

# 生薬陳皮の薬理作用

## — 神経保護作用を中心に —

渡部晋平、範本文哲 (クラシエ製薬株式会社 漢方研究所)

### はじめに

陳皮は補中益気湯、人參養榮湯、抑肝散加陳皮半夏、六君子湯など、多くの漢方処方に配合される重要な生薬のひとつである。陳皮は漢方薬原料として使用される量よりも、芳香苦味健胃薬として総合胃腸薬製造に供される量の方が多く、また香辛料用としても利用される<sup>1)</sup>。最近、食用の天然資源として陳皮を含めた柑橘類果実は健康食品の機能素材としても注目されている。一方、天然由来の生薬の薬効を確保するには、その基原を明確にした上での薬理的な評価が極めて重要である。

これまでに陳皮の品質、化学および薬理に関するいくつかの研究が報告されているが<sup>2-3)</sup>、本稿では当研究グループがこれまでにやってきた陳皮の薬理研究成果のうち、近年注目を浴びている中枢薬理作用のひとつである脳神経細胞保護作用について結果を紹介する。

### 脳神経細胞に対する保護作用

神経細胞は、核が存在する細胞体とそこから伸びる樹状突起(dendrite)および軸索(nerve fiber, axon)と呼ばれる神経突起から構成されている(図1)。樹状突起は他の神経細胞からの情報を数多くのシナプス(synapse)を介して受け取り、これを統合処理した後、軸索を通じて次の神経細胞に伝える。従ってこれらの突起による神経回路網の構築が情報伝達において大きな役割を果たすと考えられる。

一方、アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease: 以下、AD)の初期症状である記憶障害や学習能力の低下は、脳内の神経細胞死よりも早期に起こり始める神経突起

の変性とシナプス減少が、起因のひとつであると言われている。富山大学和漢医薬学総合研究所の東田らの研究グループはこの神経突起の変性に焦点を当て、それを改善させることにより記憶障害を回復させる薬用植物や漢方方剤などを検討し、最近注目を集めている<sup>4)</sup>。

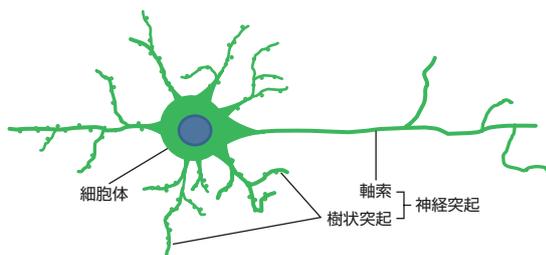
そこで我々はその研究グループの研究方法を参考に、陳皮エキスの脳神経保護作用を検討した。すなわちADの病因とされる神経毒性のあるアミロイドベータ蛋白(amyloid  $\beta$  protein: 以下、 $A\beta$ )を用いて、これをラット由来大脳皮質神経細胞へ添加することによって誘発される、神経突起の萎縮と細胞数の減少に対する陳皮エキスの作用を免疫染色法(神経細胞の形態観察法)とMTT法(生細胞の活性を評価する方法)を指標として評価した。

図2Aの写真に示したように、四方八方に伸張した神経突起や数多くの生細胞を確認できる正常脳神経細胞と比較し、 $A\beta$  (25-35)を添加した場合には神経突起が顕著に萎縮し、さらに神経細胞数も著しく減少した。それに対して陳皮エキス(5~20 $\mu$ g/mL)を添加することにより、濃度依存的にその神経突起の萎縮および細胞生存率の減少(図2B)を抑制した。なお陳皮エキスの添加のみでは正常脳神経細胞の形態および生存率への影響は見られなかった。このことから、陳皮は神経細胞の形態および機能を保護するのではないかと考えられる。なおここで述べた陳皮はウンシュウミカン(*Citrus unshiu*)に由来するものであったが、マンダリンオレンジ(*C. reticulata*)に由来する陳皮にも同様の活性が認められた(data not shown)。

