

自然老化マウスの抑うつ様症状に対する人參養栄湯の有効性検討

クラシエ株式会社 漢方研究所 杉野原 武史、道原 成和、千葉 殖幹



はじめに

日本における高齢化の進行は著しく、2025年には65歳以上の高齢者が総人口の約30%に達すると予測されている¹⁾。このような超高齢社会においては、高齢者の身体的健康に加えて、精神・神経的健康をいかに維持するかが、個人の生活の質(QOL)の向上のみならず、それを支える医療・福祉制度の維持の観点からも極めて重要な課題となっている。

うつ病は、高齢者に高頻度で認められる気分障害の一つである。厚生労働省の統計によれば、うつ病を含む気分障害の患者数は2024年には約200万人を超え²⁾、高齢者が約3割を占める³⁾。高齢者におけるうつ症状は、しばしば記憶障害や注意力の低下といった認知機能障害を伴うことが知られており、これらの症状は、相互に影響し合いながら病態を進めてしまう悪循環がみられるため、いずれか一方の症状に対する単独の治療では十分な効果が得られにくい⁴⁾。また、うつおよび認知機能障害は、日常生活動作(Activities of Daily Living: ADL)に著しい影響を及ぼし、社会的孤立を招きやすく、社会参加の減少は心理的健康のさらなる悪化を引き起こすことが知られている^{5, 6)}。これらの理由から、高齢者の精神・神経疾患に対しては、包括的な治療戦略が求められている。

現在、高齢者のうつ病の治療には薬物療法、認知行動療法などの心理療法の他、電気けいれん療法(ECT)や反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法といった物理療法などが用いられ、さらに、運動療法や高照度光療法、栄養介入などの補助的手法も有効性が報告されている⁷⁾。しかしながら、これら治療法には高齢者特有の課題により、治療の限界が指摘されている。第一に、高齢者は多剤併用(ポリファーマシー)や身体疾患を抱えていることが多く、薬物療法に伴う副作用リスクが高い。第二に、認知機能低下によって薬の服用を正しく続けられないなど、いくつかの事象によって治療介入の困難性があげられる⁷⁾。また、心理療法や物理療法に関しても、認知機能の低下があり身体的・社会的制限の多い高齢者にとっては実施が難しいという課題がある。このような背景から、副作用が少なく長期の服用性が良好で、単剤で多面的な作用を持つ漢方薬の補剤の活用が注目されている。補剤の高齢者疾患への適応は広く

報告されており、特に人參養栄湯は、近年報告が増加している。この処方、人參をはじめとした12種類の生薬で構成され、古くから虚弱体質の改善や疲労回復を目的に用いられてきたが、近年の臨床研究において、抑うつ症状の改善効果を示すことが報告されており、特に、パーキンソン病やアルツハイマー病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)のうつ症状や不安症状など、精神・身体両面に課題を抱える患者に対して症状の改善が報告されている⁸⁻¹⁰⁾。また、認知症症状の進行抑制薬であるドネペジルとの併用により、認知機能や抑うつ症状のさらなる改善がみられたとの報告もある¹¹⁾。

基礎研究においても、人參養栄湯は中枢神経系への多様な作用が報告されており、たとえば、無気力モデルにおけるD₂受容体を介した意欲低下や食欲不振の改善効果¹²⁾、うつ病モデルでの神経新生の誘導効果¹³⁾や、アルツハイマー病モデルでの神経保護作用¹⁴⁾、パーキンソン病モデルでの α -synucleinの蓄積阻害による諸症状の抑制効果などが挙げられる¹⁵⁾。

このように人參養栄湯がうつ病をはじめとした気分障害や認知機能障害に有効であることは数多くの臨床・非臨床の基礎研究で示唆されているが、自然老化に伴って発症する抑うつ様症状や記憶障害に対する有効性については、十分な研究が行われていない。

