



はじめに

超高齢社会の日本において、健康寿命を延ばすことが喫緊の課題となっている。その鍵となるのがフレイル対策だ。フレイルは国内では2014年に日本老年医学会より提唱された概念¹⁾で、加齢に伴い生活予備力が低下し、要介護・死亡に至るまでの途中の段階のことを指す。その状態は可逆的であり適切な介入が求められる。また、フレイルは単に身体的な虚弱を表すものではなく、身体的、精神的および社会的フレイルを有する多面的な概念である。加齢によるフレイルを適切に予防または改善することで健康寿命の延伸に繋がると考えられている。

現在、フレイル評価の基準の1つとして、厚生労働省によって作成された基本チェックリスト²⁾が使用されている。元々基本チェックリストは、近い将来介護が必要となる危険の高い高齢者を抽出するスクリーニング法として開発されたが、質問票の各項目はフレイルの要素として重要なものであり、基本チェックリストの総合点は他のフレイル評価法と有意な相関を示す³⁾。その基本チェックリストの中に日常生活関連動作(ADL)の領域が含まれている。ADLの減退は、認知症の随伴症状として知られており、高齢者、認知症患者または高齢の認知症患者は意欲の低下を示すことも多い。

そこで、今回はフレイルの諸症状の1つとしてADLに着目し、自然加齢マウスを用いて人參養栄湯の有用性を評価した。

試験方法と結果

ジャクソンラボラトリージャパン株式会社からC57BL/6J系雄性マウス80週齢50匹を購入し、順化の後試

験を実施した。人參養栄湯エキス混餌を14週間給餌し、96週齢時点で営巣行動評価を実施した。飼育条件は床敷きケージに3~5匹ずつ環境エンリッチメントを入れ、8:00点灯、20:00消灯の12時間の明暗周期、餌と水は自由摂食とした。

群分けはケージ単位の体重に基づき、図1左表のとおりに行った。なお、マウス週齢とヒト年齢の対応は参考書籍⁴⁾に基づき図1右表にまとめた。

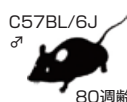
営巣行動評価：試験方法⁵⁾

1匹ずつ個別のケージで試験した。

通常の床敷を0.5cmの高さで敷き、各ケージに「Nestlet」(Ancare社製営巣材)を5cm角の大きさにしたものを入れた。

マウスをケージに暗期開始の約1時間前に入れ、翌朝評価した(19:00~翌8:00)。

図1 Test protocol and nest building photo



順化

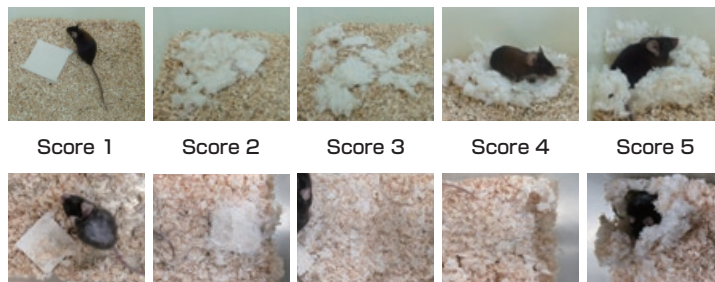
人參養栄湯 給餌 (82週齢~)

営巣行動評価 (96週齢)
※試験に合わせて
若齢マウス納入

群分け	餌	匹数	マウス	ヒト
Old Control (MF群)	標準飼料MF	16	6月齢 (24週齢)	約15歳程度
人參養栄湯1%混餌 (NYT1%群)	NYT1%MF	17	12月齢 (48週齢)	約30歳
人參養栄湯3%混餌 (NYT3%群)	NYT3%MF	17	24月齢 (96週齢)	約60歳前後
			30月齢 (120週齢)	90歳程度

(参考) 日本基礎老化学会編：老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック

〈営巣行動：スコア写真〉上段：参考文献⁶⁾から引用、下段：実際の観察写真



評価基準：営巣スコア

- Score 1**：Nestletがほぼ手付かず (>90%)
- 2**：Nestletが一部使用されている (50~90% remaining intact)
- 3**：Nestletは大半が使用されているが、判別可能な巣の場所が無い
- 4**：巣が判別可能だが、平らである
- 5**：完璧な(それに近い)巣

