つで、Xu らは 36 の修正可能なリスク要因と AD との関連性を調査しました [15]。6,310 人の被験者を対象とした 13 のコホート研究で、高 tHcy の AD の統合相対リスクは 1.15 (1.02–1.27) でした。これはグレード 1 のエビデンスに分類されました。これら 7 つのメタ分析におけるリスク推定値のばらつきは、研究対象となったコホートが異なることを部分的に反映していますが、使用された高 tHcy の定義が異なることも反映しています。それでも、tHcy 値が高い被験者では認知症のリスクが増加するという普遍的な知見があります。

tHcy の増加に関連する MTHFR の C677T 多型のメンデルランダム化に基づくメタ分析 [16] は、観察コホート研究の潜在的なバイアスを回避します。合計 9,397 人の被験者を対象とした 34 の研究で、TT アレルを持つ人と CC アレルを持つ人を比較した場合の AD のオッズ比は 1.37 (1.15~1.63) でした。同じメタ分析から、著者らは tHcy も評価し、 $\ln(tHcy)$  の 1SD 増加ごとに 3.37 (1.9~5.95) の総合オッズ比を発見しました。この関連性は、白人よりもアジア人および混血集団で強かったです。

tHcy の上昇による認知症の人口寄与リスク (PAR) は、高ホモシステイン血症の有病率と認知症の相対リスクから推定できます。表 1 は、独立した相対リスクと高ホモシステイン血症の有病率 25% または 30% に基づく PAR 推定値を示しています。これは、ほとんどの研究が、高ホモシステイン血症を定義するためのカットオフとして、tHcy 分布の上位四分位または三分位を考慮したためです。PAR% は、高齢者集団 (つまり、曝露および非曝露) における認知症症例のうち、高ホモシステイン血症 (問題の曝露) に起因するものの割合であり、したがって、高ホモシステイン血症が排除された場合に予防できる認知症の発生率を示しています。1 つのメタ分析を除き、PAR 推定値から、tHcy を低下させることで認知症または AD の症例の 12% から 31% を予防できることが示唆されていることは注目に値します。

## 認知障害

上記のメタ分析やレビュー [6, 17] に示されているように、認知障害や認知症と tHcy の関係を調査した世界中の多数の研究には高い一貫性があります。Beydoun ら [17] は多重ロジスティック回帰を

使用してリスク要因の一貫性を評価し、8つの異なる修正可能なリスク要因の研究を次のように結論付けました。「両方の基準 (AD 発症時の関連の強さと全体的な一貫性) を組み合わせると、これまでのところ最も強力な証拠は、血漿 Hcy レベルの上昇または教育達成度の低さによるリスクの増加と、身体活動の増加によるリスクの低下です。」[17]

tHcy の上昇と認知障害の関連性は強く一貫性があると結論付けていますが、Rothman と Green-land [14] が指摘しているように、「強い関連性は因果関係に必要でも十分でもありません」。

## tHcy の上昇と認知障害の関連性の特異性

認知症以外にも、tHcy の上昇は数多くの臨床結果と関連しています。例えば、虚血性心疾患、脳卒中、加齢性黄斑変性症など、血管の損傷を伴う疾患も関連しています。認知障害の重要な要因は、脳血管の損傷によって直接引き起こされ、血管不全も認知障害や認知症につながる神経系の損傷の一因となっている可能性が高いです [8]。したがって、tHcy と認知の関連性は特異性がありません。しかし、「特異性」という特性の重要性を過度に強調すべきではありません。実際、「この基準は原則として無効である」と主張されています [14]。

## tHcy の上昇と認知障害の関連の時間性

この特徴は、例えば認知障害が食事、生活習慣要因、その他の疾患、薬物使用の変化につながり、その結果 tHcy が上昇するという逆の因果関係を排除するために重要です (図 2)。認知症は、後期段階で高ホモシチン血症に先行する場合があります (摂食障害または微量栄養素の吸収不良による)、OPTIMA 研究では認知症が悪化した 3 年間に tHcy レベルは上昇しませんでした [2]。対照的に、研究開始時に tHcy が高かった患者は、脳の放射線学的再検査で進行が悪化しました [2]。認知障害の兆候が現れるずっと前に被験者から血液サンプルを採取した多数の前向き研究では、時間的関係と一致しています。tHcy を測定するための採血から認知障害または認知症の診断までの間隔は、フラミンガム研究 [18] では最大 13 年、ヨーテボリ女性研究 [19] では 35 年でした。

## tHcy の上昇と認知障害の関連性の生物学的勾配

tHcy と認知障害または認知症の勾配関係は、レビューした多くの前向き研究から明らかです。この勾配は、メタ分析の曝露閾値からわかるように、障害が発生する閾値濃度または濃度反応関係によって示されることがよくあります (表 1)。濃度反応関係の注目すべき例としては、北イタリアの研究があり、ベースラインの tHcy が増加するにつれて、正常な高齢者の認知症の発生率が上昇することが観察されました。tHcy < 10.1 mol/L の人では、発生率がほぼ 5 倍高くなりました [20]。OPTIMA では、AD 患者は 10.0 ~ 18.0 mol/L の tHcy の範囲で認知機能低下率が濃度依存的に顕著に増加したことが示された [21]。AD 患者の内側側頭葉萎縮率と tHcy の関連には閾値効果が認められ、tHcy が 11.1 mol/L を超える患者は tHcy が 11.1 mol/L 未満の患者と比較して萎縮率が増加しました [2]。また、Normative Aging Study では、空間コピー能力の障害について 11 mol/L tHcy の明らかな閾値が認められました [22]。tHcy を低下させる治療法に関連する閾値については、後述します。

このように、生物学的勾配の基準は、tHcy の上昇と認知障害の関係において完全に満たされています。「妥当性とは仮説の生物学的妥当性を指し、重要な関心事ではありますが、客観的または絶対的な

ものからはほど遠いものです」[14]。tHcyの上昇自体が認知症を引き起こすのか、それともビタミンB不足などの他の原因のマーカーなのかという疑問は、上記(図2)およびレビュー[7, 8]で議論されています。言えることは、tHcyの上昇と認知障害を関連付けることができるさまざまな生物学的メカニズムが知られているということです。これらは、血管メカニズムから、局所的な脳萎縮、神経原線維変化およびアミロイドプラーク形成、神経細胞死、およびエピジェネティックメカニズムまで多岐にわたり、いくつかのレビューで議論されています[7, 8, 23~27]。これらのメカニズムは相互に排他的ではなく、複数の異なる経路が関与している可能性が高いです(スミスとレフサムのレビューの図4を参照)。<sup>[8]</sup>

tHcyと認知障害との関連は非常にあり得ると結論付けました。

## tHcyの上昇と認知障害の関連性の一貫性

RothmanとGreenland [14] が述べているように、「一貫性とは、関連性の因果関係の解釈が、疾患の自然史と生物学について知られていることと矛盾しないことを意味します」。認知障害と認知症の重要な生物学的側面は、ニューロンの喪失による局所的脳萎縮、プラーク内のアミロイドなどの不溶性タンパク質の沈着、神経原線維変化内のリン酸化タウ(P-タウ)の沈着です。初期の報告の1つでは、tHcyの上昇がAD患者の内側側頭葉の萎縮率と関連していることが示され<sup>[2]</sup>、局所的脳萎縮との関連性はそれ以来広範囲に確認されており、最近ではVITACOG試験で確認されています。<sup>[12]</sup> P-tauに関連して、血漿tHcyの上昇と脳脊髄液S-アデノシルホモシステインの増加は脳脊髄液P-tauレベルの上昇と関連しており<sup>[28]</sup>、臨床病理学的研究では、死亡の数年前のtHcyの上昇は大脳皮質の神経原線維変化密度の増加と関連していた<sup>[29]</sup>。動物実験では、高ホモシステイン血症はアミロイド経路における遺伝子発現のエピジェネティックな調節、脳内のアミロイド沈着の増加、P-tauの形成の増加につながることを示されている。

