Alzheimer's Disease is no more uncureble disease, is recovered as such

Saga Woman Junior College
Professor emeritus

Tohru Hasegawa,（Ph.D)

Onset of Alzheimer's Disease= no hope
＝The end of life

Nun study

Sister Mery, she was cognitive active in 100 years old

However after her death, her brain was typical AD brain

Cognitive reserve

Even anatomical AD brain can show the cognitive normal

Possibility

Cognitive normal = Decrease in pathogen which induces the cognitive abnormal

This pathogen= Homocysteic acid

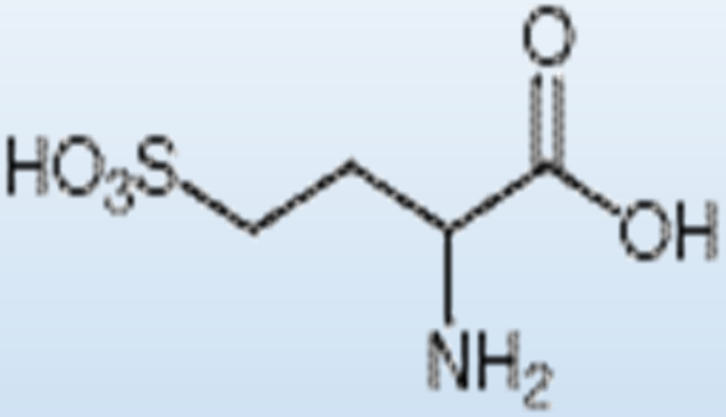
The cognitive recovery

Even AD brain can show the cognitive activity

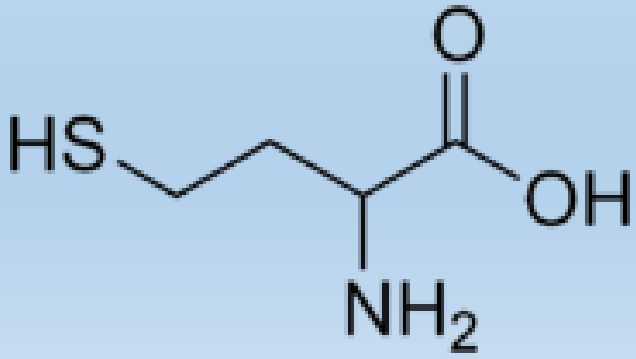
Bring back the cognitive reserve ability

Decrease in pathogen = Decrease in Homocysteic acid

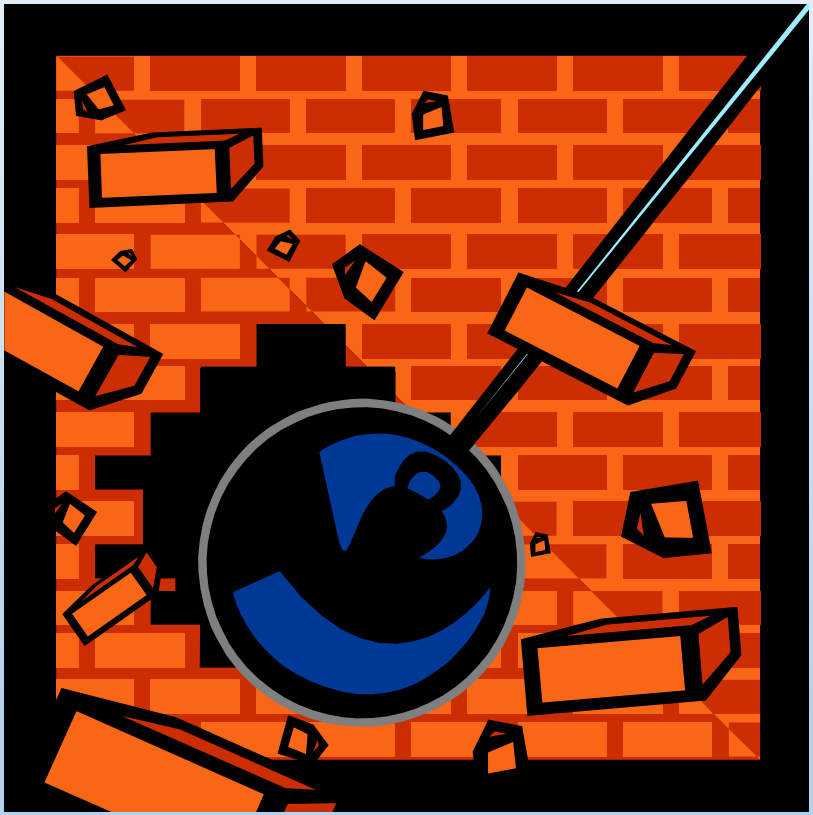
Homocysteic acid



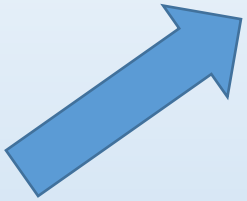
Homocysteine



Blood Brain Barrier



Onset of Dementia !!





Homocysteic acid



BBB





Ferulic acid



Cognitive Recovery!!

