くすり ブロムナード

長崎国際大学 薬学部 薬学科 薬品資源学 教授 正山 征洋

チョウトウコウ

チョウトウコウ(釣藤鉤、釣藤鈎)として薬局方にはアカネ科に属する*Uncaria rhynchophylla* Miquel, *U. sinensis* Haviland, *U. macrophylla* Wallichが収載される¹⁾。*U. sinensis*は華鉤藤と呼ばれるもので、雲南、四川、広西、湖北、湖南各省に自生している。また、*U. macrophylla*はダイヨウコウトウ大葉鉤藤で雲南、広西、広東各省に自生する。

カギカズラU. rhynchophyllaは本州の千葉県以南、四国、九州の比較的暖かく水分の多い日陰地に自生する蔓性の落葉樹で蔓は数10mにおよぶものもある(図1)。なお、カギカズラは中国にも広く自生しており、浙江、福建、広東、広西、四川、貴州省が産地である。上部の細い枝には枝が変形した鉤状の棘をつける。鉤は各葉腋につくが、1本(単鉤)、1対(双鉤)、1本と順序良くついている。したがって、釣藤鉤には単性と対生の鉤が混じっている。この鉤について興味深いボタニカルアートが見つかった。小野蘭山・島田満房著の「画報薬理学」(8巻、1763年、京都)に掲載されているカギカズラ(吊藤、鉤藤)の絵を見ると鉤が全て対生となっており(図2)、これは李時珍の本草綱目の鉤藤図から引用したものか、または観察間違いの何れかと考えている。そこで

図1 カギカズラの開花



長く伸びた新しい蔓に長い 花茎を持つ集散花序を付け 開花する。蔓には曲がった棘 (釣藤鉤)が単性、対生を繰り 返してついている。ちなみに 属名のUncarialは曲がった 棘を意味する。



1840年代Petermannにより描かれた同属のUncaria gambir (ガンビールノキ: ガンビール阿仙薬) のボタニカルアートである。 釣藤鉤の基原植物であるカギカズラ等と形態は類似し、薬用部位である鉤も同様に描かれている。

釣藤鉤について御影ら²による歴史的な考察がなされ、使用部位の変遷と葉効について明らかにされているので紹介する。使用部位は日本葉局方では上記3種の「通例とげ」となっているが、中国薬典では日本葉局方の記載に*U. hirstaとU. sessilifructus*が加わり「鉤を帯びた茎枝」となっており日中で種や使用部位が異なっている。検討によれば使用部位は明代前半までは樹皮で、以後は鉤を持った茎枝へと変わってきているとしている。また、単鉤よりも双鉤(図3)の方が優れているとも言われているので樹皮と鉤部分、単鉤と双鉤のアルカロイド含量を分析した。その結果、樹皮部分が鉤部分に比べてアルカロイド含量が高いことが明らかとなった。一方、単鉤と双鉤を比較した結果、両者に差はないことが判明した。日本では長くカギカズラの鉤部分を用いてきたが、鉤に限らず広く樹皮を用いることが可能で、明代前半までの使用部位が適切であるとの見解を示している。

釣藤鉤は神農本草経には下薬として収載され、中薬大辞 典³には、「清熱し肝を平かにし、驚を定める」とあり、鎮痙、

図2 小野蘭山、島田満房著 画報薬理学 8巻、1763年、 京都に収載のカギカズラ



(バイエルン州立博物館展パンフレットから転載)

図3 生薬釣藤鉤



単鉤、双鉤が混在しているのがわかる (生薬写真集、アルブス薬品工業株式会社より転載)

図4 釣藤鉤の主アルカロイド

鎮痛を目的にめまい等の精神異常、小児の癲癇等の異常興奮の改善や高血圧、抗痙攣作用を目的にしている。また、中国薬学大典4)にも降圧解痙薬として分類し収載されている。カギカズラの特徴的な成分としてはインドールアルカロイドで、ヒルステイン、ヒルスチン、リンコフィリン、イソリンコフィリン、コリナンテイン、ジヒドロコリナンテイン、ガイソシジンメチルエーテル等である。これら一部の構造式を図4に示す。これらアルカロイドが主有効成分と考えられており、精神安定作用5)、睡眠鎮静作用3)、血圧降下作用6)、鎮痙作用7)、セロトニン調節作用8)、脳細胞保護作用9)等が明らかとなっており、上記の中国薬学大典の記述を裏打ちしている。

釣藤鉤は釣藤散や抑肝散、抑肝散加陳皮半夏、七物降下湯等に配合される。これらの内、釣藤散と抑肝散が認知症に有効とのガイドラインが出されている¹⁰。日本における認知症患者数は460万人(2012年)で高齢化に伴って年々増加の途を辿っており、大きな社会問題となっていることは周知のことである。認知症に対して漢方薬の適用が試みられており、脳血管性認知症に対して釣藤散と黄連解毒湯、アルツハイマー型認知症に加味温胆湯、当帰芍薬散、混合型認知症に八味地黄丸の有用性が知られている110。本稿では認知症のガイドラインにも収載されている釣藤鉤が配合される釣藤散と抑肝散についての研究を紹介する。