<sup>[30]</sup>、培養および生体内での海馬ニューロンの死<sup>[31]</sup>、およびさまざまな認知障害に関連しています。

tHcyと認知障害および認知症との関連性は、単離細胞から動物、そしてヒトの神経病理学に至るまでの研究で一貫していると結論付けています。

## 類推によるtHcyの上昇と認知障害の関連

この基準は因果関係についての議論には重要ではありませんが<sup>[14]</sup>、ホモシステインと分子的に類似した物質は神経系に毒性があることに留意する必要があります。ホモシステイン酸は興奮性アミノ酸であり、NMDA受容体を介して細胞死を引き起こします<sup>[32]</sup>。ホモシステインチオラクソンは動物に対して神経毒性があり、リジン残基上のタンパク質のN-ホモシステイン化を引き起こします<sup>[33, 34]</sup>。

## tHcyの上昇と認知障害の関連性に関する実験的証拠

ヒルは、因子と結果の因果関係に関する最も強力な証拠は実験的介入であると考えました。2つの疑問が生じます。1つ目は、高齢者のtHcyを意図的に増加させることで認知障害につながるのか、2つ目は、tHcyを低下させることで認知障害を予防できるのか、です。

レビューにまとめられているいくつかの動物実験では、tHcyを直接投与するか、動物にビタミンB欠乏食を与えるかにかかわらず、tHcyを増加させると認知障害につながることを示されています。



ヒトで tHcy を意図的に増加させることは倫理的ではありませんが、一般的な多型 (MTHFR の C677T) は tHcy 濃度のわずかな増加と関連しており、AD のリスクの大幅な増加と関連しています (表 1) [16]。tHcy レベルは、おそらくライフスタイルの変化により、時間の経過とともに変化する可能性があり、1,670 人の高齢者を対象としたノルウェーの研究では、6 年間で tHcy が最大 8 mol/L 増加した人の平均記憶テストスコアは、tHcy が変化しなかった人よりも低かったことがわかりました。対照的に、6 年間で tHcy が最大 6 mol/L 減少した人の平均記憶テストスコアは高かった [35]。

## 臨床試験

ホモシステイン濃度を下げると、ヒトの認知機能低下が遅くなるか、認知障害が予防されるかという問題は、ビタミン B を正常な高齢者、軽度認知障害 (MCI) の高齢者、または認知症患者に投与するいくつかの臨床試験の主題となってきました。これらのホモシステイン低下試験とそれに基づくメタ分析の批判的レビューが発表されています [7, 8]。これらのレビューは両方とも、プラセボ群が試験期間中に認知機能低下を示さなかった試験を実施することの無益さについてコメントしています。あるレビューでは、「…起こっていないことを防ぐことはできない」と述べています [7]。したがって、最大規模のメタ分析に含まれる試験の参加者 20,431 人のうち 76% が認知機能のベースライン測定値を持っていなかったため、プラセボ群の認知機能低下を評価できなかったのは残念です [36]。後者のメタ分析の 2 つの試験 (2,825 人の参加者) では、プラセボ群で認知機能の低下が見られ、ベースラインで tHcy が高かったりビタミン B の状態が悪かったりしたビタミン B 投与群では、治療による有意な認知効果が観察されました。メタ分析の著者は、これらの後者の知見は「偶然によるもの」であると考えました [36]。しかし、これら 2 つの試験は、ビタミン B によるホモシステイン低下が認知機能の低下を遅らせるかどうかという疑問に実際に答えることができた唯一の試験でした。

この分野で意味のある臨床試験は、有効な結果を出すために、表 2 に挙げた一連の基準を満たす必要があると私たちは考えています。

現在、表 2 に挙げた条件を完全に満たし、1 つ以上のビタミン B (葉酸、ビタミン B6、ビタミン B12) を実薬として治療した高齢者を対象とした 3 つの試験が発表されています。これらの試験から得られた主な知見を簡単にまとめます。

## FACIT試験[37]

この試験、葉酸と頸動脈内膜中膜厚試験では、ベースラインの tHcy が 13~26 mol/L の範囲であったオランダの正常な高齢者 818 名が参加しました。積極的治療は 3 年間毎日 0.8 mg の葉酸を投与することであり、プラセボ群と比較して tHcy が 26% 低下しました。速度に関連する 3 つの認知領域 (情報処理、感覚運動、複雑) はプラセボ群でスコアの低下を示しましたが、記憶スコアはプラセボ群で改善しました (おそらく学習効果による)。葉酸治療は情報処理の低下を遅らせ、ベースラインの tHcy が中央値を超える参加者ではその効果は大きなものでした。葉酸群はプラセボ群よりも記憶スコアの改善が大きく、複合的な全体的認知機能スコアも改善しました。著者らは、葉酸治療により、記憶力は 4.7 歳、感覚運動速度は 1.7 歳、情報処理速度は 2.1 歳、全般的な認知機能は 1.5 歳若返ったと推定しました。これらの結果は、tHcy を低下させることで、自然な老化で起こる認知機能の変化の一部を遅らせることができることを示しています。

## アルツハイマー病共同研究試験 [38]

米国で行われたこの試験には、アルツハイマー病の疑いがあると診断された 340 名の参加者が含まれていました。積極的治療は、18 か月間毎日 5 mg の葉酸、1 mg の B12、25 mg の B6 を摂取することで、tHcy が 26% 低下しました (9.2 mol/L から 6.78 mol/L)。コホート全体では、いくつかの認知機能および臨床的指標においてプラセボ群と積極的治療群の間に有意差はありませんでしたが、サブグループ分析では、ベースラインのミニメンタルステート検査 (MMSE) スコアとビタミン B 治療効果の間に相互作用が見られ、ベースラインで MMSE が高かった患者はビタミン B から有意な利益を得ました。ベースラインの臨床認知症評価 (CDR) スコアが 0.5 の患者を研究したときも同様の効果が見られました。ビタミン B 治療により、18 か月の試験期間中の MMSE の低下率が遅くなりました (Smith & Refsum [8] のレビューの図 7 を参照)。これらの結果は、ビタミン B 治療は軽度の AD 患者には効果的かもしれませんが、病気が中等度に進行した患者には効果的ではないことを示唆しています。

## VITACOG 試験 (レビュー済み [8, 9])

「認知障害におけるホモシステインとビタミン B」試験は、ビタミン B (葉酸 0.8 mg、B12 0.5 mg、B6 20 mg) を 2 年間毎日投与して tHcy を低下させることで、MCI 患者の全脳萎縮の加速速度が遅くなるかどうかを調べるために設計されました。副次的結果は、認知および臨床的变化でした。MRI スキャンを受けた 168 人の参加者では、ビタミン B 投与によりプラセボ群と比較して tHcy が 30.2% 低下し、脳萎縮速度が 29.6% 遅くなりました。ビタミン B 治療の脳萎縮に対する効果は、ベースラインの tHcy 濃度によって著しく影響されました。上位四分位の参加者 (> 13 mol/L tHcy) では、脳萎縮率が 53% 低下しました。ベースライン tHcy の強い影響は、認知機能と臨床評価にも見られました。プラセボ群では、tHcy が中央値 (11.3 mol/L) を超える人だけが有意な認知機能低下を示しました。ビタミン B 治療は、エピソード記憶、意味記憶、および全体的認知 (MMSE) について、tHcy が中央値を超える人の認知機能低下を遅らせたり、予防したりしました。ビタミン B 治療は、2 つの臨床指標 (CDR および IQCODE) にも有益な効果がありましたが、tHcy が 13 mol/L を超える参加者のみに効果がありました。VITACOG のスキャン データをさらにボクセルベースで分析すると、ビタミン B 治療によって、AD で最も深刻な影響を受ける脳領域の萎縮率が 88.5% も大幅に遅くなることが示されました。ベイジアン有向非巡回グラフ分析により、次の因果経路が示されました。

