福永 浩司¹⁾、泉 久尚¹⁾、藤田 日奈²⁾、与茂田 敏²⁾

1) 東北大学大学院薬学研究科・薬理学分野 2) クラシエ製薬株式会社 漢方研究所

はじめに

アルツハイマー病 (AD) は認知症患者の約50%を占め、レビー小体型認知症は約20%を占める。両認知症ともに記憶障害や実行機能障害等の中核症状と幻覚や抑うつ等の周辺症状 (BPSD) を呈する神経変性疾患であり、認知症の最も主たる病因である^{1, 2)}。わが国では高齢者の増加に伴いAD型およびレビー小体型認知症の発病・有病率が増加しており、これら認知症のBPSDは患者本人だけでなく家族や介護者のQOLを低下させることから、その治療法の選択肢を増やすことは喫緊の課題である。ADおよびレビー小体型認知症患者の脳内ではアセチルコリン神経の顕著な脱落が認められることから、臨床ではドネペジル塩酸塩などのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が治療の第一選択薬である³⁾。また近年では、ドネペジル塩酸塩の単独投与では改善効果が認められないような患者のBPSDに対して漢方薬を併用する試みが行われている。

抑肝散加陳皮半夏は白朮、当帰、柴胡、陳皮、川芎、甘草、茯苓、半夏、釣藤鈎からなる日本の伝統的な漢方薬であり、イライラや不眠、けいれんなどの症状に用いられる⁴⁾。抑肝散は動物レベルでは脳血管性認知症モデルラットにおいて認められる記憶障害とBPSDに対する治療効果が認められ^{5, 6)}、さらに臨床レベルでもAD患者のBPSDに対して有効であるという報告がある⁷⁾。また、最近では白朮の成分であるアトラクチレノリドⅢがプロテインキナーゼC (PKC) を活性化し、活性酸素種 (ROS) の産生およびcaspase-3の活性化を抑制することで認知機能障害モデルラットにおける記憶障害を改善することが示された⁸⁾。このことから、抑肝散加陳皮半夏が持つ認知症の中核症状およびBPSDに対する改善効果にはアトラクチレノリドⅢが関わっている可能性がある。本研究ではADモデルである嗅球摘出 (OBX) マウスを用いてADに認められる認知機能障害およびBPSDに対する抑肝散加陳皮半夏およびアトラクチレノリドⅢの治療効果を検討した。

試験方法と結果

【実験プロトコール】 8週齢の雄性DDYマウスを用いて、以前の報告に従いOBXマウスを作製した⁹⁾。OBXマウスでは2週間目以降に認知機能障害とうつ様行動が発現する。2週間目からは抑肝散加陳皮半夏 (1,000mg/kg) あるいはアトラクチレノリドⅢ (1.0、3.0mg/kg) を18日間1日1回経口投与した。28日目から行動薬理試験を行い、その後断頭し、海馬領域を摘出した (図1)。

【認知機能障害に対する効果の検討】 OBXマウスに認められる記憶障害に対するアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の効果を検討するため行動薬理試験を行った。空間参照記憶能力をY字迷路試験によって評価した (図2-A)。OBX+溶媒

(0.5% carboxymethyl cellulose (CMC)) 投与群では偽手術+溶媒投与群と比較して交替行動率に有意な低下が認められ、それはアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の投与により改善した。次に、長期記憶および恐怖条件付け文脈記憶を評価するために新規物体認識試験および受動回避試験を行った (図2-B、C)。OBX+溶媒投与群は新規物体認識試験において物体識別率が障害された。受動回避試験では恐怖条件付け文脈記憶が障害された。それらの文脈記憶障害はアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の継続投与によって有意に改善した。

【うつ様症状に対する効果の検討】 OBXマウスには記憶障害のほかに抑うつや多動などの BPSDが認められる^{10, 11)}。今回の検討では抑うつに対するアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の効果を尾懸垂試験によって評価した (図3)。OBX+溶媒投与群では偽手術+溶媒投与群と比較して無動時間に顕著な増加が認められうつ様症状を呈していたが、それはアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の投与によって有意に減少した。このことから、アトラクチレノリドⅢはBPSDとしての抑うつにも有効であることが明らかとなった。

【海馬領域におけるATP量に対する効果の検討】 ADモデルマウスの脳内ではATP量が減少しているという報告がある¹²⁾。そこで今回の検討においてOBXマウスの脳内海馬領域におけるATP量をATPアッセイキット (東洋インキ社製) を用いて測定した (図4)。OBX+溶媒投与群では偽手術+溶媒投与群と比較してATP量が有意に減少したが、アトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の投与はその減少を有意に改善した。

