

演題：糖尿病患者に生じる認知症とそのストレス因子

所属：医療法人 北辰会 天の川病院 糖尿病内科 部長

氏名：福田 拓也 先生

第80回全国臨床糖尿病医会学術集会 日時：2025年9月7日（日） 会場：第一ホテル両国5F 北斎

認知機能低下の原因疾患として最も頻度が高いのはアルツハイマー型認知症ですが、血管性認知症やレビー小体型認知症、神経原線維変化型認知症といった病態も鑑別疾患として考慮する必要があります。脳内へのアミロイド沈着を特徴とするアルツハイマー型認知症の確定診断においてアミロイドPET検査は重要で、アルツハイマー型認知症と臨床診断された方のアミロイドPETの陽性率は70%との報告があるため、抗アミロイドβ抗体薬を投与する上で必要な検査の選択肢のひとつとなっております。現時点で医療保険が適用となる抗アミロイドβ抗体薬の治療対象は軽度認知障害の方ですが、プラセボと比較して認知機能低下を抑制する効果は限定的であり、そのコストに比して成果不十分な印象があります。そこには抗アミロイドβ抗体薬の“残余リスク”とも言うべき、認知機能を低下させる他の因子の存在が示唆されます。

本日の発表におきまして、その存在は確かにあるのに臨床現場において認知されていない“ストレス”的な物質、

4-Hydroxynonenal (4-HNE) をご紹介させて頂き、4-HNEとアルツハイマー型認知症の密な関係、糖尿病患者における4-HNEの病的意義、さらにアルツハイマー型認知症発症において重要な因子であるAPOE遺伝子およびアルツハイマー型認知症発症に関与している可能性が示唆されているALDH2変異型アレルと4-HNEとの関連性、ALDH2変異型アレル保持者が飲酒した際に高まる脳内アセトアルデヒドによって生じる内因性の4-HNEの影響などについて、文献レビューを行わせて頂きました。

またリノール酸を高温加熱した際に4-HNEが生じますが、そのような外因性の4-HNEが経口的もしくは経静脈的に体内に入ることにより、肝臓や脳などに異常を生じることが報告されております。それを踏まえまして本日、外食産業でしばしば遭遇します長時間高温加熱された劣化油の危険性をお伝えし、将来の認知機能に不安のある糖尿病の方への食事指導として、4-HNEの弊害から脳を守るため「油物を控えてみませんか」、「お酒を控えてみませんか」とお伝え頂くことをご提案致しました。

