

## トピックス

# カマンベールチーズ中のオレアミドは認知機能を改善する Oleamide in Camembert cheese improves cognitive function

### はじめに

厚生労働省の推計によると、認知症高齢者数は高齢化に伴い増加し、令和7年には約700万人(65歳以上高齢者の約5人に1人)に達する見込みとなっている。したがって認知症への対策はわが国の喫緊の課題である。世界保健機関が作成した国際疾病分類第10版(ICD-10)で、認知症は「通常、慢性あるいは進行性の脳疾患によって生じ、記憶、思考、見当識、理解、計算、学習、言語、判断など、多数の高次脳機能障害からなる症候群」と定義されている<sup>1)</sup>。

認知症と食事の関係についての研究は盛んに行われている。ヒトを対象とする複数の独立した研究データを統合したメタ分析の結果から、魚油に含まれるドコサヘキサエン酸やエイコサペンタエン酸の摂取がエピソード記憶力や作業記憶力を向上させることがわかった<sup>2)</sup>。また認知症の原因のひとつであるアルツハイマー病のモデルマウスを用いた実験では、ウコンに含まれるクルクミンが空間記憶障害を軽減し<sup>3)</sup>、赤ブドウに含まれるレスベラトロールが空間記憶と学習記憶を改善した<sup>4)</sup>。したがってこれらの成分はアルツハイマー病の治療や予防に対して有効な可能性がある。さらに乳製品に関して、米国全国健康・栄養調査(NHANES)で収集されたデータに基づいた横断研究から20～59歳および60歳以上の年齢層においてチーズの摂取量と認知機能との間に相関関係があることが示された<sup>5)</sup>。また日本の久山町の60歳以上の住民に対し17年間の追跡調査を行った疫学研究から牛乳や乳製品の摂取が日本人の認知症リスクを低下させる可能性を有することもわかった<sup>6)</sup>。これらのように認知症と食事は密接に関連しており、特に近年、発酵乳製品が認知機能に与える効果について注目が集まっている。本稿では、発酵乳製品であるカマンベールチーズに含まれる成分について概説し、それらの成分が認知機能へ及ぼす影響に関する最新の知見について紹介する。

### カマンベールチーズに含まれる成分について

心代謝系疾患と呼ばれる肥満症、2型糖尿病、心血管疾患の重症度が増すほど認知機能は低下することが報告されている<sup>7)-11)</sup>。乳製品の摂取量とこれらの疾病との関係について述べた論文は多く、乳製品を多く摂取するほど肥満症<sup>12)</sup>、2型糖尿病<sup>13)14)</sup>、心血管疾患<sup>15)</sup>のリスクが低下することが示唆されている。そのため、乳製品の摂取が心代謝系疾患の予防を通じて認知機能にも良い影響を与えるという仮説のもと、乳製品摂取と認知機能の関連について研究が行われた。その結果、低脂肪ヨーグルトを週一回摂取した人では、摂取していない人と比較して認知機能が高いことがわかった<sup>16)</sup>。またチーズを週一回以上摂取した高齢女性では、摂取していない高齢女性と比較して認知機能の低下が抑制された<sup>17)</sup>。

家族性アルツハイマー病(FAD)を発症する一部の患者はアミロイドβ前駆体タンパク質(APP)をコードする遺伝子に変異をもち、スウェーデン型(K670N, M671L)、フロリダ型(I716V)、ロンドン型(V717I)と呼ばれるアミロイドβタンパク質を発現する。またAPP以外のFADの原因遺伝子であるプレシニリンにM146LとL286Vの変異が同定されている。これらの変異を有するAPPとプレシニリンを過剰に発現する5xFADトランスジェニックマウスは、アルツハイマー病モデルマウスとして使用されている。Anoら<sup>18)</sup>はこのモデルマウスを用いて、カマンベールチーズの摂取がアルツハイマー病様病態を予防することを明らかにした。カマンベールチーズは牛乳を*Lactococcus lactis*によって発酵させレンネットで処理した凝乳を*Penicillium candidum*によって発酵させた発酵乳製品である。そこで彼らは、チーズの主なタンパク質源であるカゼインタンパク質から菌類の発酵プロセスによって生成されるペプチドを固相抽出によって分画・スクリーニングし、スコポラミンを投与することで健忘症を誘発した健忘症モデルマウスの認知機能を改善する機能を有する成分の同定を試

