

慢性腎臓病に伴う認知機能障害の病態解明と治療基盤の構築

小菅康弘^{*1} 石井省吾^{*1} 和田 平^{*2} 福原慎平^{*1} 野伏康仁^{*3} 榛葉繁紀^{*2} 宮岸寛子^{*1}

^{*1} 日本大学薬学部 薬理学研究室 ^{*2} 健康衛生学研究室 ^{*3} 医療薬学研究室

key words : 慢性腎臓病, 海馬, 小胞体ストレス, S-allyl-L-cysteine, 腎線維化

要 旨

近年, 慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) では, 学習・記憶に重要な海馬での酸化ストレスの増加や小胞体の機能不全による小胞体ストレスが増加することで, 認知症の危険因子となることが明らかにされつつある. 本研究では, 抗酸化薬である Tempol (TMP) および小胞体ストレス抑制作用を有する S-allyl-L-cysteine (SAC) が, CKD モデルである 5/6 腎摘 (5/6 Nephrectomy; Nx) マウスに及ぼす影響を検討した.

C57BL/6 雄性マウスの左腎臓 2/3 と右腎臓を摘出した Nx マウスに, TMP および SAC を 8 週間投与した. 腎糸球体の変化を Hematoxylin Eosin 染色により評価したところ, Nx マウスで生じる糸球体面積の増加は TMP および SAC により抑制された. また, Nx マウスにおける血清尿素窒素 (blood urea nitrogen; BUN) 値, 小胞体ストレスマーカーである glucose-regulated protein 78 の海馬での発現レベル, および Masson trichrome 染色により染色される腎線維化の増加は SAC の摂取により抑制されたが, TMP ではいずれも抑制しなかった. 以上より, SAC は腎保護作用だけでなく, 海馬における尿毒症誘発性の小胞体ストレスを抑制するため, 認知症治療薬となることが示唆された.

緒 言

食生活や生活習慣の急激な変化により, 慢性腎臓病

(Chronic kidney disease; CKD) に罹患する患者数は世界的に増大している. CKD は初期症状に乏しいものの, 進行すると夜間尿, 浮腫, 倦怠感, 腎性貧血, あるいは息切れ等の症状が現れる. しかし, これらの症状が自覚される時期はすでに CKD がかなり進行している状態であり, 透析や腎臓移植が最終的に必要となることも多いのが現状である. 近年, 腎機能の低下が認知機能障害と関連することが明らかにされつつある¹⁻⁴⁾. なかでも, 糸球体濾過率が 15 mL/min/1.73 m² 減少すると 3 年分の老化と同等の認知機能の低下が生じること⁵⁾や CKD 患者における認知機能障害は早期の CKD でも出現し, 腎機能が低下するにつれ悪化していくこと⁶⁾も報告されている. また, メタ解析の結果からも CKD は認知機能低下の危険因子となることも明らかにされている⁷⁾. このような CKD 患者の認知機能低下は, アドヒアランス低下につながり, さらなる CKD の重症化を引き起こすため, その病態メカニズムの解明と治療法の確立は重要な課題である. しかしながら, CKD 患者の認知機能低下のメカニズムについては完全には解明されていないのが現状である.

CKD のモデル実験動物として使用される 5/6 腎臓摘出マウス (5/6 Nephrectomy マウス; Nx マウス) では, 腎臓摘出 8 週間後において空間作業記憶の障害が生じるだけでなく, 酸化ストレスマーカーである 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の蓄積が学習・記憶に重要な脳部位である海馬神経細胞で生じることが明らかにされ, 抗酸化薬の Tempol が一定の治療効果を示すことが報告されている⁸⁾. 我々の研究グ

ループでも、Nx マウスの海馬では酸化ストレスマーカーである 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) 付加タンパク質の発現レベルが増加するだけでなく、小胞体の機能不全により生じる小胞体ストレスのマーカータンパク質である glucose-regulated protein 78 (GRP78) の発現レベルが増加することを見いだしている⁹⁾。これらの結果は、酸化ストレスだけではなく、小胞体ストレスの増加も CKD における認知機能低下には関与していることを示唆しているものの、臨床レベルで使用可能な治療薬や予防法はないのが現状である。

ニンニク (*Allium sativum*) に由来する硫黄化合物である S-allyl-L-cysteine (SAC) は、 γ -グルタミル-S-アリル-システイン (GSAC) が γ -グルタミルトランスベプチダーゼ (γ GTP) によって加水分解されて生成される。SAC は、非常に高い抗酸化能を持つ水溶性生物活性化合物として知られており、一般的な栄養補助食品や伝統医学で長い間使用されている¹⁰⁾。また、記憶障害や認知機能の低下に対する効果もさまざまなモデルで検証されており、SAC (150 mg/kg) は酸化ストレスと神経炎症を抑制することにより、ストレプトゾシン誘発糖尿病ラットモデルにおける認知障害を改善することが報告されている¹¹⁾。これまでに、我々の研究グループでは、SAC が培養ラット海馬神経細胞において、アルツハイマー病の原因因子である Amyloid β peptide ($A\beta$) や、小胞体ストレス誘導剤であるツニカマイシンが引き起こす神経細胞死に対して、神経細胞保護効果を示すことを報告している¹²⁾。さらに、この SAC の小胞体ストレス抑制作用には、カルシウム依存性プロテアーゼである Calpain の活性化阻害作用が関与することも報告している^{13, 14)}。そこで、本研究では、CKD モデルマウスのひとつである Nx マウスを用いて、抗酸化作用を持つ TMP および小胞体ストレス抑制作用が報告されている SAC の経口摂取が、腎機能および脳内ストレスの増加に及ぼす影響を検討した。