Homocysteic acid

Active Hydrogen







3xTg-AD (12 month-old male) with normal food

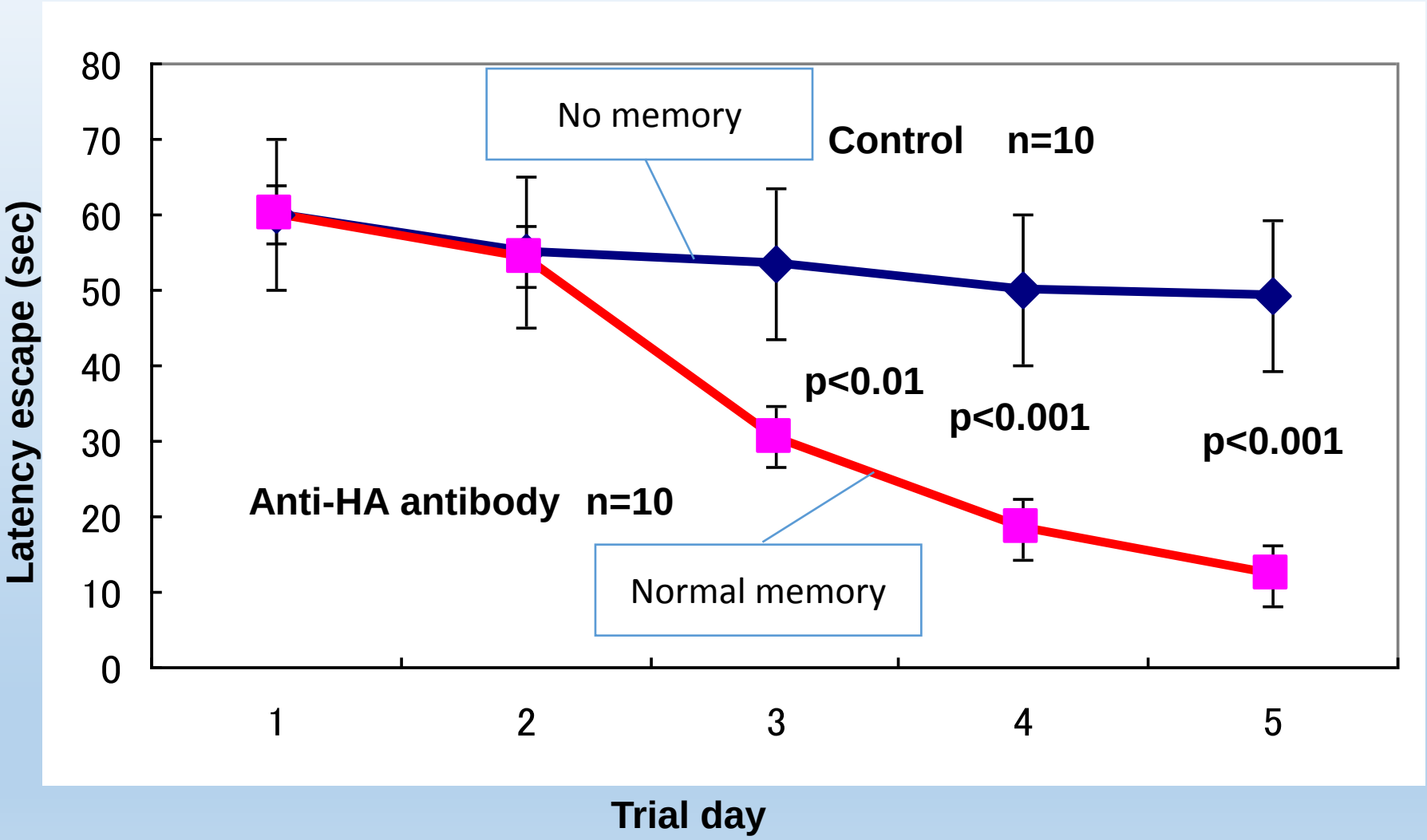


Table 2

HA level in urine of 3xTg-AD (12 months old) (n=5)

	Excretion into urine
Control	25.1 ± 5.0 μM
Anti-HA antibody treatment	12.8 ± 9.1 μM

Decrease in urinary excretion

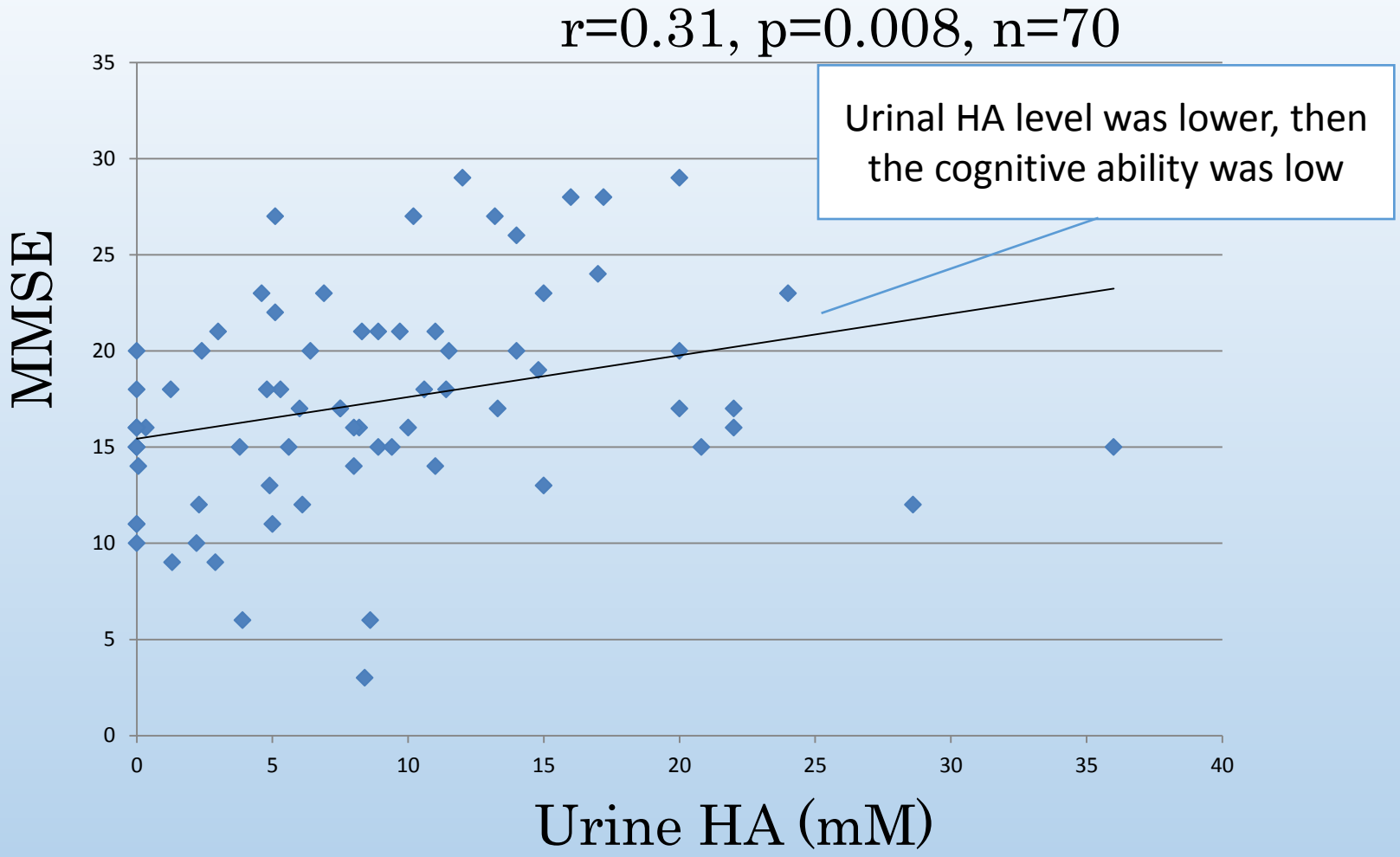
3xTg-AD mice was developed by amyloid hypothesis