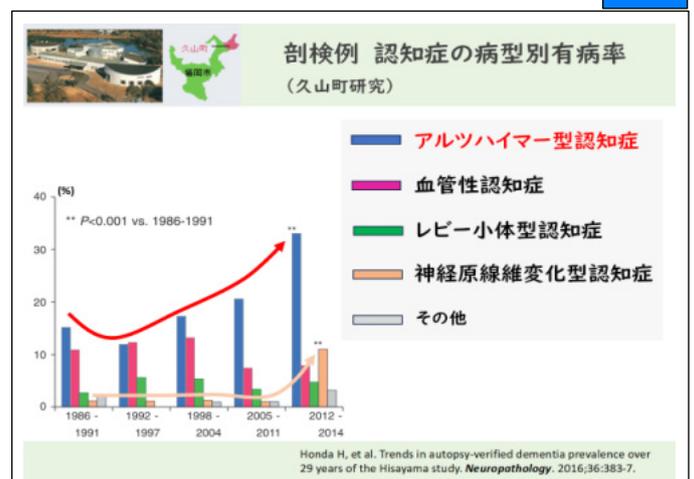
1

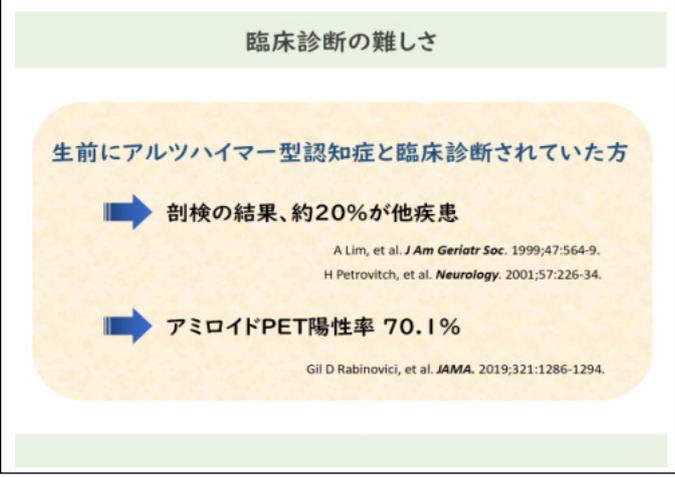
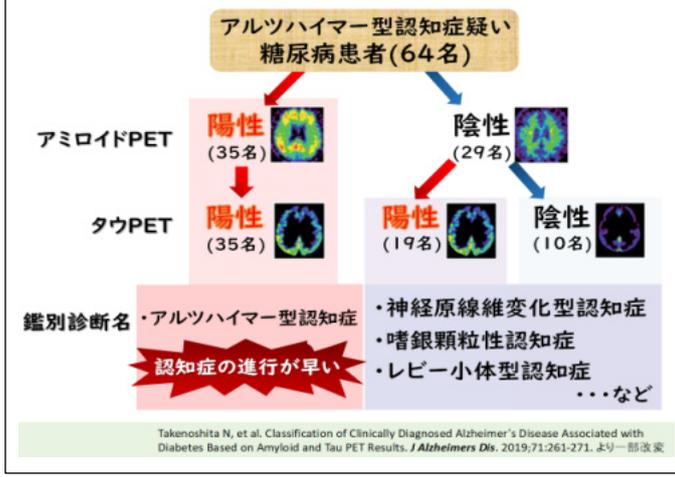
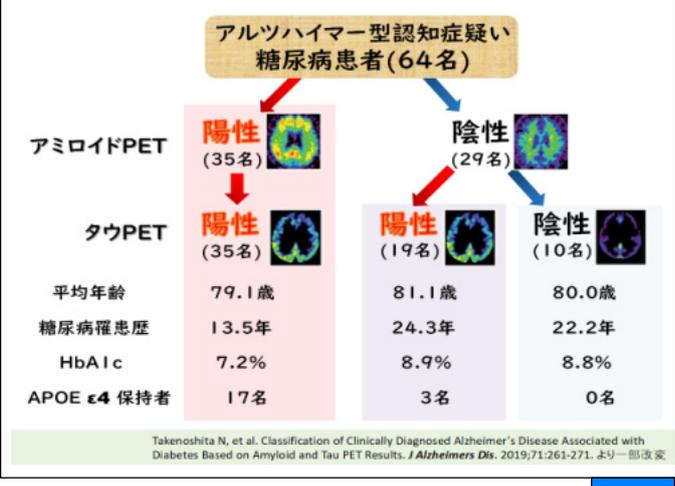
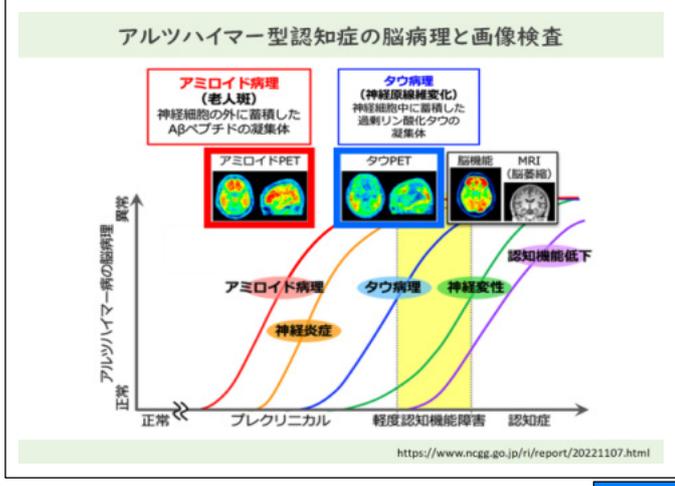
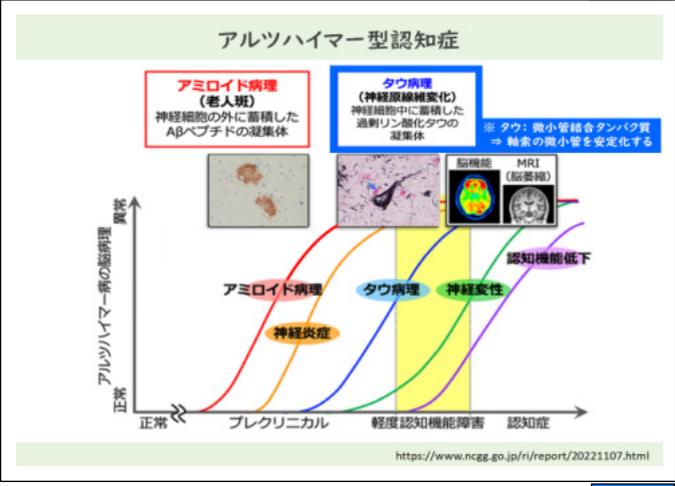
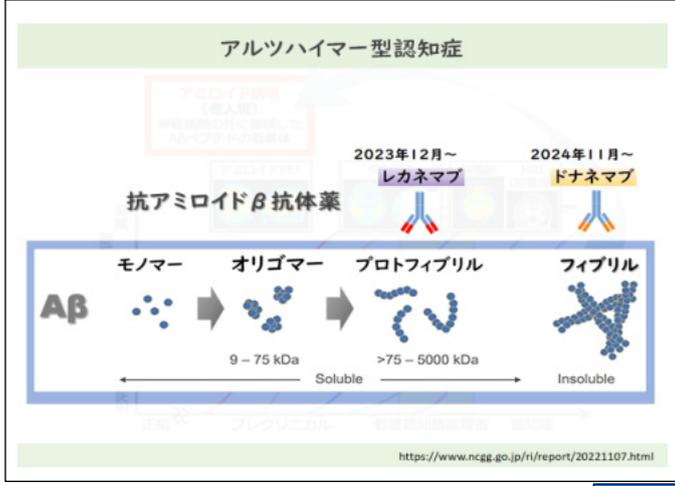
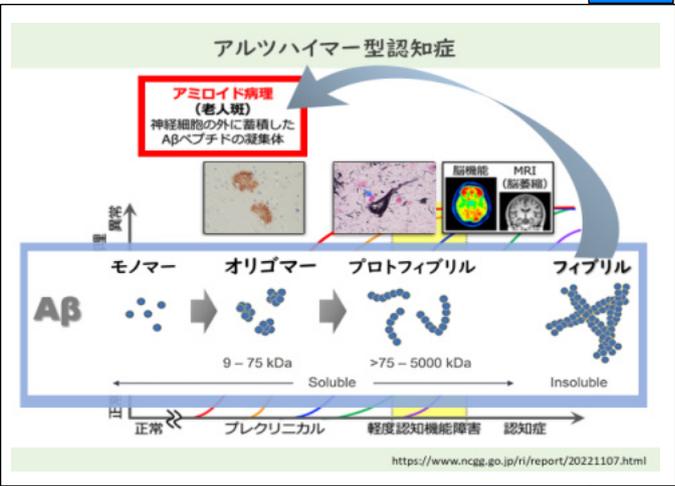
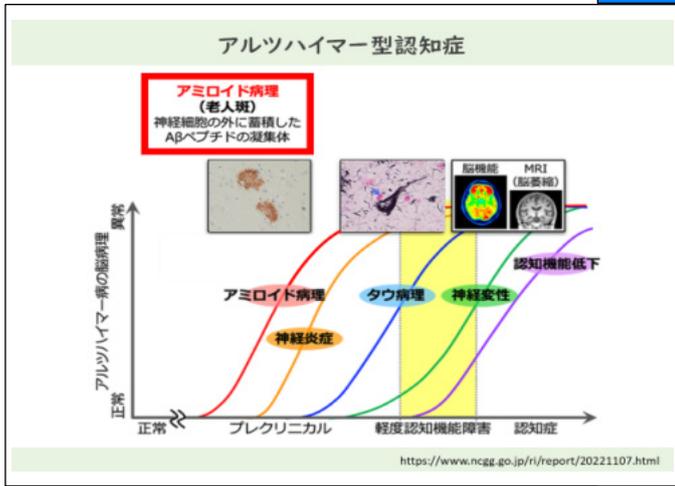
糖尿病患者に生じる認知症とそのストレス因子

医療法人北辰会 天の川病院
糖尿病内科 福田 拓也

2025年9月7日 第80回 全国臨床糖尿病医会学術集会

2





物忘れ症状



アミロイドPET

鑑別診断 **アルツハイマー型認知症**
血管性認知症
神経原線維変化型認知症
嗜銀顆粒性認知症 ...etc

酸化ストレスを介した4-HNEとミトコンドリア機能異常の悪循環



4-HNE (4-hydroxynonenal)
 ω -6 PUFAの過酸化に由来する反応性の高いアルデヒド生成物

n-6 PUFA
リノール酸
 PUFA, Polyunsaturated fatty acid (多価不飽和脂肪酸)

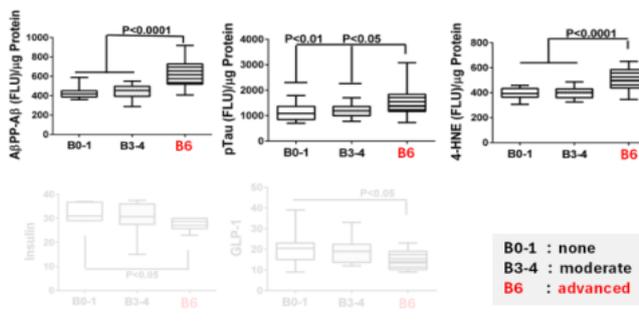
酸化ストレス↑↑

高分子A β オリゴマー
 ミトコンドリア機能異常
 Biomolecules. 2022;12:1555

FASEB J. 2019; 33: 9220-9234

Free Radic Res. 2014;48:251-262

進行したアルツハイマー型認知症の脳組織における変化



APP-A β (FLU)/ μ g Protein
 P<0.0001

pTau (FLU)/ μ g Protein
 P<0.01, P<0.05

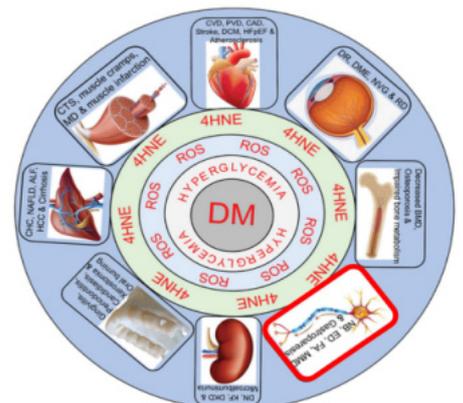
4-HNE (FLU)/ μ g Protein
 P<0.0001

Insulin
 P<0.05

GLP-1
 P=0.05

B0-1 : none
 B3-4 : moderate
 B6 : advanced

Sarah Lee, et al. CSF and Brain Indices of Insulin Resistance, Oxidative Stress and Neuro-Inflammation in Early versus Late Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2013;3:128.