1 研究方法

1-1 CKD マウスの作成

C57BL/6Jmslc 雄性マウスを用い、日本エスエルシー株式会社にて 8 週齢時に左腎臓の 2/3 を、9 週齢時に右腎臓を全摘出することで 5/6 腎臓摘出 CKD モデルマウスを作製した⁹⁾。偽処置マウスは、皮膚および

筋肉の切開のみを行った。麻酔には 3 種混合麻酔 (塩酸メドミジン 0.3 mg/kg, ミタゾラム 4 mg/kg, 酒石酸ブトルファノール 5 mg/kg) を使用し、10 mL/kg で投与した。これらのマウスは 10 週齢時に日本大学薬学部実験動物センターに導入し、飼育・実験を行った。なお、本研究は研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針に準拠して行うとともに、日本大学動物実験委員会の審議を経て承認 (AP19PHA021-1 および AP19PHA021-2) を受けて実施した。

1-2 TMP および SAC 投与方法および体重、飲水量、摂餌量の測定

既報^{8, 11)}に従い、TMP (0.52 g/L) および SAC (1 g/L) は動物用飲料水で溶解し、右腎摘出 1 週間後の 10 週齢のマウスに、8 週間給水ビンにて自由飲水させた。また、対照群には精製水を飲水させた。マウスの体重測定は週に 2 回行った。飲水量および摂餌量は、1 週間ごとに測定し、1 日の平均飲水量および平均摂餌量を算出した。

1-3 血清の採取および生化学検査

安楽死したマウスから 0.7 mL 以上の血液を採取し、30 分静置後、25°C、2,000 G で 15 分間遠心分離し、得られた血清のみをオリエンタル酵母株式会社に送付し、total protein (TP), albumin (ALB), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (CRE), uric acid (UA), sodium (Na), potassium (K), chlorine (Cl), calcium (Ca), inorganic phosphorus (IP), total cholesterol (T-CHO), glucose (GLU), glycoalbumin (GA) の測定を委託検査した⁹⁾。

1-4 Western Blot 法

薬物処置後の脳部位は、既報⁹⁾に従い Radioimmunoprecipitation Buffer (150 mM NaCl, 50 mM Tris-HCl (pH7.6), 2.5% Nonidet P-40, 0.1% sodium dodecyl sulfate, 0.5% Triton-X) を用いて細胞抽出液を作成し、polyacrylamide gel を用いて電気泳動した。終了後に ImmobilonTM-P Transfer Membrane (Millipore) に転写し、室温で 1 時間ブロッキングを行った。その後、0.5% Tween 20 入り Tris-buffered saline (TBS) で洗浄し、各種の一次抗体と 4°C で 1 晩反応させ、horseradish peroxidase で標識された二次抗体を室温で 1 時

間反応させた。終了後、TBSTで洗浄し、enhanced chemiluminescence 試薬 (Millipore) により発色させた。得られた各バンドは scion image soft ware を用いて解析した。

1-5 組織染色法

薬物投与終了後のマウス腎臓を摘出し、4% paraformaldehyde (PFA) に1晩浸漬し固定後、エタノールおよびキシレンにより脱水処理し、パラフィン包埋した。ミクロトームにより作製したパラフィン切片をキシレンおよびエタノールにより脱パラフィン処理した後、定法により Hematoxylin Eosin 染色 (HE 染色) および Masson Trichrome 染色 (MT 染色) した¹⁵⁾。

糸球体面積および線維化面積の画像解析は、フリーソフトの Image J を使用した。

1-6 統計解析

すべてのデータは、平均値±標準誤差で示した。統計学的手法は一元配置分散分析または二元配置分散分析を行い、post-hoc として Tukey's test を用いた。また、生存期間の検定には Log-rank test を用いた。