陳皮エキスおよびその成分による中枢神経への効果に関しては、近年多数の報告がある。我々の実験系で用いた大脳皮質神経細胞以外に、山國らの研究グループでは、初代培養海馬ニューロンを用いた $A\beta$ 誘発性のシグナル伝達障害に対する効果を検討し、陳皮の化学成分のひとつであるnobiletinに神経障害抑制効果があることを見出した。さらにAD病態モデル動物の記憶障害に対するnobiletinの改善作用も確認された。現在はこの成分を応用した機能性食品の開発にも積極的に取り組んでおり<sup>5)</sup>、今後の動向から目が離せない。

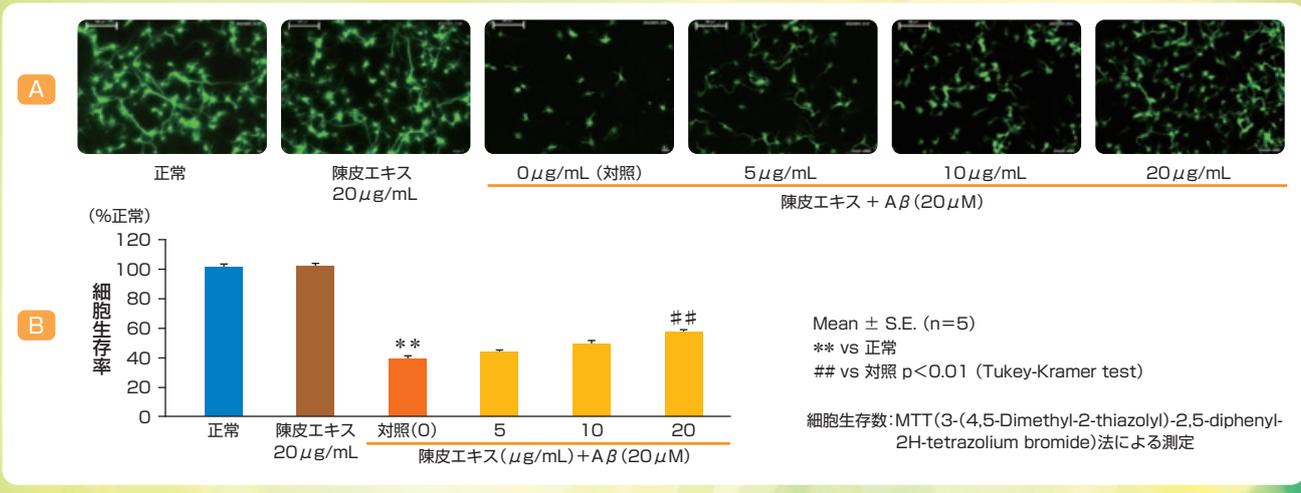
またSatoらの研究グループでは、老化・加齢による中枢神経系での髄鞘(ミエリン)の減少に着目しており、*in vitro*での試験と共に*in vivo*の老齢実験動物において、陳皮の主成分であるhesperidinやnarirutinが、脳の老化に

図1 神経細胞(ニューロン)の基本構造



- 1) 樹状突起は入ってくる信号を受け取るニューロンのアンテナとして働く
- 2) 軸索はニューロンの出力を伝える“電線”のような役割をする

図2 Aβ (25-35) による神経細胞突起の萎縮(A)および細胞生存率減少(B)に対する陳皮エキスの抑制作用



関連するミエリンの再形成促進作用をもつことを見出した<sup>6)</sup>。ミエリンの再形成を促進することにより、これに関連する老年認知症や多発性硬化症などの神経疾患の予防、改善にも陳皮が役立つ可能性を示唆している。