3xTg-AD mice was recovered its memory problem by anti-HA antibody

Amyloid is not primary pathogen, HA is primary one

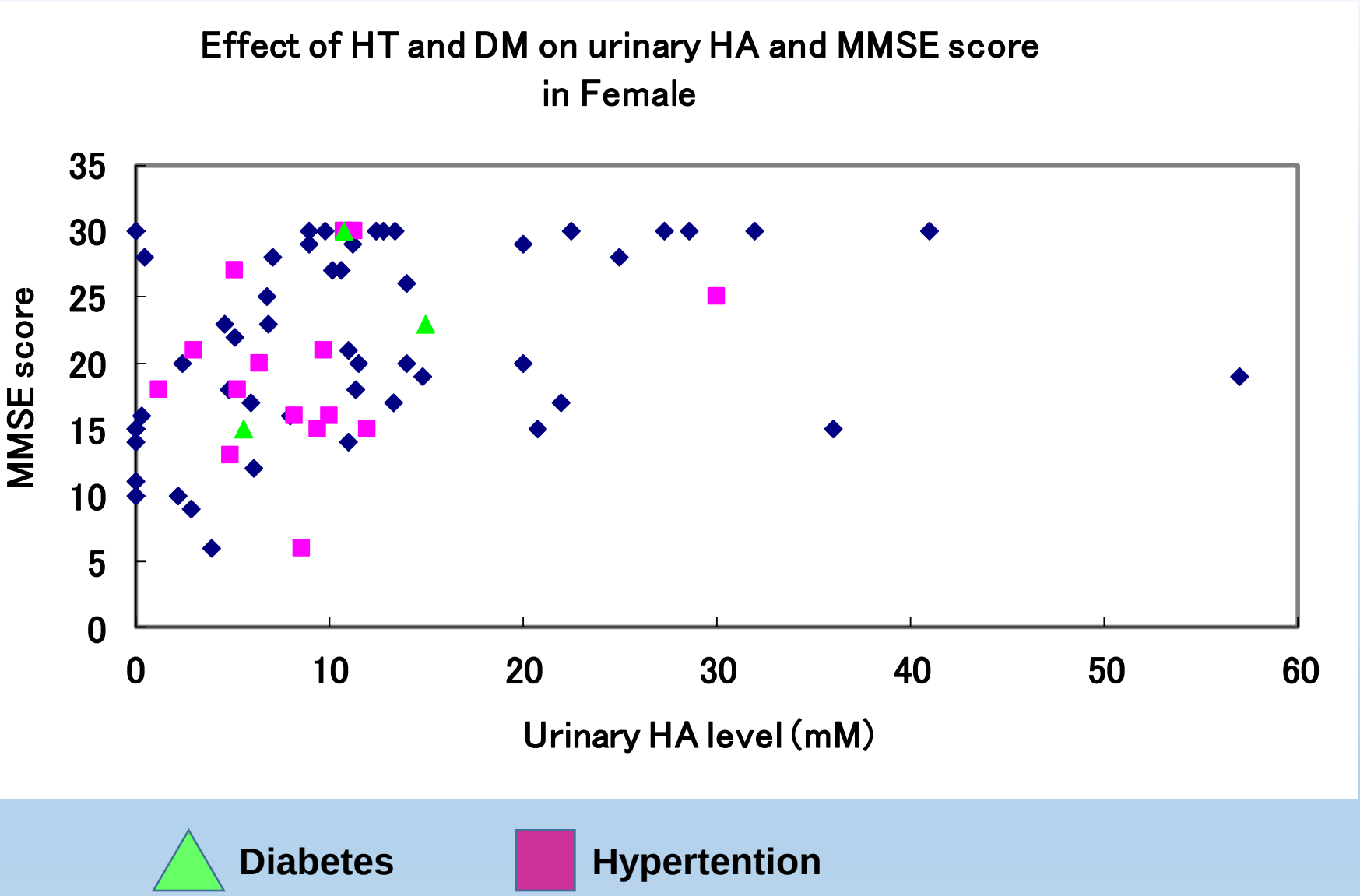
However family AD patients really accumulate amyloid, then amyloid is not pathogen, but the reinforcement of the disease condition.

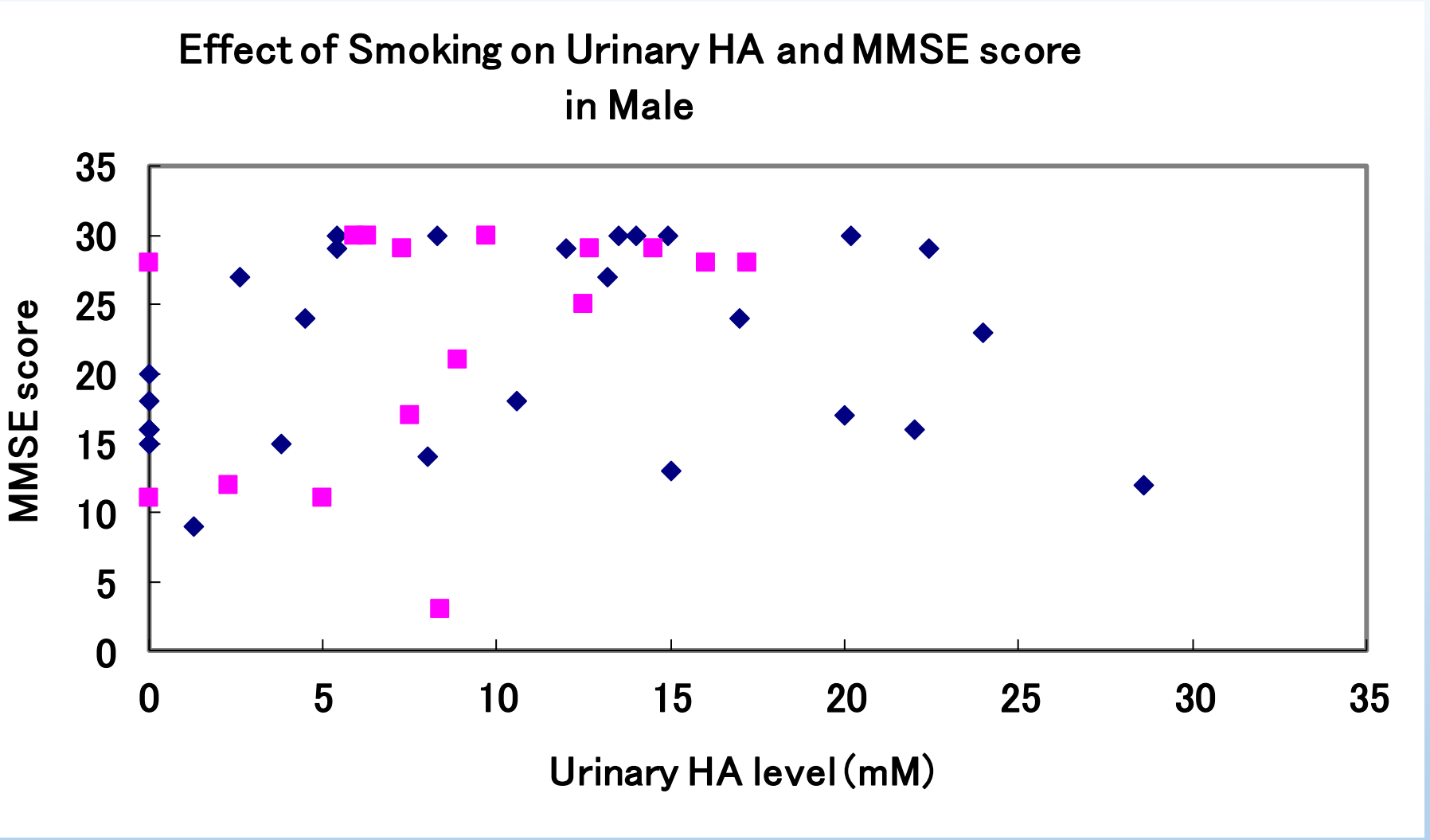
Clinical observation: the relationship between MMSE score and urinary HA level