2 結果

はじめに、TMP および SAC 投与による Nx マウスの体重変化に及ぼす影響を検証した。投与開始から8週間、各群マウスの体重測定を定期的に行い、各個体

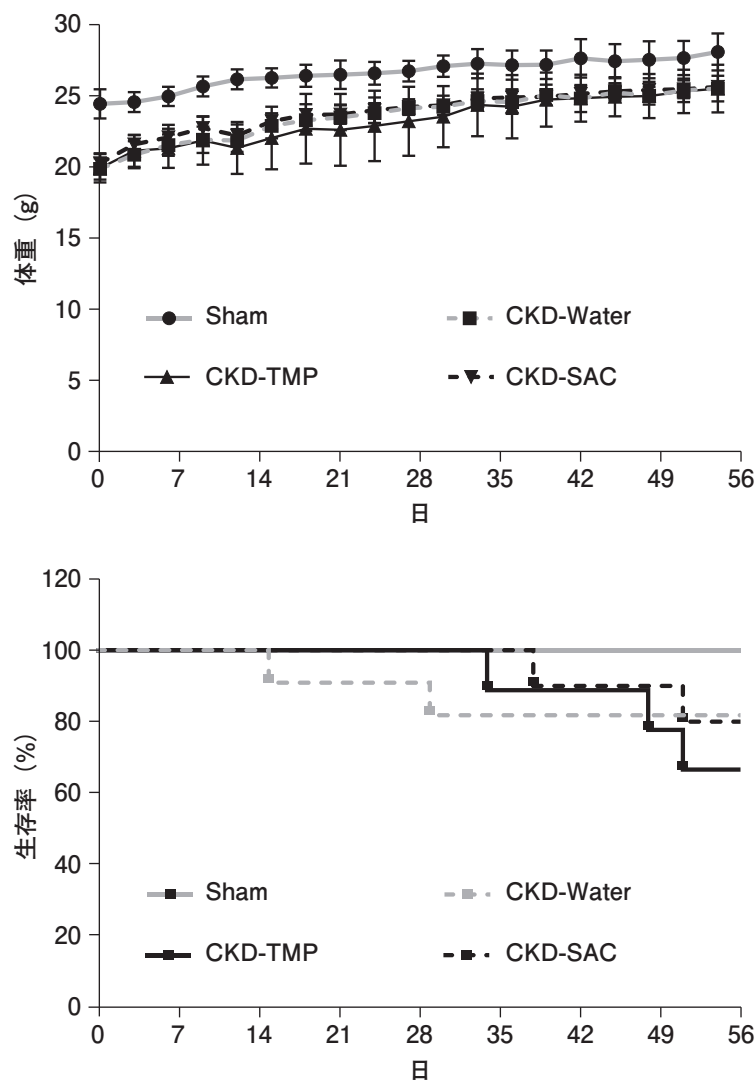


図1 TMP および SAC 投与が生存期間・体重に及ぼす影響

TMP および SAC 投与8週間後までの Sham 群, CKD 群, CKD+TMP 群, CKD+SAC 群の体重の増減変化を折れ線グラフ (A) で、生存期間を Kaplan-Meier 曲線 (B) を用いて表した。n=7-10

(著者作成)

表 1 TMP および SAC 投与が血清パラメータに及ぼす影響

	Sham n = 10	CKD-Water n = 8	CKD-TMP n = 7	CKD-SAC n = 8
TP (g/dL)	4.99 ± 0.23	4.85 ± 0.34	4.7 ± 0.28	4.76 ± 0.11
ALB (g/dL)	3.28 ± 0.12	3.133 ± 0.23	3.1 ± 0.20	3.12 ± 0.08
BUN (mg/dL)	26.99 ± 5.62	76.88 ± 6.64**	73.69 ± 7.19**	66.54 ± 5.35**.,##
CRE (mg/dL)	0.11 ± 0.02	0.24 ± 0.03**	0.27 ± 0.04**	0.24 ± 0.04**
UA (mg/dL)	2.99 ± 0.26	3.23 ± 0.53	3.15 ± 0.58	3.18 ± 0.76
Na (mEq/L)	160.30 ± 6.43	156.33 ± 5.72	157.63 ± 2.45	155.8 ± 1.30
K (mEq/L)	5.10 ± 0.80	5.75 ± 0.55	5.36 ± 0.87	5.9 ± 0.58
Cl (mEq/L)	108.70 ± 4.47	109 ± 4.77	108.63 ± 2.26	109.2 ± 2.05
Ca (mg/dL)	9.43 ± 0.40	10.32 ± 0.42**	10.6 ± 0.31**	10.52 ± 0.22**
IP (mg/dL)	8.87 ± 0.98	9 ± 1.01	8.56 ± 1.27	7.7 ± 0.41
T-CHO (mg/dL)	93.30 ± 10.74	97.83 ± 7.78	100.13 ± 11.33	97.2 ± 4.21
GLU (mg/dL)	206.60 ± 45.39	192.33 ± 84.40	213.25 ± 87.00	182.8 ± 53.92
GA (%)	2.91 ± 0.66	3.35 ± 0.29	3.34 ± 0.67	3.68 ± 0.22

TMP および SAC を投与し、8 週間後の Sham 群、CKD-Water 群、CKD-TMP 群、CKD-SAC 群の血清生化学検査の結果を示した。n = 8-10, ** p < 0.001 vs sham, ## p < 0.001 vs CKD-Water TP; Total Protein, ALB; Albumin, BUN; Blood Urea Nitrogen, CRE; Creatinine, UA; Uric Acid, IP; Inorganic Phosphorus, T-CHO; Total Cholesterol, GLU; Glucose, GA; Glycoalbumin
(著者作成)

