



はじめに

ストレスに起因する疾患や認知症の行動・心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia : BPSD) に対する漢方薬の有用性に関する論文は枚挙にいとまがない。しかし、漢方薬による脳機能改善作用のメカニズムに関する研究が始まったばかりである。認知症の原因疾患であるアルツハイマー病 (Alzheimer Disease : AD) には有効な根治治療薬はないことから、ADの認知機能障害やBPSDを改善する漢方薬は有用性が高い。私は哺乳動物の記憶を形成する分子である Ca^{2+} /カルモデュリン依存性キナーゼ II (カルモデュリン依存性キナーゼ : CaMK II) を発見し、CaMK II を標的にした創薬研究に携わっている。

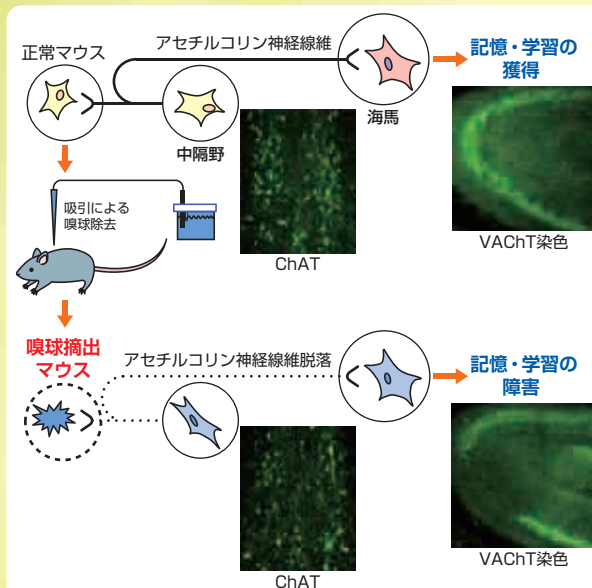
本稿では漢方薬による認知機能およびBPSD改善のエビデンスとCaMK II による脳機能改善のメカニズムについて紹介する。

抑肝散の薬理学的効果

精神疾患、記憶障害モデル動物を用いた抑肝散・抑肝散加陳皮半夏の攻撃行動抑制、抗うつ、記憶障害改善作用については既報に詳細に解説してあるので参照してもらいたい¹⁾。この論文の中でKannoら²⁾の興味深い報告がある。ラットにセロトニン神経系作動薬であるパラクロロアンフェタミン (PCA) を腹腔内投与すると社会的行動頻度が有意に減少し、攻撃行動は亢進する。抑肝散の連続投与は社会的行動異常と攻撃行動を改善した。これらの抑肝散の作用はセロトニン1A受容体拮抗薬との併用で消失した。さらに、同グループは抑肝散の抽出物に含まれるアルカロイドであるゲイツソジジンメチルエーテル (GM) がセロトニン1A受容体の刺激作用を有することを明らかにした³⁾。GM (300 $\mu\text{g/kg}$) の2週間の慢性経口投与は、隔離飼育によるマウスの攻撃行動と社会行動障害を改善し、この作用はセロトニン1A受容体拮抗薬で阻害された。セロトニン1A受容体は抗うつ作用にも関与する受容体である。私達は嗅球摘出マウスをアルツハイマー病に伴うBPSDに対する薬

の評価を行う際に用いる。図1に示すように、嗅脳は中隔野からアセチルコリン神経の投射を受けており、嗅球を機械的に除去すると、中隔野のアセチルコリン神経が逆行性に变性脱落し、海馬へのアセチルコリン神経投射が部分的に消失する⁴⁾。実際に、海馬CA3領域でアセチルコリン神経末端に存在する小胞型アセチルコリントランスポーター (VACHT) が激減する (図1)。嗅球摘出マウスの行動異常として、学習障害のほか、攻撃行動、うつ様行動、多動がみられる。さらにアミロイド β タンパク質の上昇も脳内で観察される。私達は嗅球摘出マウスを用いて、AD治療薬であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬、リバスタチグミン (イクロセン[®]、リバスタッチ[®]) の抗うつ効果について検討した⁵⁾。リバスタチグミン (1mg/kg) をうつ様行動が出現する2週間目から2週間連続皮下投与すると、うつ様行動は消失した。このうつ様行動の改善はセロトニン1A受容体拮抗薬の前投与で消失した。嗅球摘出マウスではうつ様行動に関連する海馬歯状回での神経新生も低下す