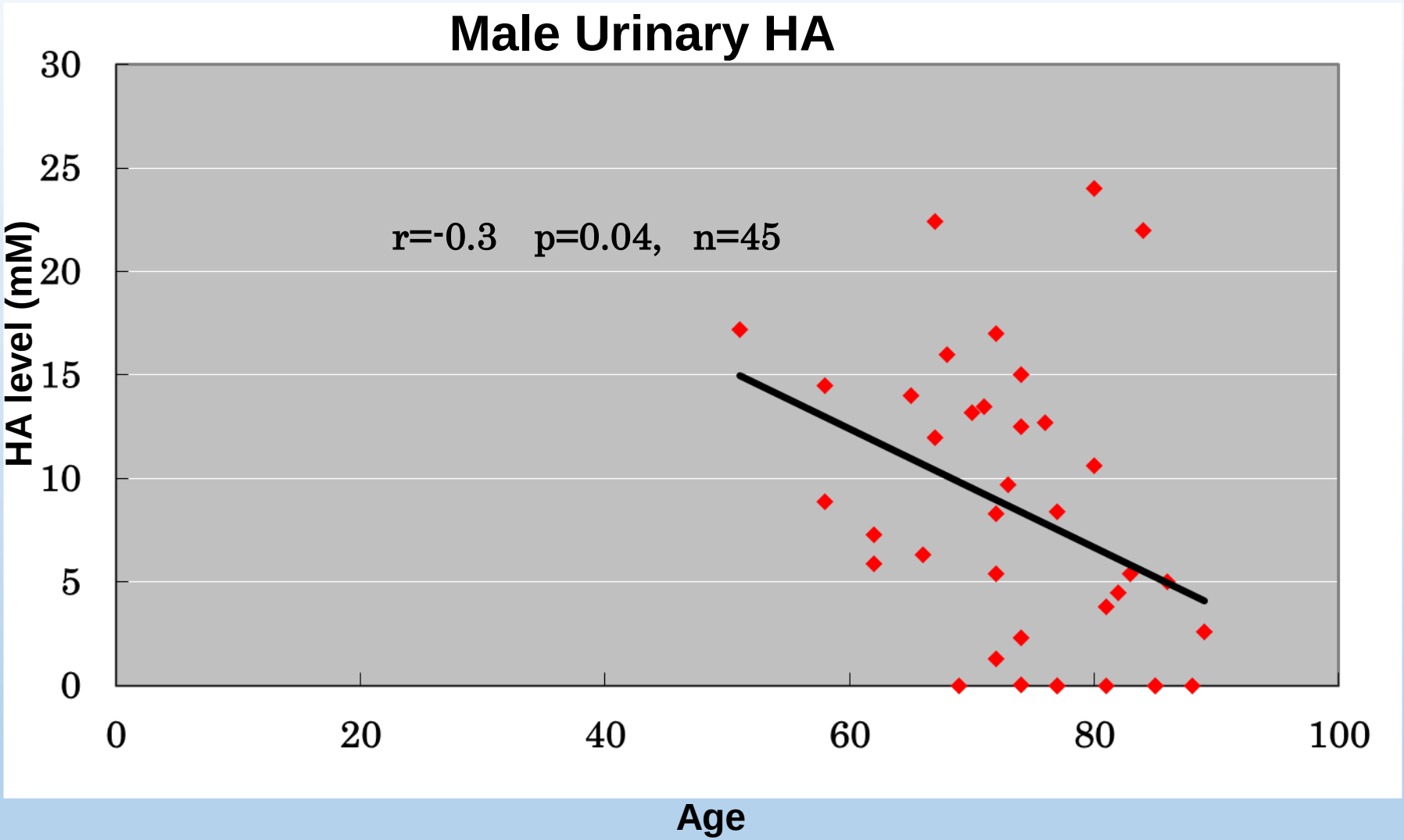


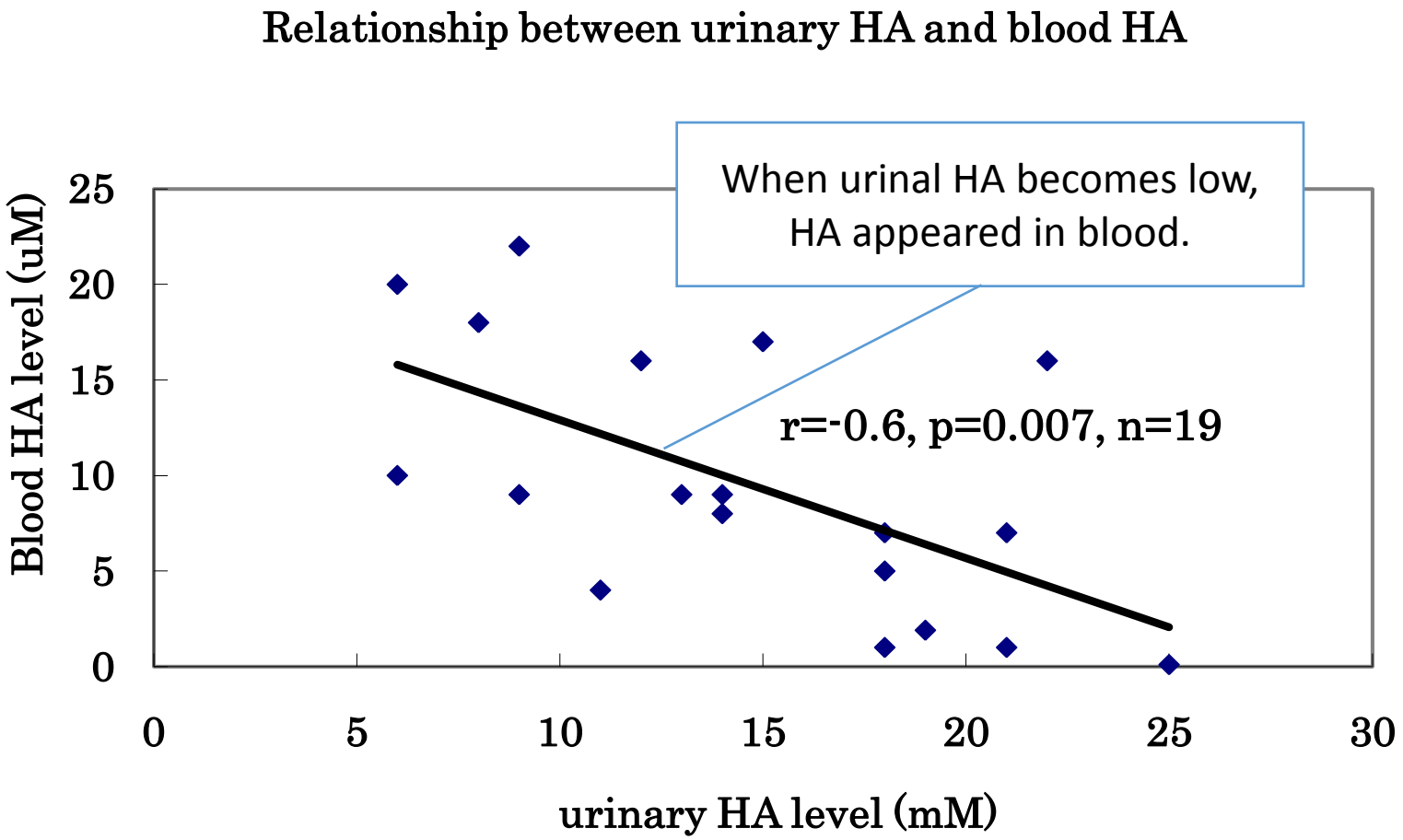
Relationship between Urine HA level and MMSE score

