

# I-1 認知機能維持あるいはロコモティブシンドロームの 予防に有効な和漢薬の臨床研究と製品開発

学術研究部薬学・和漢系（和漢医薬学総合研究所） 教授 東田千尋

## 協力者

学術研究部薬学・和漢系 助教 楊 熙 蒙  
(同) 助教 稲 田 祐 奈

## 研究目的

高齢化社会に直面している今、脳の衰えと身体の衰えをいかにくい止め、健康寿命を延伸させられるが大きな課題となっている。現状では、認知障害を改善できるような薬は開発されておらず、またロコモティブシンドロームに関しても、運動介入、食事療法が主体であり、それらの効果の程度は極めて限定的である。よって認知機能を維持する、また筋肉の動きを維持する、薬を開発することが本研究の目的である。そこで本研究は、東田がこれまでの基礎研究で見出した、認知機能に有効な山薬、運動機能に有効なニクジュヨウに関して、それぞれ臨床研究を実施する。ヒトでのエビデンスを得ることができ、かつ分担者・小松が進める、適切な生薬の選定ができれば、単味生薬エキスとして医薬品へと開発することが現実に可能となる。

## 研究結果

### ①山薬に関する研究

#### ①-1) 記憶障害を改善しうる山薬エキスの検討

日本薬局方で規定されている山薬を用いて、熱水抽出エキスを作製した。この山薬水エキスには、LC-MS 法で検討する限り検出できるほどのジオスゲニンが含まれていなかった(1)。また以前の我々の研究では、山薬成分と言われているジオスゲニンを正常マウスに経口投与すると、記憶能力が向上することが示されている(2)。そこで、山薬水エキスの記憶能力向上効果を調べた。正常マウスに、水（対照群）、山薬水エキス（100 mg/kg/day）、あるいは同じ山薬水エキス（100 mg/kg/day）にジオスゲニン（16mg/kg/day）を足して投与する群を比較した(1)。7 日間の経口投与後、物体認知記憶試験を行うと、山薬エキス+ジオスゲニンの群では、溶媒のみ投与の対照群と比べて認知機能が向上した。一方、山薬エキスのみ投与群では全く効果が見られなかった。この時のマウス脳内へのジオスゲニン移行を検出したところ、山薬エキス+ジオスゲニン投与マウスの脳内にはジオスゲニンが検出されたが、山薬エキスのみ投与マウスでは、血中にも脳内にも

ジオスゲニン<sup>®</sup>は全く検出されなかった(1)。以上の結果は、ジオスゲニン<sup>®</sup>の効果を山薬エキスなど植物エキスに期待するには、もともとジオスゲニン<sup>®</sup>含量の高い植物を選ぶか、ジオスゲニン<sup>®</sup>含量を高めるエキス作製を行う必要があることを示す。加えて、山薬中のジオスゲニン<sup>®</sup>以外の成分には、認知機能向上の効果がないことも示唆された。

## ①-2) ジオスゲニン<sup>®</sup>高濃度山薬エキスによる臨床研究

### ＜研究の背景および目的＞

研究代表者・東田のこれまでの研究によって、ジオスゲニン<sup>®</sup>が、アルツハイマー病モデルマウスの記憶障害を顕著に改善し(3)、さらに正常マウスの認知機能をも高めることが明らかになった(4)。ジオスゲニン<sup>®</sup>の特徴として、アルツハイマー病モデルマウス脳内のアミロイド凝集や神経原線維変化を減少させる作用を示すとともに、軸索変性を修復する作用がある(3)。これは現在の標準治療や開発中の候補薬にはない特性であり、認知機能の改善に、より効果が期待できる可能性がある。