図1 認知機能障害マウスとしての嗅球摘出マウスの有用性



嗅球摘出したマウスでは中隔野から嗅脳に投射するアセチルコリン神経が变性脱落するために、中隔野でのコリンアセチルトランスポーター (ChAT) 陽性神経細胞が減少する。その結果、海馬CA3領域のアセチルコリン神経終末に存在する小胞型アセチルコリントランスポーター (VACHT) の染色が低下する。嗅球摘出マウスでは記憶学習障害以外に、攻撃性、多動性、うつ様行動が観察される。

るが、リバスチグミン(1mg/kg)は神経新生を促進し、この作用もセロトニン1A受容体拮抗薬で消失した。このことはリバスチグミン(1mg/kg)によるアセチルコリン神経の賦活化はセロトニン神経からのセロトニン遊離を介して、神経新生と抗うつ効果を発現すると考えられる。これらの効果は抑肝散でも期待できる。

抑肝散の認知症モデル動物に対する治療効果についてもエビデンスがある^{6, 7)}。Matsumotoら⁶⁾は嗅球摘出マウスの海馬におけるアセチルコリン合成酵素(コリンアセチルトランスフェラーゼ: ChAT)の発現が抑肝散(375~750mg/kg)2週間の経口投与で上昇することを報告している。嗅球摘出マウスでは中隔野のアセチルコリン神経が変性脱落する(図1)。海馬でアセチルコリン神経活動が低下することが、記憶障害の原因と考えられる。窪田ら⁷⁾は脳血管性認知症モデルラットを用いて、神経保護効果を確認し、その保護効果に抑肝散の神経栄養因子様効果が関与すると考察している。しかし、抑肝散のアセチルコリン神経保護効果の機序についてはさらに検討が必要である。Mizoguchiら⁸⁾は抑肝散の抗不安効果に前頭野領域でのセロトニンとドパミン遊離が関与することを老齢ラットを用いて確認した。高架式十字迷路試験において、老齢ラットは不安様行動が亢進し、抑肝散の3ヵ月間の投与はこの不安様行動を抑制した。同時に、抑肝散の投与は老齢ラットのの前頭前野におけるセロトニンとドパミン遊離を促進した。抑肝散はパーキンソン病に伴うBPSDにも有効であるという臨床での報告もあることから興味深い。

生薬陳皮の抗認知症効果

陳皮は熟したみかんの皮を乾燥させたもので、発汗作

用、鎮咳作用があり、風邪、喉の痛み、咳等の症状に用いられる。その他、免疫低下、食欲不振、精神障害治療の漢方処方にも用いられる。陳皮を含む漢方薬としては、補中益気湯、六君子湯、参蘇飲、釣藤散、清暑益気湯、抑肝散加陳皮半夏などがある。抑肝散と同様に、抑肝散加陳皮半夏の認知症BPSDの改善が注目されている。陳皮の有効成分としてはヘスペリジン、ルチン、ノビレチンなどのフラボン配糖体が知られている。私達はノビレチンの認知機能改善効果をパーキンソン病モデルマウスで確認した⁹⁾。マウスにドパミン神経毒である1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)を投与して、ドパミン神経を脱落させると、2週間後に錐体外路系運動機能障害と認知機能障害が見られる。ノビレチン(25mg/kgあるいは50mg/kg)を2週間投与し、4週間後に新規物体認識試験で認知機能を測定すると、50mg/kg投与で有意に改善された。ノビレチンの認知機能改善作用にはCaMK IIの活性化が関与すると考えられる¹⁰⁾。

次に、嗅球摘出マウスを用いて、CaMK IIによる認知機能改善作用のメカニズムを調べた。嗅球摘出後10日目からリバスチグミンを2週間皮下投与して、新規物体認識試験で認知機能を測定すると、リバスチグミン(0.3~1.0mg/kg)の投与で認知機能は改善した(図2)¹¹⁾。このマウスから海馬CA1領域を摘出して、CaMK IIの自己リン酸化反応とCaMK IVのリン酸化反応を測定すると、嗅球摘出マウスでは両方の酵素活性が低下し、リバスチグミン投与により改善することがわかった(図3: 次のページ参照)。一方、細胞外シグナル活性化キナーゼ(ERK)のリン酸化反応も低下するが、リバスチグミン投与では回復しない。CaMK IIのシナプスでの基質タンパク質であるAMPA受容体のリン酸化反応と、核内での基質タンパ