みた。その結果、候補物質として挙げられた  $\beta$ -カゼイン由来の 12 個のアミノ酸から構成されるペプチド (KEMPFKYPVEP ペプチド) が、健忘症モデルマウスの短期空間記憶障害を改善することが示された。また、このペプチドは健忘症モデルマウスに対する効果だけでなく、健康なマウスの長期物体認識を強化する効果も有することが明らかになった<sup>19)</sup>。さらに、彼らは菌類の発酵プロセスによって生じるホエイタンパク質由来の WY 含有ペプチドが、モノアミン酸化酵素 B の活性を阻害し、脳組織中のドーパミンレベルを増加させることによって高齢マウスの記憶機能を改善することも見いだした<sup>20)</sup>。発酵乳製品の発酵プロセス中には菌類によってデヒドロエルゴステロールのようにミクログリアの炎症反応を抑制する機能を持つ成分も生じる。デヒドロエルゴステロールは真菌の細胞膜に含まれるエルゴステロールの類縁体であり、発酵中に真菌によって生成される。デヒドロエルゴステロールは濃度依存的に一次ミクログリアのリポポリサッカライド (LPS) 誘発性炎症反応を抑制し、またミクログリアを抗炎症性の M2 表現型に分化させる。ミクログリアにおける炎症反応の抑制はシナプス伸長と神経細胞の生存を促進することから、デヒドロエルゴステロールは神経保護効果を持つと考えられる<sup>21)</sup>。

#### カマンベールチーズに含まれる脂肪酸アミドについて

発酵乳製品の発酵プロセス中に生産される成分として第一級脂肪酸アミドである *cis*-9,10-オクタデセンアミド (オレアミド) がある。オレアミドはカマンベールチーズに含まれるほか、香辛料であるセロリーシードにも含まれることから、食経験のある食品成分といえる。一方でオレアミドは、生体内で主に 2 つの経路を介して合成されると考えられている<sup>22)</sup>。一つはオレイン酸の誘導体であるオレオイルグリシンがペプチジルグリシン  $\alpha$ -アミド化モノオキシゲナーゼによって切断を受ける経路である。もう一つは同じくオレイン酸の誘導体であるオレオイル CoA がシトクロム c を触媒としてアンモニアと縮合することでアミド化される経路である。オレアミドには睡眠誘発<sup>23)</sup>、鎮痛<sup>24)</sup>、抗不安<sup>25)</sup>、食欲増進<sup>26)</sup>などの機能がこれまでに見つかっており、脂質メディエーターとして注目されている。

Ano ら<sup>18)</sup>は、凝乳を *P. candidum* によって発酵させることで生成される物質に高い抗炎症作用があることを発見し、抗炎症作用を持つ成分としてオレアミドを同定した。オレイン酸は乳製品に多く含まれており、またチーズの発酵・熟成中にはアンモニアが発生する。細

菌がもつりパーゼのアミド化活性によってオレイン酸からオレアミドが合成されることも報告されており<sup>27)</sup>、これらはカマンベールチーズ中のオレアミドが *P. candidum* による発酵中にオレイン酸から生成されることを示唆している。発酵乳製品の摂取によってアルツハイマー病モデルマウスの大脳皮質に沈着した不溶性アミロイド  $\beta$  量が有意ではないものの 21% 減少し、不溶性のアミロイド  $\beta$  線維とともに病態に関与すると考えられる可溶性のアミロイド  $\beta$  オリゴマー量が発酵乳製品の摂取によって有意に減少した。アルツハイマー病モデルマウスの脳においてマクロファージ炎症性タンパク質-1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) および腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の産生が増加するが、発酵乳製品を摂取させると MIP-1 $\alpha$  の産生増加が抑制された。さらに発酵乳製品による炎症抑制効果にオレアミドが関与するかを確認するための実験が実施された。脳室内に LPS を注入することによって炎症が誘発されたマウスでは海馬と大脳皮質において MIP-1 $\alpha$  と TNF- $\alpha$  の産生が促進される。このマウスに対するオレアミドの経口投与は、海馬と大脳皮質における MIP-1 $\alpha$  と TNF- $\alpha$  の産生に影響を与えなかったが、脳の CD11b 陽性ミクログリアにおける MIP-1 $\alpha$  と TNF- $\alpha$  の産生を有意に低下させた。マウスから単離したミクログリアにおいて、炎症細胞マーカーである CD68 および CD80 の発現がオレアミドによって低下したことから、発酵乳製品中のオレアミドが抗炎症作用を有することも明らかになった。さらに、経口投与されたオレアミドが、細胞の炎症マーカーである全好中球に対する未熟な好中球の比率および CD68 の発現を低下させ、細胞の抗炎症マーカーである PDL-2 の発現を増加させることで LPS 刺激を受けた脳内のミクログリアに対して強力な抗炎症作用を持つことが報告された。オレアミドはヒトの母乳中にも多く含まれる脂肪酸アミドであることから、新生仔マウスにオレアミドを投与することで離乳後のマウスにどのような影響を与えるかを調べる研究が行われた。その結果、オレアミドの補給によって海馬神経細胞の増殖を促進し、シナプス可塑性を高めることで、青年期のマウスの学習能力および記憶能力が向上した<sup>28)</sup>。したがってオレアミドは認知機能の向上に寄与する食品成分として注目されている。