DM
 HYPERGLYCEMIA
 ROS
 4HNE

CVS, PVD, CAD, Stroke, DCM, HF, JEP & Atherosclerosis

DK, DM, NVD & RD

DK, MREO, N, PKC & Cytosol

Retinal dysfunction, hyperglycemia, hyperosmolarity, hyperlipidemia, hypercholesterolemia

Neuropathic pain, peripheral neuropathy, Charcot foot, CRF, osteoporosis

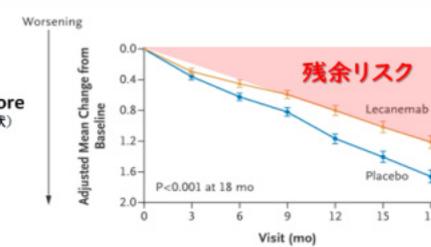
DK, MREO, N, PKC & Cytosol

DK, MREO, N, PKC & Cytosol

DK, MREO, N, PKC & Cytosol

Deiva Dham, et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a lipid peroxidation product, as a biomarker in diabetes and its complications: challenges and opportunities. *Free Radic Res*. 2021;55:547-561.

抗アミロイド β 抗体薬の“残余リスク”



Worsening

CDR-SB Score (全般臨床症状)

Adjusted Mean Change from Baseline

残余リスク

Lecanemab

Placebo

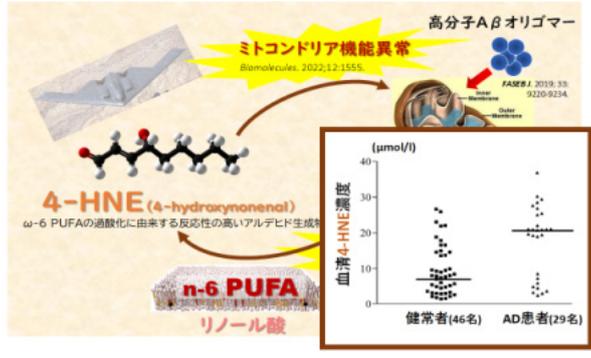
P<0.001 at 18 mo

Visit (mo)

APOE ϵ 4	No. of Participants	Lecanemab	859	824	798	779	765	738	714
ヘテロ	53%	875	849	828	813	779	767	757	
ホモ	16%								
アジア人	17%								

Christopher H van Dyck, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388:9-21.

酸化ストレスを介した4-HNEとミトコンドリア機能異常の悪循環



4-HNE (4-hydroxynonenal)
 ω -6 PUFAの過酸化に由来する反応性の高いアルデヒド生成物

n-6 PUFA
リノール酸

酸化ストレス↑↑

高分子A β オリゴマー
 ミトコンドリア機能異常
 Biomolecules. 2022;12:1555

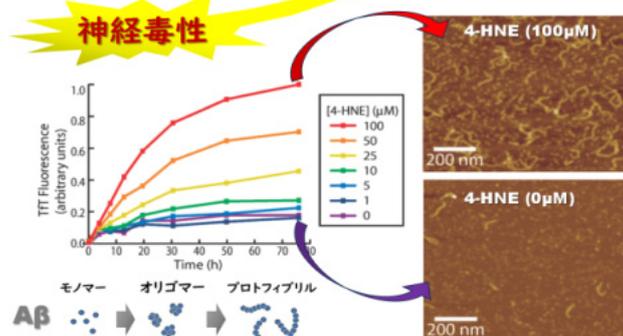
FASEB J. 2019; 33: 9220-9234

血清4-HNE濃度 (μ mol/l)

健常者(46名) AD患者(29名)

LT McGrath et al. Increased oxidative stress in Alzheimer's disease as assessed with 4-hydroxynonenal but not malondialdehyde. *QJM*. 2001;94:485-490.

4-HNEの添加によりアミロイド β のプロトフィブリル形成が促進する



神経毒性

TFT Fluorescence (arbitrary units)

Time (h)

[4-HNE] (μ M)

- 100
- 50
- 25
- 10
- 5
- 1
- 0

モノマー

オリゴマー

プロトフィブリル

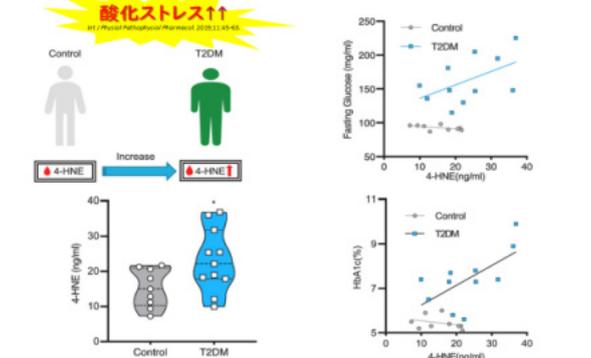
AB

4-HNE (100 μ M)

4-HNE (0 μ M)

Sarah J Siegel, et al. The oxidative stress metabolite 4-hydroxynonenol promotes Alzheimer protofibril formation. *Biochemistry*. 2007;46:1503-10.

糖尿病患者において血中4-HNEは血糖・HbA1cと相関する



酸化ストレス↑↑

Control

T2DM

4-HNE (ng/ml)

Fasting Glucose (mg/dl)

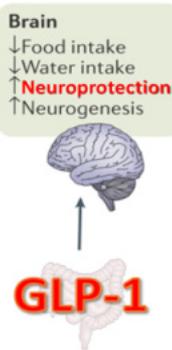
HbA1c(%)

Bowen Lou, et al. Elevated 4-hydroxynonenol induces hyperglycaemia via Aldh3a1 loss in zebrafish and associates with diabetes progression in humans. *Redox Biol*. 2020; 37: 101723.

4-HNEによりインスリンの血糖降下作用が損なわれる

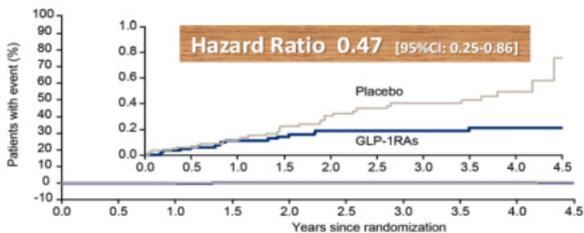


GLP-1の各種臓器への影響



Muskiet MHA, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:605-628.

【ランダム化比較試験のメタアナリシス】 GLP-1受容体作動薬の認知症発症への影響



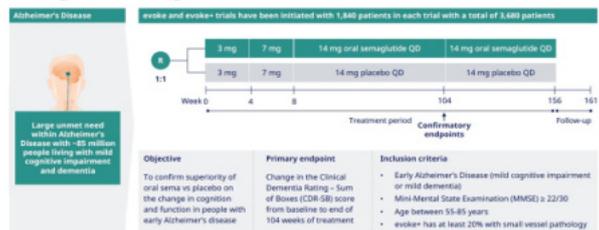
No. at risk	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5
GLP-1 RA	7907	7852	7763	6479	6064	4441	4373	4312	1716	483
Placebo	7913	7843	7740	6438	6016	4394	4321	4251	1700	460

(注) GLP-1受容体作動薬の国内承認効力効果は2型糖尿病に対する投与です。

Caroline Holm Nørgaard, et al. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimers Dement.* 2022;8:e12268.



