

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：神経エネルギー代謝の改善を指標とした認知症根本治療効果を発揮する
生薬エキスの網羅的評価

2. 研究開発代表者：竹森 洋（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所）

3. 研究開発の成果

高齢化社会において、認知症は未だ根本治療薬が存在しない深刻な疾病であり、神経変性及び神経シグナル伝達不全を伴う。神経シグナル伝達の不全・過剰は、ともに神経障害作用を惹起することから、認知症治療薬には神経保護作用を示すこと及び正常な神経伝達シグナルは維持することが求められる。一方で、認知症の原因は様々であることから、認知症病態における多様な型の共通現象（病態発症機構）を標的とした治療薬が有効であると考えられる。

認知症病態の共通現象である神経細胞・支持細胞（アストロサイト）間のエネルギー交換能低下による神経興奮毒性制御不全に着目したスクリーニング系を利用し、漢方生薬エキ斯拉イブラリーを網羅的に評価することで、認知症根本治療効果を発揮する生薬及びその成分を同定することを目標とする。

まず、昨年度までに約 5000 種の植物エキ斯拉イブラリーが構築できていたため、本年度は 2000 種を追加した。そのライブラリーを神経・アストロサイトのエネルギー代謝を、酸素消費量を指標として 5000 種（26-27 年度合計：7000 種）の植物エキスのスクリーニングを行った。

In vivo 評価系としては、老化モデルマウス SAMP10 を利用して、神経エネルギー代謝を亢進させたモデル（エチルピルビン酸投与）での記憶低下抑制効果と前頭葉萎縮抑制効果を確認することで、in vivo 記憶評価系の有効性を検証した。酸素消費量以外の神経エネルギー代謝以外の指標としては、CRT1、ミトコンドリア活性化状態マーカーJC-1、アストロサイトマーカーRhodamine123 を活用し、ヒト神経前駆細胞株からの軸索伸張促進効果のある低分子を複数種同定した。

他の神経毒性評価系の構築の背景として、脳虚血及び認知症モデルにおいては脳関門の波状により、マクロファージが脳内に浸潤し神経毒性を発現する知見を活用した。マクロファージが抗炎症として機能する SIK2 遺伝子欠損マウスでは、末梢および脳障害時の TNF- α が低下していることから、他の SIK アイソフォームでの活用を検討した。その結果、他のアイソフォームの遺伝子破壊でも神経保護に作用し、NO の関与が示唆された。植物エキスの評価に NO を測定することも重要と考えられる。なお、SIK1 遺伝子欠損マウスはグルタミン酸依存的神経毒性に関しては保護に作用しない可能性が示唆されている。また、SIK3 遺伝子欠損マウスは末梢マクロファージの関与と脳内マイクログリアの関与を分けて評価する必要がある。これまでに同定している SIK 阻害剤の脳内移行度は低いためさらなるスクリーニングも必要である。

電気生理での検証は、ヒト iPS 細胞由来神経での神経興奮毒性を検証できた。また、アミロイド β の作用により、ミトコンドリアでのエネルギー生産異常が解糖系に影響を与える現象を定量化することに成功した。現状では、アミロイド β による数日単位での神経毒性と、エネルギー代謝異常での数時間単位での異常の相関を検討している。さらに、Ca²⁺イメージングを組み込むことで、ヒト iPS 細胞由来神経細胞内のシグナル伝達を多項評価できるようになり、LDH 阻害によるピルビン酸供給増加効果のある化合物の Ca²⁺の排出作用を評価できた。

神経保護に作用するとされるヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 1/2 の阻害剤を前年度同定できたが、今年度は当該化合物の誘導体を評価し、阻害活性を有する化合物と活性の無いネガティブコントロールを同定した。今後は、化合物が脳関門を通過するか否かを、マウスモデルやヒト iPS 細胞由来脳関門モデルでヒストンのアセチル化を指標に評価する。