上記①-1)で示したように、通常<sup>®</sup>の山薬水エキスにはジオスゲニン<sup>®</sup>が含有されず、認知機能に対する効果が期待できないため、東田が以前に健常人を対象として行った臨床試験では、製法によりジオスゲニン<sup>®</sup>の含有量を16%にコントロールした山薬エキスを用いた。山薬は食薬区分において“医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質”に区分されるため、その臨床研究では、ジオスゲニン<sup>®</sup>含量が定量され、安全性が担保された食品素材として市販されている山芋エキスをソフトカプセルに充填した剤形とし、20歳から81歳までの健常人を対象とした臨床試験を実施した(2016年3月-2016年12月実施)。ランダム化二重盲検クロスオーバー試験を行った結果、山芋エキス投与群ではプラセボ投与群と比較して有意に認知機能(RBANS試験の総指標得点により評価)が向上した。被験者を47歳未満・以上あるいは60歳未満・以上で層別解析すると、47歳以上および60歳以上の山芋エキス投与群で有意にRBANS総指標得点が増加した。試験期間中は一般血液検査も行い副作用の有無を検討したが、山芋エキス投与あるいはプラセボ投与により悪化した項目は見られなかった。この健常人での臨床研究の成果に基づき、本研究では認知機能障害の患者での同エキスの効果を検証する。将来的には、ジオスゲニン<sup>®</sup>を一定量含有する山薬エキスを、単味生薬エキスとして医療用医薬品へ開発することを目指している。

### ＜研究結果＞

以下の通りの特定臨床研究を計画し、富山大学倫理委員会の承認を得て厚生労働大臣への届出を行った(臨床研究実施計画番号:jRCTs041200036)。2020年8月より被験者リクルートを開始しており、2020年12月には症例登録が開始された。

研究課題名	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
研究の目的	本研究は、軽度認知障害および軽度アルツハイマー型認知症の被験者を対象として、ジオスゲニンが一定量含有されている山芋エキスによる認知機能障害改善作用を検討する。
研究のデザイン	ランダム化、二重盲検、介入研究
研究薬	ヤマイモ抽出物含有加工食品（ジオスゲニン・ゴールド）
評価項目	<p><u>主要評価項目</u>：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Mini Mental State Examination (MMSE)の質問項目の得点の合計を算出し、投与前後の得点の変化量を算出して群間比較する。</li> <li>2) Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog)を用い、記憶、言語、行為の3領域11項目（単語再生、口頭言語能力、言語の聴覚的理解、自発話における喚語困難、口頭命令に従う、手指及び物品呼称、構成行為、観念運動、見当識、単語再認、テスト教示の再生能力）の機能評価を行なう。これに加えて、前頭葉機能をより詳細に評価するため、Verbal Fluency Test (VFT) による「言語流暢性」の評価を行う。それぞれについて、投与前後の得点の変化量を算出し、群間比較する。</li> </ol> <p><u>副次評価項目</u>：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 血漿NF-Lの定量を行う。NF-Lは軸索を構成する中間系線維の一つであり、軸索変性に伴って血中に増えかつ安定的に検出され、しかもアルツハイマー病発症前から徐々に血漿中に増加し始めることが知られているバイオマーカーである。これは副次的有効性評価項目ではあるが、被験者脳内の神経軸索が器質的に修復されるかどうかを判断するものである。</li> </ol> <p><u>安全性の評価項目</u>：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 一般血液検査を行う。</li> <li>2) その他有害事象</li> </ol>
対象	<u>対象患者</u> ：本研究実施計画書の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

選択基準：以下の基準に該当する患者を、本研究に組み入れる。

- 1) 同意日の年齢が40歳以上85歳以下の方。
- 2) 富山大学杉谷キャンパス内で行われる検査に参加可能な方。
- 3) DSM-5による、軽度認知障害または軽度アルツハイマー病の診断基準を満たす方。  
軽度アルツハイマー病患者の場合、コリンエステラーゼ阻害薬（アリセプト、レミニール、またはリバスタッチ）のみの服用をしている方。
- 4) スクリーニング時の簡易認知機能検査（Mini-Mental State Examination: MMSE）スコアが20点以上の方。
- 5) 臨床検査用の血液検体提供に同意する方。
- 6) 本人が試験薬の摂取可能で、本人または家族が試験薬の服薬管理をできる方。
- 7) 試験期間中は市販の山芋エキス製品を服用しないことに同意する方。
- 8) 試験期間中は運動習慣、食習慣等の生活習慣の極端な変更をしないことに同意する方。