釣藤散には釣藤、菊花、陳皮、人参、麦門冬、石膏、防風、 茯苓、半夏、甘草、生姜が配合され、慢性頭痛、高血圧、 めまい、のぼせ等を適応としている。松本ら12)、はまず脳 血管性認知症病態モデルマウスを作成した。本モデルマウ スに対して空間認知行動と非空間的認知行動による評価系 を構築した。モデルマウスには明らかな空間認知行動障害 が認められ、この障害は釣藤散(750mg/kg/日)の反復投与 により明らかな改善が認められた。一方、コントロールの 柴胡桂枝湯において何ら変化は認められなかった。釣藤散 の投与を中止することにより認知症が再発したことから可 逆的であり、釣藤散の脳血管性認知症患者に対する治療効 果を実験薬理学的に立証している。なお、釣藤散から釣藤 鉤を除いた処方についても同様な実験が行われ、改善効果 が認められなかったことから釣藤鉤が重要な役割を担って いることが明らかにされた。非空間的認知行動についても 釣藤散による改善が認められ、脳血管性認知症に有効なこ とが実証された。また、本モデルマウスを用いて釣藤散が アセチルコリン分解酵素阻害作用を示し、認知症の治療効果を実験的に証明している。

次に今村¹³は抑肝散が認知症による攻撃性、暴力、妄想、 幻覚等に関わる周辺症状に有効であること、また、その有 効成分の作用機序を明らかにしているので紹介する。

アルツハイマー病モデルマウスは学習障害、過活動等が認められるが、抑肝散で有意に改善した。一方で、隔離マウスで見られる攻撃性や非社会性に対して抑肝散と釣藤散のいずれも改善作用を示した。次にセロトニンレセプターに対して、釣藤鉤のアルカロイド7種について結合実験を行い、ガイソシジンメチルエーテルがアゴニストであることが突き止められた。次にガイソシジンメチルエーテルが血液脳関門(BBB)を透過するか否かを調べたところ、抑肝散をラットに経口投与すると1時間以内に脳にガイソシジンメチルエーテルが認められたことから、本化合物が認知症に対する抑肝散の有効成分の主たるものと結論し、抑肝散が認知症でみられる攻撃性、暴力、妄想、幻覚等の周辺症状に有効であることを示した。

【参考文献】

- 1) 第十六改正日本薬局方, http://www.pmda.go.jp/kyokuhou/YAKKYOKUHOU 16.pdf
- 2) 御影雅幸, 遠藤寛子, 香月茂樹, 垣内信子: 漢葉「釣藤鉤」の薬用部位に関する史 的考察(第2報)、日東医誌、59: 279-285, 2008
- 3) 中薬大辞典: 第二巻、p.1485 小学館, 1985年
- 4) 陳在仁著: 図解漢方医薬大事典·中国薬学大典、巻IV、p.90-93 講談社, 1982年
- 5) I Sakakibara, S Terabayashi, M Kubo, M Higuchi, Y Komatsu, M Okada, K Taki, J Kamei, Effect on locomotion of indole alkaloids from the hooks of uncaria plants, Phytomedicine, 6: 163-168, 1999
- 6) 榊原 巌, 高橋宏之, 護原光利, 加藤孝之, 久保正良, 林 紘司, 石毛 敦, 雨谷 栄, 岡田 稔, 丸野政雄: 釣藤鉤の研究, Natural Medicine, 51: 79-83, 1997
- 7) 三巻祥浩、利水紳倫、山田健二: 釣藤散及び釣藤鈎の抗痙攣作用と活性成分、薬学雑誌、117: 1011-1021, 1997
- 8) H. Kanatani, H. Kohda, K. Yamasaki, I. Hotta, Y. Nakata, T. Segawa, E. Yamanaka, N. Aimi, S. Sakai, The active principles of the branchlet and hook of Uncaria sinensis Oliv. examined with a 5-hydroxytryptamine receptor binding assay, J. Pharm. Pharmacol., 37: 401-404, 1985
- 9) Y. Shimada., H. Goto.,T. Itoh, I. Sakakibara, M. Kubo., H. Sasaki, K. Terasawa, Evaluation of the protective effects of alkaloids isolated from the hooks and stems of Uncaria sinensis on glutamate-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells from rats, J. Pharm. Pharmacol. 51: 715-722, 1999
- 10) 認知症疾患治療ガイドライン2010, http://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo.html
- 11) 岩崎 銅: 東北大学·先進漢方治療医学講座、認知症の漢方療法、p.48-50 老年期痴呆研究会誌,15巻, http://www.rouninken.jp/member/pdf/ 15_pdf/vol.15_02-15-01.pdf
- 12) 松本欣三: 脳血管性痴呆病態モデルに見る漢方薬「釣藤散」の効き目と聞き方、 富山大学和漢薬学総合研究所・複合薬物薬理学分野、21世紀COEプログラム、
- 13) 今村幸子: 抑肝散の活性成分ガイソシジンメチルエーテルの薬理作用と血液脳 関門透過性に関する研究、博士論文、2014年3月