## ビタミン B (主にビタミン B12) → tHcy の低下 → 脳萎縮の遅延 → 認知機能低下の遅延

これらの結果は、tHcy が上昇している MCI 患者の tHcy を低下させると、病気の進行が遅くなるという見解と一致しています [9]。

VITACOG 試験の参加者の血液サンプルの事後分析では、ベースラインで良好なオメガ 3 脂肪酸状態であった人だけが、ビタミン B 治療から脳萎縮と認知機能および臨床機能低下の遅延の恩恵を受けたことが示されました [39, 40]。この結果は、ビタミン B の将来の試験では、参加者の良好なオメガ 3 脂肪酸状態を維持すること、またはビタミン B とオメガ 3 脂肪酸の組み合わせを投与することが重要になることを示唆しています。VITACOG 試験では、心血管試験の結果も確認されました。つまり、抗

血小板薬の使用はビタミン B 治療と相互作用する可能性があり、有益な効果は薬を服用していない人に限られるということです。興味深いことに、VITACOG では、NSAID の使用はアスピリンと同じ効果はありませんでした。

全体として、ヒルの基準の最後の項目のこの要約から、認知障害における tHcy の上昇の因果関係と一致する「実験的証拠」が多数あると結論付けられます。ビタミン B の効果がないと報告した多くの試験はすべて、被験者が反応する可能性が低い、またはプラセボ群で認知機能の低下が実証されなかったなど、設計に欠陥がありました。

## 結論と今後の方向性

ブラッドフォード・ヒルが提唱した原則に従って公表された知見を分析した結果、高 tHcy は認知障害および認知症の強力かつ修正可能なリスク要因であると結論付けました。

この結論から、公衆衛生に影響を及ぼす可能性のあるいくつかの可能性が導き出されます。高 tHcy のスクリーニングは、記憶障害クリニックで実施する必要があるとあり、高 tHcy 患者にはビタミン B のサプリメントを提供する必要があります。このような手順は、すでにスウェーデンで実施されています [41]。さらに、モデル化研究では、この政策は英国で非常に費用対効果が高いことが示唆されています [42]。臨床的措置が講じられる閾値 tHcy 濃度を特定することが重要になります。後者のモデル化研究では、13 mol/L を超える値が使用されました。これは、FACIT 試験への参加に使用されたカットオフ値と同じであり、VITACOG 試験でビタミン B 治療が臨床的利益をもたらした濃度です。したがって、それは健全な根拠を持っています。一方、VITACOG では 11~13 mol/L の範囲のレベルで認知的利点を実証されており、11 mol/L を超えると、最初の OPTIMA 研究で内側側頭葉の顕著な萎縮が検出されたカットオフ値でした。さらに、11 mol/L の濃度は、Normative Aging Study [22] における tHcy と空間コピー障害との関連の閾値であり、スコットランドの疫学研究では、認知症の発生率は tHcy レベル 10.8 mol/L ですでに増加していました [43]。後者の知見が確認されれば、10~11 mol/L の閾値がより適切となる可能性があります。閾値濃度 10~13 mol/L は、高齢者の tHcy の正常範囲内でした [3]。

表2に示す基準に従って、MCI患者にビタミンBサプリメント（理想的にはオメガ3脂肪酸と一緒に）を投与した場合、さらなる認知機能低下や認知症への移行が遅くなるか予防されるかを調べるための大規模な介入試験が緊急に必要なことは明らかです。私たちがまとめた結果から、対象グループが反応する可能性が高い場合、すなわち、当初 tHcy 値が高く、ホモシステイン代謝に関与するビタミン B の状態が悪い場合、およびプラセボ群の患者がさらなる認知機能低下や認知症を示すのに十分な試験期間がある場合に限り、このような試験はおそらく成功するだろうと示唆されています。大規模で適切に設計されたさらなる試験で、tHcy を低下させることで認知症の進行が遅くなることを確認されれば、tHcy のスクリーニングは、人口の認知機能低下率が加速し始める年齢である 65 歳以上のすべての人々を対象に拡大されるべきです。

### 開示声明

著者の開示情報はオンラインで入手可能です

<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/17-1042r2>

## **Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement**

By A. David Smith, Helga Refsum, Teodoro Bottiglieri, Michael Fenech, Babak Hooshmand,  
Andrew McCaddon, Joshua W. Miller, Irwin H. Rosenberg, and Rima Obeid

*Published by the Journal of Alzheimer's Disease*

### **Continuing Education/Continuing Professional Development Credits**

*Course meets the requirements for 1.0 CEU/CPD credit*

The Journal of Alzheimer's Disease is pleased to partner with the Advanced Continuing Education Association (ACEA) to offer you continuing education.

**To receive credit for this article, please follow this link:**

<http://post-test.com/JAD-3>

*This link is valid through  
June 2, 2020*



## Editorial

---

# Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement

A. David Smith<sup>a,\*</sup>, Helga Refsum<sup>b</sup>, Teodoro Bottiglieri<sup>c</sup>, Michael Fenech<sup>d</sup>, Babak Hooshmand<sup>e</sup>, Andrew McCaddon<sup>f</sup>, Joshua W. Miller<sup>g</sup>, Irwin H. Rosenberg<sup>h</sup> and Rima Obeid<sup>i</sup>

<sup>a</sup>*OPTIMA, Department of Pharmacology, University of Oxford, Oxford, UK*

<sup>b</sup>*Department of Nutrition, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, Norway*

<sup>c</sup>*Center of Metabolomics, Institute of Metabolic Disease, Baylor Scott & White Research Institute, Dallas, TX, USA*

<sup>d</sup>*Genome Health and Personalised Nutrition Laboratory, CSIRO Health and Biosecurity, Adelaide BC, SA, Australia*

<sup>e</sup>*Aging Research Centre, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden*

<sup>f</sup>*Cardiff University, School of Medicine, Gwenfro Units 6/7, Wrexham, UK*

<sup>g</sup>*Department of Nutritional Sciences, School of Environmental and Biological Sciences, Rutgers, The State University of New Jersey, New Brunswick, NJ, USA*

<sup>h</sup>*Friedman School of Nutrition Science and Policy, Tufts University, Boston, MA, USA*

<sup>i</sup>*Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Hospital of the Saarland, Germany*

Accepted 22 December 2017

**Abstract.** Identification of modifiable risk factors provides a crucial approach to the prevention of dementia. Nutritional or nutrient-dependent risk factors are especially important because dietary modifications or use of dietary supplements may lower the risk factor level. One such risk factor is a raised concentration of the biomarker plasma total homocysteine, which reflects the functional status of three B vitamins (folate, vitamins B12, B6). A group of experts reviewed literature evidence from the last 20 years. We here present a Consensus Statement, based on the Bradford Hill criteria, and conclude that elevated plasma total homocysteine is a modifiable risk factor for development of cognitive decline, dementia, and Alzheimer's disease in older persons. In a variety of clinical studies, the relative risk of dementia in elderly people for moderately raised homocysteine (within the normal range) ranges from 1.15 to 2.5, and the Population Attributable risk ranges from 4.3 to 31%. Intervention trials in elderly with cognitive impairment show that homocysteine-lowering treatment with B vitamins markedly slows the rate of whole and regional brain atrophy and also slows cognitive decline. The findings are consistent with moderately raised plasma total homocysteine ( $>11 \mu\text{mol/L}$ ), which is common in the elderly, being one of the causes of age-related cognitive decline and dementia. Thus, the public health significance of raised tHcy in the elderly should not be underestimated, since it is easy, inexpensive, and safe to treat with B vitamins. Further trials are needed to see whether B vitamin treatment will slow, or prevent, conversion to dementia in people at risk of cognitive decline or dementia.

