

生薬陳皮の薬理作用

— 抗不安作用に関して —

伊東 彩、範本 文哲 (クラシエ製薬株式会社 漢方研究所)

はじめに

陳皮はミカン科植物の成熟果皮を乾燥させたもので、理気作用や湿を取り除く作用があるため、免疫低下、食欲不振、精神障害などの治療用の漢方処方に汎用されている。たとえば免疫調節作用を有する補中益気湯、食欲改善作用を有する六君子湯、ならびに認知症BPSDの改善に使われる抑肝散加陳皮半夏は臨床での有効性が認められ、高齢者においてこれらの漢方治療が脚光を浴びている。特に最近、認知症の治療に抑肝散加陳皮半夏および関連処方の抑肝散は大きな注目を集めている。認知症患者にとって記憶喪失のような中核症状は大きな問題であるが、攻撃性、幻覚、徘徊、うつ、不安などの諸症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) は生活の質を低下させ、本人だけではなく家族や介護者にとっても大きな負担となっている。

これまでに当研究所では陳皮の中樞薬理作用のひとつである脳神経の保護作用等の研究結果を報告した¹⁾。続いて、ストレスが誘発する実験動物の不安様症状に対する陳皮やその主成分であるヘスペリジン、また抑肝散加陳皮半夏の薬理作用を検討した。その実験結果は国際専門雑誌『Molecules』に記載され²⁾、本稿では当該論文を簡単に紹介する。

ミカン科ウンシュウミカン(花)



東京都薬用植物園にて(2012年5月26日撮影)

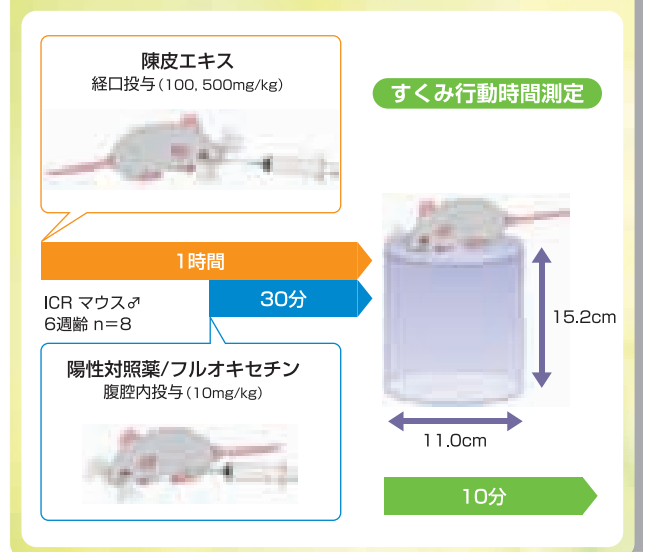
実験1 高架式プラットホーム試験

方法：6週齢ICR系雄性マウスに陳皮エキス、コントロールとして精製水を経口投与した。陽性対照には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のフルオキセチンを腹腔内投与した。経口投与した群は1時間、腹腔内投与した群は30分間経過後、マウスを高さ15.2cm、直径11.0cmの高架台に乗せ、10分間のすくみ行動持続時間^(注1)を目視ならびに映像解析にて計測した(図1)。

結果：陽性対照のフルオキセチンは有意にすくみ行動持続時間を低下させ、このモデルにおいて抗不安作用を測定することが可能であることが確認できた。陳皮は用量依存的にすくみ行動時間を減少させ、抗不安作用を示すことが示唆された(図2)。ここで示した陳皮エキスはウンシュウミカン (*Citrus unshiu* Markovich) に由来するものであるが、マンダリンオレンジ (*Citrus reticulata* Blanco) 由来の陳皮でも同様の結果であった。また、陳皮の主成分のヘスペリジンとその代謝物のヘスペレチンもまた、すくみ行動持続時間を有意に低下させた。さらに陳皮を含有する処方のひとつである