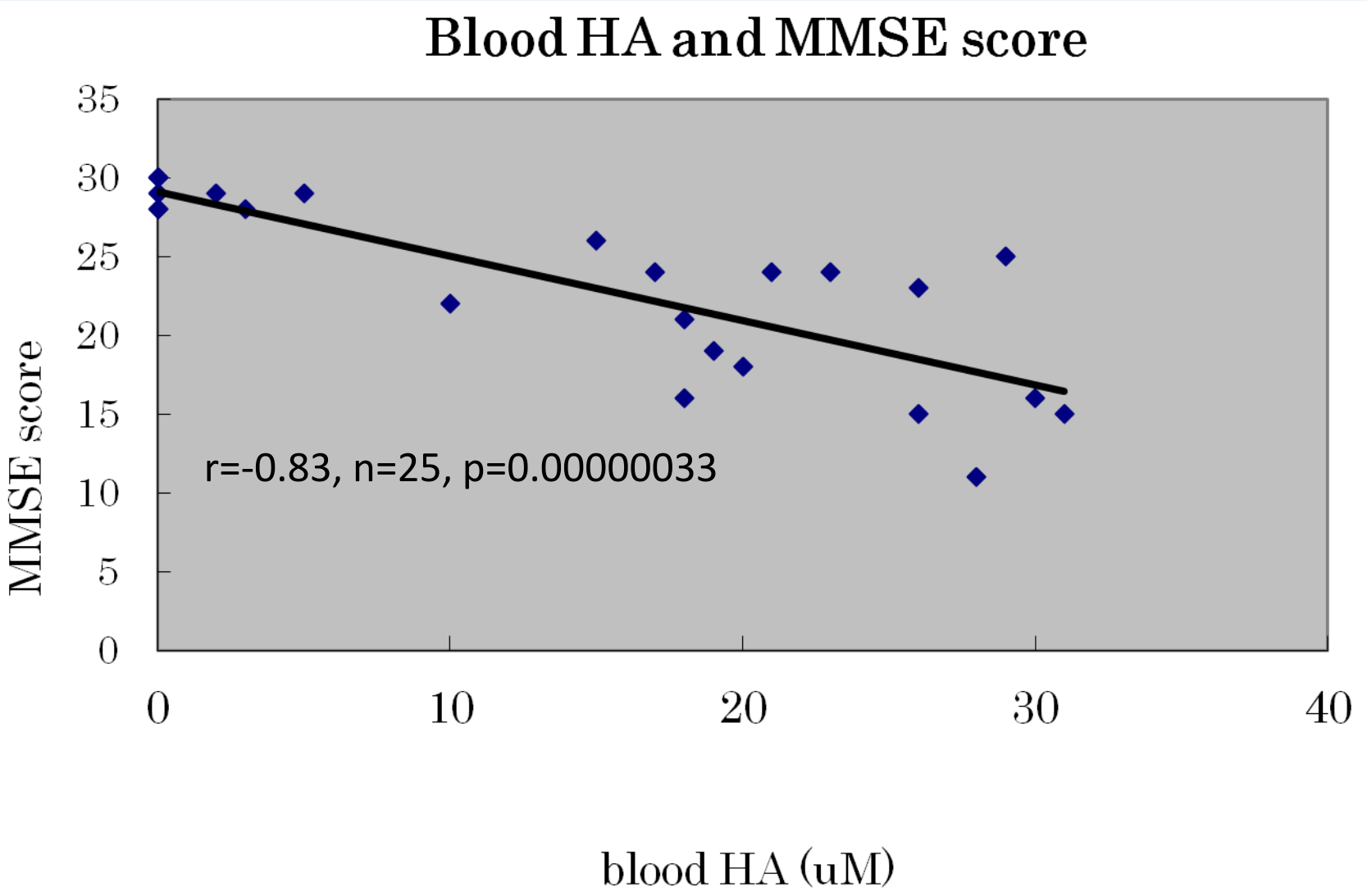
(n = 70; females, n = 44, males, n = 26; age, 75.8 ± 8 years).


Effect of HT and DM on urinary HA and MMSE score
in Female
MMSE score
35
30
25
20
15
10
5
0
0
10
20
30
40
50
60
Urinary HA level (mM)
Diabetes
Hypertention

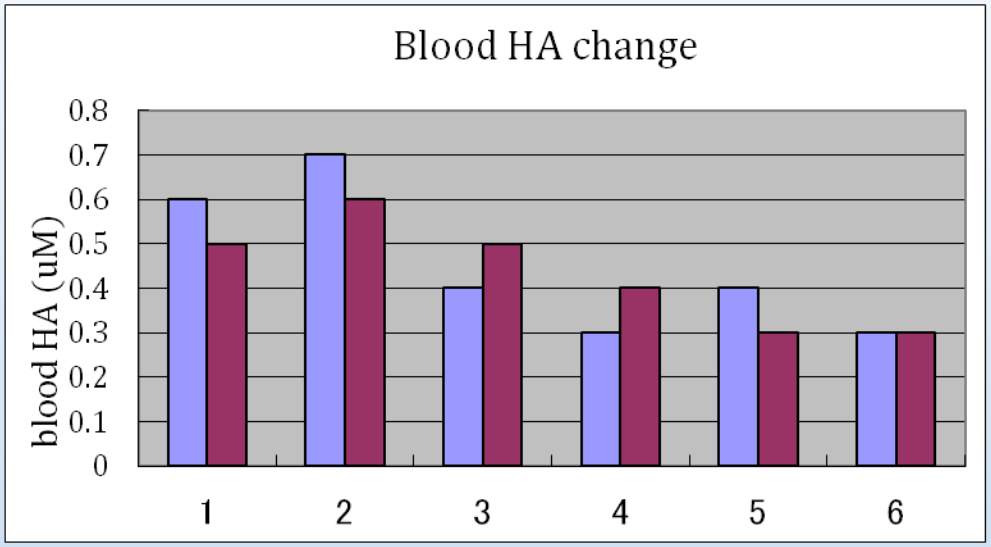

Effect of Smoking on Urinary HA and MMSE score in Male
MMSE score
35
30
25
20
15
10
5
0
0
5
10
15
20
25
30
35
Urinary HA level (mM)
Smoking


Male Urinary HA
r=-0.3 p=0.04, n=45
HA level (mM)
30
25
20
15
10
5
0
0
20
40
60
80
100
Age


Relationship between urinary HA and blood HA
When urinal HA becomes low, HA appeared in blood.
r=-0.6, p=0.007, n=19
Blood HA level (uM)
urinary HA level (mM)
0
5
10
15
20
25
30


Blood HA and MMSE score
MMSE score
35
30
25
20
15
10
5
0
0
10
20
30
40
r=-0.83, n=25, p=0.00000033
blood HA (uM)