さらにこれらの研究は国内のみではなく、他の国においても広く実施されており、韓国のChoらの研究グループでは、hesperidinおよびそのアグリコンであるhesperetinを初代培養ラット大脳皮質神経細胞に用い、Aβ (25-35) またはNMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 誘発神経細胞死に対する保護作用を検討した。その結果、hesperetinのみがAβ (25-35) 誘発神経細胞死に対する保護作用があることを明らかにし、またNMDA誘発神経細胞死に対しては、どちらの成分も抑制活性を示したが、その活性はhesperetinの方が強いという結果が得られている<sup>7)</sup>。興味深いことに、化学構造上でフラバノン配糖体のhesperidinは、その糖部分(β-rutinoside)が外れると、アグリコンのhesperetinになる。すなわちhesperetinはhesperidinの加水分解物として考えてもよい。またLeeらは、hesperidinをヒトの腸内細菌と一緒に培養した結果、主な代謝物がhesperetinであることを明らかにしている<sup>8)</sup>。ちなみにhesperetinは*in vitro*の血液脳関門(BBB)モデルを用いた検討により、BBBを透過することが確認されているため<sup>9)</sup>、脳内での薬理作用が期待される化合物である。

実際に我々の研究グループにおいても、マウスの高架式プラットホーム試験法を用いた不安状態の評価を行ったと

ころ、hesperetinはhesperidinよりも強い抗不安作用を示す結果が得られた(現在投稿中)。陳皮にはhesperidin、narirutin、naringinのような多数の配糖体が含まれ、今後さらなる体内動態および解析研究が必要である。

このように陳皮エキスは中枢神経系に対する様々なアプローチから薬理作用を有することが明らかとなり、古くから重宝されてきた薬用の陳皮が、高齢化やストレスなどから引き起こされる精神・神経系疾患が社会問題となっている現代においては、有望な抗精神疾患素材と成り得る可能性が期待でき、今後のその効果に関して、さらなる科学的根拠の蓄積が必要である。

### おわりに

本稿で述べたこれまでの研究は、*in vitro*での実験または実験動物での結果に限られたものが多く、それぞれの実験系によって見出された活性成分が異なることや、さらにそれら活性成分の生体内動態に関する研究が少ないなど、陳皮に関する基礎研究は決して十分とは言えない。そのため現在我々の研究グループでは、漢方処方における陳皮配合の意味合いを含めて、化学・薬理の両面から研究を推進している。

最後に、古代から先人たちは柑橘類果実の果皮のみではなく、その種子、根、葉すべてを薬用としてきた。これは人間の知恵と言うより、自然が人間に与えた最高の贈り物と考えても良いのではないだろうか。

#### 【参考文献】

- 1) 西本和光: 呉茱萸・陳皮の品質, 現代東洋医学, 5(3): 55-60, 1984.
- 2) 三川 潮: 陳皮の薬理・化学・生化学, 現代東洋医学, 5(3): 55-60, 1984.
- 3) 土田貴志ほか: 柑橘類生薬の基源と品質に関する研究(第4報) 日本及び中国産「陳皮」, 「青皮」, 「枳実」, 「枳殼」, 「橙皮」の基源について, Natural Medicines, 51(3): 231-243, 1997.
- 4) C. Tohda, et al.: Search for natural products related to regeneration of the neuronal network, Neurosignals, 14(1-2): 34-45, 2005.
- 5) 山國 徹ほか: 陳皮の抗認知症成分nobiletinの薬理作用とその機能的食品開発への応用, 日薬理誌, 132(3): 155-159, 2008.
- 6) N. Sato, et al.: Administration of Chinpi, a Component of the Herbal Medicine Ninjin-Youei-To, Reverses Age-Induced Demyelination, eCAM, 2011: ID617438, 9, 2011.
- 7) J. S Cho: Antioxidant and neuroprotective effects of hesperidin and its aglycone hesperetin, Arch Pharm Res, 29(8): 699-706, 2006.
- 8) N. K Lee, et al.: Antiallergic activity of hesperidin is activated by intestinal Microflora, Pharmacology, 71(4): 174-180, 2004.
- 9) K. A Youdim, et al.: Interaction between flavonoids and the blood-brain barrier: in vitro studies, J Neurochem, 85(1): 180-192, 2003.