取得した営巣スコアデータは、それぞれの群での割合として積み上げ棒グラフで表した。また、統計解析処理は、群ごとのスコアの中央値を用いてノンパラメトリック検定を使用した。すなわち、2群比較の際はMann-Whitney U検定、3群比較の際はKruskal-Wallis法を用いて分散分析を行い、差が認められた場合にSteel法を用いて多重比較検定を行った。それぞれ危険率は5%として、それを下回った場合に有意な差と判定した。

試験結果

まず、若齢成体として用いた21週齢のマウスと老齢の96週齢のマウスで営巣行動を比較したところ、営巣スコアの中央値が有意に低下した(図2)。

次に96週齢時点のMF群と人參養栄湯混餌群の比較を行ったところ、老齢マウスでMF群よりもNYT3%群が有意に営巣スコアの中央値が上昇した(図3)。

したがって、ADLは加齢により減弱することを確認し、人參養栄湯によって改善する可能性が示唆された。

考察とまとめ

今回、自然加齢マウスにおける営巣スコアの変化およびそれに対する人參養栄湯の効果について検討した。C57BL/6J系雄性マウスは96週齢で21週齢と比較して営巣スコアが顕著に減弱した。加齢によるADLの変化をマウスにおいても捉えることができたと考えられる。さらに人參養栄湯混餌給餌によって営巣スコアが有意に改善した。

水浸ストレスモデルマウスにおける営巣スコアの低下は、ドパミン分解酵素MAO-B阻害薬の投与で改善すると報告⁶⁾されており、ドパミン神経機能低下との関連が示唆

図2 Influence of aging on nest building in mice

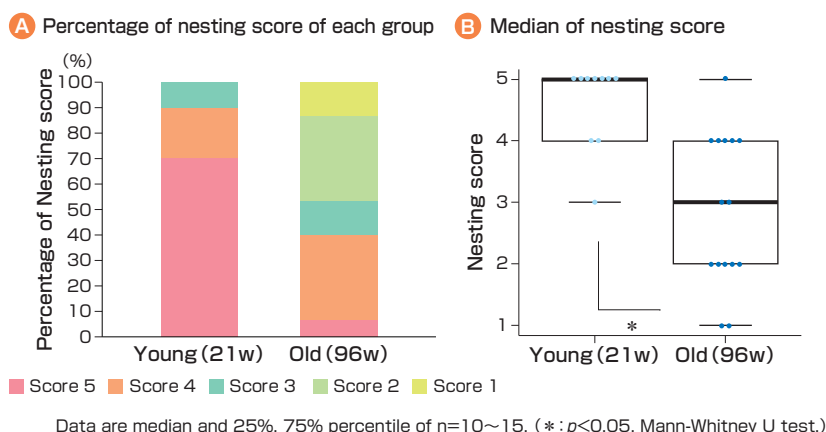
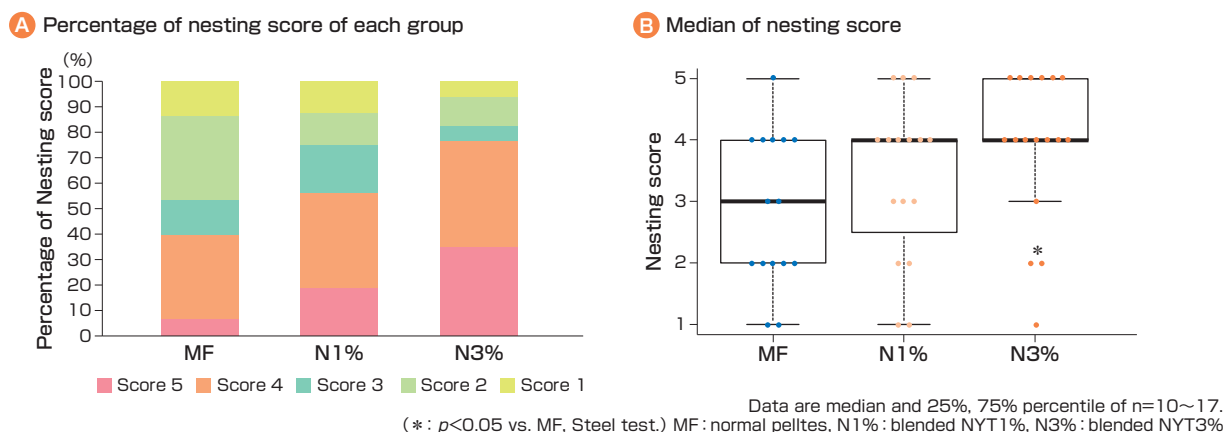


