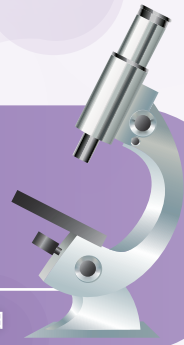


# 抑肝散加陳皮半夏の 攻撃行動に対する基礎的検討

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 瀬島 健裕、藤田 日奈、韓 立坤



## はじめに

攻撃性は、日常生活の中でさまざまな刺激を受け、その刺激に対し攻撃的に反応しようとする内的状態であり、生物の本能として全ての人に備わっているが、遺伝、環境または発達段階等により左右されるため、個人差が大きい。一方で、攻撃行動は、他の個人に対し害する意図をもって行われる行動であると定義され<sup>1)</sup>、攻撃性が表出したものであると理解できる。攻撃性または攻撃行動は、心身の健康との関連も盛んに研究されている。例えば、攻撃行動の一要素である敵意や怒りは、循環器系疾患との関連が報告されている<sup>2, 3)</sup>。また、敵意と抑うつには正の相関関係があることが指摘されている<sup>4)</sup>。したがって、人間が元来備えている攻撃性であっても、その強弱により疾患のリスクとなる可能性がある。

病的な攻撃性および攻撃行動は、アルコール・薬物依存症、統合失調症または双極性障害等、多くの精神疾患において広範に認められる症状である。また、月経前症候群、更年期障害および認知症に伴う行動・心理症状 (behavioral psychological symptoms of dementia ; BPSD) の一症状としても認められる。これらの患者は、いらいらして些細なことで不機嫌になり怒り出すことがあり、このような状態は易刺激性または易怒性と呼ばれる。攻撃行動の表出は、その理由を問わず対人関係を悪化させ、また、治療や介護の妨げとなる可能性がある。

易刺激性や易怒性の抑制には、主に向精神薬が用いられる。しかしながら、薬物依存または副作用の出現、時に攻撃性が亢進する等、問題点もある。一方で、漢方薬も治療に用いられることがあり、効果を示すことも多い。例えば、月経前症候群によるいらいらには、加味逍遙散が著効することが報告されている<sup>5)</sup>。近年では、抑肝散がBPSDの抑制に対して広く用いられるようになり、その有効性が認められている<sup>6)</sup>。

抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散に陳皮と半夏を加味した処方である。陳皮と半夏は理気去痰作用を有し、悪心・嘔吐および胃部膨満感の改善作用が期待できる。胃腸機能が低下した患者は、抑肝散に含まれる当帰および川芎による胃腸障害が引き起こされる可能性があり、長期服用の妨げとなることがある。そのため、抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散と比較して胃腸虚弱な患者に配慮した処方とも捉えることができる。

本研究では、個別飼育により作製した抑うつモデルマウスの攻撃行動に対する抑肝散加陳皮半夏の効果を検討した。攻撃行動の検討には、オス同士の攻撃行動を観察する居住者侵入者テストまたはソーシャルインタラクションテストが一般的に用いられるが、本検討ではマウス用攻撃行動計測システム (ARM) を用いた。ARMは、マウスの対物攻撃行動を測定するシステムであり、性ホルモンの影響を受けにくい。検討の結果、抑肝散加陳皮半夏の攻撃行動抑制作用およびその即効性を見出したので報告する。

## 試験方法と結果

**【方 法】** 5週齢ddY系雄性マウスを群飼育群 (Normal群)、個別飼育群 (Control群) およびヒト1日量に相当する750mg/kg抑肝散加陳皮半夏エキスを投与する群 (YKH群) に群分けした。Control群およびYKH群は、群分けから検討終了まで個別飼育した。個別飼育から14日後のマウスについて、攻撃行動の測定を行った後 (投与前)、抑肝散加陳皮半夏エキスを経口投与し、1時間後に再度攻撃性の測定を行った (単回投与)。その後も抑肝散加陳皮半夏エキスを1日1回経口投与し、個別飼育開始から28日後 (抑肝散加陳皮半夏エキス投与開始14日後) の投与1時間後に攻撃行動の測定を行った (反復投与)。攻撃行動は、マウス用攻撃行動測定システム (ARM-001 ; 室町機械株式会社) を用いて測定し、目の前につきだした測定棒への嘯みつき行動を攻撃行動としてカウントした<sup>7)</sup>。