**Keywords:** Homocysteine, folate, vitamin B12, cobalamin, vitamin B6, cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, brain atrophy, risk-factor, causation

---

\*Correspondence to: A. David Smith, OPTIMA, Department of Pharmacology, University of Oxford, Oxford, UK. Tel.: +44 7768 611 472; Fax: +44 1865 271853; E-mail: david.smith@pharm.ox.ac.uk

## INTRODUCTION

It is 20 years since two case-control studies found that raised plasma or serum total homocysteine (tHcy)

was associated with Alzheimer's disease (AD), as diagnosed by clinical [1] and histopathological [2] criteria. The histopathological study also found that vascular dementia was associated with raised tHcy [2]. The B-vitamins, folate and cobalamin (B12), are major determinants of tHcy [3], and it was found that low red blood cell folate [1, 2], low serum folate, and low serum B12 [2] were also associated with a diagnosis of AD. These reports prompted an editorial that posed the question: '*Hyperhomocysteinemia. A new risk factor for Alzheimer disease?*' [4].

This Consensus Statement is not a systematic review, but represents the conclusions of a panel of experts on the evidence concerning the causal role of raised tHcy in dementia, based upon recent reviews [5–9]. The Consensus Statement concludes that the question of causality of tHcy in dementia can be answered in the affirmative, with significant implications for public health.

Development of cognitive impairment is a multifactorial condition with raised tHcy being just one component of 'sufficient causes' of dementia. According to the causal theory introduced by Rothman [10], a sufficient cause of dementia would contain a variety of 'component causes' such as age, hyperhomocysteinemia, hypertension, smoking, low physical activity, ApoE4 genotype, other vascular risk factors, etc. Notably, there are usually many distinct sufficient causes, with different components in each, and where hyperhomocysteinemia may belong to several (Fig. 1). The strength of hyperhomocysteinemia as a risk factor for dementia does not arise from the strength of its role in the etiology of dementia alone, but also depends on the prevalence of the other causal components in the sufficient

causes where hyperhomocysteinemia belongs. By eliminating hyperhomocysteinemia from the elderly population, the 'sufficient causes' that include raised tHcy as a component will then become insufficient for causing dementia.

A question often asked is: is raised tHcy a direct cause of cognitive impairment or could elevated tHcy simply be a marker of causes like poor lifestyle, and/or inadequate B vitamin status [3, 11]? We suggest that in fact both direct and indirect pathways may well occur, as illustrated in Fig. 2. Nevertheless, most prospective studies have found that raised tHcy remained associated with cognitive impairment even after adjusting for B vitamin status [8], consistent with tHcy being a risk factor for cognitive impairment independent of the B vitamins. Furthermore, in the VITACOG trial, it was shown by Bayesian analysis, using the directed acyclic graph procedure, that lowering of tHcy by B vitamin treatment mediated the slowing of regional brain atrophy, which, in turn, mediated the slowing of cognitive decline [12]. As we shall argue below, there is good evidence that raised tHcy is a risk factor for cognitive impairment but it may well act in parallel with some of the factors that themselves determine tHcy.

The potential causal role of tHcy in dementia was analyzed by McCaddon and Miller [7] according to Bradford Hill's criteria of causation [13]. Hill suggested nine features that are helpful in supporting the idea of causation: strength, consistency, specificity, temporality, biological gradient, plausibility, coherence, analogy, and experiment. We will adopt the same approach, bearing in mind that the use of these features has several limitations [14].

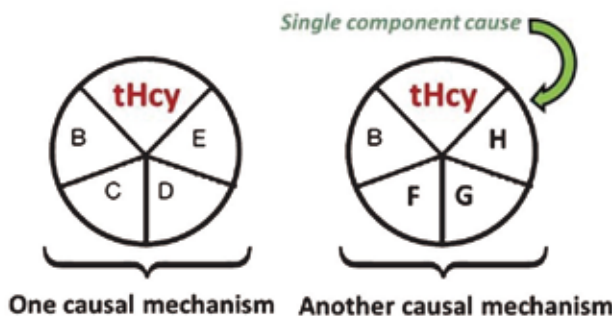


Fig. 1. Hypothetical 'sufficient causes' for dementia that involve raised plasma total homocysteine (tHcy) as one of the single component causes. For example, B might be age, C hypercholesterolemia, D hypertension, E smoking, F ApoE4, G low physical activity, H low education. Based on Rothman & Greenland [14].

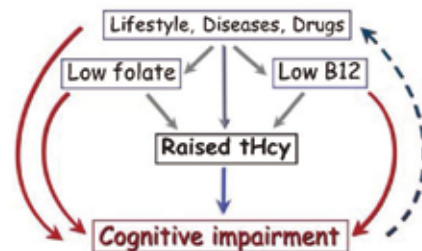


Fig. 2. Parallel pathways for causation of cognitive impairment involving homocysteine. Raised tHcy may directly cause cognitive impairment (blue arrow). Many modifiable factors determine tHcy [3, 11]. Some of these factors may directly cause cognitive impairment (red arrows) as well as causing cognitive impairment indirectly by raising tHcy (grey arrows). Reverse causality (dashed line) could also explain the association of Hcy with cognitive impairment.



### **STRENGTH OF THE ASSOCIATION BETWEEN RAISED tHcy AND DEMENTIA**

To gain some idea of the risk of dementia associated with raised tHcy, we summarize in Table 1 the outcomes of prospective observational studies as reviewed in seven meta-analyses. All the meta-analyses revealed a significant association to dementia, with the pooled risk estimates varying from 1.15 to 2.5.

In one of the latest comprehensive meta-analyses, Xu et al. investigated the associations between 36 modifiable risk factors and AD [15]. The pooled relative risk of AD was 1.15 (1.02–1.27) for raised tHcy in 13 cohort studies on 6,310 subjects; this was classified as Grade 1 evidence. The variation of the risk estimates between these seven meta-analyses reflect in part that different cohorts were studied but also reflect the different definitions of high tHcy used. Nevertheless, the universal finding is of an increased risk of dementia in subjects with elevated tHcy.

A meta-analysis [16] based upon Mendelian randomization of the C677T polymorphism of *MTHFR*, which is associated with an increase in tHcy, avoids the potential biases of observational cohort studies. In 34 studies on a total of 9,397 subjects, there was an odds ratio of AD of 1.37 (1.15–1.63) for those with the TT alleles compared with those with the CC alleles. From the same meta-analysis, the authors also assessed tHcy and found a combined odds ratio of 3.37 (1.9–5.95) for each 1 SD increase in ln(tHcy); this association was stronger in Asian and mixed populations than in Caucasians.