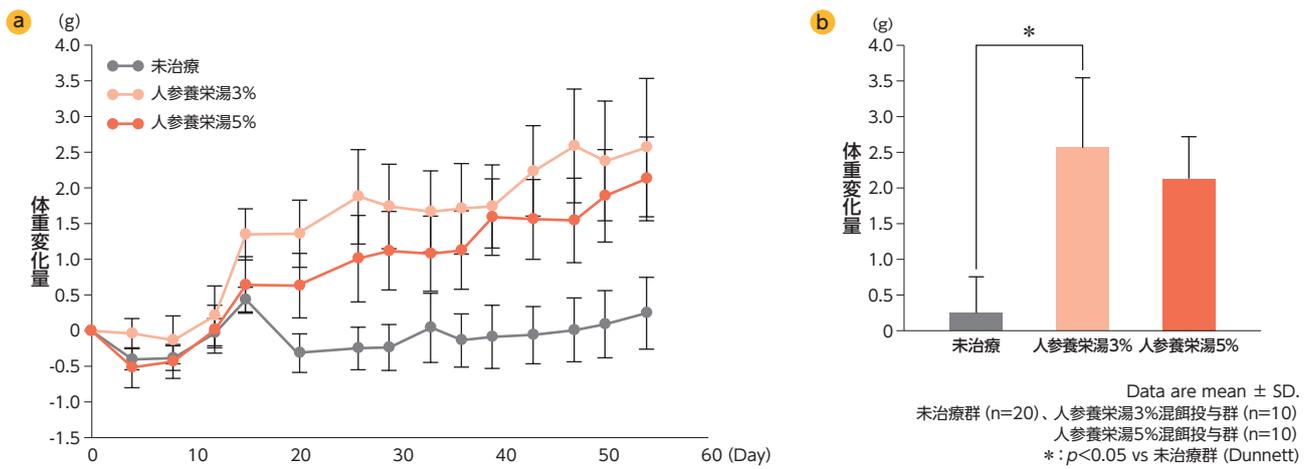
そこで本研究は、自然老化モデルマウスを用いて、加齢に伴う抑うつ様行動および認知機能障害に対する人參養栄湯の有効性を検討した。

実験方法

〈実験動物〉

75週齢のC57BL/6J雄性マウスをジャクソン・ラボラトリー・ジャパンより購入後、1週間予備飼育を行った後に実験に供した。動物は、室温 23±2℃、湿度 55±10%、8:00点灯、20:00消灯の12時間サイクルで飼育した。実験期間中、餌と水は自由に摂食させた。納入時の体重に基づき、未治療群(n=20)、人參養栄湯3%混餌投与群(n=10)および人參養栄湯5%混餌投与群(n=10)の3群に分けた。馴化後から標準試料MFまたは人參養栄湯3%混餌MFまたは人參養栄湯5%混餌MF(オリエンタル酵母工業株式会社)をそれぞれ給餌開始し、6週間摂食させた。人參養

図1 体重

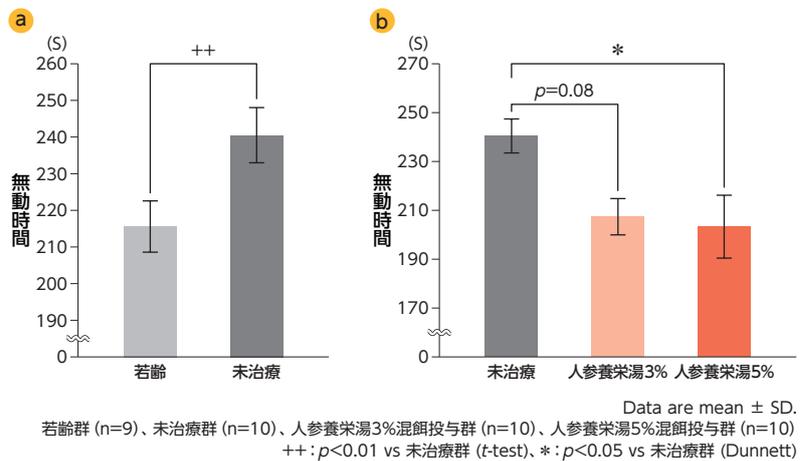


米湯エキスはクラシエ(株)にて製造した。体重は週2回測定をした。

図2 尾懸垂試験

〈尾懸垂試験〉

マウスの尾の先端部に幅3cmの粘着テープで、糸の他端を机面から高さ50cmの位置に固定し、下向きに懸垂させ、マウスの動きを6分間観察した。マウスの行動はビデオカメラで記録した。解析は実験開始1分以降のマウスが手足や上体を動かさずに静止している時間(以下、無動時間)を測定した。82週齢時に実験を行い、若齢群として2ヵ月齢のマウスを納入し、順化後実験に供した。