#### カマンベールチーズおよびオレアミドがヒトの認知機能に与える影響

軽度認知障害 (mild cognitive impairment, MCI) は認知症を発症する前段階の状態、すなわち健常者と認知症の間の段階である。正常な認知機能と MCI を正確に

区別することのできる検査として、米国立老化研究所の10単語想起テストをもとに作成されたMCIスクリーニングがある<sup>29)</sup>。日本では、米国で開発されたMCIスクリーニングの方法や判定基準を日本語に翻訳し、日本人に対して適用した日本版MCIスクリーニングが使用されている。日本版MCIスクリーニングは米国版MCIスクリーニングとほとんど精度に差がないことが示されている<sup>30)</sup>。

Sasakiら<sup>31)</sup>はカマンベールチーズと同様の方法で発酵させた牛乳由来の白カビ培養物の凍結乾燥粉末(MCW)とオレアミドが臨床的に認知機能を改善できるかどうかを調査するため多群ランダム化二重盲検プラセボ対照試験を行った。認知機能の低下を自覚している50～75歳の健康な日本人に対してMCW(300mg/日、300mgのMCWあたり60 $\mu$ gのオレアミドを含む)を含有するカプセル、オレアミド(60 $\mu$ g/日)を含有するカプセル、オレアミドやMCWを含有しないプラセボカプセルのいずれかを毎食後、12週間服用させた。認知機能は以下の(1)～(3)の課題から構成される日本版MCIスクリーニングによって評価された：(1)評価者が10個の単語を読み上げた後に被験者が即時にそれを復唱する過程を3回繰り返す課題、(2)被験者が3つの動物の中から1つの仲間外れを見つける問題を10問程度行う課題、(3)(1)で提示した10個の単語を評価者が読み上げずに被験者が復唱する課題。(1)～(3)の結果に基づいて情報を提示された直後に再生する能力(即時再生)と、ある程度時間が経過した後に情報を再生する能力(遅延再生)についてZスコアを算出した。さらに、性別、年齢、学習経験年数などの人口統計データを使用し、前頭前野から海馬への情報伝達と情報保持の機能を評価する総合指標として記憶パフォーマンス指数(MPI)スコアも算出した。日本版MCIスクリーニングのMPIスコアはプラセボ群と比較してMCW群とオレアミド群で有意に改善された。また即時再生と遅延再生のZスコアもプラセボ群と比較して有意に向上した。オレアミドの継続的な摂取は、認知機能が低下した高齢の日本人における作業記憶と短期記憶を維持するのに有効な可能性がある。

### カマンベールチーズおよび脂肪酸アミドがマウスの認知機能に与える影響

物体認識試験(object recognition test, ORT)および位置認識試験(object location test, OLT)は、馴化、獲得、テストの3つの試行、すなわちマウスを観察箱に馴化させる馴化試行、馴化の翌日に観察箱の中に同一の試験物体2個を入れてマウスに自由に探索させる獲得試

行、一定時間経過後にORTの場合は片方の物体の形状を、OLTの場合は片方の物体の位置を変更し、再度マウスを観察箱の中に入れて物体の探索時間を測定するテスト試行から構成される認知機能評価試験である。マウスは新奇の形状もしくは新奇の位置の物体により長い時間探索行動を示す。この際に上記の嗜好性は獲得試行とテスト試行の間隔が大きくなるにつれ消失する。したがって嗜好性の変化は獲得試行時の記憶に基づくと考えられ、ORTの探索時間が長いほど非空間認知(物体認識)に関する記憶力が高く、OLTの探索時間が長いほど空間認知(位置認識)に関する記憶力が高いことを意味する<sup>32)</sup>。