The population attributable risk (PAR) of dementia for raised tHcy can be estimated from the prevalence of hyperhomocysteinemia and the relative risk of dementia. Table 1 shows PAR estimates based on independent relative risks and a prevalence of hyperhomocysteinemia of 25% or 30%, since most studies considered either the upper quartile or tertile of tHcy distribution as a cut-off for defining hyperhomocysteinemia. The PAR% is the proportion of dementia cases in the elderly population (i.e., exposed and non-exposed) that is due to hyperhomocysteinemia (the exposure in question) and so indicates the dementia incidence that would be prevented if hyperhomocysteinemia was eliminated. It is striking that, apart from one meta-analysis, the PAR estimates suggest that from 12% to 31% of cases of dementia or AD could be prevented by lowering tHcy.

### **CONSISTENCY OF THE ASSOCIATION BETWEEN RAISED tHcy AND COGNITIVE IMPAIRMENT**

As shown in the above meta-analyses and in reviews [6, 17], there is a high degree of consistency between the large number of studies in all parts of the world that have examined cognitive impairment or dementia in relation to tHcy. Beydoun et al. [17] used multiple logistic regression to assess the consistency of risk factors and concluded their study of 8 different modifiable risk factors as follows: “Combining both criteria (strength of association in the case of incident AD and consistency overall), the strongest evidence thus far is an increased risk with elevated plasma Hcy levels or lower educational attainment and a lowered risk with increased physical activity.” [17]

We conclude that the association between raised tHcy and cognitive impairment is both strong and consistent, but, as pointed out by Rothman and Greenland [14], ‘a strong association is neither necessary nor sufficient for causality’.

### **SPECIFICITY OF THE ASSOCIATION BETWEEN RAISED tHcy AND COGNITIVE IMPAIRMENT**

Besides dementia, raised tHcy has been associated with numerous clinical outcomes. For instance, diseases that involve damage to the vasculature, such as ischemic heart disease, stroke, and age-related macular degeneration, are also associated. It is likely that a significant component of cognitive impairment is directly caused by compromised cerebral vasculature and that vascular insufficiency also contributes to the damage to the nervous system that leads to cognitive impairment and dementia [8]. Thus, the association between tHcy and cognition is not specific. Nevertheless, the importance of the characteristic of ‘specificity’ must not be over-emphasized; indeed, it has been claimed ‘the criterion is invalid as a general rule’ [14].

### **TEMPORALITY OF THE ASSOCIATION BETWEEN RAISED tHcy AND COGNITIVE IMPAIRMENT**

This characteristic is crucial to exclude reverse causality, for example that cognitive impairment leads to changes in diet, lifestyle factors, other diseases and drug use that in turn raise tHcy (Fig. 2).

Table 1  
Meta-analyses since 2009 on the association between elevated plasma homocysteine and dementia or AD in prospective cohort studies

Meta-analysis	Studies/Subjects/Duration	Exposure threshold	Outcome	Pooled risk estimates (95%CI)	PAR% (95%CI) [Prev. 0.25]	PAR% (95%CI) [Prev. 0.30]
Van Dam, et al. [44]	3 prospective studies in 2,569 subjects (baseline free of AD)	tHcy >14.0, 15.0, or 15.6 $\mu\text{mol/L}$	Alzheimer's disease	RR: 2.5 (1.38–4.56)	27.3 (7.5–47.1)	31.0 (8.6–53.5)
Wald et al. [45]	8 cohorts of 8,669 subjects, median duration = 5 years. Cohort studies of individuals without cognitive impairment or dementia at the start of the study which reported serum homocysteine levels and the incidence or risk of dementia after at least 1 year of follow-up were included.	For a 5 $\mu\text{mol/L}$ increase in tHcy (i.e., 10.0 $\rightarrow$ 15.0 $\mu\text{mol/L}$ )	Dementia (the search criteria was mixed, memory, dementia, etc.)	Adjusted OR: 1.50 (1.13–2.0)	/	/
Beydoun et al. [17]	5 cohorts on 4,412 subjects	Elevated tHcy (variety of cut-offs: 14.0, 15.0, 15.6, 14.6 and 12.6 $\mu\text{mol/L}$ )	Incident AD	RR: 1.93 (1.50–2.49)	18.9 (10.8–27.0)	21.8 (12.5–31.1)
Nie et al. [46]	14 cohorts on 15,908 subjects	Elevated tHcy (variety of cut-offs: 15.8, 15.0, 14.0, 27.5, 15.4, 15.0, 13.4, 13.0, 14.3, 21.0, 15.1, 14.5, 17.0 [?], 10.8 $\mu\text{mol/L}$ )	Dementia, cognitive impairment	RR: 1.53 (1.23–1.9)	11.7 (3.8–19.6)	13.7 (6.3–21.2)
Shen et al. [47]	9 studies on 4,830 subjects (mixed study designs)	Elevated tHcy (variety of cut-offs: 14, 12.0, 13.1, 13.3, 27.4, 15.0, 13.0, 15.0 $\mu\text{mol/L}$ )	AD	RR: 1.77 (1.37–2.16)	16.1 (9.1–23.1)	18.8 (10.7–26.9)
Xu et al. [15]	8 cohort studies on 5728 subjects	Elevated tHcy same as Shen et al. [47]	AD	RR: 1.15 (1.02–1.27)	3.6 (0.69–6.51)	4.3 (0.84–7.8)
Hu et al. [16]	34 cohort studies on 9,397 subjects	Mendelian randomisation of the <i>MTHFR</i> C677T as a cause for AD	AD	OR TT versus CC: 1.37 (1.15–1.63). OR CT versus CC 1.28 (1.14–1.44). OR (for each 1 SD increase in $\ln(\text{tHcy})$ ): 3.37 (1.9–5.95)		

AD, Alzheimer disease; CI, confidence intervals; tHcy, total homocysteine; MTHFR, methylentetrahydrofolate reductase; OR, odds ratio; PAR, Population Attributable Risk; Prev, prevalence of hyperhomocysteinemia (HHCY); RR, relative risk; SD, standard deviation. It should be noted that many of the meta-analyses included the same cohorts.  $\text{PAR} = 100 * [\text{P}(\text{HHCY}) * (\text{RR}-1)] / 1 + [\text{P}(\text{HHCY}) * (\text{RR}-1)]$ . 95% CI of PAR are according to Beydoun et al. [17] and the references cited there.



Although dementia may precede hyperhomocysteinemia at later stages (via feeding difficulties or micronutrient malabsorption), tHcy levels did not increase during 3 years as dementia worsened in the OPTIMA study [2]. In contrast, patients with higher tHcy at study entry showed a worse progression upon radiological re-examination of the brain [2]. A large number of prospective studies, in which blood samples were taken from subjects long before they showed signs of cognitive impairment, are consistent with a temporal relationship. The intervals between blood sampling to measure tHcy and diagnosis of cognitive impairment or dementia were up to 13 years in the Framingham study [18] and 35 years in the Gothenburg Women Study [19].

Thus, the criterion of temporality (hyperhomocysteinemia → dementia) is fully satisfied.

### **BIOLOGICAL GRADIENT OF THE ASSOCIATION BETWEEN RAISED tHcy AND COGNITIVE IMPAIRMENT**

A gradient relationship between tHcy and cognitive impairment or dementia is evident from many of the prospective studies reviewed. This gradient is often shown by a threshold concentration above which impairment occurs or by a concentration-response relationship, as can be seen from the exposure thresholds in the meta-analyses (Table 1). A notable example of the concentration-response relationship is a study from northern Italy in which an increasing incidence of dementia in normal elderly was observed as baseline tHcy increased; there was an almost 5-fold higher incidence in those with tHcy > 15.0 μmol/L compared with those with tHcy < 10.1 μmol/L [20]. In OPTIMA, patients with AD showed a marked concentration-dependent increase in the rate of cognitive decline over the range of 10.0 to 18.0 μmol/L of tHcy [21]. Threshold effects were found for the association of tHcy with the rate of atrophy of the medial temporal lobe in patients with AD, where the rate increased in patients with tHcy > 11.1 μmol/L compared with those with tHcy < 11.1 μmol/L [2] and in the Normative Aging Study an apparent threshold of 11 μmol/L tHcy was found for impairment in spatial copying ability [22]. We will return below to the matter of a threshold in relation to treatments that lower tHcy.