除外基準：以下の基準のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。

- 1) 神経発達症群、統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群、双極性障害および関連障害群、食行動障害および接食障害群、パーソナリティ障害群の患者の方。
- 2) 同意3か月以内に、コントロール不能で臨床的に問題のある健康状態（糖尿病、高血圧、甲状腺／内分泌疾患、うっ血性心不全、狭心症、心疾患、エストロゲンにより悪化する可能性のあるがん疾患（乳がん、子宮がん、卵巣がん等）、胃腸疾患、透析又は腎機能異常等）であった方。
- 3) アルコールおよび薬物乱用の既往歴のある方
- 4) 山芋アレルギーの既往のある方
- 5) 他の介入臨床試験に参加中の方
- 6) その他、研究担当者が被験者として不適当と判断した方

研究方法	<p>以下の通り投与する</p> <p>プラセボ 群：プラセボカプセルを1回につき3カプセルを、1日に2回（6カプセル/日）、水または白湯で飲む。これを24週間、毎日続ける。</p> <p>試験薬群：試験薬カプセルを1回につき3カプセルを、1日に2回（6カプセル/日）、水または白湯で飲む。これを24週間、毎日続ける。</p> <p>研究担当者も被験者も、どちらがプラセボまたは試験薬かはわからない（二重盲検）。</p> <p><u>試験薬の用量</u></p> <p>山芋エキスを添加剤とともにカプセル製剤化した試験薬カプセルを準備した。16.7 mgエキス/カプセル（ジオスゲニン量に換算すると2.67 mg/カプセル）の量とした。プラセボ群用には、添加剤のみを入れたプラセボカプセルを準備した。</p>
目標症例数	合計40 例 （プラセボ群20 例、試験薬群20 例）
併用許可	<p><u>併用許可薬剤</u>：被験者が軽度アルツハイマー病患者の場合、研究期間中、以下の薬剤の併用を許可する。</p> <p>(1) コリンエステラーゼ阻害薬（アリセプト、レミニール、リバスタッチ）</p>

引き続き、症例登録と試験実施、および研究全体のモニタリングを継続的に行っている。

## ②ニクジュヨウに関する研究

### ②-1) ニクジュヨウエキスによるロコモティブシンドロームに対する臨床研究

#### <研究の背景および目的>

研究代表者・東田のこれまでの基礎研究によって、生薬のニクジュヨウ（肉蓯蓉、ハマウツボ科の *Cistanche deserticola*, *C. salsa*, または *C. tubulosa* の肉質茎）の熱水抽出エキス(以下、ニクジュヨウエキスとする)の効果を以下のように明らかにしてきた。(特許出願済み)

- ・ 脊髄損傷後慢性期（げっ歯類では受傷後 30 日以降）に入って、運動機能障害（後肢の麻痺）と骨格筋萎縮が著しいマウスに対して、ニクジュヨウエキスを連続経口投与すると、運動機能が有意に回復し、骨格筋の湿重量が増加するという知見を得た。経口投与後少なくとも 3 週間後には効果が見られ始めた。

- ・脊髄損傷後慢性期（げっ歯類では受傷後 30 日以降）に入っ、運動機能障害（後肢の麻痺）と骨格筋萎縮が著しいマウスに対して、萎縮している後肢骨格筋にニクジュヨウエキスを筋肉注射すると、運動機能が有意に回復し、骨格筋の湿重量が増加するという知見を得た。筋肉注射後少なくとも 4 週間後には効果が見られ始めた。
- ・脊髄損傷後慢性期（げっ歯類では受傷後 30 日以降）に入っ、運動機能障害（後肢の麻痺）と骨格筋萎縮が著しいマウスに対して、ニクジュヨウエキス中の主要成分である acteoside を、萎縮している後肢骨格筋に筋肉注射すると、運動機能が有意に回復し、骨格筋の湿重量が増加するという知見を得た。また acteoside 投与群では、脊髄内を下行する軸索の密度が増加していた。筋肉注射後少なくとも 30 日後には効果が見られ始めた(5)。
- ・後肢の足関節と膝関節を伸展位に固定して骨格筋萎縮を誘発するサルコペニア様筋萎縮モデルマウスにおいて、ニクジュヨウエキスを経口投与すると、有意に運動機能が改善した。下腿三頭筋の湿重量が増加する傾向も見られた。エキス投与の少なくとも 14 日後には効果が見られた(6)。