Decrease in HA in blood = the recovery of cognition



Before

After

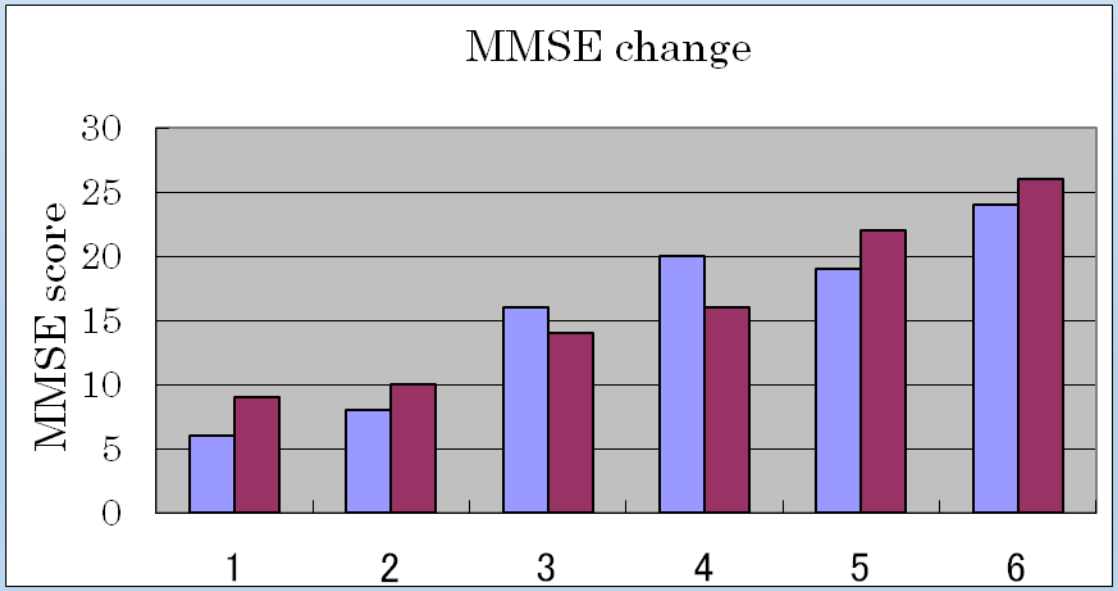


Fig. 1

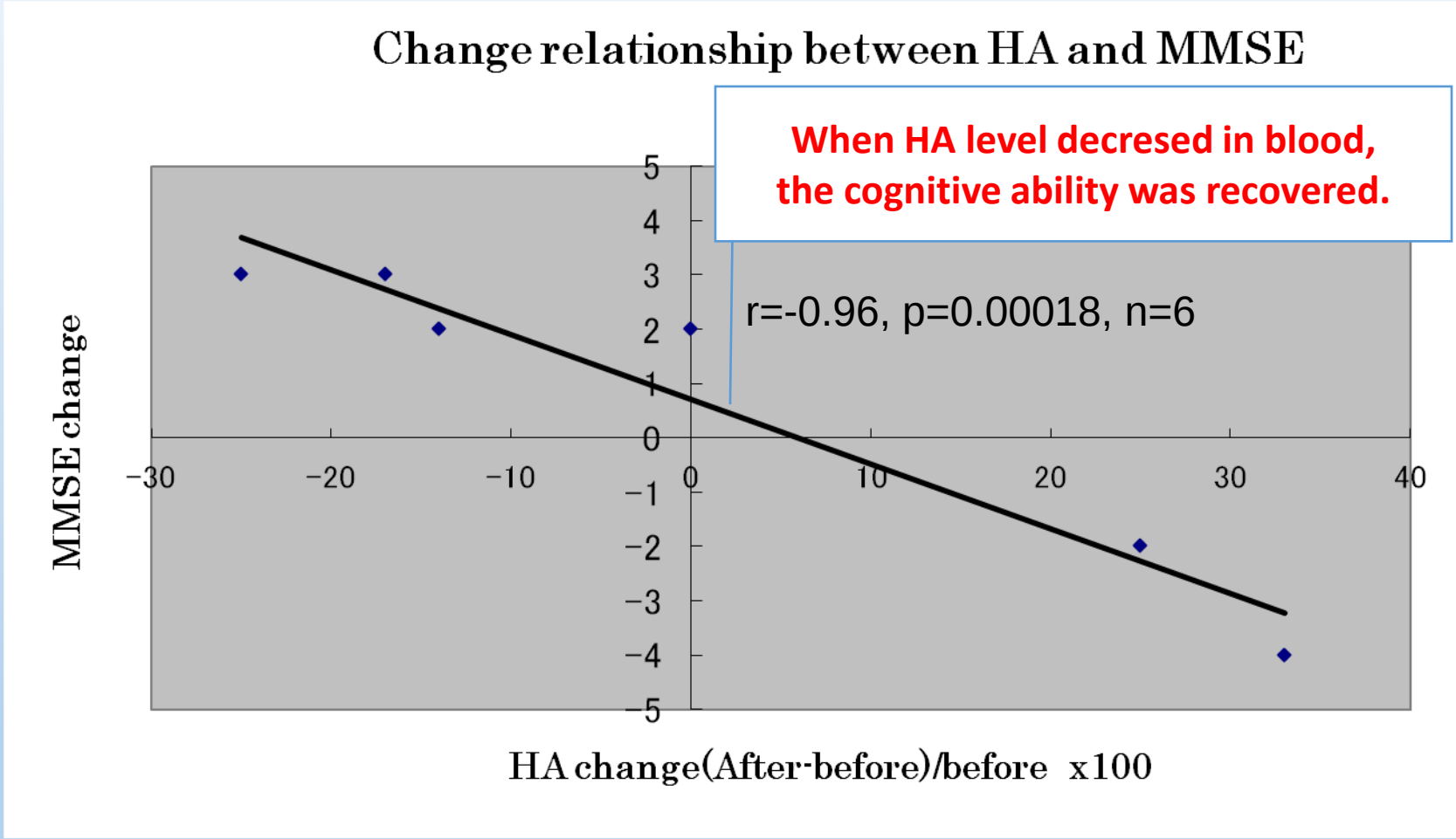
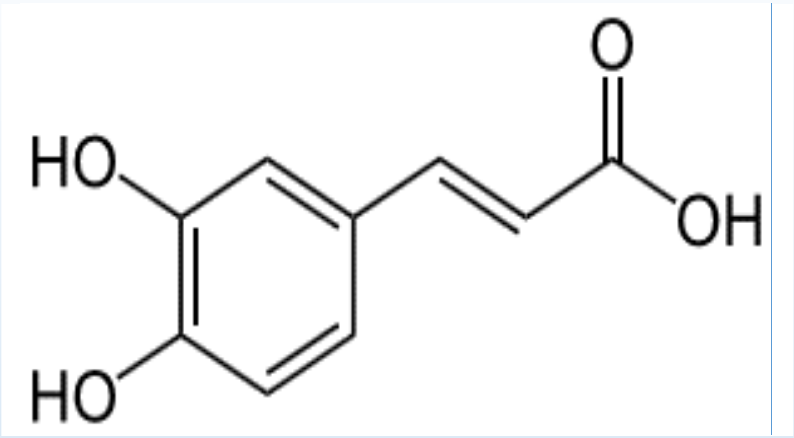
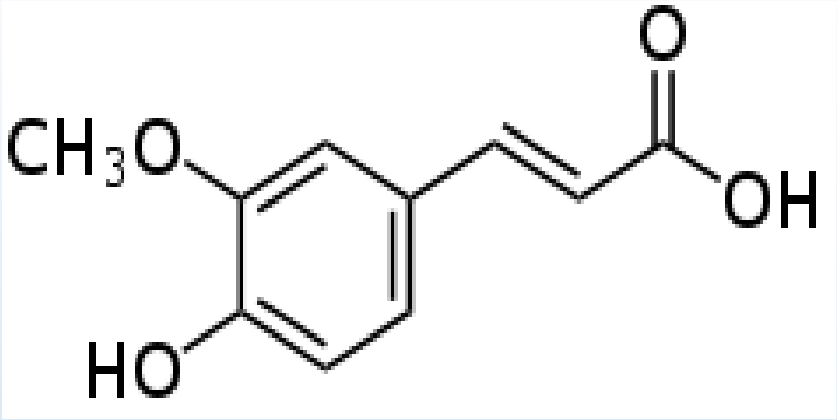