〈Y字迷路試験〉

Y字迷路装置を用いて、8分間マウスの行動解析を行った。自然交替率を記憶能力の指標として用いた(計算式: 自然交替率=正解数/(総侵入回数-1)×100)。82週齢時に実験を行い、若齢群として2ヵ月齢のマウスを納入し、実験に供した。

〈自然老化マウスの抑うつ様行動に対する人參養米湯の影響〉

マウスの抑うつ様行動を評価するにあたり尾懸垂試験を実施した。若齢群と比較して未治療群は有意に無動時間が延長し(図2a)、この時人參養米湯3%混餌投与群はこの延長を抑制する傾向を示し、人參養米湯5%混餌投与群はこの延長を有意に抑制した(図2b)。

試験結果

〈自然老化マウスの体重変化量に対する人參養米湯の影響〉

75週齢からの試験期間におけるマウスの体重変化量を測定した。試験開始から15日目以降、未治療群は体重の大きな変化を認めず、一時的に低下傾向も示した。一方で、人參養米湯混餌投与群はいずれも順調に体重を増加させた(図1a)。剖検直前の82週齢時の体重変化量を各群で比較したところ、人參養米湯3%混餌投与群は未治療群と比較して有意に体重が増加したことを確認した(図1b)。

〈自然老化マウスの記憶能力に対する人參養米湯の影響〉

マウスの記憶能力を評価するにあたりY字迷路試験を実施した。若齢群と比較して未治療群は有意に記憶能力が低下しており(図3a: 次頁参照)、この時人參養米湯混餌投与群は3%・5%いずれもこの低下を有意に抑制した(図3b: 次頁参照)。また、この時の侵入回数に関して図4: 次頁参照に示した。若齢群と比較して未治療群は有意に侵入回数が減少しており(図4a: 次頁参照)、この時人參養米湯5%混餌投与群は有意に侵入回数の減少を抑制した(図4b: 次頁参照)。

図3 Y-maze : 記憶力

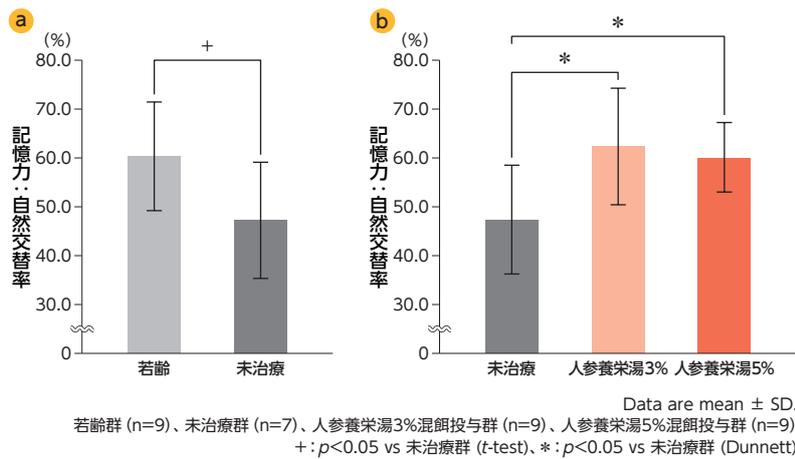
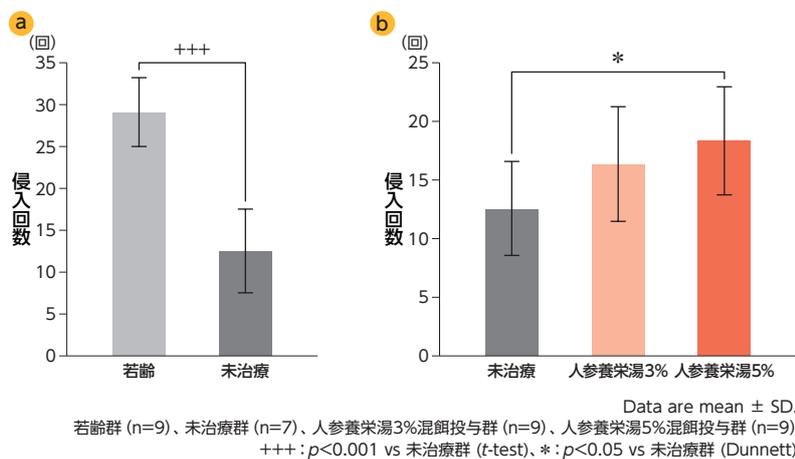