図2 嗅球摘出マウスの認知機能障害に対するリバスチグミンの改善効果

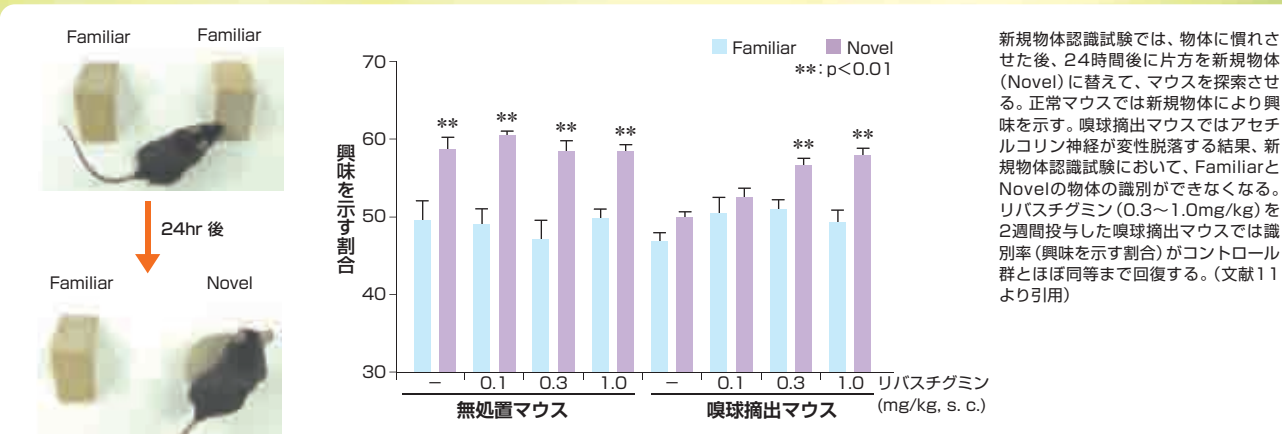


図3 嗅球摘出マウス海馬のプロテインキナーゼに対するリバスチグミンの改善効果

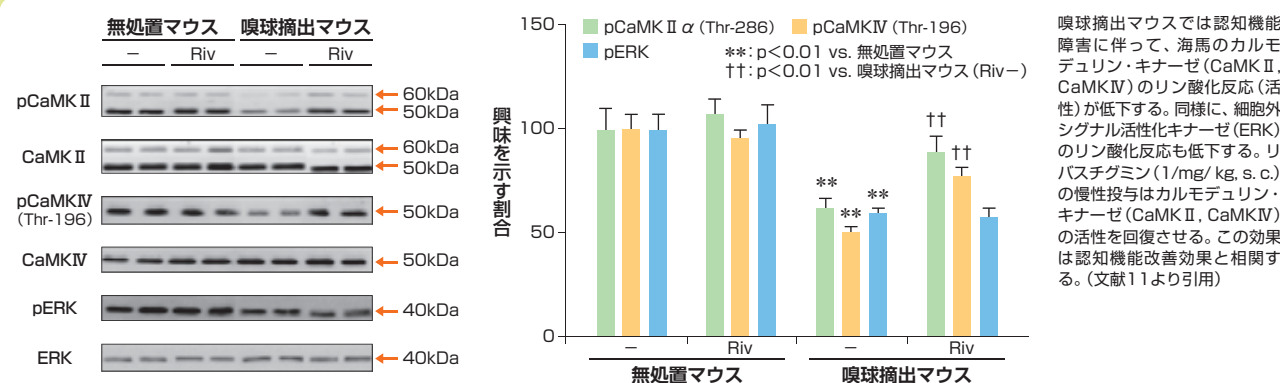
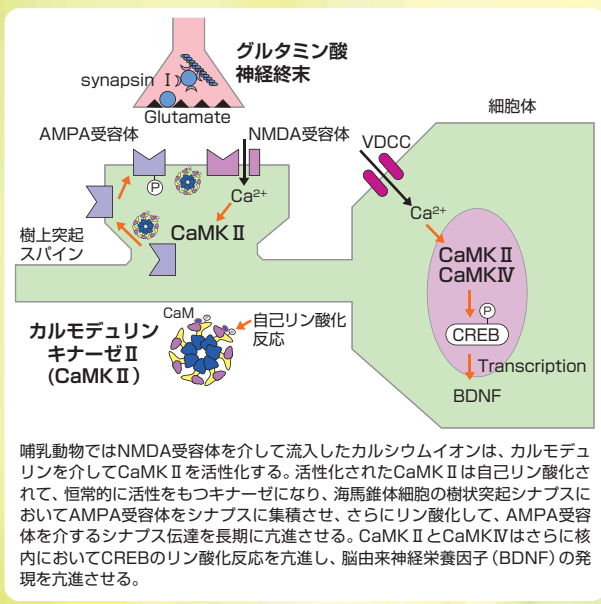