図3 Influence of NYT on nest building in aged mice (96 weeks old)



されている。加齢によりドーパミンが減少することは知られていることから、本モデルにおいてもドーパミンの減少により営巣スコアが低下した可能性が考えられる。

人參養榮湯は漢方処方の中で補剤に分類され、効能・効果は病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、寝汗、手足の冷え、貧血である。臨床では高齢者・認知症患者の陰性症状としてのアパシー（意欲低下）に効果を認めたとの報告⁷⁾がある。

これまで食欲不振に対する人參養榮湯の検討が進められてきており、人參養榮湯の作用メカニズムとしては、基礎研究において複数の食欲増進因子の受容体を活性化させ

ることが報告⁸⁾された。その中の1つであるオレキシン1受容体は、人參養榮湯で活性化されることが明らかとなり、人參養榮湯の構成生薬の中では陳皮の寄与が高いことも明らかとなっている。ドーパミン神経の起始核である脳内の腹側被蓋野には、オレキシン1/2受容体が発現している^{9, 10)}ことから、人參養榮湯がオレキシン神経活性化を介して、機能低下したドーパミン神経を賦活化させた可能性が示唆される。

今後、脳組織などを用いた解析を進めて詳細な作用メカニズムを明らかにしていく必要がある。

【参考文献】

1) 日本老年医学会: フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント. https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf (最終閲覧日: 2022年8月19日)
2) 厚生労働省告示: 介護保険法施行規則第百四十条の六十二の四第二号の規定に基づき厚生労働大臣が定める基準. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000184387.pdf> (最終閲覧日: 2022年8月19日)
3) 佐竹昭介: 基本チェックリストとフレイル. 日老医誌 55: 319-328, 2018
4) 日本基礎老化学会編: 老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック. アドスリー, 2008年
5) Robeart Deacon.: Assessing burrowing, nest construction, and hoarding in mice. J. Vis. Exp. (69), e2607, doi:10.3791/2607(2012).
6) Yamada C, et al.: T. Peptide YY causes apathy-like behavior via the dopamine D2 receptor in repeated water-immersed mice. Mol Neurobiol 55: 7555-7566, 2018
7) 田上真次: 食欲不振・アパシー症状に対して人參養榮湯が奏効した3症例. phil漢方 80: 13-15, 2020
8) Miyano K, et al.: Japanese Herbal Medicine Ninjinyoito Mediates its Orexigenic Properties Partially by Activating Orexin 1 Receptors. Front. Nutr. doi: org/10.3389/ fnut. 2020. 00005
9) 櫻井 武: オレキシン, 脳科学辞典, DOI: 10.14931/bsd.2302(2013) (最終閲覧日: 2022年8月19日)
10) Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, Elmquist JK. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. J Comp Neurol. 2001 Jun 18; 435(1): 6-25. doi: 10.1002/cne. 1190. PMID: 11370008.

お詫びと訂正

phil漢方 89号(2022年7月1日発刊号)におきまして、以下の誤植がございました。ご愛読いただいております先生、ご執筆いただいた先生にご迷惑をおかけいたしましたことをお詫び申し上げますとともに、ここに訂正いたします。

phil漢方編集部

特別対談 アダバレン・BPO製剤の時代になぜ漢方なのか？

p.5 左段下から4行目(瀬川郁雄先生のご発言)
「そして、**十全大補湯**を基本とする形に治療のスケジュールを変えてみました。」
誤) 十全大補湯 ⇒ 正) **十味敗毒湯**

漢方臨床レポート「下肢静脈瘤に伴うこむら返りに対する芍薬甘草湯の臨床的有用性」

p.24 図2 筋痙攣症状 出現頻度
グラフ縦軸(スコア)の単位を(回/週)としておりましたが、正しくは(回/週)を削除いたします。