図4 Y-maze : 活動量



考察とまとめ

本研究では自然老化マウスにおいて、人參養栄湯を経口投与することで、加齢に伴う体重減少、抑うつ様行動ならびに記憶能力低下の進行が有意に抑制された。

老年期のうつ病は、超高齢社会を迎えている今日、喫緊の課題の一つである。本研究では自然老化モデルにおいて尾懸垂試験により抑うつ様行動が確認され、人參養栄湯投与群では改善を認めた。人參養栄湯の抑うつ症状・抑うつ様症状への有効性に関しては、様々な疾患において臨床・非臨床の試験報告がされている^{16, 17)}。コルチコステロン誘発性うつ病モデルを用いた先行文献では、人參養栄湯が本研究と同様に尾懸垂試験による抑うつ様行動を改善し、これは扁桃体におけるノルアドレナリンレベルの上昇と関連することが報告されている¹⁷⁾。高齢者では、中枢ノルアドレナリン系の機能低下が精神疾患のリスク因子であることが指摘されており¹⁸⁾、人參養栄湯が中枢ノルアドレナリン系に対する調節作用により加齢性抑うつ様症状を

抑えた可能性が考えられる。

さらにリポ多糖類(LPS)誘導性うつ病モデルを用いた研究では、海馬歯状回におけるミクログリア活性化を抑制したことが示されている¹⁹⁾。うつ病患者の海馬においては、グリア細胞の異常が示唆されており²⁰⁾、非臨床においても、海馬におけるグリア細胞の活性化がうつ様行動に関与することが示されている^{21, 22)}。また人參養栄湯の構成生薬である遠志や人參にはグリア細胞の活性化を抑制するとの報告があり²³⁻²⁵⁾、これらの生薬が老化に伴い亢進・活性化したグリア細胞が引き起こす神経炎症を抑制することで、神経保護作用を発揮した可能性が考えられる。

本研究では自然老化マウスの人參養栄湯による有意な体重増加が観察された。高齢者におけるうつ病は、しばしば食欲不振や体重減少を伴うことが報告されており^{26, 27)}、これらの身体症状は精神症状の一部として現れることが多い。以前の報告では、人參養栄湯の投与は老化に伴う体温の低下抑制および自発運動量の改善も認められることが多く²⁸⁾、エネルギー消費は亢進する傾向にあり、一方で

食欲は改善されることが知られている^{29, 30)}。したがって、人參養栄湯の投与によって体重の増加が認められたことは、うつ様症状の食欲不振の改善または進行抑制に寄与していることが示唆された。

認知機能障害・記憶障害も高齢者が罹患する疾病の一つであり、アルツハイマー病をはじめとした神経変性疾患は、高齢者の認知症の最も一般的な原因の一つと言われている³¹⁾。本研究ではY字迷路試験にて、自然老化モデルの記憶能力の低下を確認し、人參養栄湯投与群でその改善を認めた。先行研究では、脳虚血および β アミロイド誘導性認知症モデルそれぞれにおいて、人參養栄湯投与群が記憶能力の改善を示し、海馬および前頭皮質における Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII (CaMK II)の活性を促進したことが報告されている³²⁾。CaMK IIはN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体を介した Ca^{2+} 流入によって活性化する因子で、その活性は記憶形成において中心的な役割を果たしている³³⁾。したがって、本研究でもCaMK II経路を介した記憶能力の改善作用が関与し