以上、ニクジュウヨウエキスには、①骨格筋の筋量増加、②神経細胞の断裂による運動機能障害の改善、および③骨格筋萎縮による運動機能障害の改善、の作用が認められた。

2007 年に日本整形外科学会によって新しく提唱された概念である、ロコモティブシンドローム (locomotive syndrome) は、「運動器の障害のために移動機能の低下をきたした状態」のことを表す（略称は「ロコモ」、和名は「運動器症候群」)。運動器とは、身体を動かすために関わる組織や器管のことで、骨・筋肉・関節・靭帯・腱・神経を指す。ロコモティブシンドロームは、運動器の障害によってもたらされる要介護の状態や要介護リスクの高い状態を指しており、健康寿命延伸のためにはその対策が必要である。しかし効果的な介入方法は確立されておらず、予防効果や改善効果をもつ食品や薬物の発見が期待されている。

ロコモティブシンドロームの原疾患は様々であるが、筋肉・神経系の原疾患としては、神経障害やサルコペニアがある。サルコペニアは「骨格筋の加齢による減少」と定義される。これまでに明らかにしたニクジュヨウエキスの効果を踏まえて、本研究では、ニクジュヨウエキスのロコモティブシンドロームへの効果を検討することを目的とする。そこで、ロコモティブシンドロームのリスクがあるヒトを対象に、ニクジュヨウエキス投与による運動器の機能亢進を検討する。

なおニクジュウは、生薬の食薬区分において「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質」に区分されているため、既に健康食品素材として国内で流通している。代表的なエキス製品としてオリザ油化のカンカエキス (*Cistanche*

*tubulosa* のエキスであり商品名がカンカエキス) がある。このニクジュヨウエキスに関しては各種安全性試験データが公開されており、ニクジュヨウエキスの安全性が極めて高いことが示されている。

### <研究結果>

以下の通り、臨床研究「ロコモティブシンドロームに対するニクジュヨウエキスの予防及び改善効果の研究」を計画し、富山大学倫理委員会の承認を受け（臨 30-90）、実施した（UMIN000036275）。

研究課題名	ロコモティブシンドロームに対するニクジュヨウエキスの予防及び改善効果の研究
研究の目的	本研究では、ロコモティブシンドロームのリスクがあるヒトを対象に、ニクジュヨウエキス投与による運動器の機能亢進を検討する。
研究のデザイン	ランダム化、二重盲検、介入研究
研究薬	ニクジュヨウエキス
評価項目	<p><u>主要評価項目</u>：</p> <p>試験薬あるいはプラセボの、服用前および服用12週間後の2回、運動器の機能を評価する。評価点はサブ項目（四肢の筋肉量の測定、握力、立ち上がりテスト、2ステップテスト、5m歩行テスト、ロコモ25）の得点により算出する。</p> <p><u>副次評価項目</u>：</p> <p>なし</p> <p><u>安全性の評価項目</u>：</p> <p>一般血液検査（貧血・多血検査、炎症検査、腎機能検査、尿酸検査、電解質検査、肝機能検査、膵臓機能検査、脂質代謝検査、糖代謝検査）、および自覚的副作用の問診</p>
対象	<ul style="list-style-type: none"> <li>・40歳以上、80歳以下の方</li> <li>・“運動器疾患”あるいは“運動器疾患の予兆”を示唆する、下記のロコチェック7項目のうち一つ以上該当するものがあり、かつ除外基準に該当しない方</li> </ul> <p>・研究協力のボランティア募集の案内を見て、自身の意志で参加を希望した方。</p> <p>本人による、自由意思による同意を同意文書により受ける。</p> <p>ロコチェック7項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・片脚立ちで靴下がはけない</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・家の中でつまずいたりすべったりする</li> <li>・階段を上るのに手すりが必要である</li> <li>・家のやや重い仕事が困難である</li> <li>・2kg程度（1Lの牛乳パック2個程度）の買い物をして持ち帰るのが困難である</li> <li>・15分くらい続けて歩くことができない</li> <li>・横断歩道を青信号で渡り切れない</li> </ul> <p>除外基準：以下の基準のいずれかに該当する患者は、本研究に組み入れない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・未成年者、妊産婦、授乳婦</li> <li>・運動器に影響を及ぼすような投薬治療中の方（筋弛緩薬（エペリゾン、クロルフェネシンカルバミン酸エステルなど）、骨粗鬆症薬（ビスホスホネート、副甲状腺ホルモンなど）、関節リウマチ薬（メトトレキサート、抗TNF製剤など）等）</li> <li>・精神疾患を有する方</li> <li>・その他、研究分担者の医師により本研究への参加が不適切と判断された方。</li> </ul>
<p>研究方法</p>	<p>試験薬群は、試験薬混合末を1日1回、1袋を服用する。プラセボ群は、プラセボ混合末を1日1回、1袋を服用する(被験者、研究実施者にとっては、外観や匂いによる試験薬とプラセボの見分けはつかない)。そのまま水で飲むには、粒子の細かさで飲みにくいので、服薬ゼリー（龍角散らしくらく服薬ゼリー スティックタイプ：薬の作用や吸収に影響を与えない成分。合成着色料・保存料不使用。ローカロリー・ノンシュガー・ノーアレルギー。唾液が出やすいレモン味。）に混ぜて飲むこととする。必要量の服薬ゼリーを、試験薬と同時に被験者に渡す。服用のタイミングは特に規定しない。服用期間は12週間とする。</p> <p><u>試験薬の用量</u></p> <p>アルプス薬品工業（株）作製のニクジュヨウエキスを添加剤とともに混合末化した試験薬を準備した。1,800 mg エキス/日（echinacoside + acteoside量に換算すると412 mg/日）の量とした。プラセボ群用には、添加剤と着色料のみを入れたプラセボ混合末を準備した</p>
<p>目標症例数</p>	<p>合計20 例 （プラセボ群10 例、試験薬群10 例）</p>



