

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15364

研究課題名（和文）Dual energy supplyによる血管性認知症に対する新規治療法の開発

研究課題名（英文）A novel therapeutic strategy for vascular dementia: dual energy supply with glucose and ketone body

研究代表者

北村 彰浩（Kitamura, Akihiro）

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：80636019

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：慢性脳低灌流が主要因である血管性認知症における1,3-ブタンジオール（BD）の有用性を評価するため、マウスの両側総頸動脈にマイクロコイルを装着して血管性認知症モデルマウスを作成し、通常食、通常食+1,3-BD、ケトン食、偽手術・通常食の4群で、体重、血糖とケトン体測定、空間作業記憶、脳血流、組織学的検索等を術後28日目に比較検討した。1,3-BDは通常食事下でケトン体濃度を有意に増加させ、慢性脳低灌流モデルマウスにおいて空間作業記憶の有意な改善を示した。同薬剤が血管性認知症の新たな治療薬となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病である脳卒中は我が国の死因の第4位、寝たきりの第1位の原因であり、全医療費の実に1割近くが脳卒中診療に費やされ、なかでも血管性認知症は、患者の日常動作制限や生活の質の低下によりその介護者にまで多大な負担を及ぼす。種々の新しい病態と治療が研究されているなか、依然として根本的な治療法がなく、開発が急務であり、創薬ニーズが極めて高い。1,3-BDは通常食事下でケトン体濃度を有意に増加させ、慢性脳低灌流モデルマウスにおいて空間作業記憶の有意な改善を示した。同薬剤が血管性認知症の新たな治療薬となる可能性が示唆された。今後、臨床応用に向けての取り組みが必要となる。

研究成果の概要（英文）：To assess the utility of 1,3-butanediol (BD) in vascular dementia, where chronic cerebral hypoperfusion is the major cause, we created a mouse model of vascular dementia by surgically implanting microcoils on both common carotid arteries. We compared four groups: normal diet, normal diet + 1,3-BD, ketogenic diet, and sham surgery + normal diet. On the 28th day post-surgery, we conducted comparative investigations including body weight, blood glucose and ketone measurement, spatial working memory, cerebral blood flow, and histological analysis. Under normal dietary conditions, 1,3-BD significantly increased ketone levels and demonstrated significant improvement in spatial working memory in the model of chronic cerebral hypoperfusion. These findings suggest the potential of this compound as a novel therapeutic agent for vascular dementia.

研究分野：血管性認知症

キーワード：血管性認知症 ケトン体 1, 3-ブタンジオール

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

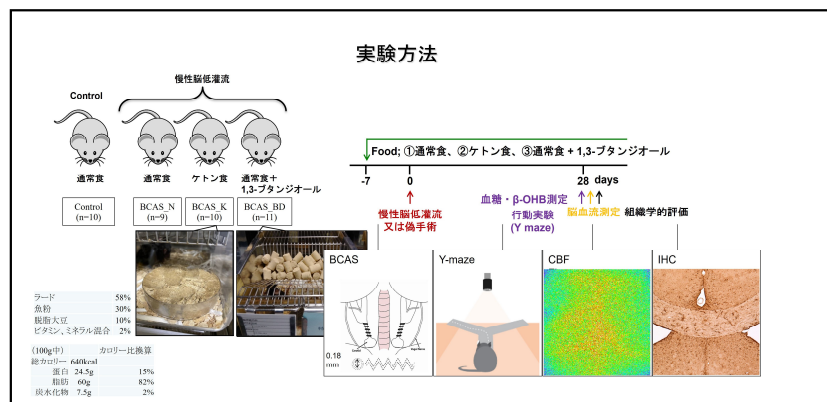
血管性認知症はアルツハイマー型認知症に次いで多い認知症である。慢性脳低灌流が主要因と考えられるが、治療は確立しておらず創薬ニーズが極めて高い。脳は主にグルコースを栄養源とするが飢餓状態ではケトン体を利用する。ケトン体の神経保護効果は注目されるが、ケトン食による低糖質とインスリン分泌抑制は問題となる。1,3-ブタンジオール (BD) は肝臓で直接ケトン体に変換され、低糖質、インスリン分泌抑制を来すことなく糖とケトン体を同時に脳に供給することを可能にする。

2. 研究の目的

本研究では「脳の飢餓状態」とも言える慢性脳低灌流のモデルマウスに同薬剤を投与し、通常食・ケトン食と比較して dual energy supply の有用性を検討する。同薬剤で血管性認知症の新たな治療法の開発に取り組む。