脂肪を多く含む高脂肪食(HFD)は中枢神経系の正常な発達に影響を与え、認知能力を低下させる可能性がある。Lindqvistら<sup>33)</sup>は、カロリー比42%の脂肪分を含むHFDを4週間慢性的に摂取させたラットにおいて海馬神経新生が阻害され、認知機能の一つである空間学習能力が低下することを示した。また、Nagaiら<sup>34)</sup>は、カロリー比60%の脂肪分を含むHFDを1週間短期的に摂取させたマウスにおいて海馬神経新生が減少し、ORTおよびOLTにおけるスコアが低下することを明らかにした。Kawanoら<sup>35)</sup>は、カマンベールチーズあるいはカマンベールチーズの発酵中に生成される分子である脂肪酸アミドがHFDによるマウスの認知機能低下に及ぼす影響を調べるために、ORTおよびOLTを実施した。11週齢の雄マウスをHFD群とHFD+カマンベールチーズ群に分け、両群にカロリー比60%の脂肪分を含むHFDを1週間摂取させた。最後の3日間についてHFD+カマンベールチーズ群にのみ体重1kgあたり8または15gのカマンベールチーズを経口投与した。HFDのみを摂取したマウスと比較して、HFDと15g/kgのカマンベールチーズを摂取したマウスではORTにおける物体へのアプローチ時間が有意に増加し、すなわち物体の形状に関する記憶力が向上した。これらのことから、カマンベールチーズがHFD摂取によって引き起こされる非空間認知機能の低下を改善することが示唆された。この時カマンベールチーズに含まれる脂肪酸アミドの量を計算すると15g/kgのカマンベールチーズの場合、摂取したミリスタミドは体重1kgあたり3.0 $\mu$ g相当、オレアミドは9.3 $\mu$ g相当であった。さらに認知機能低下に影響を及ぼす脂肪酸アミドとしてミリスタミド、オレアミド、ステアラミドに着目し、カロリー比60%の脂肪分を含むHFDを1週間摂取させ、最後の3日間にHFDだけを与えるHFD群、HFDの他にミリスタミド、オレアミド、そしてステアラミドをそれぞれ与えるHFD+ミリス

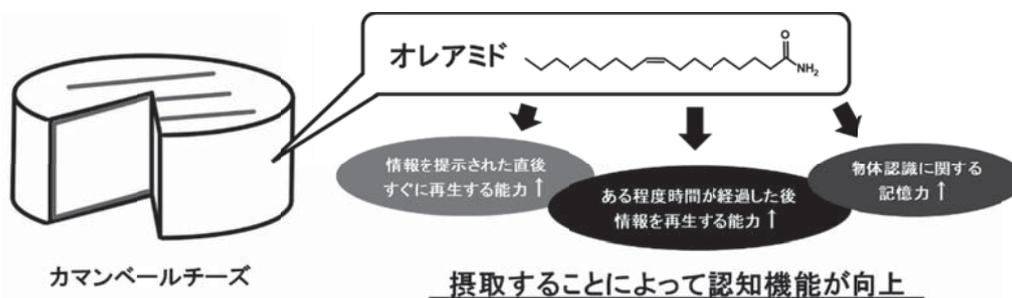


図1 カマンベールチーズに含まれるオレアミドの機能

ミド群, HFD+オレアミド群, そしてHFD+ステアラミド群に分けた. このとき, ミリスタミド, オレアミド, そしてステアラミドは体重1 kg に対して10 mg を経口投与した. その後, ORT または OLT を用いて脂肪酸アミドの効果を評価した. ORT に関してはミリスタミドとオレアミドの経口投与は物体へのアプローチ時間をどちらも増加させた. OLT に関してはミリスタミドが物体へのアプローチ時間を有意に増加させた. しかしミリスタチン酸を経口投与しても HFD 摂取による認知機能低下を改善しなかった. これらの結果から, ミリスタミドやオレアミドの経口投与が認知機能低下を改善することが示された(図1).

#### おわりに

高齢化社会において, 認知機能の低下を防ぐことは多くの社会問題解決の一助となり得る. カマンベールチーズ中に含まれるオレアミドは老化や高脂肪食の摂取によって引き起こされる認知機能の低下に対して改善効果があることが示された. 認知機能改善や神経保護効果を持つ化合物を食事から摂取することは安全かつ簡単であることから非常に有用であると考えられる. しかし, Kobayashi ら<sup>36)</sup>によって経口投与したオレアミドの大部分が小腸上皮細胞において脂肪酸アミド加水分解酵素による分解を受けることが報告されており, 今後の研究においては経口投与時の血中濃度など, オレアミドのバイオアベイラビリティについても考慮することが重要である.