臨床研究はすべて終了した(7)。適格基準に合致したプラセボ群 11 人、ニクジュヨウエキス群 15 人の解析を行った。全員の解析においては、12 週間投与後の群間比較で有意差を示した主要評価項目はなかった。しかし 60 歳以上または 65 歳以上の層別解析を行うと、プラセボ群と比較してニクジュヨウエキスの投与群では、2 ステップテストにおける歩幅の増加が有意に示された。また 60 歳以上において、2 ステップテストでの歩幅と、5 m 歩行テストによる歩行スピードの両方を改善する人数が、ニクジュヨウ投与群で有意に多かった。また、血液検査においても自覚アンケートにおいても、ニクジュヨウエキス投与による有害事象は検出されなかった。以上の結果より、ニクジュヨウエキスはロコモティブシンドロームの抑制に効果があるものと示唆される。すべての解析データは参考文献(7)にて公開している。

### 参考文献

- (1) Yang X, Nomoto K, Tohda C. Diosgenin content is a novel criterion to assess memory enhancement effect of yam extracts. *J Nat Med.* 2021;75(1):207-216.
- (2) Tohda C, Yang X, Matsui M, Inada Y, Kadomoto E, Nakada S, Watari H, Shibahara N. Diosgenin-Rich Yam Extract Enhances Cognitive Function: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Crossover Study of Healthy Adults. *Nutrients.* 2017;9(10):1160.
- (3) Tohda C, Urano T, Umezaki M, Nemere I, Kuboyama T. Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D3-MARRS/Pdia3/ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in
- (4) Tohda C, Lee YA, Goto Y, Nemere I. Diosgenin-induced cognitive enhancement in normal mice is mediated by 1,25D3-MARRS. *Sci Rep.* 2013;3:3395.
- (5) Kodani A, Kikuchi T, Tohda C. Acteoside improves muscle atrophy and motor function by inducing new myokine secretion in chronic spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2019;36(12):1935-1948.
- (6) Kimbara Y, Shimada Y, Kuboyama T, Tohda C. *Cistanche tubulosa* (Schenk) Wight extract enhances hindlimb performance and attenuates myosin heavy chain IIId/IIx expression in cast-immobilized mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:9283171.
- (7) Inada Y, Tohda C, Yang X. Effects of *Cistanche tubulosa* Wight Extract on Locomotive Syndrome: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Study. *Nutrients.* 2021;13(1):E264.