**【結 果】** 個別飼育により攻撃行動回数の増加が認められた。抑肝散加陳皮半夏エキスの単回投与により、攻撃行動回数の顕著な低下が認められた。また、抑肝散加陳皮半夏エキスを反復投与することにより、単回投与と比較して攻撃行動回数がさらに低下する傾向が認められた (図)。

## 考 察

本検討結果より、抑肝散加陳皮半夏は、個別飼育により惹起された攻撃行動を単回投与により顕著に抑制すること、および反復投与によりさらに抑制する可能性があることが明らかとなった。これまでの抑肝散または抑肝散加陳皮半夏を用いた攻撃行動抑制に関する基礎研究では、主に2週間以上の長期投与を行った場合に攻撃行動の抑制効果が認められている<sup>8-13)</sup>。今回のわれわれの検討より、抑肝

散加陳皮半夏は、頓服的な服用でも興奮やいらいら、ひいては攻撃行動を抑制することができる処方である可能性を示すことができた。さらに、長期服用により症状を治療することができる処方である可能性が示された。

今回われわれの見出した抑肝散加陳皮半夏投与による単回および長期投与による攻撃行動抑制作用は、先行研究と同様のメカニズムにより誘導されたと考えている。抑肝散の薬効については、齧歯類を用いた実験において、社会行動は単回投与でも増加するが、攻撃行動の抑制には長期投与する必要があることが報告されている<sup>9, 11)</sup>。この差の理由については、以下のように考察されている。抑肝散の作用機序の1つは、5-HT<sub>1A</sub>受容体のパーシャルアゴニスト作用であり<sup>14)</sup>、単回投与で認められる社会行動の増加はこの作用によるものである可能性がある。一方で、長期投与による攻撃行動の抑制は、5-HT<sub>1A</sub>受容体への作用を介した5-HT<sub>2A</sub>受容体の発現制御が寄与するのではないかという仮説である<sup>9)</sup>。今回の検討では、単回投与により攻撃行動が抑制される結果を得た。5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストBuspironeの単回投与は、オス同士の攻撃行動および対物攻撃行動どちらも抑制することが示されている<sup>7)</sup>。よって、われわれの見出した単回投与の効果は、5-HT<sub>1A</sub>受容体のパーシャルアゴニスト作用によるものであると考えられる。一方で、抑肝散加陳皮半夏の長期投与により単回投与よりも強く攻撃性を抑制する傾向を示したのは、抑肝散の提唱されている攻撃性抑制機序と同様の作用によるものと推察される。

今回の検討において、単回投与による効果が認められたのは、攻撃性の測定方法の違いが原因であると考えられる。一般的に攻撃行動の測定に用いられる居住者侵入者テストまたはソーシャルインタラクションテストは、オス同士の攻撃行動を測定する方法である。オス同士の攻撃行動には、5-HT系以外に、男性ホルモンであるテストステロンに代表される、性ステロイドホルモンが関与することが知られている<sup>15)</sup>。今回われわれが実施したARM-001による攻撃行動の測定は、マウスの対物攻撃行動を測定するものであり、性ホルモンの動態に影響を受けないとされる。

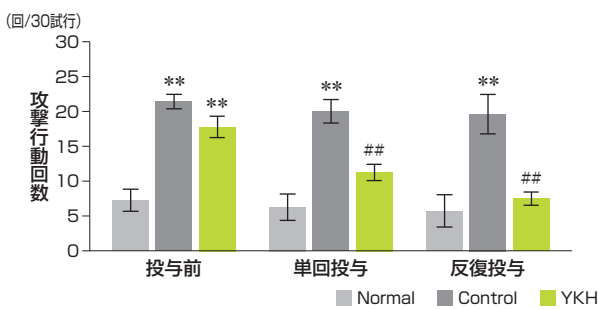
実際に、ラットの対物攻撃行動を指標として抑肝散の攻撃性抑制効果を測定した検討では、抑肝散の単回投与による効果が認められている<sup>16)</sup>。したがって、多くの先行研究において抑肝散および抑肝散加陳皮半夏の単回投与による効果が認められていないのは、性ステロイドホルモンの影響が強かったためである可能性がある。