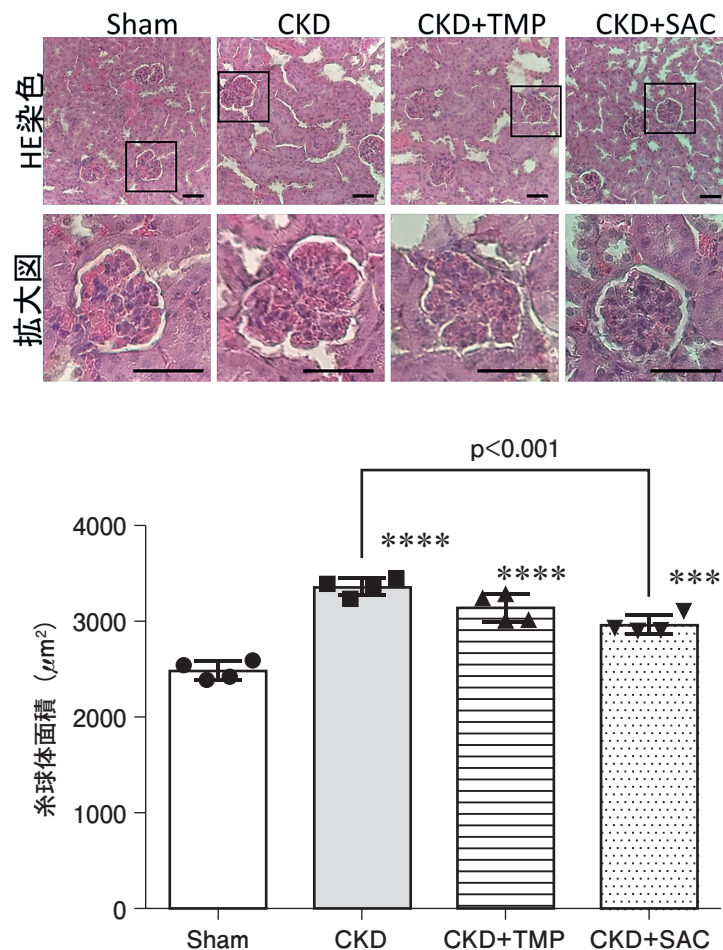


図 2 TMP および SAC 投与が Nx マウスの糸球体面積増加に及ぼす影響

写真は、Sham 群、CKD 群、CKD + TMP 群、CKD + SAC 群の代表的な腎臓の HE 染色像を示した。Scale bar; 50 μm. グラフは、各個体あたり 60 個の糸球体面積を測定し、平均値 ± 標準誤差で示した。プロットは、各個体の平均糸球体面積を示している。n = 4, **** p < 0.0001, *** p < 0.001 vs sham

(著者作成)

の投与開始日の体重と比較したマウスの1日あたりの平均体重増加量は、水を経口摂取させた Sham マウス (Sham 群), 水を経口摂取させた Nx マウス (CKD-Water 群), TMP を経口摂取させた Nx マウス (CKD-TMP 群), SAC を経口摂取させた Nx マウス (CKD-SAC 群), すべてで緩やかな増加傾向を示したが, それらに有意な差は認められなかった (図 1A). また, 投与した8週間の生存率についても検証したところ, Sham 群では死亡した個体は認められなかったが,

CKD-Water 群では2例, CKD-TMP 群では3例, CKD-SAC 群では2例が死亡したものの, その差は有意なものではなかった (図 1B). 同様に, 飲水量および摂餌量の変化についても検討を行ったが, TMP および SAC 投与による影響は認められなかった (Data not shown).

次に, TMP および SAC 投与が Nx マウスの腎機能に及ぼす影響を血清生化学検査により精査した (表 1). CKD-Water 群の BUN 値, 血清 CRE 値および血清 Ca