考察とまとめ

抑肝散はOBXマウスにおける記憶障害とBPSDを改善するという報告がなされている¹³⁾。予想通り、OBXマウスに認められる記憶障害およびうつ様症状は抑肝散加陳皮半夏およびアトラクチレノリドⅢの投与によって改善された。OBXマウスでは逆行性に中隔野のアセチルコリン神経が変性脱落し、海馬へのアセチルコリン神経投射が損傷される¹⁴⁾。同時に、海馬において記憶形成に重要なカルシウム/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼⅡ (CaMKⅡ) 活性が低下する¹⁵⁾。その結果、認知機能

図1 実験プロトコール

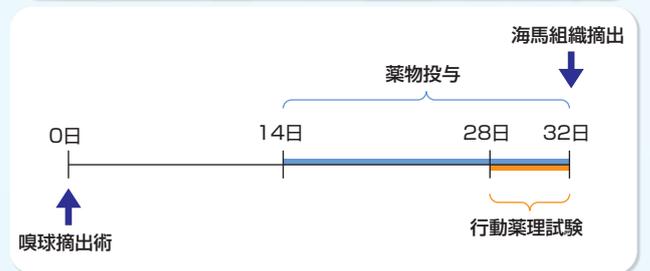


図2 OBXマウスにおける認知機能障害に対するアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の改善効果

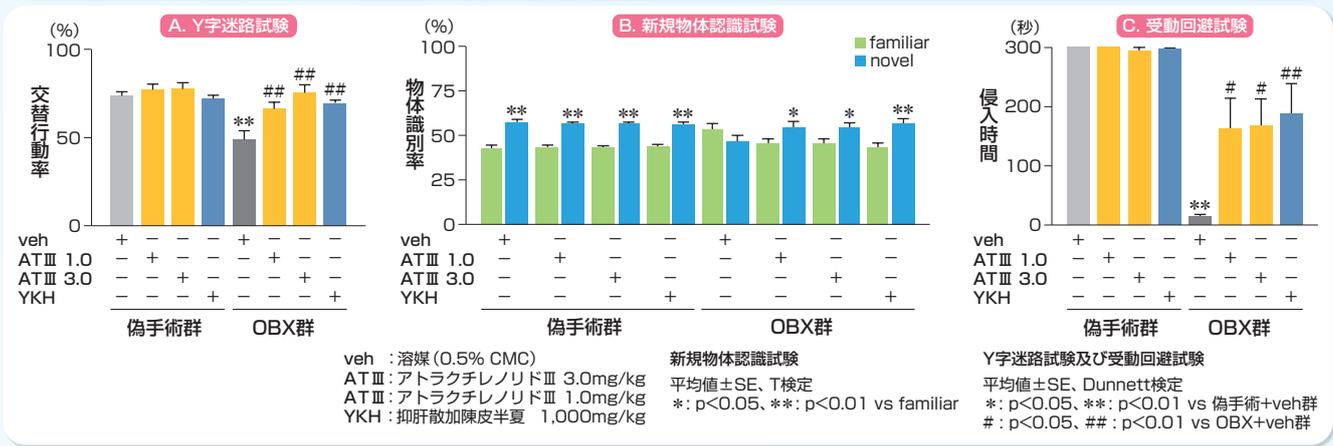


図3 OBXマウスに認められるうつ様症状に対するアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の改善効果

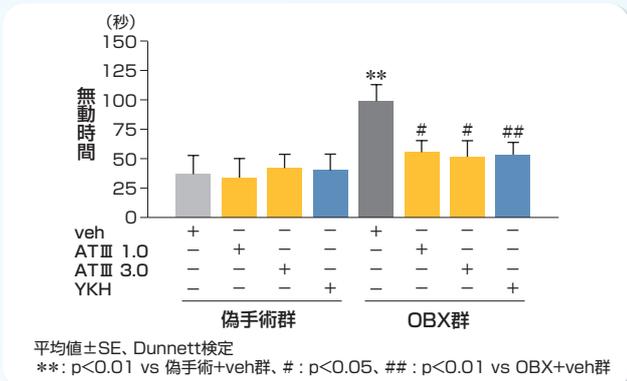
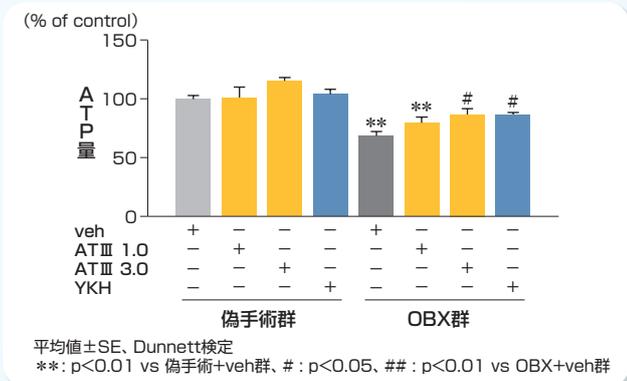