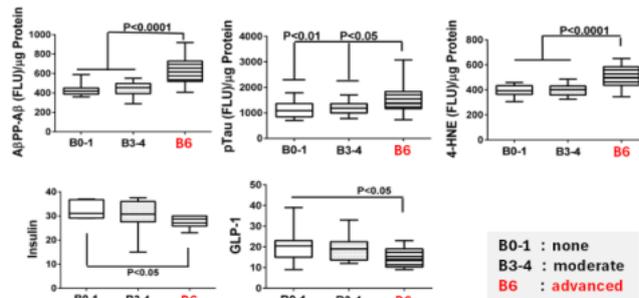
Two phase 3 trials were initiated in Q2 2021 with oral semaglutide 14 mg in Alzheimer's Disease



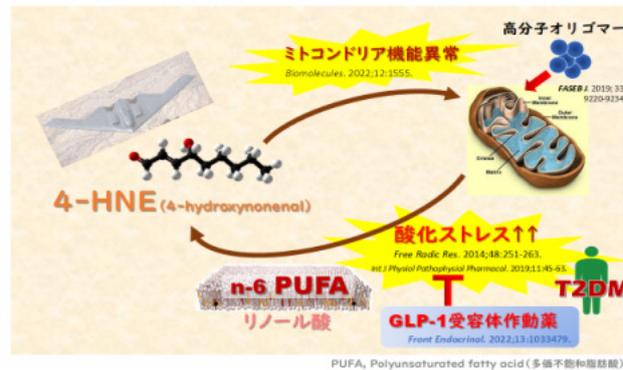
(注) GLP-1受容体作動薬の国内承認効力効果は2型糖尿病に対する投与です。

<https://dassic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04777396>

進行したアルツハイマー型認知症の脳組織における変化



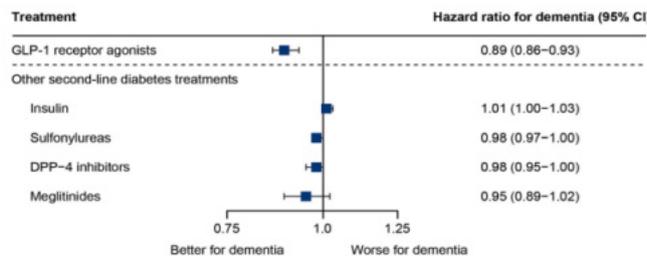
Sarah Lee, et al. CSF and Brain Indices of Insulin Resistance, Oxidative Stress and Neuro-Inflammation in Early versus Late Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2013;3:128.



PUFA, Polyunsaturated fatty acid (多価不飽和脂肪酸)

【デンマーク全国登録コホート】 二剤目を選択された糖尿病治療薬の認知症発症への影響

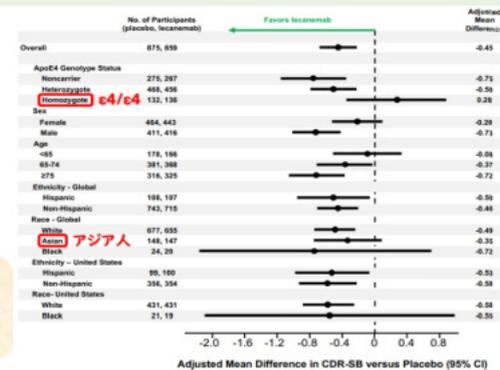
※一剤目は基本的にメトホルミン



(注) GLP-1受容体作動薬の国内承認効力効果は2型糖尿病に対する投与です。

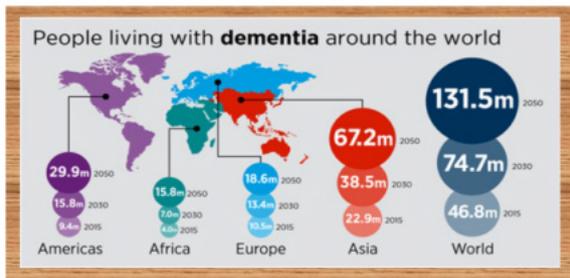
Caroline Holm Nørgaard, et al. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimers Dement.* 2022;8:e12268.

抗アミロイドβ抗体薬の“残余リスク”



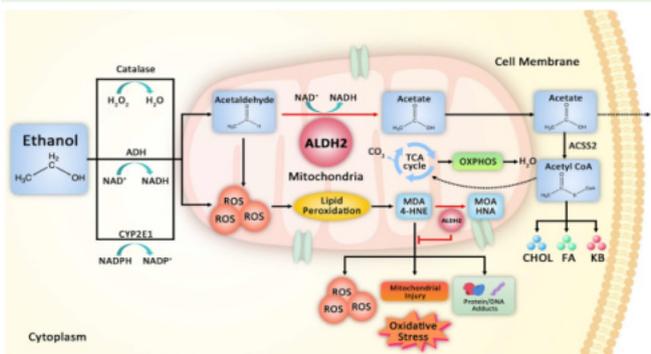
Christopher H van Dyck, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388:9-21.

アジア圏において認知症患者の著増が予測されている



http://www.worldalzreport2015.org/

アルコール代謝経路



Jie Gao, et al. Aldehyde Dehydrogenase 2 as a Therapeutic Target in Oxidative Stress-Related Diseases: Post-Translational Modifications Deserve More Attention. *Int J Mol Sci.* 2022;23:2682.

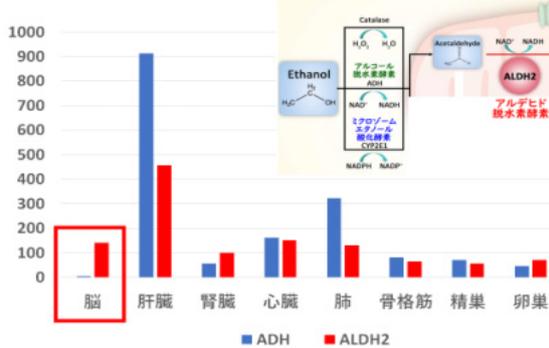
ALDH2 遺伝子 rs671

※遺伝子多型のID番号

		アレル型	塩基
アレル (対立遺伝子)	野生型 (wild)	ALDH2 *1	G
	変異型 (variant)	ALDH2 *2	A
487番目 グルタミン(Glu)→リシン(Lys)			
遺伝子型	野生型ホモ接合体	ALDH2 *1/*1	GG
	変異型ヘテロ接合体	ALDH2 *1/*2	GA
	変異型ホモ接合体	ALDH2 *2/*2	AA

Eric R Gross, et al. A personalized medicine approach for Asian Americans with the aldehyde dehydrogenase 2*2 variant. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:107-27.