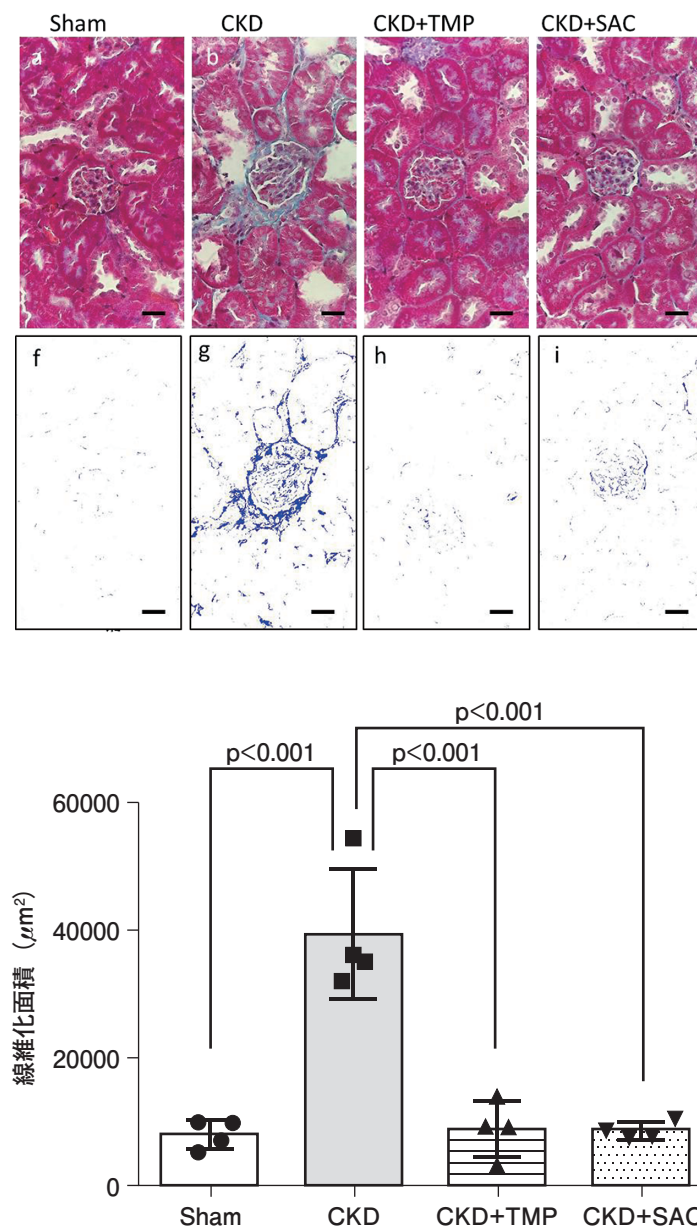


図3 TMP および SAC 投与が Nx マウスの腎繊維化に及ぼす影響

写真は, Sham 群 (a, e), CKD 群 (b, f), CKD+TMP 群 (c, g), CKD+SAC 群 (d, h) の代表的な腎臓の MT 染色像 (上段) と繊維化部分を疑似カラー化した解析画像 (下段) を示した. Scale bar; 50 μm. グラフは, 各群の腎間質繊維化面積を測定し, 平均値±標準誤差で示した. プロットは, 各個体の線維化体面積を示している. n=4 (著者作成)

値は、Sham 群と比べて有意に増加した。また、CKD-TMP 群および CKD-SAC 群の BUN 値、血清 CRE 値および血清 Ca 値も、Sham 群と比較して有意に増加した。一方で、CKD-SAC 群の BUN 値は、CKD-Water 群と比較して有意に減少した。その他の血清パラメータに顕著な変化は認められなかった。

そこで、HE 染色により腎組織の組織学的変化を検討した (図 2)。各個体あたり 60 個の糸球体面積を測定したところ、Sham 群の平均糸球体面積と比較して、CKD-Water 群、CKD-TMP 群、および CKD-SAC 群の平均糸球体面積はいずれも増加した。

同様に、MT 染色を用いて腎組織の線維化について組織学的な検証を行った (図 3)。ランダムに選出し

た腎皮質において、CKD-Water 群の青く染色された線維化面積は、Sham 群の染色面積と比較して約 4 倍に増加した (図 3)。これに対して、CKD-TMP 群および CKD-SAC 群の線維化面積は、Sham 群で検出された線維化面積と同程度にまで低下した (図 3)。

最後に、TMP および SAC 摂取が、記憶・学習において中心的な役割をしている脳部位である海馬の小胞体ストレスレベルを解析するために、GRP78 タンパク質の発現変化を検討した (図 4)。これまでに報告⁹⁾されているように、CKD-Water 群および CKD-TMP 群の GRP78 の発現レベルは、Sham 群と比較し有意に増加した。これに対して、CKD-SAC 群の GRP78 の発現レベルは、CKD-Water 群と比較して減少した