注1：すくみ行動持続時間：呼吸以外の動作を行っていない時間

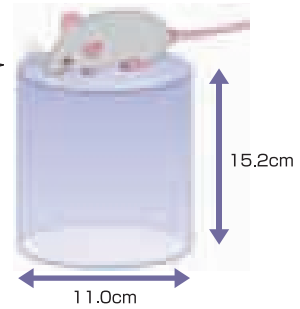
図1 高架式プラットホーム試験の実験プロトコール



高架式プラットホーム試験

高架式プラットホーム試験は、マウスをつかまるところがない高い台に乗せることで高所ストレスを負荷し、ストレス関連行動のひとつであるすくみ行動持続時間を観察する簡便な方法である。身体的負荷を伴わないため、心理ストレス状況下における動物の行動を解析することができる³⁾。セロトニン系の抗不安薬の評価に優れている。

降りられない。
こわいな…



抑肝散加陳皮半夏においても、有意にすくみ行動持続時間が低下し抗不安様作用を有していることが考えられた。

ヘスペリジンはバイオアベイラビリティが低く吸収されにくい⁴⁾が、ヘスペリジンは腸内細菌によってヘスペレチンに代謝されることが知られており⁴⁾、さらにヘスペレチンは*in vitro*の検討で血液脳関門を透過することが確認されているため⁵⁾、陳皮はその主成分であるヘスペリジンが腸管内でヘスペレチンに代謝されて抗不安作用を示していると考えられる。なお陳皮、ヘスペリジン、ヘスペレチン、抑肝散加陳皮半夏の投与によって自発運動量は変化せず、これらのサンプルは鎮静作用をもたらすことなく抗不安作用を示すことが示唆された。

実験2 明暗試験

方 法：6週齢ICR系雄性マウスに陳皮エキス、コントロールとして精製水を経口投与した。陽性対照にはベンゾジアゼピン系抗不安薬のジアゼパムを経口投与した。1時間経過後、マウスを明暗箱の暗室に移し、1分間順化の後通過口を開放し、マウスの明室における滞在時間、そして両室間の移動回数を5分間測定した(図3)。

結 果：陽性対照のジアゼパムは有意に明室滞在時間と明暗室間の移行回数を増加させ、このモデルにおいて抗不安作用を検出し得ることが確認できた。陳皮は明室滞在時間と明暗室間の移行回数に影響を及ぼさなかった。ヘスペリジンとヘスペレチン、また抑肝散加陳皮半夏においても同様の結果となった(データ非掲載)。

図2 高架式プラットホーム試験における陳皮の作用

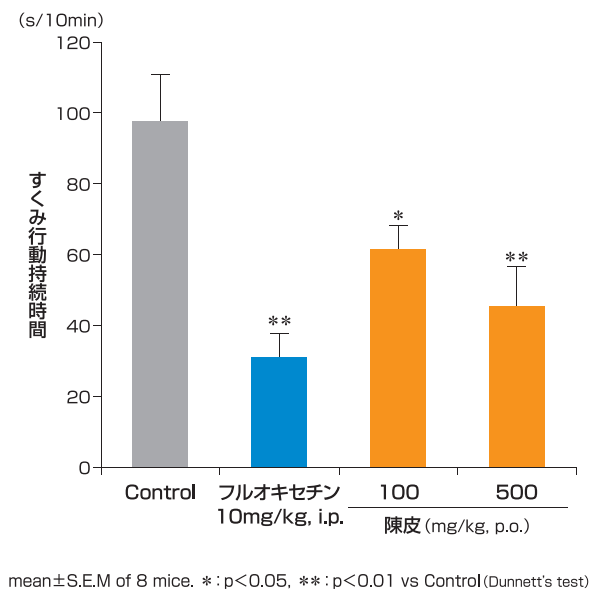
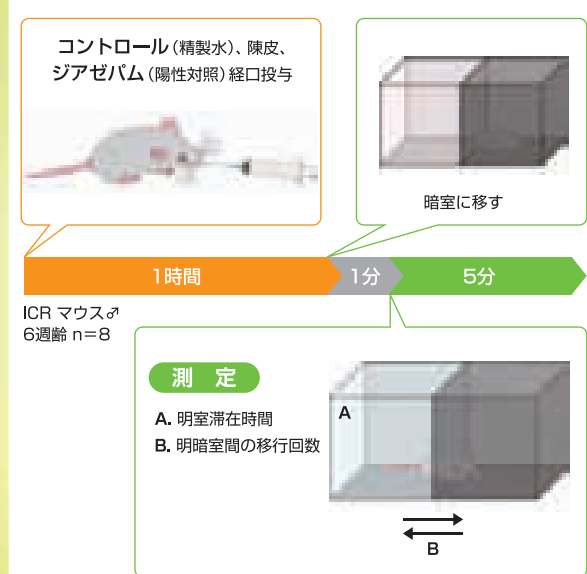