図4 脳内海馬領域におけるATP量に対するアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の効果



障害が起こる。われわれの研究では抑肝散加陳皮半夏がOBXマウスの中隔野アセチルコリン神経を保護するかの検討はしていない。しかし、海馬のCaMKⅡ活性が抑肝散加陳皮半夏およびアトラクチレノリドⅢ投与で回復すること確認した。従って、認知機能改善効果にはCaMKⅡ活性の回復が関与すると考えられる。最近、白朮の成分であるアトラクチレノリドⅢが認知機能障害モデルラットの記憶障害に対して有効であることが報告された。本研究でアトラクチレノリドⅢはOBXマウスの海馬において減少しているATP量を有意に回復させた。ATPは脳の正常な機能を維持するためのエネルギー源である。AD患者の脳では神経細胞死が起こり脳の萎縮が認められることはよく知られているが、その神経細胞死にはATPレベルの減少も関与すると考えられる¹⁶⁾。さらに、プロテインキナーゼ活性の回復にも基質であるATPの産生亢進が関与すると考えられる。ATP

の減少を防ぐことが病気の発症・進行を抑制することに重要であると考えられる。従って、抑肝散加陳皮半夏およびアトラクチレノリドⅢの投与によるATPの産生亢進によって脳の正常な機能が維持され、AD様症状が改善されると考えられる。

今回の研究で、ADモデルマウスにおける中核症状としての記憶障害とBPSDとしてのうつ様症状に対して抑肝散加陳皮半夏およびアトラクチレノリドⅢがATP量を増加させることで改善効果を発揮するということを初めて明らかにした。今後は、抑肝散加陳皮半夏によるATP産生亢進の機序について明らかにする必要がある。

【参考文献】

- 1) レビー小体型認知症の診断と治療, 小坂恵司編集, Harunosora社
- 2) Finkel SI, et al.: Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int. Psychogeriatr* 8: 497-500, 1996
- 3) Giacobini E: Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14: S3-10, 2000
- 4) Hsu HY, et al.: Commonly Used Chinese Herb Formulas with Illustrations. Oriental Healing Arts Institute (OHA) Press.: 343-346, 1980
- 5) Nagao M, et al.: Effect of Yokukansan on sleep disturbance in a rat model of cerebrovascular dementia. *Traditional & Kampo Medicine* 1: 19-26, 2014
- 6) Nogami A et al.: Effect of yokukansan on memory disturbance in an animal model of cerebrovascular dementia. *Journal of Traditional Medicines* 30: 164-175, 2013
- 7) Iwasaki K, et al.: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry* 66: 248-252, 2005
- 8) Zhao H, et al.: Neuroprotection and mechanisms of atractylenolide Ⅲ in preventing learning and memory impairment induced by chronic high-dose homocysteine administration in rats. *Neuroscience* 290: 485-491, 2015
- 9) Han F, et al.: The vanadium (IV) compound rescues septo-hippocampal cholinergic neurons from neurodegeneration in olfactory bulbectomized mice. *Neuroscience* 151: 671-679, 2008
- 10) Slotkin TA, et al.: Modeling geriatric depression in animals: biochemical and behavioral effects of olfactory bulbectomy in young versus aged rats. *J Pharmacol Exp Ther* 289: 334-345, 1999
- 11) Breuer ME, et al.: Antidepressant Effects of Pramipexole, a DopamineD3/D2 Receptor Agonist, and 7-OH-DPAT, a Dopamine D3 Receptor Agonist, in Olfactory Bulbectomized Rats. *Eur J of Pharmacol* 616: 134-140, 2009
- 12) Chen YJ, et al.: Neuroprotective effects of icariin on brain metabolism, mitochondrial functions, and cognition in triple-transgenic Alzheimer's disease mice. *CNS Neurosci Ther*: Epub ahead of print, 2015
- 13) Yamada M, et al.: Ameliorative effects of yokukansan on learning and memory deficits in olfactory bulbectomized mice. *J Ethnopharmacol* 135: 737-746, 2011
- 14) 福永浩司: カルモユリチン依存性キナーゼを介した認知改善作用のメカニズム. *phil漢方* No51: 30-32, 2014
- 15) Izumi H, et al.: Memory improvement by Yokukansanchampihange and atractylenolide Ⅲ in the olfactory bulbectomized mice *Ad Alz Dis* 5: 35-45, 2016
- 16) 垣塚 彰: ATP 恒常性の破綻と疾患. *医学のあゆみ* 254: 361-367, 2015

【お詫びと訂正】

No.59(2016年4月発行)当コーナーにおいて誤りがございました。ご迷惑をおかけいたしましたことをここに深くお詫びし、以下のとおり訂正いたします。

- ①P25 左列30行目
誤)「本剤が特に暴言や不穏などの攻撃性を中心とした」
正)「抑肝散が特に暴言や不穏などの攻撃性を中心とした」
- ②P27 参考文献 6)
誤)認知症患者の行動・心理状態(BPSD)に対する抑肝散加陳皮半夏長期投与の安全性および有効性の検討。
正)認知症患者の行動・心理状態(BPSD)に対する抑肝散長期投与の安全性および有効性の検討。