Change relationship between HA and MMSE
When HA level decresed in blood, the cognitive ability was recovered.
r=-0.96, p=0.00018, n=6
MMSE change
HA change(After-before)/before x100
5
4
3
2
1
0
−1
−2
−3
−4
−5
−30
−20
−10
0
10
20
30
40

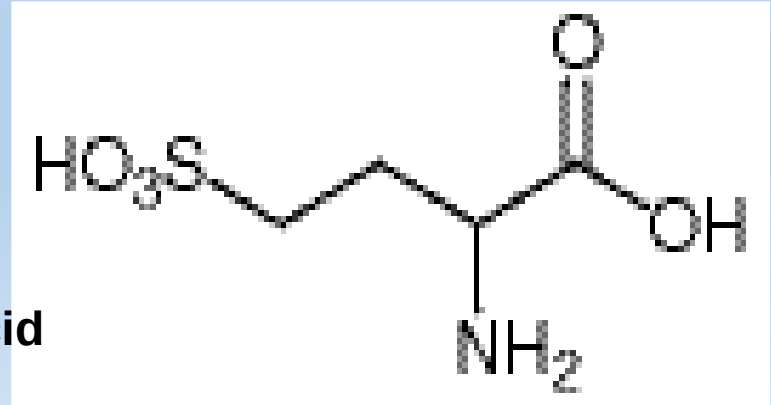
Fig. 2



Caffeic acid



Ferulic acid



Homocysteic acid

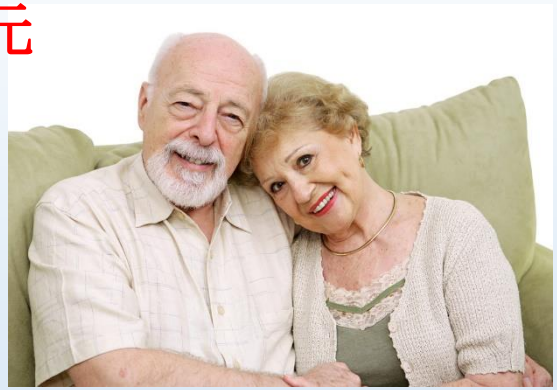
HAの硫酸基を活性水素で還元

脳血管門





Ferulic acid



認知機能の回復!!

ホモシステイン酸

活性水素





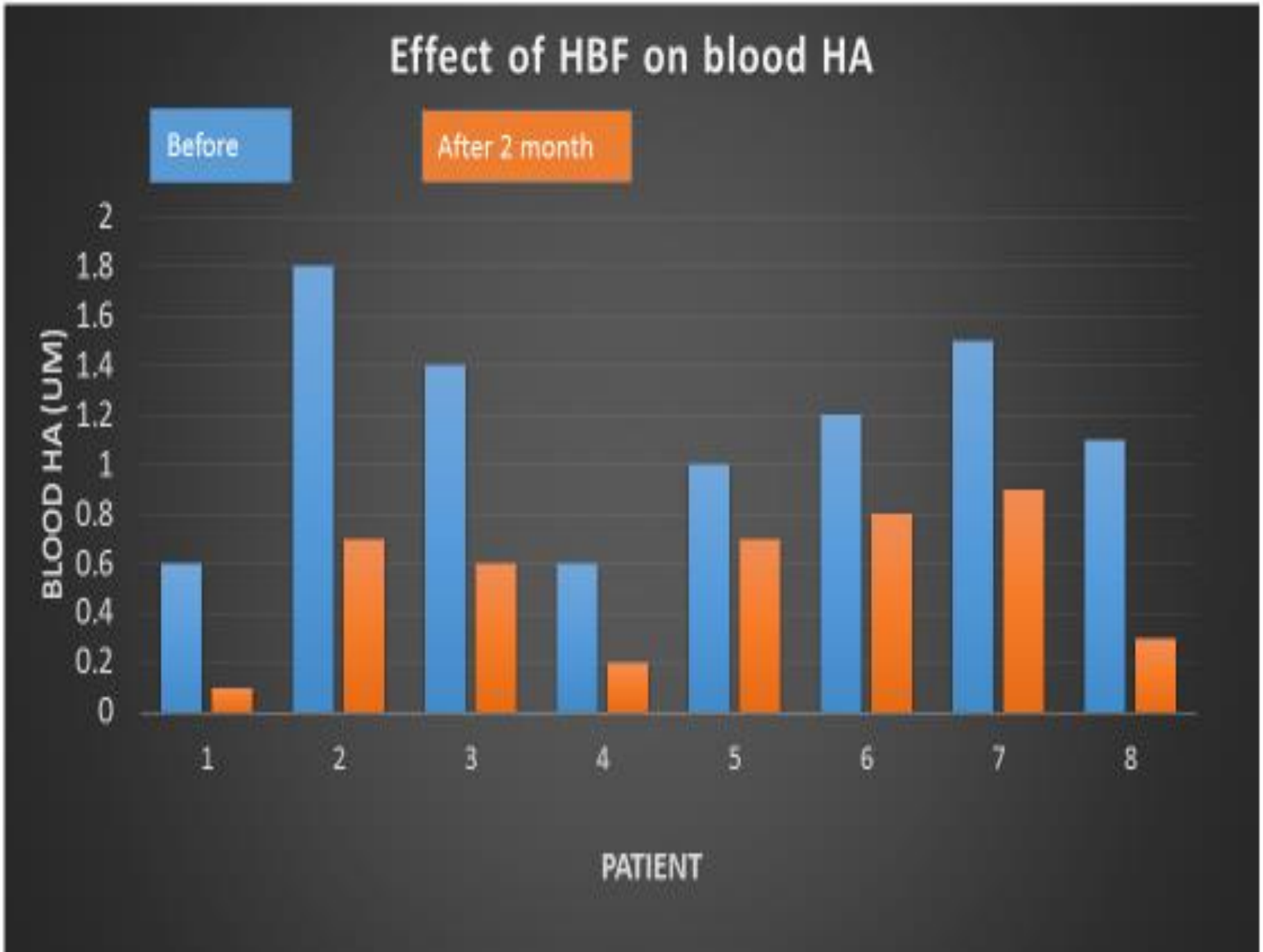

Effect of HBF on blood HA
Before
After 2 month
BLOOD HA (UM)
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
1
2
3
4
5
6
7
8
PATIENT

