

軸索修復の血漿バイオマーカーの研究

申請代表者	徳田 隆彦	京都府立医科大学	教授
所外共同研究者	建部 陽嗣	京都府立医科大学	助教
研究統括者	東田 千尋	和漢医薬学総合研究所・神経機能学	教授
所内共同研究者	楊 熙蒙	和漢医薬学総合研究所・神経機能学	特命助教

■背景・目的

【現状】現在開発中の、アルツハイマー病(AD)の原因物質である $A\beta$ や tau を標的にした治療薬はいずれも認知機能を改善せず、病因物質をターゲットにした AD の治療薬開発は行き詰っている。研究統括者・東田は、これまでの研究で、AD を治療する本質的な戦略として神経回路網の破綻を修復することによって記憶障害を回復させることに狙いを定め、軸索の修復・再伸展活性を有する非常に有望な化合物として Diosgenin を同定し、動物モデルにおける記憶改善効果も確認した。

【課題】しかしヒトでの証拠、すなわち Diosgenin が軸索伸展によって AD 患者の認知機能障害を改善させられるかについては未検討であった。

【目的】そこで本研究は、以下の2項目を目的とする。(1) 軸索を修復する神経回路再構築型の薬物(Diosgenin)が、アルツハイマー病の記憶障害を回復させられることをヒトで実証し、新しいAD 根本的治療薬の開発につなげる。

(2) 脳内の軸索変性の程度と相関することがヒトで実証されている血漿中 neurofilament light(NF-L)量をマウスでも定量する。AD の進行と血漿 NF-L 量の変化の相関、および Diosgenin 投与による血漿 NF-L 量の変動を、AD モデルマウスの 5XFAD マウスで検討する。動物実験は、東田・楊が、NF-L の定量は徳田が実施する。以上の取り組みによって、脳機能回復に本質的に必要な、変性軸索の修復と回路再構築の分子メカニズムを解明し、新しいコンセプトの根本的 AD 治療薬を提示する。2019 年度と 2020 年度の実施内容は以下のように計画した。

	徳田	東田・楊
2019年度	血漿NF-Lを定量する	ADモデルマウスに Diosgeninを投与する MCIおよびAD患者での臨床研究の準備
2020年度	血漿NF-Lを定量する	MCIおよびAD患者での臨床研究の実施

■結果・考察

(1) 臨床研究

特定臨床研究「軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症における山芋エキスの有効性を検討するランダム化二重盲検群間比較試験」の申請に係る書類一式を調べ、富山大学倫理委員会に提出した。

(2) アルツハイマー病モデルマウスでの研究

NF-L は、ミエリン化軸索に発現している中間径フィラメントで、軸索が断裂・変性すると、脳脊髄液や血中に増加し比較的長時間安定に検出される。AD の軸索変性に伴って血漿中 NF-L が増加すること、しかも発症 10 年

前から増加が始まることが示され(Nature Med. (2019) 25;277-283)、血漿 NF-L は、ヒトでの軸索変性の程度を非侵襲で追跡できる優れたバイオマーカーと位置付けられている。このように、血漿 NF-L が AD の発症と進行に伴って増加することは多くのグループが示しているが、何らかの抗 AD 候補薬投与によって血漿 NF-L が減少することが示された例は未だない。

そこで、まずアルツハイマー病態の進行と血漿 NF-L 量の関係を調べるため、生後 3, 6, 11 か月齢の 5XFAD マウスから血漿を採取し、NF-L 量を超高感度 ELISA である Simoa で定量した。生後 6 か月齢から血漿 NF-L が増加することが示された (図 1)。また生後 6 か月齢の 5XFAD マウスに Diosgenin を 0.1 $\mu\text{mol/kg}$ の用量で 2 週間あるいは 4 週間、経口投与した後の血漿 NF-L を定量した。Diosgenin 投与によって血漿 NF-L 量は変化しなかった (図 2)。

図 1

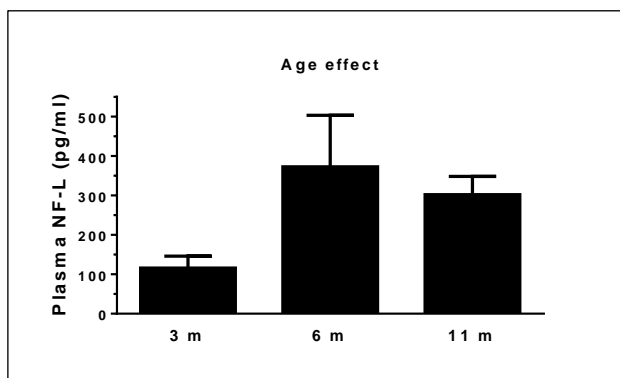
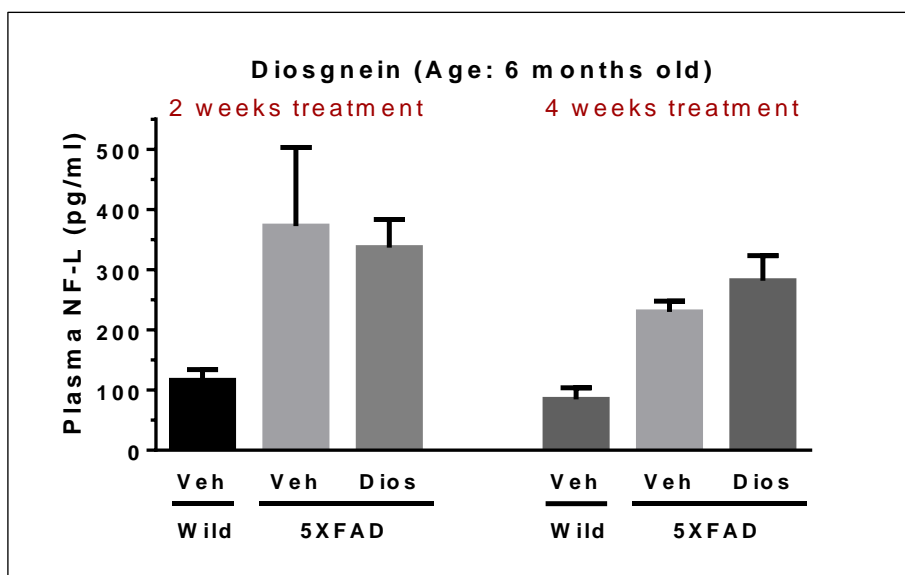


図 2



■結論

今回の実験によって、血漿 NF-L が AD の発症と進行に伴って増加する可能性が 5XFAD マウスで示された。しかし、生後 6 か月齢の 5XFAD に対して記憶障害改善作用を示す Diosgenin の投与によって、血漿 NF-L 量は減少しなかった。このことは少なくとも以下の可能性を示す。1) Diosgenin を投与しても脳内の軸索変性が進み続けている。2) AD による軸索変性の程度がすでに進行している状態では、Diosgenin によって軸索変性が修復されても血漿 NF-L 量の違いとしては表れない。

2020 年度に実施する臨床研究では、軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症の患者に対して、6 か月間のジオスゲニン高濃度含有山薬エキス投与を行い、認知機能の評価並びに血漿 NF-L を定量する。動物実験で示された結果とも比較・考察することで、血漿 NF-L を定量することの意義と妥当性を検証する予定である。