図3 明暗試験の実験プロトコール



明暗試験

明暗試験は、明室と暗室を自由に行き来できる明暗箱にマウスを入れ、明室に滞在する時間と明暗室間の移行回数を観察する不安測定方法である。げっ歯類が暗いところを好み明るいところを嫌う特性と、好奇心が旺盛で探索行動を行う特性を用いた光ストレス負荷モデルで、GABA神経系に作用するベンゾジアゼピン系抗不安薬の検出に優れている。

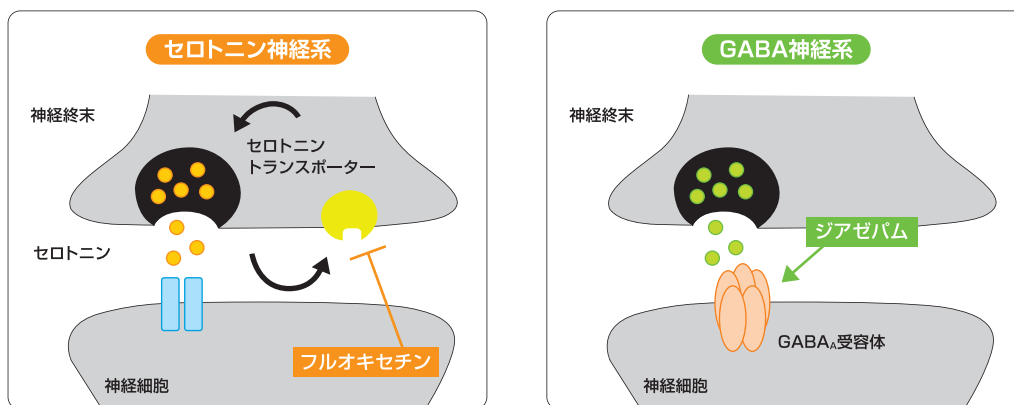


陳皮は高架式プラットホーム試験において抗不安作用を示したのに対し、明暗試験では効果が確認されなかった。現在、臨床で使用されている抗不安薬の作用機序は、代表的なものにセロトニン神経系とGABA神経系がある(図4)。高架式プラットホーム試験はセロトニン系抗不安薬における効果を感度よく検出し得るが、GABA神経系に作用する抗不安薬では効果が現れないのに対し、明暗試験ではGABA神経系に作用する抗不安薬の検出には優れているが、セロトニン系抗不安薬の検出は困難なモデルとされている。したがって、陳皮はセロトニン神経系に作用していると考えられる。

まとめ

陳皮はウンシュウミカン、マンダリンオレンジの両方の基原由来のものにおいて、抗不安作用があることが示唆され、それはセロトニン神経系に関与すると考えられた。また陳皮の主成分ヘスペリジンはそれ自身か、もしくはヘスペレチンに代謝されることによって抗不安作用を示していることが考えられた。さらに陳皮を含有する方剤の抑肝散加陳皮半夏も抗不安作用があることが示唆され、認知症のBPSDに対する治療に有用であると考えられた。

図4 代表的な抗不安薬の作用機序



高架式プラットホーム試験はセロトニン系抗不安薬、明暗試験はGABA神経系に作用する抗不安薬の検出に優れている。

【参考文献】

- 1) 渡部普平, 範本文哲: 生薬陳皮の薬理作用－神経保護作用を中心に－, phil漢方, 41: 28-29, 2013
- 2) Ito A, et al.: Antianxiety-like effects of Chimpí (dried citrus peels) in the elevated open-platform test, Molecules, 18(8): 10014-10023, 2013
- 3) Miyata S, et al.: Effects of serotonergic anxiolytics on the freezing behavior in the elevated open-platform test in mice, J Pharmacol Sci, 105(3): 272-278, 2007
- 4) Lee NK, et al.: Antiallergic activity of hesperidin is activated by intestinal microflora, Pharmacology, 71(4): 174-180, 2004
- 5) Youdim KA, et al.: Interaction between flavonoids and the blood-brain barrier: *in vitro* studies, J Neurochem, 85(1): 180-192, 2003