臓器別 ADH, ALDH2の遺伝子発現量



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/EB/Research/Assembly/av.cgi?db=human&term=ALDH2&submit=Go

QLifePro > 医療ニュース > 医療 > アジア人に多い「ALDH2」変異型が、AD発症に関与の可能性 - 米スタンフォード大

アジア人に多い「ALDH2」変異型が、AD発症に関与の可能性 - 米スタンフォード大

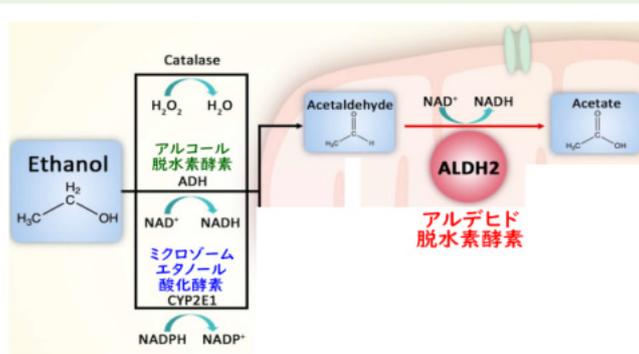
読了時間: 約 2分23秒 https://www.qlifepro.com/news/20200115/aldh2-ad.html

ALDH2変異型を持つAD患者で「活性酸素(ROS)」が多く観察される

米スタンフォード大は12月11日、アルコール分解酵素「2型アルデヒド脱水素酵素」(以下、ALDH2)の変異とアルツハイマー型認知症(以下、AD)に潜在的関連があることを証明したと発表した。この研究は同大のAmit Joshi博士、Daria Mochly-Rosen教授らの研究グループによるもの。研究成果は、「Acta Neuropathological Communications」に掲載されている。

Amit U Joshi, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 activity and aldehyde load contribute to neuroinflammation and Alzheimer's disease related pathology. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7:190.

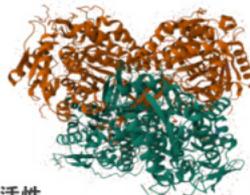
アルコール代謝経路



Jie Gao, et al. Aldehyde Dehydrogenase 2 as a Therapeutic Target in Oxidative Stress-Related Diseases: Post-Translational Modifications Deserve More Attention. *Int J Mol Sci.* 2022;23:2682.

ALDH2 アルデヒド脱水素酵素

https://www.rcsb.org/structure/1D99



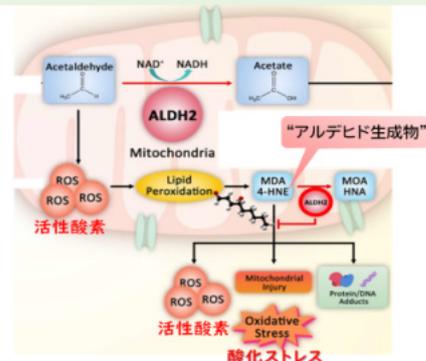
- G 野生型 (wild)
- A 変異型 (variant)

酵素活性



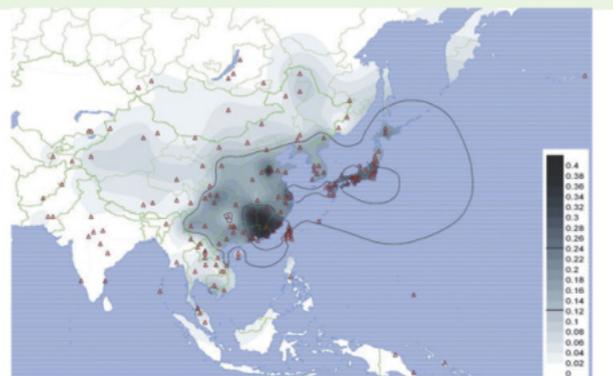
Eric R Gross, et al. A personalized medicine approach for Asian Americans with the aldehyde dehydrogenase 2*2 variant. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:107-27.

アセトアルデヒド代謝経路



Jie Gao, et al. Aldehyde Dehydrogenase 2 as a Therapeutic Target in Oxidative Stress-Related Diseases: Post-Translational Modifications Deserve More Attention. *Int J Mol Sci.* 2022;23:2682.

アジアにおけるALDH2遺伝子 変異型アレルの地理的分布



Hui Li, et al. Refined geographic distribution of the oriental ALDH2*504Lys (nee 487Lys) variant. *Ann Hum Genet.* 2009;73:335-45.

ALDH2*2アレルとアルツハイマー型認知症発症リスク

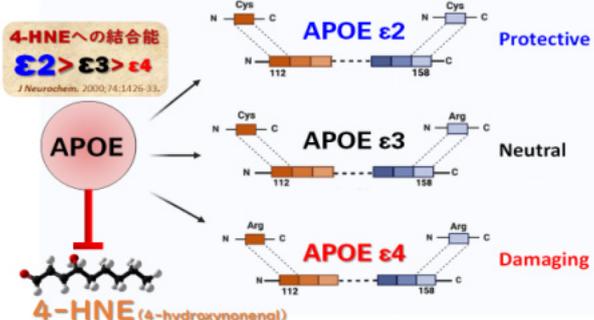
全てアジア人を対象とした研究によるメタアナリシス

Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Odds Ratio	OR	95%-CI	Weight (fixed)	Weight (random)
Kouzin Kamino (2000)	215	447	167	447	1.55	1.55	[1.19; 2.03]	18.0%	16.2%
Binbin Wang (2008)	134	188	99	223	3.11	3.11	[2.06; 4.69]	5.4%	13.7%
Sinui Zhou (2010)	41	106	46	100	0.74	0.74	[0.43; 1.29]	6.0%	11.3%
Mitsuo Komatsu (2014)	94	201	63	130	0.93	0.93	[0.60; 1.45]	8.4%	13.2%
L.Ma (2016)	43	115	59	236	1.79	1.79	[1.11; 2.89]	5.0%	12.6%
Yah-Yuan Wu (2021)	253	496	1331	2672	1.05	1.05	[0.87; 1.27]	42.3%	17.3%
This study	129	271	193	492	1.41	1.41	[1.04; 1.90]	14.9%	15.7%
Fixed effect model	1824 / 4300				1.31	1.31	[1.17; 1.48]	100.0%	-
Random effects model					1.38	1.38	[1.02; 1.86]	-	100.0%

*1/*1 vs *1/*2
*2/*2

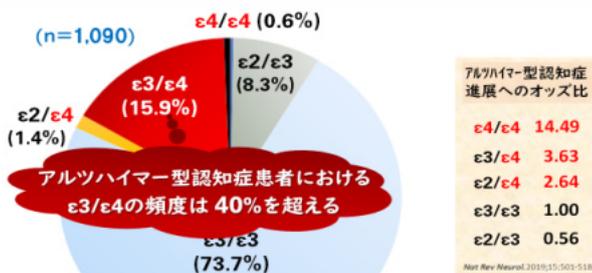
Ueno M, et al. Association Study and Meta-Analysis of Polymorphisms and Blood mRNA Expression of the ALDH2 Gene in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2022;87:863-871.

APOE遺伝子型と神経細胞への影響



Lan Zhang, et al. Neuronal ApoE4 in Alzheimer's disease and potential therapeutic targets. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1199434.

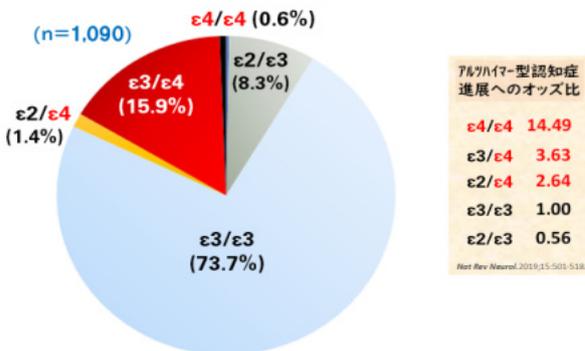
日本人健康者におけるAPOEの遺伝子型頻度



7&7ハイマー型認知症 進展へのオッズ比
ε4/ε4 14.49
ε3/ε4 3.63
ε2/ε4 2.64
ε3/ε3 1.00
ε2/ε3 0.56

Nakayama S and Kuzuhara S. Apolipoprotein E phenotypes in healthy normal controls and demented subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia in Mie Prefecture of Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;53:643-8.

