

# 軽度認知障害およびアルツハイマー病の認知機能を評価する認知機能試験の研究

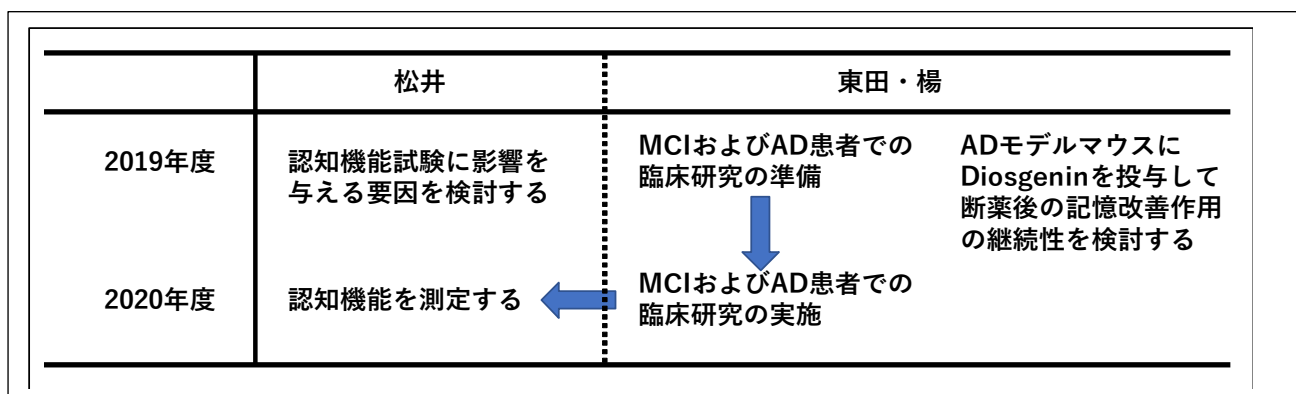
申請代表者	松井 三枝	金沢大学・国際基幹教育院	教授
所外共同研究者	稲田 祐奈	金沢大学・国際基幹教育院	研究員
研究統括者	東田 千尋	和漢医薬学総合研究所・神経機能学	教授
所内共同研究者	楊 熙蒙	和漢医薬学総合研究所・神経機能学	特命助教

## ■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 Aβや tau を標的にした治験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、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。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。また、東田・楊は、記憶障害を発症した AD モデルの 5XFAD マウスに Diosgenin を 2 週間投与し投薬をやめる。投薬中止後どのくらいの期間まで、記憶障害回復の状態が続くかを検討する。動物実験は、東田・楊が実施する。