ている可能性も考えられる。

今回、認知機能の評価に用いたY字迷路試験は、短期記憶の測定だけではなく、総侵入回数が、探索意欲や自発的交替行動(自発行動量)を表しているとも解釈されている。試験では、侵入回数の低下が加齢によって確認されたが、人参養栄湯投与により改善が認められた。フレイルは、加齢に伴う身体的な衰えだけでなく、精神的な脆弱性の亢進なども含む多面的な概念である。人参養栄湯は臨床において高齢者の筋量³⁴⁾および握力低下の改善³⁵⁾、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者のフレイル症状の改善³⁶⁾およびアルツハイマー病患者の食欲および意欲の減退を改善し、MMSEスコアの改善³⁷⁾など、フレイル全般に対して有効性が報告されている。これらの報告からも、人参養栄湯が老化に伴

う身体的・精神的両面にわたる全身症状の改善を促す可能性を示唆しており、本研究におけるこれらの行動指標の改善も、その点が寄与していると考えられる。

高齢者におけるうつ病や認知機能障害は、病因が複雑で完全に治癒することが難しい疾患である。一方で、高齢者のうつを含む精神疾患や認知症の患者数は飛躍的に増加していると報告されている。その結果、高齢者の生活や治療を支える人材面や費用の面でも、医療福祉制度の維持が難しくなると推定される。人参養栄湯は、老化に伴う要介護や入院への境界域にあるフレイル患者の多様な症状を広くカバーするため、これらの問題への寄与が期待される。今後さらなる検討を進め、高齢者の精神・神経疾患に対する人参養栄湯の効果機序の解明を進めていく予定である。