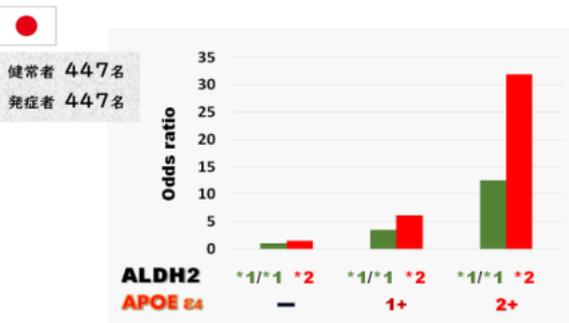
日本人健康者におけるAPOEの遺伝子型頻度



7&7ハイマー型認知症 進展へのオッズ比
ε4/ε4 14.49
ε3/ε4 3.63
ε2/ε4 2.64
ε3/ε3 1.00
ε2/ε3 0.56

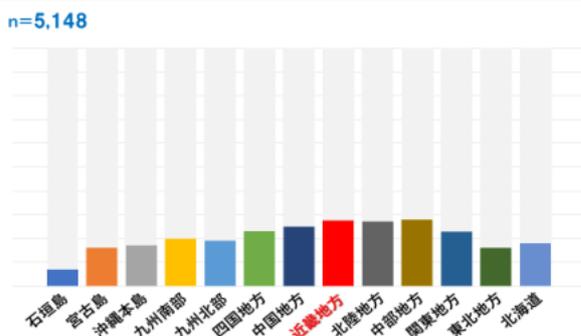
Nakayama S and Kuzuhara S. Apolipoprotein E phenotypes in healthy normal controls and demented subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia in Mie Prefecture of Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1999;53:643-8.

ALDH2*2アレルとAPOEε4は相乗的に発症リスクを上昇させる



Kamino K, et al. Deficiency in mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases the risk for late-onset Alzheimer's disease in the Japanese population. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;273:192-6.

日本国内 ALDH2遺伝子 変異型アレルの地域差



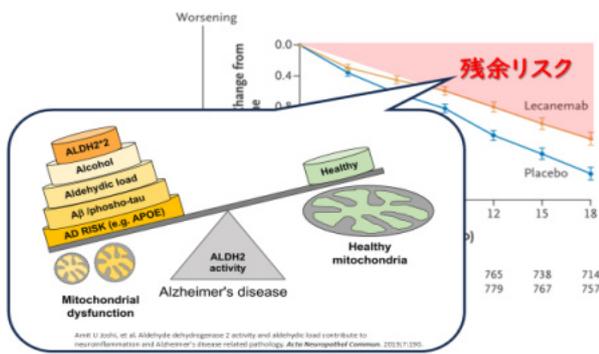
Koganebuchi K, et al. The allele frequency of ALDH2*Glu504Lys and ADH1B*Arg47His for the Ryukyu islanders and their history of expansion among East Asians. *Am J Hum Biol.* 2017;29:1-14.

アルツハイマー型認知症疑い 糖尿病患者(64名)

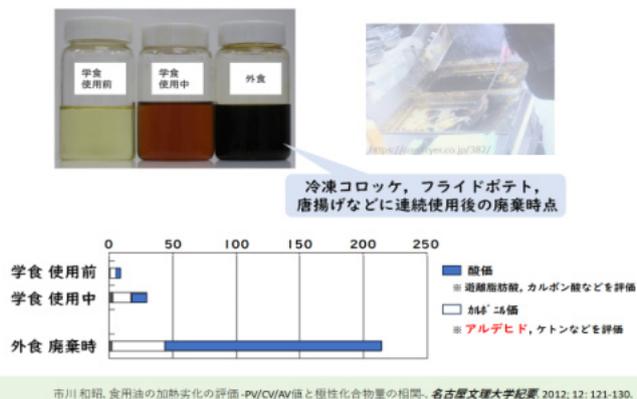


Takenoshita N, et al. Classification of Clinically Diagnosed Alzheimer's Disease Associated with Diabetes Based on Amyloid and Tau PET Results. *J Alzheimers Dis.* 2019;71:261-271. より一部改変

抗アミロイドβ抗体薬の“残余リスク”



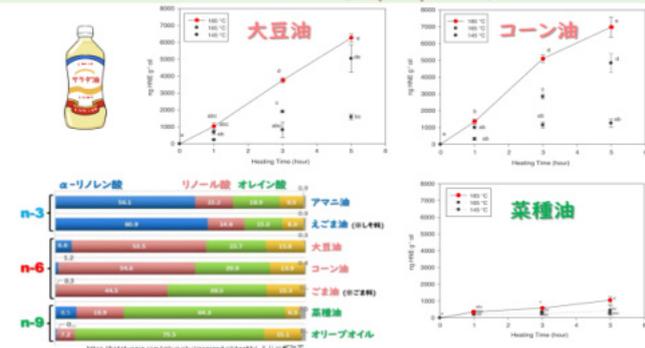
長期間使用した食用油における“加熱劣化”と“酸化的劣化”



日常的に使用する食用油と不飽和脂肪酸の分類



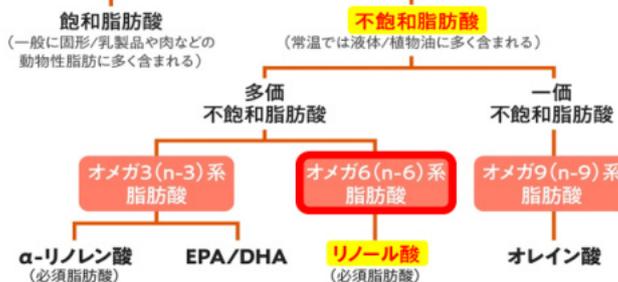
185℃の加熱により、短時間で4-HNEが著増する (4-hydroxynonenal)