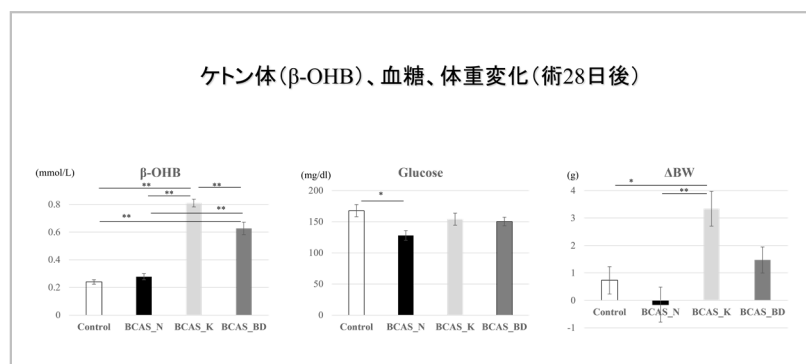
3. 研究の方法

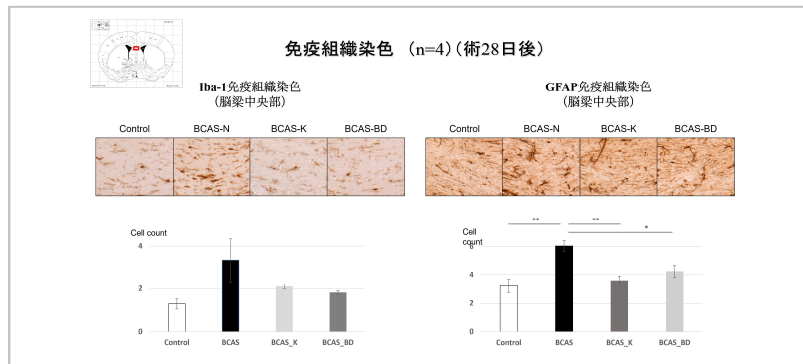
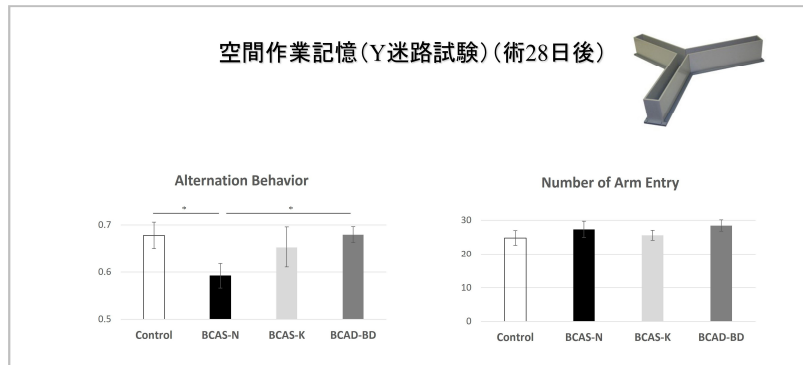
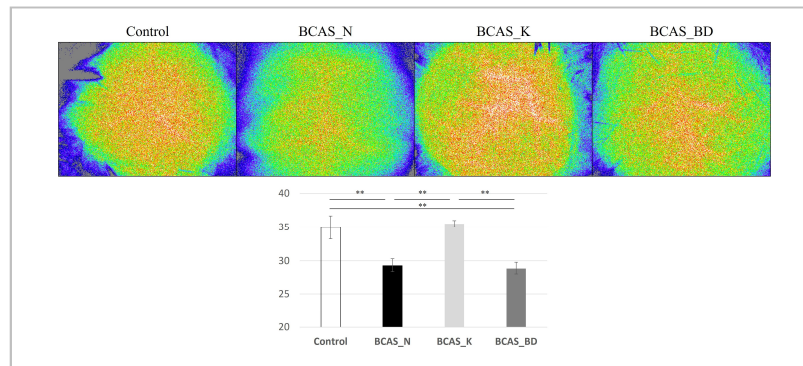
マウスの両側総頸動脈にマイクロコイルを装着して血管性認知症モデルマウスを作成し、通常食 (N 群)、通常食+1,3-BD (BD 群)、ケトン食 (K 群)、偽手術・通常食 (Sham 群) の 4 群で比較検討した。解析項目は、体重、血糖とケトン体測定、空間作業記憶 (Y 迷路試験)、脳血流 (レーザースペックル血流計)、炎症・脱髄・グリオシス等の組織学的検索等を術後 28 日目に施行した。



4. 研究成果

N 群では Sham 群に比し、有意な脳血流低下と空間作業記憶障害が既報告と同様に再現された。BD 群では、N 群に比し脳血流の改善は無いが、空間作業記憶は Sham 群と同程度まで有意に改善した。一方、K 群では、脳血流は N 群、BD 群に比し Sham 群と同程度までの有意な改善を認めた。空間作業記憶は、N 群に比し改善の傾向を認めたが、固体間差が大きく有意差には至らなかった。血中ケトン体は、BD 群、K 群で有意な増加を認め、血糖は Sham 群が N 群に比し有意な上昇を認めた。体重は K 群で、N 群、Sham 群に比し有意に増加した。1,3-BD は通常食下でケトン体濃度を有意に増加させ、慢性脳低灌流モデルマウスにおいて空間作業記憶の有意な改善を示した。同薬剤が血管性認知症の新たな治療薬となる可能性が示唆された。





ケトン食と1,3 ブタンジオールは、ケトン体濃度を上昇させ、脳慢性低灌流による空間作業記憶障害、脳白質障害を改善した。

- 機序として、ケトン体のエネルギー基質としての効果か、シグナル伝達分子・代謝調節因子としての効果か、更なる検索が必要。

1,3 ブタンジオールは、糖質制限することなくケトン体濃度を上昇させた。

- インスリン分泌は保たれていると考えられ、インスリン分泌抑制の長期的デメリットを回避できる可能性がある。

1,3 ブタンジオールは脳血流には影響を及ぼさず、ケトン食は脳血流を改善した。

- ケトン体の -OHB 以外の因子 (アセト酢酸等) の血管への作用か、体液量増多等の二次的要因によるものか、更なる検索が必要。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1．発表者名 北村彰浩、小川暢弘、漆谷真
2．発表標題 糖とケトンのDual energy supplyによる血管性認知症に対する新規治療法の開発
3．学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会
4．発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------