図4 海馬記憶形成におけるカルモデュリン依存性キナーゼ (CaMK II、CaMK IV) の役割



ク質であるcAMPエレメント結合タンパク質 (CREB) のリン酸化反応も亢進した (図4)。最近、私達は小胞体とミ

トコンドリアの接合部に存在するシグマ-1受容体の活性化反応がミトコンドリアのクエン酸回路を活性化し、ミトコンドリアによるATP産生を高めて、嗅球摘出マウスのうつ様行動を改善することを明らかにした¹²⁾。認知機能改善作用にはCaMK IIが、うつ様行動の改善にはミトコンドリアの機能改善が重要であると考えられる。

おわりに

漢方は処方される生薬成分の複合的な作用として効果が現れる。しかし、抑肝散加陳皮半夏エキスや陳皮エキスには神経保護作用や神経分化促進作用が培養細胞で観察できる。既存のアルツハイマー治療薬を用いた私達の研究では認知機能改善にはカルモデュリン依存性キナーゼ (CaMK II、CaMK IV) が重要であることが示された (図4)。一方、うつ様行動等BPSDの改善にはミトコンドリア機能の回復が重要であると思われる。今後の漢方薬のアルツハイマー病に伴うBPSD改善のエビデンスを高めて行くためには動物実験を用いた神経化学的検証が求められる。

【参考文献】

- 1) 牧野利明: 漢方薬理・最前線、抑肝散・抑肝散加陳皮半夏2. phil漢方, No45, 10-13, 2013
- 2) Kanno H et al.: Effects of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on social and aggressive behavior of para-chloroamphetamine-injected rats. J Pharm Pharmacol. 61 (9): 1249-1256, 2009
- 3) Nishi A et al.: Geissoschizine methyl ether, an alkaloid in Uncaria hook, is a potent serotonin_{1A} receptor agonist and candidate for amelioration of aggressiveness and sociality by yokukansan. Neuroscience 207: 124-136, 2012
- 4) Han F et al.: The vanadium (IV) compound rescues septo-hippocampal cholinergic neurons from neurodegeneration in olfactory bulbectomized mice. Neuroscience 151 (3): 671-679, 2008
- 5) Islam MR et al.: Rivastigmine improves hippocampal neurogenesis and depression-like behaviors via 5-HT_{1A} receptor stimulation in olfactory bulbectomized mice. Neuroscience 272: 116-130, 2014
- 6) Matsumoto K et al.: Kampo formulations, chotosan, and yokukansan, for dementia therapy: Existing clinical and preclinical evidence. J Pharmacol Scis. 122 (4): 257-269, 2013
- 7) 窪田香織 (ほか): 抑肝散の認知症症状に対する薬理的検証: 認知症モデルに対する抑肝散の治療効果の薬理的検証. 日薬理誌 143 (3): 110-114, 2014
- 8) Mizoguchi K et al.: Anxiolytic effect of herbal medicine, yokukansan, in aged rats: Involvement of serotonergic and dopaminergic transmissions in the prefrontal cortex. J Ethnopharmacol 127 (1): 70-76, 2010
- 9) Yabuki Y et al.: Nobiletin treatment improves motor and cognitive deficits seen in MPTP-induced Parkinson model mice. Neuroscience 259: 126-141, 2014
- 10) Yamamoto Y et al.: Nobiletin improves brain ischemia-induced learning and memory deficits through stimulation of CaMK II and CREB phosphorylation. Brain Res 1295: 218-229, 2009
- 11) Moriguchi S et al.: CaMK II activity is essential for improvement of memory-related behaviors by chronic rivastigmine treatment. J Neurochem 128 (6): 927-937, 2014
- 12) Moriguchi S et al.: Stimulation of the sigma-1 receptor by DHEA enhances synaptic efficacy and neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of olfactory bulbectomized mice. PLoS One 8: e60863, 2013