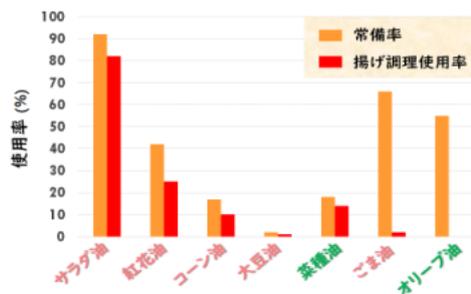
脳内における酸化ストレスを介した4-HNEとミトコンドリア機能異常の悪循環



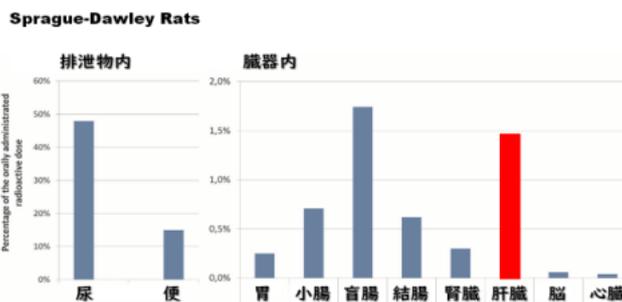
脂肪酸



各種油の常備率および揚げ調理への使用率



ラットの実験：経口摂取後の4-HNEの分布



1ヶ月当たりの食用油廃棄量（営業形態別の構成割合）

	なし	1~5 ℓ未満	5~10 ℓ未満	10~15 ℓ未満	15~20 ℓ未満	20~30 ℓ未満	30~40 ℓ未満	40~70 ℓ未満	70~100 ℓ未満	100ℓ 以上	平均 リットル
総数 (397)	20.9 (83)	11.1 (44)	6.5 (26)	7.8 (31)	7.8 (31)	6.3 (25)	5.8 (23)	7.3 (29)	2.8 (11)	5.5 (22)	27.7
食堂 (和食中心)	14.2	10.4	6.3	8.8	10.4	7.1	5.4	7.3	3.3	7.5	35.2
食堂 (洋食中心)	20.8	12.5	16.7	8.3	4.2	8.3	8.3	8.3	—	—	13.0
食堂 (夜の居酒屋)	26.8	12.2	4.9	9.8	—	7.3	12.2	4.9	—	2.4	15.8
その他	36.0	11.2	5.6	3.4	5.6	3.4	3.4	6.7	3.4	3.4	18.1

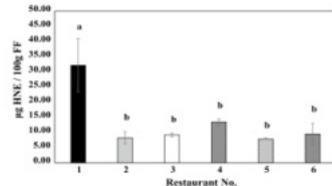


厚生労働省健康局生活衛生課。飲食店営業（一般食堂）の実態と経営改善の方策。(2009) p.46

食品に含まれている4-HNEの量は店によって異なる

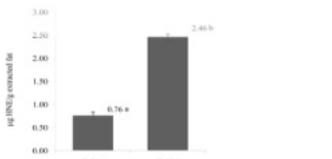
フレンチフライ

(Csalbány AS, et al. J Am Oil Chem Soc. 2015; 92: 1413-1419.)



チキンナゲット

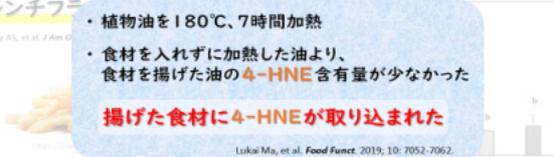
(Ning Y, et al. Food and Nutr Sci. 2020; 11: 82-97.)



食品に含まれている4-HNEの量は店によって異なる

フレンチフライ

(Csalbány AS, et al. J Am Oil Chem Soc. 2015; 92: 1413-1419.)



糖尿病の食事のヒント「揚げ物食べるコツ」 さかえ 2015年3月号

油が衣に吸着されやすい条件

- 室温小判型コロッケ(80g)を180℃で3分間揚げる



	油吸着量	油吸着率
新しい油	7.4g	9.2%
古い油(※)	11.5g	14.1%

※30個以上揚げた油

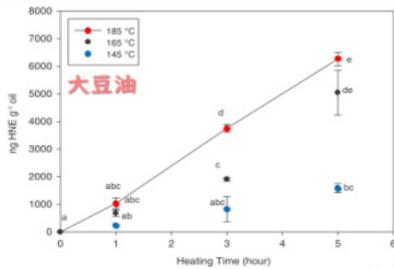
- 冷凍小判型コロッケ(80g)を180℃で3分間揚げる



	油吸着量	油吸着率
新しい油	10.6g	12.0%

吉松 藤子, 板谷 麗子. 揚げ物に関する研究 (第2報). 家庭経済 1964; 15: 11-18.

低温加熱により、4-HNEの増加を防ぐことができる



食材が「揚げ物」になるためのポイントは「水分を抜く」こと

Xiaoyu L, et al. Effects of Temperature and Heating Time on the Formation of Four Toxic α,β -Unsaturated-4-Hydroxyaldehydes in Vegetable Oils. J Am Oil Chem Soc. 2018; 95: 607-617.

純アルコール 20g

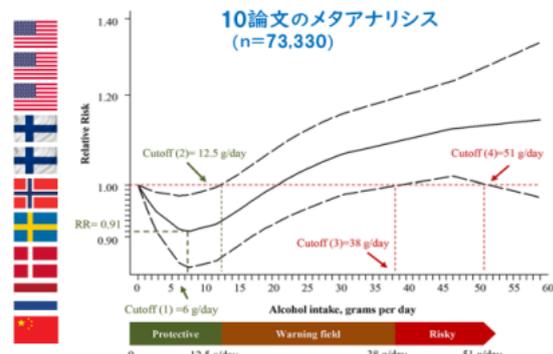
①ビール 中びん1本 (500ml) (アルコール度数5%)	②日本酒 1合 (180ml) (アルコール度数15%)	③チューハイ 1缶 (350ml) (アルコール度数7%)
④ワイン グラス2杯 (200ml) (アルコール度数12%)	⑤焼酎 グラス1/2杯 (100ml) (アルコール度数25%)	⑥ウイスキー ダブル1杯 (60ml) (アルコール度数40%)



『節度ある適度な飲酒』男性 20g/日 女性 10g/日 (第一次健康日本21)

<https://www.city.chigasaki.kanagawa.jp/kenko/1039437/1050292.html>

アルコール摂取量と認知症発症リスク

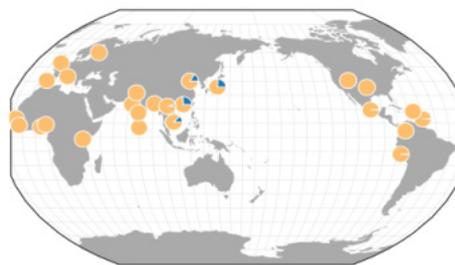


Wei Xu, et al. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. Eur J Epidemiol. 2017;32:31-42.

世界におけるALDH2遺伝子 変異型アレルの地理的分布

Geography of Genetic Variants Browser

chr12:112241766 A/G



<https://popgen.uchicago.edu/ggv/?data=%2211000genomes%22&chr=12&pos=112241766>

広東省コホート調査におけるアルコール摂取量と認知症発症リスク

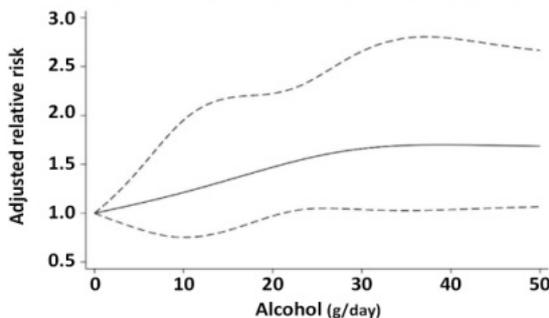
n=14,827 認知機能障害の無い方を平均 4.1 年追跡



Yu Meng Tian, et al. Association of alcohol use with memory decline in middle-aged and older Chinese: a longitudinal cohort study. *BMC Psychiatry*. 2022;22:673.

広東省コホート調査におけるアルコール摂取量と認知症発症リスク

n=14,827 認知機能障害の無い方を平均 4.1 年追跡

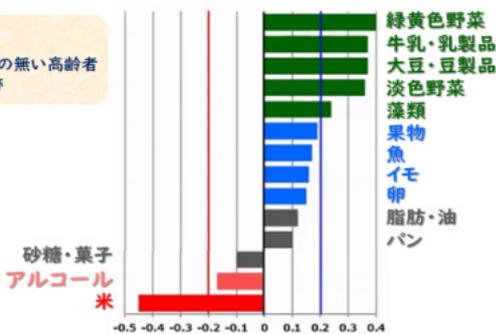


Yu Meng Tian, et al. Association of alcohol use with memory decline in middle-aged and older Chinese: a longitudinal cohort study. *BMC Psychiatry*. 2022;22:673.