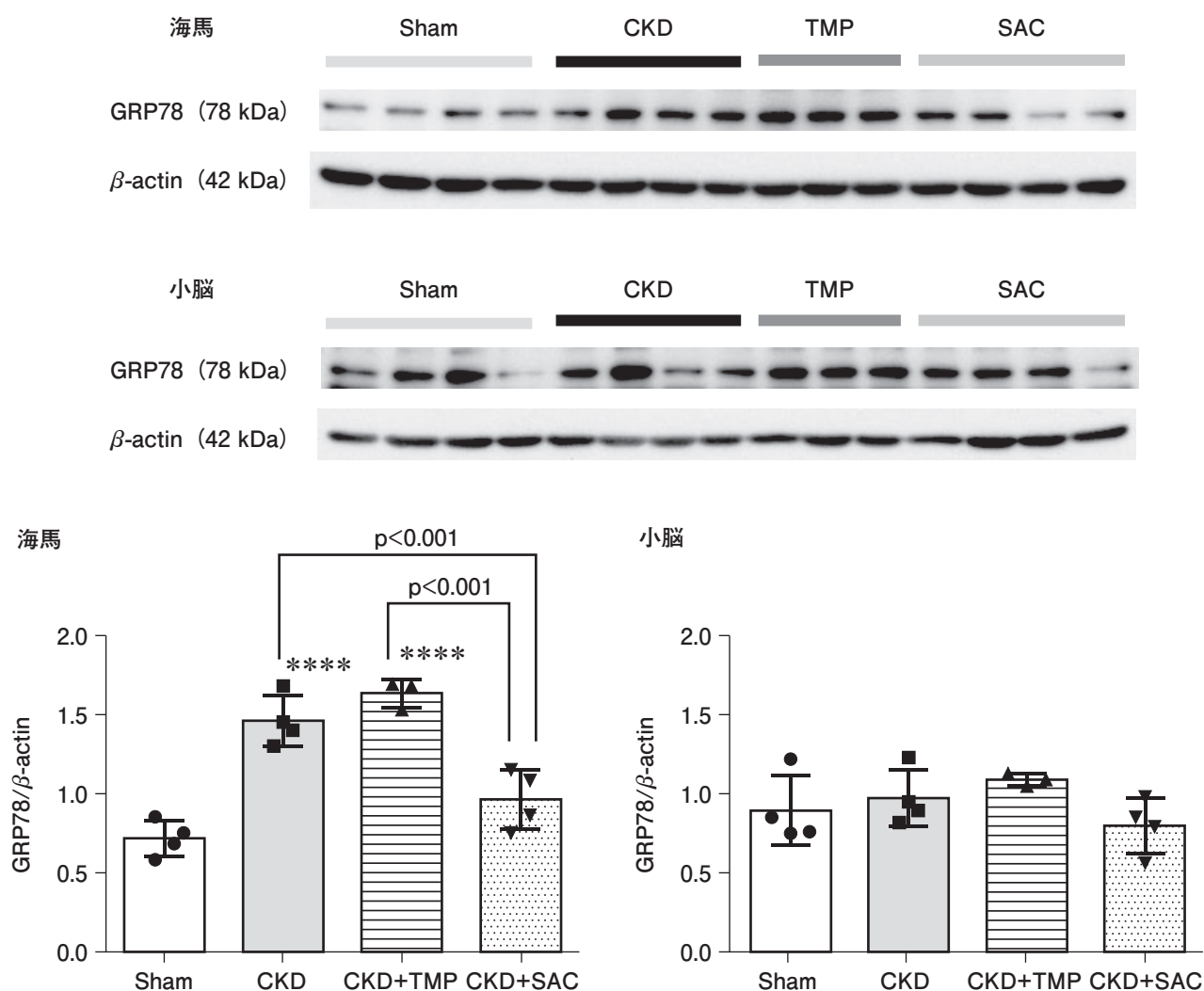


図 4 TMP および SAC 投与が Nx マウスの小胞体ストレス増加に及ぼす影響

Sham 群、CKD-Water 群、CKD-TMP 群、CKD-SAC 群の海馬および小脳における小胞体ストレスマーカータンパク質 GRP78 の発現変化を検討した。写真は全例の結果を示した。グラフは、GRP78 のバンド強度を対応する β-actin の強度で除し、平均値 ± 標準偏差で示した。プロットは、各個体のバンド強度を示している。n=3-4, **** p<0.0001 (著者作成)

けでなく、Sham 群と同レベルにまで抑制された (図 4)。同様に、小脳の GRP78 タンパク質の発現レベルを検討したが、Sham 群、CKD-Water 群、CKD-TMP 群、および CKD-SAC 群のいずれにおいても顕著な変化は認められなかった。

3 考 察

本研究では CKD モデルとして汎用されている Nx マウスを用いて、抗酸化薬である TMP および小胞体ストレス抑制作用が報告^{12~14)}されている SAC が、腎機能低下や認知機能低下に及ぼす影響を検討した。はじめに、生存期間を比較したところ、期間中に死亡したサンプル数が少ないものの、TMP や SAC の摂取は Nx マウスの生存期間に影響を及ぼさず、顕著な延命効果はないことが示唆された (図 1)。また、Fujisawa らの先行研究⁸⁾において、腎摘出 8 週間後で観察される Nx マウスの体重は sham 群と比較して減少することが報告されているが、本研究においてもこれらと同様な結果を得た (図 1)。TMP および SAC 投与はこの体重減少を抑制する効果はなく、CKD-Water 群、CKD-TMP 群、CKD-SAC 群に差は認められなかった。さらに、CKD-Water 群、CKD-TMP 群、CKD-SAC 群では、いずれの週においても Sham 群と比較して有意な飲水量の増加が認められた (Data not shown)。Nx モデルマウスでは腎機能低下による過飲水行動が誘発されることが示唆されるが、TMP や SAC 投与はこれらの過飲水行動にも影響を及ぼさないことが明らかとなった。