表3　N式老年者用精神状態尺度（NMスケール）

項目＼評点	0点	1点	3点	5点	7点	9点	10点	評価
家事 身辺整理	不能	ほとんど不能	買い物不能，ごく簡単な家事，整理も不完全	簡単な買い物も不確か，ごく簡単な家事，整理のみ可能	簡単な買い物は可能．留守番，複雑な家事，整理は困難	やや不確実だが買い物，留守番，家事などを一応任せられる	正常	
関心・意欲 交流	無関心 全く何もしない	周囲に多少関心ありぼんやりと無為に過ごすことが多い	自らはほとんど何もしないが，指示されれば簡単なことはしようとする	習慣的なことはある程度自らする．気が向けば人に話しかける	運動・家事・仕事・趣味などを気が向けばする．必要なことは話しかける	やや積極性の低下がみられるが，ほぼ正常	正常	
会話	呼びかけに無反応	呼びかけに一応反応するが，自ら話すことはない	ごく簡単な会話のみ可能．つじつまの合わないことが多い	簡単な会話は可能であるが，つじつまの合わないことがある	話し方は，なめらかではないが，簡単な会話は通じる	日常会話はほぼ正常 複雑な会話がやや困難	正常	
記銘・記憶	不能	新しいことは全く覚えられない 古い記憶がまれにある	最近の記憶はほとんどない．古い記憶多少残存，生年月日不確か	最近の出来事の記憶困難，古い記憶の部分的脱落 生年月日正答	最近の出来事をよく忘れる 古い記憶はほぼ正常	最近の出来事を時々忘れる	正常	
見当識	全くなし	ほとんどなし 人物の弁別困難	失見当識著明．家族と他人との区別は一応できるが，誰かはわからない	失見当識かなりあり（日時・年齢・場所など不確か，道に迷う）	時々場所を間違えることがある	時々日時を間違えることがある	正常	
						NMスケール評価点		

●重症度評価点

正常	50-48点
境界	47-43点
軽度認知症	42-31点
中等度認知症	30-17点
重度認知症	16-0点

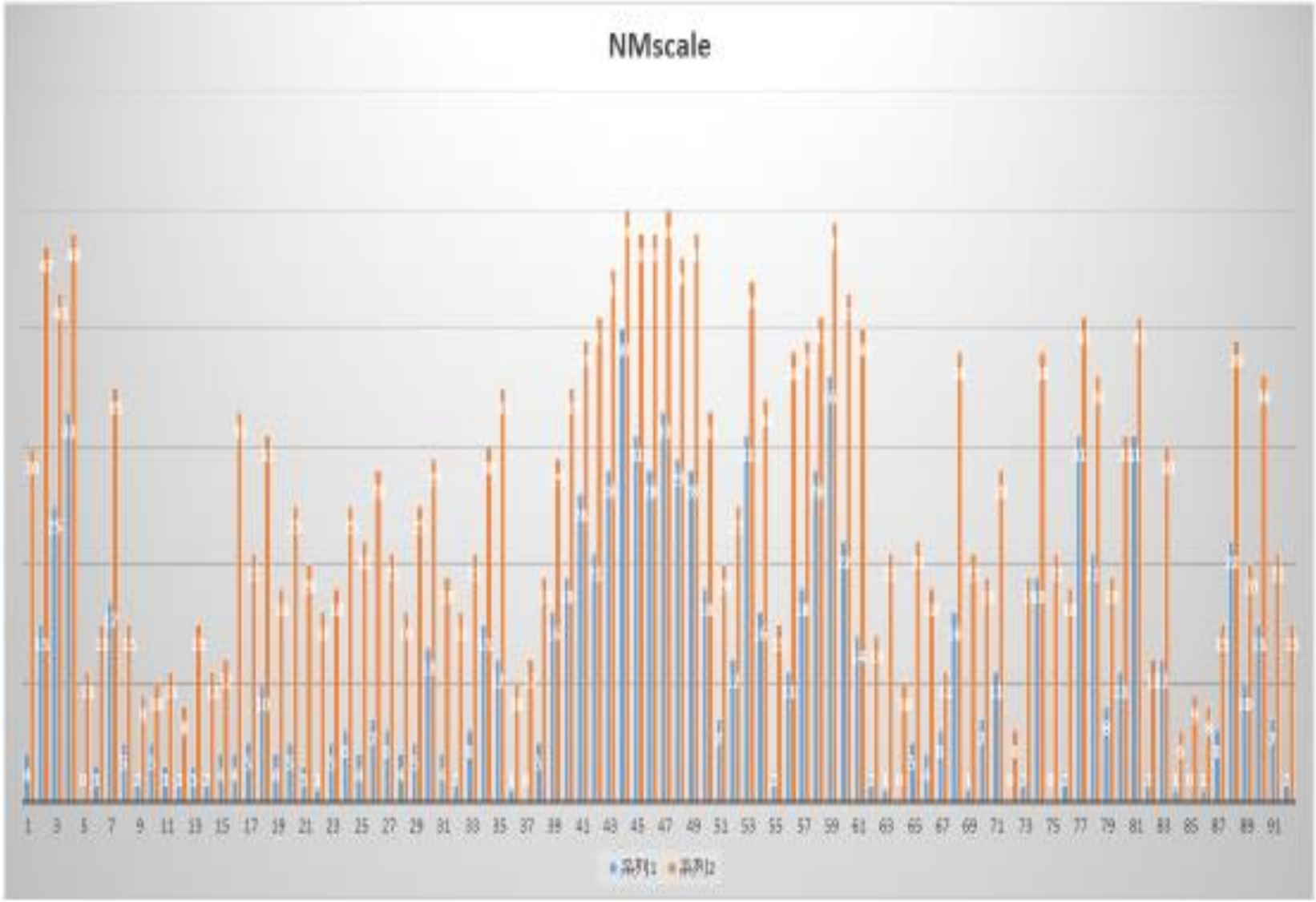

NMscale
1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21 23 25 27 29 31 33 35 37 39 41 43 45 47 49 51 53 55 57 59 61 63 65 67 69 71 73 75 77 79 81 83 85 87 89 91
系列1
系列2

Table　NM scale の変化

-

Before		After
12.5 ± 11.0	P<0.001	28.3 ± 13.1

N=91

5.5 ± 4.1 → 21.1 ± 9.3　N=60　P<0.001

重症　中等度

25.9 ± 7.0 → 42.3 ± 6.3　N=31　P<0.001

中等度　健常者

Conclusion

（１） The pathogen of AD is a Homocysteic acid.

（２）AD cognitive impairment can be recovered by adequate treatments.