【参考文献】

- 1)内閣府. (2024). 令和6年版高齢社会白書(全体版). https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2024/zenbun/06pdf_index.html
- 2)厚生労働省. (2024). 精神保健医療福祉の現状等について. <https://www.mhlw.go.jp/content/12205250/001255285.pdf>
- 3)平成30年 厚生労働白書. 障害や病気を有する者などの現状と取組み <https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/18/dl/1-01.pdf>
- 4)島田 裕之. ほか: 高齢者におけるうつ症状と認知機能. 理学療法学Supplement, 2013 巻, Vol.41 Suppl. No.2, 2014
- 5)渡部雄太. ほか: 軽度認知障害高齢者に対する人間作業モデルの3ヵ月間介入の効果と認知機能改善に関する構成概念の検討. 作業療法 44: 94-100, 2025
- 6)日本心身医学会. 不安・抑うつ・認知機能に関するパネルディスカッション報告. 心身医学 50: 539-540, 2010
- 7)日本うつ病学会. (2023). 高齢者のうつ病治療ガイドライン. https://www.secretariat.ne.jp/jmsd/iinkai/katsudou/data/guideline_20230901.pdf
- 8)寺山靖夫. 脳神経内科領域でのフレイル患者に対する人参養栄湯の影響. phil漢方 95: 10-13, 2023
- 9)Ohsawa M, et al.: A Possibility of Simultaneous Treatment with the Multicomponent Drug, Ninjin'yoeito, for Anorexia, Apathy, and Cognitive Dysfunction in Frail Alzheimer's Disease Patients: An Open-Label Pilot Study. J Alzheimers Dis Rep 1: 229-235, 2017
- 10)Hirai K, et al.: Improvement in Frailty in a Patient With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease After Ninjin'yoeito Therapy: A Case Report. Front Nutr. 2018 Sep 4:5:71.
- 11)Kudoh C, et al.: Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. Psychogeriatrics 16: 85-92, 2015
- 12)山田ひろ. ほか: 人参養栄湯はドパミンD2受容体を介して新規アパシー様モデルマウスにおける食欲不振ならびに集作り行動を改善する. 薬理と治療 46: 207-216, 2018
- 13)Murata K, et al.: Ninjin'yoeito Improves Behavioral Abnormalities and Hippocampal Neurogenesis in the Corticosterone Model of Depression. Front Pharmacol 26:9: 1216, 2018
- 14)工藤千秋. ほか: アルツハイマー病における漢方薬人参養栄湯の作用機序-「Aβオリゴマー仮説」から「ミエリン仮説」へ-. 新薬と臨床 64: 1072-1083, 2015
- 15)杉野原武史. ほか: パーキンソン病の諸症状に対する人参養栄湯の有効性検討. 医学と薬学 81: 411-421, 2024
- 16)網谷真理恵: 不安抑うつ状態に対し、人参養栄湯が効果的であった一例. phil漢方 86: 8-9, 2021
- 17)Tsutsumi S, et al.: Ninjin'yoeito exerts an antidepressant-like effect by enhancing the central noradrenergic system. Traditional & Kampo Medicine 9: 25-31, 2022
- 18)山本健一. ほか: 中枢ノルアドレナリン系の精神医学的意義. 精神神経学雑誌 111: 741-761, 2009
- 19)Muhammad Alim JAYA, et al.: Effect of Ninjin'yoeito on Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior and Glial Activation in the Hippocampus. Shimane Journal of Medical Science 39:1: 1-13, 2022.
- 20)Czéh Boldizsár, et al.: Nagy Szilvia A: Clinical Findings Documenting Cellular and Molecular Abnormalities of Glia in Depressive Disorders. Frontiers in Molecular Neuroscience. vol 11, 2018.
- 21)Aracchi R, et al.: Gunn rats with glial activation in the hippocampus show prolonged immobility time in the forced swimming test and tail suspension test. Brain and Behavior vol 8 Issue 8, 2018
- 22)Wang, YL, et al.: Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats. J Neuroinflammation 15, 21, 2018
- 23)Myung-Hee Cheong, et al.: Anti-inflammatory effects of Polygala tenuifolia root through inhibition of NF-κB activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglial cells. Journal of Ethnopharmacology, 137: 1402-1408, 2011
- 24)Kumar, A, et al.: Microglial inhibitory effect of ginseng ameliorates cognitive deficits and neuroinflammation following traumatic head injury in rats. Inflammopharmacol 22: 155-167, 2014
- 25)Park SM, Choi MS, Sohn NW, Shin JW. Ginsenoside Rg3 attenuates microglia activation following systemic lipopolysaccharide treatment in mice. Biol Pharm Bull. 35: 1546-1552, 2012.
- 26)武田雅俊: 高齢者のうつ病 日本老年医学会雑誌 47: 399-404, 2010
- 27)錦野歩. 老年期のうつ病・抑うつ状態. 心身医学 60: 304-309, 2020
- 28)Yosuke Matsubara, Ryota Imai, Shinji Miyazaki, et al: Ninjin'yoeito ameliorates behavioral declines in aged C57BL/6J mice. Proceedings for The 94th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society.
- 29)大塚草太郎. ほか: 「外科代謝栄養に役立つ漢方薬の科学的根拠」フレイル:人参養栄湯. 外科と代謝・栄養 59: 43-47 59, 2025
- 30)高橋輝雄: 認知症患者の食欲低下に人参養栄湯が有用であった4症例. phil漢方 78: 14-15, 2019
- 31)Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia, Vol 11, Issue 3, 2015.
- 32)Nagao M, et al.: The Effects of Ninjin'yoeito on Impaired Spatial Memory and Prefrontal Cortical Synaptic Plasticity through α-Amino-3-hydroxy-5-4-isoxazole Propionic Acid Receptor Subunit in a Rat Model with Cerebral Ischemia and β-Amyloid Injection. Evid Based Complement Alternat Med. 2023 Sep 30: 2023.
- 33)Yamagata Y, et al.: Kinase-dead knock-in mouse reveals an essential role of kinase activity of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase IIalpha in dendritic spine enlargement, long-term potentiation, and learning. J Neurosci. 2009 Jun 10;29(23):7607-18. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0707-09.2009
- 34)Morinaga A, et al.: Good Rehabilitation Outcomes and Improved Nutritional Status After Treatment With the Japanese Herbal Medicine Ninjin'yoeito in an Elderly Patient With Hip Fracture and Sarcopenia: A Case Report. Front Nutr. 7: 85, 2020
- 35)Sakisaka N, et al.: A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty. Front Nutr. 5: 73, 2018.
- 36)Hirai K, et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. J Altern Complement Med 26: 750-757, 2020
- 37)Ohsawa M, et al.: A Possibility of Simultaneous Treatment with the Multicomponent Drug, Ninjin'yoeito, for Anorexia, Apathy, and Cognitive Dysfunction in Frail Alzheimer's Disease Patients: An Open-Label Pilot Study. J Alzheimers Dis Rep 1: 229-235, 2017.