Thus the criterion of a biological gradient is fully satisfied in the relationship between raised tHcy and cognitive impairment.

### **PLAUSIBILITY OF THE ASSOCIATION BETWEEN RAISED tHcy AND COGNITIVE IMPAIRMENT**

‘Plausibility refers to the biological plausibility of the hypothesis, an important concern but one that is far from objective or absolute’ [14]. The question whether raised tHcy itself causes dementia, or is a marker for other causes, such as B vitamin inadequacy, has been discussed above (Fig. 2) and in reviews [7, 8]. What can be said is that many different biological mechanisms are known that could link raised tHcy with cognitive impairment. These range from vascular mechanisms, to regional brain atrophy, neurofibrillary tangle and amyloid plaque formation, neuronal death, and epigenetic mechanisms; these are discussed in several reviews [7, 8, 23–27]. The mechanisms are not mutually exclusive and it is likely that several distinct pathways are involved—see Fig. 4 in the review by Smith and Refsum. [8]

We conclude that the association of tHcy with cognitive impairment is highly plausible.

### **COHERENCE OF THE ASSOCIATION BETWEEN RAISED tHcy AND COGNITIVE IMPAIRMENT**

As stated by Rothman and Greenland [14], ‘coherence implies that a cause-and-effect interpretation for an association does not conflict with what is known about the natural history and biology of the disease’.

Key biological aspects of cognitive impairment and of dementia are loss of neurons, leading to regional brain atrophy, and deposition of insoluble proteins such as amyloid-β in plaques and of phosphorylated tau (P-tau) in neurofibrillary tangles. In one of the early reports, raised tHcy was shown to be associated with the rate of atrophy of the medial temporal lobe in AD patients [2] and its association with regional brain atrophy has been extensively confirmed since then, most recently in the VITACOG trial. [12] In relation to P-tau, raised plasma tHcy and raised CSF S-adenosylhomocysteine are associated with increased levels of CSF P-tau [28] and, in a clinicopathological study, raised tHcy several years before death was associated with an increase in neurofibrillary tangle density in the cerebral cortex [29]. Animal studies have shown that hyperhomocysteinemia leads to epigenetic regulation of gene expression in the amyloid-β pathway, to increased amyloid deposition in the brain, to increased formation of P-tau

[30], to the death of hippocampal neurons in culture and *in vivo* [31], and to various cognitive deficits.

We conclude that the association of tHcy with impaired cognition and dementia is coherent across studies from isolated cells, through animals, and to human neuropathology.

### ASSOCIATION BETWEEN RAISED tHcy AND COGNITIVE IMPAIRMENT BY ANALOGY

This criterion is not crucial for arguments about causation [14], but it should be noted that substances with a molecular similarity to homocysteine have toxic effects on the nervous system. Homocysteic acid is an excitatory amino acid that acts via NMDA receptors to cause cell death [32]. Homocysteine thiolactone is neurotoxic in animals and leads to the N-homocysteinylation of proteins on lysine residues [33, 34].

### EXPERIMENTAL EVIDENCE OF THE ASSOCIATION BETWEEN RAISED tHcy AND COGNITIVE IMPAIRMENT

Hill considered that the strongest evidence of causality between a factor and an outcome was experimental intervention. Two questions arise: first, does deliberately increasing tHcy in the elderly lead to cognitive impairment; second, does lowering tHcy prevent cognitive impairment?

Several animal studies, summarized in the reviews, have shown that increasing tHcy, either by direct administration or by feeding the animals a B-vitamin deficient diet, is associated with cognitive impairment. It would not be ethical deliberately to increase tHcy in humans, but a common polymorphism (C677T in *MTHFR*) is associated with a modest increase in the concentration of tHcy and is associated with a significant increase in the risk of AD (Table 1) [16]. A person's level of tHcy may change over time, probably due to changes in lifestyle, and a Norwegian study in 1,670 elderly found that in those whose tHcy had increased over a 6-year period by up to 8  $\mu\text{mol/L}$ , the mean memory test score was lower than in those whose tHcy did not change; in contrast, in those whose tHcy had decreased by up to 6  $\mu\text{mol/L}$  over the 6-year period, the mean memory test score was higher [35].

### Clinical trials

The question whether lowering tHcy slows cognitive decline or prevents cognitive impairment in humans has been the subject of several clinical trials in which B vitamins have been administered either to normal elderly, to elderly with mild cognitive impairment (MCI), or to patients with dementia. Critical reviews of these homocysteine-lowering trials and of the meta-analyses based upon them have been published [7, 8]. Both these reviews commented upon the futility of carrying out trials in which the placebo group showed no cognitive decline over the period of the trial; as one review stated "... you cannot prevent something that is not occurring" [7]. It is therefore unfortunate that 76% of 20,431 of the participants in the trials included in the largest meta-analysis did not have baseline measures of cognitive function, and so it was not possible to assess cognitive decline in the placebo group [36]. In two of the trials in the latter meta-analysis (on 2,825 participants), cognitive decline was shown in the placebo group and significant beneficial cognitive effects of treatment were observed in the B vitamin treated group who had high tHcy or poor B vitamins status at baseline. The authors of the meta-analysis considered that these latter findings were "due to chance" [36], despite the fact that these two trials were the only trials that could actually answer the question whether homocysteine-lowering with B vitamins slows cognitive decline.

We suggest that a meaningful clinical trial in this field should satisfy a set of criteria, listed in Table 2, in order to give a valid outcome.

Currently, there are three published trials in the elderly that fully satisfy the conditions listed in Table 2 and in which the active treatment was one or more of the B vitamins (folic acid, vitamins B6 and B12). We will briefly summarize the main findings from these trials.

#### *FACIT trial [37]*

This trial, the *Folic Acid and Carotid Intima-media Thickness* trial, recruited 818 normal elderly in The Netherlands whose baseline tHcy was in the range 13–26  $\mu\text{mol/L}$ . Active treatment was daily 0.8 mg folic acid for 3 years, which led to a fall of 26% in tHcy compared with the placebo group. Three cognitive domains relating to speed (information processing, sensorimotor, complex) showed declining scores in the placebo group, whereas memory score improved in the placebo group (probably due



Table 2  
Essential criteria for showing that lowering raised tHcy can influence the outcome

Risk factor: baseline tHcy or B-vitamins*	The exposure (risk factor) to be treated, elevated tHcy or sub-optimal B vitamin status, should be present at baseline so that treatment benefit may occur
Outcome measurement	Sensitive tests must be used for measuring the outcome of the trial such as individual cognitive domains, brain volumes by MRI
Absence of dementia at baseline	Participants should not be demented, but should be at risk of cognitive decline or dementia
Duration	Should be sufficient to measure a clinically relevant change in the placebo group, e.g., cognitive decline, loss of brain volume; probably at least 12–24 months, or longer if conversion to dementia is the endpoint
Vitamin dose and combinations	Simple dietary modification is inadequate; a combination of pharmacological doses (especially of B <sub>12</sub> ) of B vitamins is needed, sufficient to lower tHcy in the majority of participants
Sensitivity analysis	The protocol should pre-specify analysis according to baseline concentrations of tHcy and/or of B vitamins
Subgroup analyses	The protocol should pre-specify data analysis according to factors that may interact with the effect of B vitamin treatment, e.g., omega-3 fatty acids, other dementia risk factors and anti-platelet drug use

\*In this table, the term 'B vitamins' means those that are directly required for homocysteine metabolism, i.e., folate, vitamin B<sub>12</sub>, vitamin B<sub>6</sub>. Vitamin B<sub>2</sub> may also influence homocysteine indirectly via its role as cofactor for MTHFR.

to learning effect). Folic acid treatment slowed the decline in information processing and the effect was greater in those participants with baseline tHcy above the median. The folic acid group showed a larger improvement in memory scores than the placebo group and also showed an improvement in a composite global cognitive function score. The authors estimated that folic acid treatment gave an individual a performance of someone 4.7 years younger for memory, 1.7 years younger for sensorimotor speed, 2.1 years younger for information processing speed, and 1.5 years younger for global cognitive function. These results show that lowering tHcy can slow some of the cognitive changes that occur in natural aging.