本研究の用いた Nx マウスにおいても腎機能の指標となる BUN 値、血清 CRE 値、血清 Ca 値が、先行研究^{8,9)}と同様に上昇し、腎機能低下が生じていることが示唆された。また、Fujisawa らの報告によれば、TMP には Nx モデルマウスの BUN 値および血清 CRE 値の上昇を抑制しないことが示されているが、本研究においても、TMP 投与による BUN 値、血清 CRE 値、血清 Ca 値の改善作用は認められず、本研究で使用した投与量の TMP には腎機能低下を改善する効果はないことが示唆された。しかし、CKD-SAC 群の BUN 値は、CKD-Water 群と比較して有意に減少しており、一部ではあるものの腎機能低下を改善する効果がある可能性が示唆された (表 1)。一方で、2 mmol/L の比較的高濃度の TMP を 12 週間 Nx モデルマウス

に投与すると、BUN 値が改善されとの報告¹⁶⁾もあり、投与量や投与期間の更なる検証が必要だと考えるが、SAC は TMP よりも強力な腎機能改善作用があることが示唆された。

TMP および SAC の投与は、Nx マウスで生じる糸球体面積の増加を有意に抑制した。しかし、TMP および SAC のこれらの作用は Sham 群の糸球体にまで抑制するような強力な作用ではなかった (図 2)。また、腎臓の病理切片を用いて MT 染色を行い、線維化面積を測定したところ、Nx マウスで生じる線維化の増加は TMP や SAC の投与により Sham 群レベルにまで抑制されることが明らかとなった。SAC は小胞体ストレス抑制作用だけでなく、抗酸化作用や抗炎症作用を持つことが報告されている¹⁰⁾。これまでに、SAC はリポポリサッカライド投与により作製した急性腎不全マウスの血清 CRE 値および BUN 値のレベルを改善させ、malondialdehyde や glutathione などの酸化ストレスマーカーの増加を抑制し、腎臓保護作用を示すことが報告されている¹⁷⁾。さらに、5/6 腎臓摘出ラットの血圧を低下させ、腎保護作用を示すこと¹⁸⁾やシスプラチンが誘発する腎毒性に対しても抑制効果を示すこと¹⁹⁾が報告されている。これらの腎保護効果には、SAC の抗酸化作用や細胞内のレドックス調節作用が関与することが明らかにされているものの、これらの研究では SAC の有する小胞体ストレス抑制効果については検証されておらず、未だ不明なままである。本研究において、SAC は顕著な腎保護作用を示した一方で、抗酸化薬の TMP は部分的な腎保護作用を示すにとどまった。そのため、小胞体ストレス抑制作用と抗酸化作用を併せ持つ SAC は、抗酸化作用のみを持つ TMP よりも腎組織保護作用が強い可能性が示唆されるが、SAC の腎保護作用の主要因は小胞体ストレス抑制である可能性もあるため、今後の検討が必要である。加えて、本研究における Nx マウスへの SAC の推定投与量は約 360 mg/kg/day である。現在、市販されている健康食品の琥珀ニンニクカプセルには市販品では最大量の SAC が含まれており、1 日当たりの推奨量から換算する SAC の量は 1.6 mg/day である²¹⁾。そのため、本実験において CKD モデルマウスに投与されている SAC の量は、ヒトが健康食品として使用するニンニクエキス中に含まれている量よりはるかに多量である。従って、高用量の SAC の長期

投与が及ぼす影響についても無視できないものの、本研究で検討した投与期間では著しい有害作用は認められなかった。

これまでに、Nx マウスにおける認知機能低下には、海馬における酸化ストレスの増加とともに小胞体ストレスの誘導が関与することが報告されている^{8,9)}。そこで、SAC および TMP の投与が認知機能の低下が生じる腎摘出 8 週間後の海馬および小脳における小胞体ストレスレベルを、マーカータンパク質である GRP78 の発現レベルにより評価した。その結果、SAC の投与は Nx マウスの海馬で生じる小胞体ストレスの増加を顕著に低下させたが、TMP の投与では抑制されなかった (図 4)。また、Nx マウスの海馬では GRP78 の発現レベルの増加、小胞体ストレスの亢進が認められたが、小脳ではこれらのタンパク質の発現増加は認められなかった。Nx モデルマウスでは、海馬の機能が関与する空間認知機能障害が他の脳機能障害よりも先行して生じることも報告されている⁸⁾。今後、C/EBP Homologous Protein (CHOP) や Caspase-12 などの小胞体ストレス依存性の細胞死実行因子の発現解析等を詳細に行う必要があるものの、Nx モデルマウスでは海馬選択的に小胞体ストレスが誘発されることが示唆された。そのため、小胞体ストレス抑制作用と抗酸化作用を併せ持つ SAC は、Nx マウスの海馬機能障害に対しても有用な治療薬となる可能性がある。

結 論

本研究により、代表的な CKD モデルマウスのひとつである Nx マウスでは、尿毒症の長期化により、記憶・学習に重要な部位である海馬選択的に小胞体ストレスが誘発されることが明らかとなった。この小胞体ストレスの増加を誘発するメカニズムについては、原因物質の特定を含めて今後の検討が必要であるものの、SAC は TMP とは異なり、Nx マウスにおいて腎保護作用と海馬保護作用を示すことが示唆された。以上のように、SAC は CKD で生じる尿毒症誘発性の記憶障害に対する治療薬・予防薬となる可能性が示された。