**Key words:** oleamide, fatty acid amide, Camembert cheese, cognitive function, mild cognitive impairment

<sup>1</sup>Department of Applied Biological Chemistry, Graduate School of Agriculture, Osaka Metropolitan University

<sup>2</sup>Center for Research and Development of Bioresources, Osaka Metropolitan University

Ryohei Kamata<sup>1</sup>, Tomoya Kitakaze<sup>1</sup>, Naoki Harada<sup>1</sup>, Ryoichi Yamaji<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>大阪公立大学大学院農学研究科生命機能化学専攻

<sup>2</sup>大阪公立大学生物資源開発センター

鎌田 涼平<sup>1</sup>, 北風 智也<sup>1</sup>, 原田 直樹<sup>1</sup>, 山地 亮一<sup>1,2</sup>

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

(2025.9.1 受付)

#### 文 献

- 1) Davis DH. (2004) Dementia: sociological and philosophical constructions. *Social Science & Medicine* **58**, 369–378
- 2) Yurko-Mauro K, Alexander DD, Van Elswyk ME. (2015) Docosahexaenoic acid and adult memory: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **10**, e0120391
- 3) Liu ZJ, Li ZH, Liu L, Tang WX, Wang Y, Dong MR, Xiao C. (2016) Curcumin Attenuates Beta-Amyloid-Induced Neuroinflammation via Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Function in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol* **7**, 261
- 4) Surya K, Rathinam A, Abubakkar MN, Jayachandran KS, Kandasamy M, Anusuyadevi M. (2025) Resveratrol mitigates activated astrocytes and microglia preventing Alzheimer's Disease (AD) progression and facilitates neuronal communication in Amyloid-β<sub>25-35</sub> induced rat model for AD: A special emphasis on non-neuronal involvement in AD pathophysiology. *Psychopharmacology*. 2025 May 27. Online ahead of print.
- 5) Park KM, Fulgoni VL, 3rd. (2013) The association between dairy product consumption and cognitive function in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Br J Nutr* **109**, 1135–1142
- 6) Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T *et al.* (2014) Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese

- population: The Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* **62**, 1224–1230
- 7) Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJ, Kok A, Yaffe K, Penninx BW. (2007) Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care* **30**, 2655–2660
- 8) Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, Launer LJ. (2008) Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: The Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol* **65**, 89–93
- 9) Knecht S, Wersching H, Lohmann H, Bruchmann M, Duning T, Dziewas R, Berger K, Ringelstein EB. (2008) High-normal blood pressure is associated with poor cognitive performance. *Hypertension* **51**, 663–668
- 10) Eskelinen MH, Ngandu T, Helkala EL, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H, Kivipelto M. (2008) Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry* **23**, 741–747
- 11) Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. (2009) The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Arch Neurol* **66**, 324–328
- 12) Major GC, Chaput JP, Ledoux M, St-Pierre S, Anderson GH, Zemel MB, Tremblay A. (2008) Recent developments in calcium-related obesity research. *Obes Rev* **9**, 428–445
- 13) Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. (2005) Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med* **165**, 997–1003
- 14) Liu S, Choi HK, Ford E, Song Y, Klevak A, Buring JE, Manson JE. (2006) A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* **29**, 1579–1584
- 15) Ge S, Zha L, Sobue T, Kitamura T, Iso H, Ishihara J, Kito K, Iwasaki M, Inoue M, Yamaji T *et al.* (2023) Associations between dairy intake and mortality due to all-cause and cardiovascular disease: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Eur J Nutr* **62**, 2087–2104
- 16) Crichton GE, Murphy KJ, Bryan J. (2010) Dairy intake and cognitive health in middle-aged South Australians. *Asia Pac J Clin Nutr* **19**, 161–171
- 17) Suzuki T, Osuka Y, Kojima N, Sasai H, Nakamura K, Oba C, Sasaki M, Kim H. (2024) Association between the Intake/Type of Cheese and Cognitive Function in Community-Dwelling Older Women in Japan: A Cross-Sectional Cohort Study. *Nutrients* **16**, 2800
- 18) Ano Y, Ozawa M, Kutsukake T, Sugiyama S, Uchida K, Yoshida A, Nakayama H. (2015) Preventive effects of a fermented dairy product against Alzheimer's disease and identification of a novel oleamide with enhanced microglial phagocytosis and anti-inflammatory activity. *PLoS One* **10**, e0118512
- 19) Ano Y, Kutsukake T, Sasaki T, Uchida S, Yamada K, Kondo K. (2019) Identification of a Novel Peptide from  $\beta$ -Casein That Enhances Spatial and Object Recognition Memory in Mice. *J Agric Food Chem* **67**, 8160–8167
- 20) Ano Y, Ayabe T, Kutsukake T, Ohya R, Takaichi Y, Uchida S, Yamada K, Uchida K, Takashima A, Nakayama H. (2018) Novel lactopeptides in fermented dairy products improve memory function and cognitive decline. *Neurobiol Aging* **72**, 23–31
- 21) Wu Y, Dissing-Olesen L, MacVicar BA, Stevens B. (2015) Microglia: Dynamic Mediators of Synapse Development and Plasticity. *Trends Immunol* **36**, 605–613
- 22) Mueller GP, Driscoll WJ. (2009) Biosynthesis of oleamide. *Vitam Horm* **81**, 55–78
- 23) Boger DL, Henriksen SJ, Cravatt BF. (1998) Oleamide: an endogenous sleep-inducing lipid and prototypical member of a new class of biological signaling molecules. *Curr Pharm Des* **4**, 303–314
- 24) Fedorova I, Hashimoto A, Fecik RA, Hedrick MP, Hanus LO, Boger DL, Rice KC, Basile AS. (2001) Behavioral evidence for the interaction of oleamide with multiple neurotransmitter systems. *J Pharmacol Exp Ther* **299**, 332–342
- 25) Wei XY, Yang JY, Dong YX, Wu CF. (2007) Anxiolytic-like effects of oleamide in group-housed and socially isolated mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **31**, 1189–1195
- 26) Soria-Gómez E, Márquez-Diosdado MI, Montes-Rodríguez CJ, Estrada-González V, Prospéro-García O. (2010) Oleamide administered into the nucleus accumbens shell regulates feeding behaviour via CB1 and 5-HT2C receptors. *Int J Neuropsychopharmacol* **13**, 1247–1254
- 27) Slotema WF, Sandoval G, Guieysse D, Straathof AJ, Marty A. (2003) Economically pertinent continuous amide formation by direct lipase-catalyzed amidation with ammonia. *Biotechnol Bioeng* **82**, 664–669
- 28) Tao R, Huang S, Zhou J, Ye L, Shen X, Wu J, Qian L. (2022) Neonatal Supplementation of Oleamide During Suckling Promotes Learning Ability and Memory in Adolescent Mice. *J Nutr* **152**, 889–898
- 29) Trenkle DL, Shankle WR, Azen SP. (2007) Detecting Cognitive Impairment in Primary Care: Performance Assessment of Three Screening Instruments. *J Alzheimers Dis* **11**, 323–335
- 30) Cho A, Sugimura M, Nakano S, Yamada T. (2008) The Japanese MCI screen for early detection of Alzheimer's disease and related disorders. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* **23**, 162–166
- 31) Sasaki M, Oba C, Nakamura K, Takeo H, Toya H, Furuichi K. (2024) Milk-based culture of *Penicillium camemberti* and its component oleamide affect cognitive function in healthy elderly Japanese individuals: a multi-arm randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Front Nutr* **11**, 1357920
- 32) 奥田尚紀, 村井建之, 太田尚 (2006) げっ菌類を用いた物体認識試験および位置認識試験の行動学的・薬理学的特徴. *応用薬理* **70**, 142–143
- 33) Lindqvist A, Mohapel P, Bouter B, Frielingsdorf H, Pizzo D, Brundin P, Erlanson-Albertsson C. (2006) High-fat diet impairs hippocampal neurogenesis in male rats. *European Journal of Neurology* **13**, 1385–1388

- 34) Nagai A, Mizushige T, Matsumura S, Inoue K, Ohinata K. (2019) Orally administered milk-derived tripeptide improved cognitive decline in mice fed a high-fat diet. *FASEB J* **33**, 14095–14102
- 35) Kawano K, Shobako M, Furukawa T, Toyooka T, Ohinata K. (2024) Fatty acid amides present in Camembert cheese improved cognitive decline after oral administration in mice. *Neurosci Res* **205**, 34–39
- 36) Kobayashi Y, Watanabe N, Hiura R, Kubota M, Furuta K, Sugimoto K, Murota K, Nakamura E, Matsuura T, Kai K *et al.* (2022) Transport Form and Pathway from the Intestine to the Peripheral Tissues and the Intestinal Absorption and Metabolism Properties of Oleamide. *J Agric Food Chem* **70**, 15499–15508