## ■結果・考察

### (1) 臨床研究

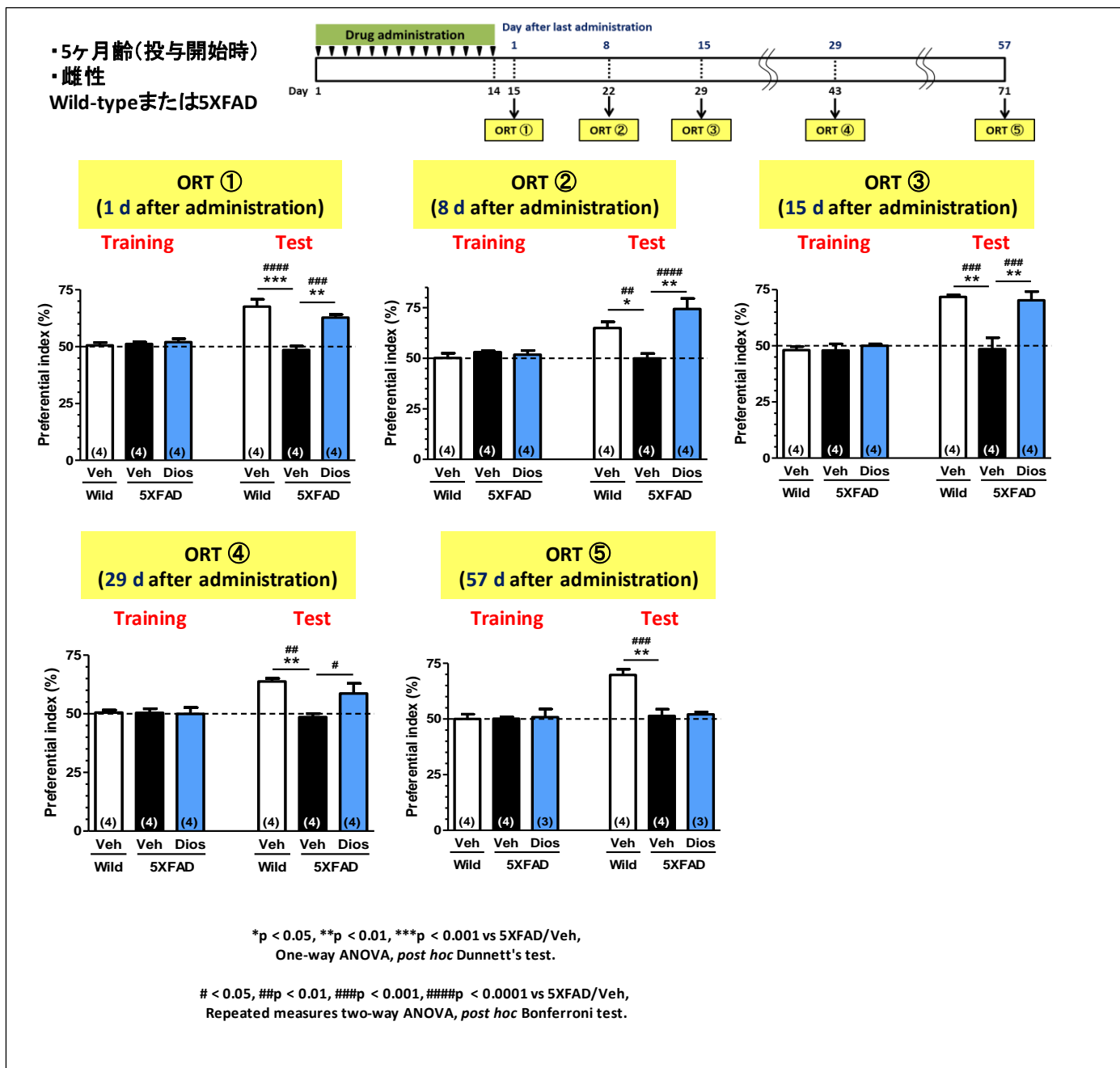
特定臨床研究「軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症における山芋エキスの有効性を検討するランダム化二重盲検群間比較試験」の申請に係る書類一式を調べ、富山大学倫理委員会に提出した。

また、本共同研究チームが 2019 年度に実施した別の臨床研究「認知機能およびストレス抵抗性に対する骨碎補エキスとエゾウコギ葉エキス合剤の効果の研究」における検討の中で、松井・稲田は、認知機能の解析を行い、この共同臨床研究は論文として公開された (*Nutrients* (2020) 12(2) pii: E303.)。

### (2) アルツハイマー病モデルマウスでの研究

生後5か月齢の5XFADマウスにDiosgeninを0.1 μmol/kgの用量で2週間、経口投与した。投与終了後、1日後、8日後、15日後、29日後、57日後の各時点で、インターバル時間1時間の条件で物体認知記憶試験を行った。野生型マウスに比べて、5XFADマウスの溶媒投与群では、いずれの時点でも物体認知記憶が損なわれていた。Diosgenin投与による記憶障害の有意な改善が、投与終了後1日後から29日まで認められた(図1)。この結果は、Diosgeninによる記憶障害改善作用が弾薬後少なくとも29日間は継続していることを示している。5XFADマウスでは、月齢とともに記憶障害の悪化が進行するが、Diosgeninの断薬後も持続する記憶改善作用は、Diosgeninによって脳内の器質的回復が起きていることを示唆するものである。

図1



## ■結論

少なくとも5XFADマウスでは、Diosgeninによる記憶障害改善作用が器質的修復によって表れている可能性が示された。2020年度の取り組みでは、このことをヒトで検討するために、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。