#### *Alzheimer disease cooperative study trial [38]*

This trial in the USA included 340 participants with a diagnosis of probable AD. Active treatment was daily 5 mg folic acid, 1 mg B<sub>12</sub>, and 25 mg B<sub>6</sub> for 18 months, which lowered tHcy by 26% (from 9.2 to 6.78  $\mu\text{mol/L}$ ). There was no significant difference between the placebo and active treatment groups in several cognitive and clinical measures in the whole cohort, but a subgroup analysis showed an interaction between baseline Mini-Mental State Examination (MMSE) score and B vitamin treatment effect so that patients with a higher MMSE at baseline showed significant benefit from B vitamins. A similar effect was seen when patients with a baseline Clinical Dementia Rating (CDR) score of 0.5 were studied: B vitamin treatment slowed the rate of

decline in MMSE over the 18 month period of the trial (see Fig. 7 in the review by Smith & Refsum [8]). These results suggest that B vitamin treatment may be effective in patients with mild AD but not in those in whom the disease has progressed to the moderate stage.

#### *VITACOG Trial (reviewed [8, 9])*

The '*Homocysteine and B Vitamins in Cognitive Impairment*' trial was designed to see whether lowering tHcy by daily treatment with B vitamins (0.8 mg folic acid, 0.5 mg B<sub>12</sub>, 20 mg B<sub>6</sub>) for 2 years would slow the accelerated rate of whole brain atrophy in people with MCI. Secondary outcomes were cognitive and clinical changes. In the 168 participants who underwent MRI scans, B vitamin treatment lowered tHcy by 30.2% and slowed the rate of brain atrophy by 29.6% compared with the placebo group. The effect of B vitamin treatment on brain atrophy was markedly influenced by the baseline tHcy concentration: Participants in the top quartile (>13  $\mu\text{mol/L}$  tHcy) showed a 53% slowing of brain atrophy rate. A strong effect of baseline tHcy was also found for cognitive and clinical assessments: Only those with tHcy above the median (11.3  $\mu\text{mol/L}$ ) showed significant cognitive decline in the placebo group. B vitamin treatment slowed, or prevented, cognitive decline in those with tHcy above the median for episodic memory, semantic memory and global cognition (MMSE). B vitamin treatment also had a beneficial effect on two clinical measures (CDR and IQCODE) but only in partici-



pants with tHcy > 13  $\mu\text{mol/L}$ . Further voxel-based analysis of the scan data from VITACOG showed that B vitamin treatment markedly slowed, by 88.5%, the rate of atrophy of those brain regions that are most severely affected in AD. Bayesian directed acyclic graph analysis demonstrated the following causal pathway:

**B vitamins (mainly B12)  $\rightarrow$  lower tHcy  $\rightarrow$  slow brain atrophy  $\rightarrow$  slow cognitive decline**

These results are consistent with the view that lowering tHcy in those with MCI who have raised tHcy slows down progression of the disease [9].

It should be noted that a *post-hoc* analysis of blood samples from participants in the VITACOG trial showed that it was only those with a good omega-3 fatty acid status at baseline who benefitted from B vitamin treatment with a slowing of brain atrophy and of cognitive and clinical decline [39, 40]. This result suggests that in future trials of B vitamins, it will be important to maintain a good omega-3 fatty acid status in the participants, or to administer a combination of B vitamins and omega-3 fatty acids. The VITACOG trial also confirmed findings from the cardiovascular trials, i.e., that use of antiplatelet drugs may interact with the B vitamin treatment, with beneficial effects limited to those not taking the drugs. Interesting, in VITACOG, use of NSAIDs did not have the same effect as aspirin.

Overall, we conclude from this summary of the last of Hill's criteria that there is a great deal of 'experimental evidence' consistent with a causal role of raised tHcy in cognitive impairment. The many trials that have reported no effect of B vitamins have all suffered from flawed design, i.e., that the subjects were unlikely to respond, or that cognitive decline was not demonstrated in the placebo group.

## CONCLUSIONS AND FUTURE DIRECTIONS

We conclude, from the analysis of published findings according to the principals proposed by Bradford Hill, that raised tHcy is a strong and modifiable risk factor for cognitive impairment and dementia.

Some potential public health implications follow from this conclusion. Screening for raised tHcy should be carried out in memory clinics and those with raised tHcy should be offered supplementary B vitamins. Such a procedure already occurs in Sweden [41]. Furthermore, a modelling study suggests that this policy would be highly cost-effective in the

UK [42]. It will be important to identify a threshold tHcy concentration above which clinical actions are taken. In the latter modelling study, a value of > 13  $\mu\text{mol/L}$  was used. This is the same cut-off value used for recruitment into the FACIT trial and the concentration at which B vitamin treatment in the VITACOG trial had clinical benefits; it thus has a sound basis. On the other hand, cognitive benefits were demonstrated in VITACOG at levels in the range 11–13  $\mu\text{mol/L}$  and > 11  $\mu\text{mol/L}$  was the cut-off at which significant atrophy of the medial temporal lobe was detected in the original OPTIMA study. Furthermore, a concentration of 11  $\mu\text{mol/L}$  was the threshold for the association of tHcy with impaired spatial copying in the Normative Aging Study [22] and in an epidemiological study from Scotland, the incidence of dementia already increased at a tHcy level of 10.8  $\mu\text{mol/L}$  [43]. Should these latter findings be confirmed, then a threshold of between 10 and 11  $\mu\text{mol/L}$  may be more appropriate. Threshold concentrations of 10 to 13  $\mu\text{mol/L}$  would be well within the normal range for tHcy found in the elderly [3].

There is clearly an urgent need for a large intervention trial in accordance with the criteria shown in Table 2 to see whether further cognitive decline or conversion to dementia is slowed or prevented in those with MCI who are given supplementary B vitamins (ideally together with omega-3 fatty acids). The results we have summarized suggest to us that such a trial would probably succeed if, but only if, the target group is likely to respond, i.e., have initial high tHcy and/or poor status of B vitamins involved in homocysteine metabolism, and if the trial has sufficient duration for those in the placebo group to show further cognitive decline or dementia. If further large, well-designed trials confirm that lowering tHcy slows the development of dementia, then screening of tHcy should be expanded to include all people over 65 years, i.e., the age that the rate of cognitive decline in the population starts to accelerate.

## DISCLOSURE STATEMENT

Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/17-1042r2>).

## REFERENCES

- [1] McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy S, Cattell H (1998) Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* **13**, 235-239.