認知症発症に影響した可能性のある食材 (久山町研究)

n=1006

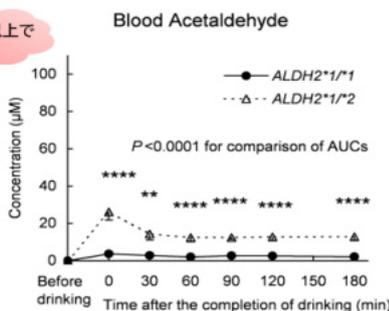
認知機能障害の無い高齢者 平均15年追跡



Ozawa M, et al. Dietary patterns and risk of dementia in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:1076-82.

ALDH2 *1/*2 アルコール摂取後の血清アルデヒド上昇 (0.6g/kg)

10~15 μM以上で 顔面紅潮



Yokoyama A, et al. Salivary acetaldehyde concentration according to alcoholic beverage consumed and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32:1607-14.

簡易フラッシング質問紙法

ビールを飲んだ直後に 顔が赤くなる傾向がありますか?

感度 90%
特異度 88%

YES

NO

飲み始めて1年目か2年目に、ビールを飲んだ直後に顔が赤くなる傾向がありましたか?

YES

NO

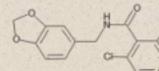
ALDH2 *1/*2
ALDH2 *2/*2

ALDH2 *1/*1

Yokoyama T, et al. Alcohol flushing, alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes, and risk for esophageal squamous cell carcinoma in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:1227-33.

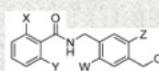
未だ製品化されないALDH2活性化剤

Alda-1



肝臓で生成される反応性代謝物による血液毒性や肝障害の懸念のため臨床応用困難

ALDH2活性化剤



ALDH2活性化作用を有し反応性代謝物の生成量の少ない化合物

<https://patents.google.com/patent/WO2019151241A1/ja>

未だ製品化されないALDH2活性化剤



2023年7月3日
マルホ株式会社
株式会社アーケメディスン

ALDH2(アルデヒドデヒドロゲナーゼ2)活性化剤に関するライセンス契約締結のお知らせ

マルホ株式会社(本社:大阪府大阪市、代表取締役社長:杉田 淳、以下、マルホ)と株式会社アーケメディスン(本社:茨城県つくば市、代表取締役社長:田中 圭悟、以下、アーケメディスン)は、アーケメディスンが保有する「ALDH2(アルデヒドデヒドロゲナーゼ2)活性化剤」(以下、本化合物)について、アーケメディスンとマルホの間で既に締結していた「独占交渉権及び独占的評価に関する契約」¹⁾のオプション権をマルホが行使し、独占的ライセンス契約(以下、本契約)を締結したことをお知らせいたします。

<https://www.maruho.co.jp/information/20230703.html>

未だ製品化されないALDH2活性化剤



Alzheimer's Drug Discovery Foundation



Cognitive Vitality.org

ALDH2 Activators

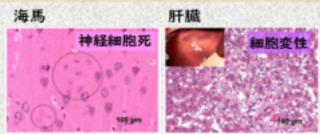
Neuroprotective Benefit

Evidence from postmortem Alzheimer's brain tissue and from preclinical studies suggest that an ALDH2 activator may be beneficial in Alzheimer's disease, but there is no evidence from clinical studies.

https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive_vitality_media/ALDH2-activators.pdf

ALDH2活性化剤販売までの代替として・・・

**アルツハイマー病を
予防し得る
酢酸菌サプリ**



海馬 神経細胞死 肝臓 細胞変性

Yamaoka T. The Scourge of Vegetable Oil—Destroyer of Nations. *J Alzheimer Dis Parkinsonism*. 2018; 8: 1-4.

金沢大学大学院医学系研究科 精神行動科学 協力研究員
山嶋 哲盛

食と医療 2020; 15: 53-61.

ALDH2活性化剤販売までの代替として・・・

**飲む人のための
よいときOne
酢酸菌酵素**

ADH活性 0.7 U/mg
ALDH活性 2.2 U/mg

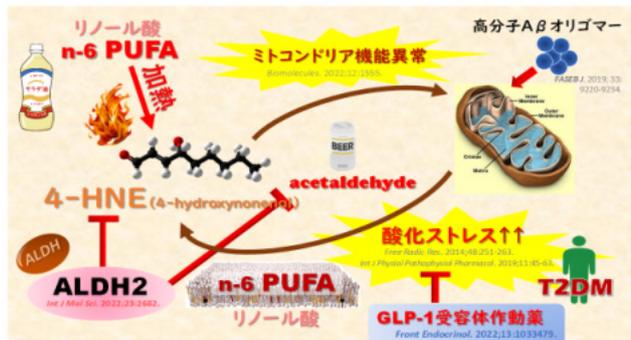
肝臓で分解される前に
胃と小腸で酢酸菌が
体内に入った一部のアルコールを分解

原材料名

- 植物油脂(国内製造) **ADH**
- アルコール脱水素酵素含有酢酸菌抽出物
- アルデヒド脱水素酵素含有酢酸菌抽出物
- ビタミンE含有植物油 **ALDH**

https://shop.kewpiewellness.com/lp?u=yoitokione_na4
https://sakusankin-life.jp/alcoholcare/

酸化ストレスを介した4-HNEとミトコンドリア機能異常の悪循環



※サラダ油の原材料：大豆、コーン、ごま、红花など PUFAs, Polyunsaturated fatty acid (多価不飽和脂肪酸)

2025年9月7日 第80回 全国臨床糖尿病医学会学術集会

ALDH2活性化剤販売までの代替として・・・

**飲む人のための
よいときOne
酢酸菌酵素**

ADH活性 0.7 U/mg
ALDH活性 2.2 U/mg

Gluconacetobacter hansenii

原材料名

- 植物油脂(国内製造) **ADH**
- アルコール脱水素酵素含有酢酸菌抽出物
- アルデヒド脱水素酵素含有酢酸菌抽出物
- ビタミンE含有植物油 **ALDH**

https://shop.kewpiewellness.com/lp?u=yoitokione_na4
https://sakusankin-life.jp/alcoholcare/

ALDH2活性化剤販売までの代替として・・・

**飲む人のための
よいときOne
酢酸菌酵素**

健康な成人男性ボランティア 7名 (平均58.3歳)
酢酸菌配合食品摂取 → アルコール(0.5g/kg) 摂取

血中アルコール濃度

時間	アルコール (mg/mL)	アルコール+酢酸菌酵素 (mg/mL)
飲酒前	0.0	0.0
30分後	0.45	0.40
60分後	0.55	0.45
120分後	0.45	0.40
180分後	0.35	0.30

体内のアルコールを軽減↓

(西山博, 新薬と臨床 2017; 66: 250-258.)

https://shop.kewpiewellness.com/lp?u=yoitokione_na4
https://sakusankin-life.jp/alcoholcare/

将来の認知機能に不安のある糖尿病の方への食事指導 (私案)

4-HNEの弊害から脳を守るために・・・
(4-hydroxynonenal)

「油物を控えてみませんか」

「お酒を控えてみませんか」



2025年9月7日 第80回 全国臨床糖尿病医学会学術集会