その他の攻撃性を制御する因子として、オキシトシンが挙げられる。オキシトシンは、分娩促進剤として利用され、射乳や母性の発現に重要な役割を果たすことが知られている。一方で、人間関係にも深くかかわっており、近年では自閉症の治療薬としての可能性を探る臨床研究が実施されている<sup>17)</sup>。基礎では、オキシトシン受容体の欠損マウスが作製されており、雌性マウスでは、分娩は正常に行われるが授乳や母性行動が欠損する一方、雄性マウスでは、社会認識能力が低下し攻撃行動が増加することが報告されている<sup>18)</sup>。最近の研究において、抑肝散の投与により血中オキシトシン量が増加すること、およびストレス下でその作用がさらに増強されることが示されている。これらの結果から、抑肝散は、オキシトシンニューロンのストレス感受性を増強する可能性が指摘されている<sup>19)</sup>。

【参考文献】

- Anderson CA, et al.: Human Aggression. Annu Rev Psychol 53: 27-51, 2002
- Hecker M, et al.: Coronary-Prone Behaviors in the Western Collaborative Group Study. Psychosom Med 50: 153-164, 1988
- 鈴木 平 ほか: 怒りと循環器系疾患の関連性の検討. 健康心理学研究 7: 1-13, 1994
- Bridewell WB, et al.: Distinguishing between anxiety, depression and hostility: relations ton anger-in, anger-out, and anger control. Person Individ Diff 22: 587-590, 1997
- 川口恵子 ほか: 月経前症候群に対する加味逍遙散を中心とした漢方療法. 日東医誌 56: 109-114, 2005
- Okamoto H, et al.: Yokukan-san: a review of the evidence for use of this Kampo herbal formula in dementia and psychiatric conditions. Neuropsychiatr Dis Treat 10: 1727-1742, 2014
- Kuchiwa S, et al.: A novel semi-automated apparatus for measurement of aggressive biting behavior in mice. J Neurosci Methods 228: 27-34, 2014
- Seikiguchi K, et al.: Effects of Yokukansan, A Traditional Japanese Medicine, on Aggressiveness induced by Intracerebroventricular Injection of Amyloid  $\beta$  protein into Mice. Phytother Res 23: 1175-1181, 2009
- Kanno H, et al.: Effect of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on social and aggressive behavior of para-chloroamphetamine-injected rats. J Pharm Pharmacol 61: 1249-1256, 2009
- Tamano H, et al.: ameliorative effect of Yokukansan on social isolation-induced aggressive behavior of zinc-deficient young mice. Brain Res Bull 83: 351-355, 2010
- Nishi A, et al.: Geissoschizine methyl ether, an alkaloid in Uncaria hook, is a potent serotonin1A receptor agonist and candidate for amelioration of aggressiveness and sociality by Yokukansan. Neurosci 207: 124-136, 2012
- Tamano H, et al.: Influences of yokukansankachimpihange on aggressive behavior of zinc-deficient mice and actions of the ingredients on excessive neural exocytosis in the hippocampus of zinc-deficient rats. Exp Anim 65: 353-361, 2016
- Tabuchi M, et al.: Yokukansan and Yokukansankachimpihange Ameliorate Aggressive Behaviors in Rats with Cholinergic Degeneration in the Nucleus Basalis of Meynert. Front Pharmacol 8: 1-10, 2017
- Terawaki K, et al.: Partial agonistic effect of yokukansan on human recombinant serotonin 1A receptors expressed in the membranes of Chinese hamster ovary cells. J Ethnopharmacol 127: 306-312, 2010
- Montoya ER, et al.: Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. Motiv Emot 36: 65-73, 2012
- Uchida N, et al.: Yokukansan Inhibits Social Isolation-Induced Aggression and Methamphetamine-Induced Hyperlocomotion in Rodents. Biol Phaema Bull 32: 372-375, 2009
- Yamasue H, et al.: Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. Mol Psychiatry: 2018 Jun 29. doi: 10.1038/s41380-018-0097-2
- Takayanagi Y, et al.: Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. Proc Natl Acad Sci 102: 16096-16101, 2005
- Kanada Y, et al.: Inhibitory effect of the Kampo medicinal formula Yokukansan on acute stress-induced defecation in rats. Neuropsychiatr Dis Treat 14: 937-944, 2018

図 攻撃行動に対する抑肝散加陳皮半夏の効果



Data were expressed as the mean  $\pm$  S.E.M. (n=8) Statistical difference was analyzed by two-way repeated ANOVA, followed by Tukey Kramer's post hoc test. \*\*: p<0.01 vs. Normal, ##: p<0.01 vs. Control.