- [2] Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM (1998) Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* **55**, 1449-1455.
- [3] Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, Scott JM (2004) Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clin Chem* **50**, 3-32.
- [4] Diaz-Arrastia R (1998) Hyperhomocysteinemia: A new risk factor for Alzheimer disease? *Arch Neurol* **55**, 1407-1408.
- [5] McCaddon A (2006) Homocysteine and cognition—a historical perspective. *J Alzheimers Dis* **9**, 361-380.
- [6] Smith AD (2008) The worldwide challenge of the dementias: A role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull* **29**, S143-172.
- [7] McCaddon A, Miller JW (2015) Assessing the association between homocysteine and cognition: Reflections on Bradford Hill, meta-analyses and causality. *Nutr Rev* **73**, 723-735.
- [8] Smith AD, Refsum H (2016) Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment. *Annu Rev Nutr* **36**, 211-239.
- [9] Smith AD, Refsum H (2017) Dementia prevention by disease-modification through nutrition. *J Prev Alzheimers Dis* **4**, 138-139.
- [10] Rothman KJ (1976) Causes. *Am J Epidemiol* **104**, 587-592.
- [11] Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, Tverdal A, Tell GS, Nygaard O, Vollset SE (2006) The Hordaland Homocysteine Study: A community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr* **136**, 1731S-1740S.
- [12] Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, Smith AD (2013) Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**, 9523-9528.
- [13] Hill AB (1965) The environment and disease: Association or causation? *Proc Roy Soc Med* **58**, 295-300.
- [14] Rothman KJ, Greenland S (2005) Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* **95**(Suppl 1), S144-150.
- [15] Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, Zhao QF, Li JQ, Wang J, Yu JT (2015) Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **86**, 1299-1306.
- [16] Hu Q, Teng W, Li J, Hao F, Wang N (2016) Homocysteine and Alzheimer's Disease: Evidence for a causal link from Mendelian Randomization. *J Alzheimers Dis* **52**, 747-756.
- [17] Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y (2014) Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* **14**, 643.
- [18] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA (2002) Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **346**, 476-483.
- [19] Zylberstein DE, Lissner L, Bjorkelund C, Mehlig K, Thelle DS, Gustafson D, Ostling S, Waern M, Guo X, Skoog I (2011) Midlife homocysteine and late-life dementia in women. A prospective population study. *Neurobiol Aging* **32**, 380-386.
- [20] Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Porcellini E, Licastro F (2005) Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* **82**, 636-643.
- [21] Oulhaj A, Refsum H, Beaumont H, Williams J, King E, Jacoby R, Smith AD (2010) Homocysteine as a predictor of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **25**, 82-90.
- [22] Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A, 3rd (2005) High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: The Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* **82**, 627-635.
- [23] Obeid R, Herrmann W (2006) Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Lett* **580**, 2994-3005.
- [24] McCaddon A, Hudson PR (2007) Alzheimer's disease, oxidative stress and B-vitamin depletion. *Future Neurol* **2**, 537-547.
- [25] Zhuo JM, Wang H, Pratico D (2011) Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither? *Trends Pharmacol Sci* **32**, 562-571.
- [26] Liu SL, Wang C, Jiang T, Tan L, Xing A, Yu JT (2016) The role of Cdk5 in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* **53**, 4328-4342.
- [27] Li JG, Barrero C, Merali S, Pratico D (2017) Five lipoxygenase hypomethylation mediates the homocysteine effect on Alzheimer's phenotype. *Sci Rep* **7**, 46002.
- [28] Obeid R, Kasoha M, Knapp JP, Kostopoulos P, Becker G, Fassbender K, Herrmann W (2007) Folate and methylation status in relation to phosphorylated Tau protein(181P) and beta-amyloid(1-42) in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* **53**, 1129-1136.
- [29] Hooshmand B, Polvikoski T, Kivipelto M, Tanskanen M, Myllykangas L, Erkinjuntti T, Makela M, Oinas M, Paetau A, Scheltens P, van Straaten EC, Sulkava R, Solomon A (2013) Plasma homocysteine, Alzheimer and cerebrovascular pathology: A population-based autopsy study. *Brain* **136**, 2707-2716.
- [30] Li JG, Chu J, Barrero C, Merali S, Pratico D (2014) Homocysteine exacerbates beta-amyloid, tau pathology and cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer disease with plaques and tangles. *Ann Neurol* **75**, 851-863.
- [31] Kruman, II, Kumaravel TS, Lohani A, Pedersen WA, Cutler RG, Kruman Y, Haughey N, Lee J, Evans M, Mattson MP (2002) Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* **22**, 1752-1762.
- [32] Langmeier M, Folbergrova J, Haugvicova R, Pokorny J, Mares P (2003) Neuronal cell death in hippocampus induced by homocysteic acid in immature rats. *Epilepsia* **44**, 299-304.
- [33] Jakubowski H, Glowacki R (2011) Chemical biology of homocysteine thiolactone and related metabolites. *Adv Clin Chem* **55**, 81-103.
- [34] Sharma GS, Kumar T, Dar TA, Singh LR (2015) Protein N-homocysteinylolation: From cellular toxicity to neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* **1850**, 2239-2245.
- [35] Nurk E, Refsum H, Tell GS, Engedal K, Vollset SE, Ueland PM, Nygaard HA, Smith AD (2005) Plasma total homocysteine and memory in the elderly: The Hordaland Homocysteine study. *Ann Neurol* **58**, 847-857.
- [36] Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen SJ, Lewerin C, Stott DJ, Armitage J, Hankey GJ, Lonn E, Spence JD, Galan P, de Groot LC, Halsey J, Dangour AD, Collins R, Grodstein F; B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration (2014) Effects of homocysteine

- lowering with B vitamins on cognitive aging: Meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr* **100**, 657-666.
- [37] Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, Verhoef P (2007) Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: A randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* **369**, 208-216.
- [38] Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, Bottiglieri T, Jin S, Stokes KT, Thomas RG, Thal LJ (2008) High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: A randomized controlled trial. *JAMA* **300**, 1774-1783.
- [39] Jernerén F, Elshorbagy AK, Oulhaj A, Smith SM, Refsum H, Smith AD (2015) Brain atrophy in cognitively impaired elderly: The importance of long-chain omega-3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* **102**, 215-221.
- [40] Oulhaj A, Jernerén F, Refsum H, Smith AD, de Jager CA (2016) Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* **50**, 547-557.
- [41] Lökk J (2013) B-vitaminer kan prövas vid kognitiv svikt. *Lakartidningen* **110**, 1528.
- [42] Tsiachristas A, Smith AD (2016) B-vitamins are potentially a cost-effective population health strategy to tackle dementia: Too good to be true? *Alzheimers Dement (NY)* **2**, 156-161.
- [43] Whalley LJ, Duthie SJ, Collins AR, Starr JM, Deary IJ, Lemmon H, Duthie AC, Murray AD, Staff RT (2014) Homocysteine, antioxidant micronutrients and late onset dementia. *Eur J Nutr* **53**, 277-285.
- [44] Van Dam F, Van Gool WA (2009) Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* **48**, 425-430.
- [45] Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M (2011) Serum homocysteine and dementia: Meta-analysis of eight cohort studies including 8669 participants. *Alzheimers Dement* **7**, 412-417.
- [46] Nie T, Lu T, Xie L, Huang P, Lu Y, Jiang M (2014) Hyperhomocysteinemia and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur Neurol* **72**, 241-248.
- [47] Shen L, Ji HF (2015) Associations between homocysteine, folic acid, vitamin B12 and Alzheimer's disease: Insights from meta-analyses. *J Alzheimers Dis* **46**, 777-790.



**一般社団法人 日本老化制御医学会**

〒105-0022 東京都港区海岸 1-2-3 汐留芝離宮ビル 21 階

TEL: 03-5403-6351 FAX: 03-5403-6441

<https://roukaseigyo.jp/>