なお、重複掲載を避けるため概要を記した。

その他

この研究は、令和 2 年度日本透析医会公募研究助成によって行われた。

利益相反自己申告：開示すべき利益相反関連事項なし

文 献

- 1) Kurella M, Mapes DL, Port FK, et al. : Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients : the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9) : 2543-2548. doi: 10.1093/ndt/gfl275. (2023/3/25)
- 2) Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M, et al. : Chronic kidney disease and cognitive function in older adults : findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(2) : 338-345. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x. (2023/3/25)
- 3) Kurella Tamura M, Xie D, Yaffe K, et al. : Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease : the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(2) : 248-256. doi: 10.2215/CJN.02660310. (2023/3/25)
- 4) da Silva ST, Ribeiro Rde C, Rosa Cde O, et al. : Cognitive capacity in individuals with chronic kidney disease : relation to demographic and clinical characteristics. *J Bras Nefrol* 2014; 36(2) : 163-170. doi: 10.5935/0101-2800.20140026. (2023/3/25)
- 5) Buchman AS, Tanne D, Boyle PA, et al. : Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology* 2009; 73(12) : 920-927. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b72629. (2023/3/25)
- 6) Zammit AR, Katz MJ, Bitzer M, et al. : Cognitive impairment and dementia in older adults with chronic kidney disease: a review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016; 30(4) : 357-366. doi: 10.1097/WAD.0000000000000178. (2023/3/25)
- 7) Etgen T, Chonchol M, Förstl H, et al. : Chronic kidney disease and cognitive impairment : a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2012; 35(5) : 474-482. doi: 10.1159/000338135. (2023/3/25)
- 8) Fujisaki K, Turuya K, Yamamoto M, et al. : Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice : neuroprotective effect of tempol. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 : 529-538. doi: 10.1093/ndt/gft327. (2023/3/25)
- 9) Kosuge Y, Osada N, Shimomura A, et al. : Relevance of the hippocampal endoplasmic reticulum stress response in a mouse model of chronic kidney disease. *Neurosci Lett* 2018; 677 : 26-31.
- 10) Colín-González AL, Santana RA, Silva-Islas CA, et al. : The antioxidant mechanisms underlying the aged garlic extract and S-allylcysteine-induced protection. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012 : 907162. doi: 10.1155/2012/907162. (2023/3/25)
- 11) Baluchnejadmojarad T, Kiasalari Z, Afshin-Majd S, et al. : S-allyl cysteine ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-diabetic rats via suppression of oxidative stress, inflammation, and acetylcholinesterase. *Eur J Pharmacol* 2017; 794 : 69-76.

- 12) Kosuge Y, Koen Y, Ishige K, et al. : S-allyl-L-cysteine selectively protects cultured rat hippocampal neurons from amyloid β -protein- and tunicamycin-induced neuronal death. *Neuroscience* 2003; 122(4) : 885-895.
 - 13) Imai T, Kosuge Y, Endo-Umeda K, et al. : Protective effect of S-allyl-L-cysteine against endoplasmic reticulum stress-induced neuronal death is mediated by inhibition of calpain. *Amino Acids*. 2014; 46(2) : 385-393.
 - 14) Kosuge Y : Neuroprotective mechanisms of S-allyl-L-cysteine in neurological disease. *Exp Ther Med* 2020; 19(2) : 1565-1569. doi: 10.3892/etm.2019.8391. (2023/3/25)
 - 15) Li YY, Tian ZH, Pan GH, et al. : Heidihuangwan alleviates renal fibrosis in rats with 5/6 nephrectomy by inhibiting autophagy. *Front Pharmacol* 2022; 13 : 977284. doi: 10.3389/fphar.2022.977284. (2023/3/25)
 - 16) Dind W, Wang B, Zhang M, et al. : Tempol, a superoxide dismutase-mimetic drug, ameliorates progression of renal disease in CKD mice. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36(6) : 2170-2182. doi: 10.1159/000430183. (2023/3/25)
 - 17) Khajevand-Khazaei MR, Azimi S, Sedighnejad L, et al. : S-allyl cysteine protects against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in the C57BL/6 mouse strain: Involvement of oxidative stress and inflammation. *Int Immunopharmacol* 2019; 69 : 19-26.
 - 18) Cruz C, Correa-Rotter R, Sánchez-González DJ, et al. : Renoprotective and antihypertensive effects of S-allylcysteine in 5/6 nephrectomized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(5) : F1691-1698. doi: 10.1152/ajprenal.00235.2007. (2023/3/25)
 - 19) Gómez-Sierra T, Molina-Jijón E, Tapia E, et al. : S-allylcysteine prevents cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress. *J Pharm Pharmacol* 2014; 66(9) : 1271-1281. doi: 10.1111/jphp.12263. (2023/3/25)
- 参考 URL
- ‡ 1) 「ひず屋本店ホームページ」 <http://www.hizuya.net/supplement/kohaku-ninniku-capsule/> (2023/3/25)