



## 脳血管性痴呆病態動物モデルに見る漢方薬「釣藤散」 の効き目と効き方

富山大学和漢医薬学総合研究所  
複合薬物薬理学分野, 21 世紀 COE プログラム  
松本 欣三

### 1. はじめに

釣藤散は釣藤鈎、石膏、菊花、陳皮、人參、麦門冬、防風、茯苓、半夏、甘草、生姜の計 11 種の生薬から構成される方剤で、漢方医学では気の上昇が強く、頭痛、めまい、のぼせ感、肩こり、眼球結膜の充血がある神経症などの症状に使用するとされている。以前より特に精神科領域において注目されていたが近年、頭痛を訴えている認知症患者に釣藤散を適用したところ、頭痛だけでなく痴呆症状を改善する事例を偶然観察された。これをきっかけとして脳血管性認知症患者を対象とした二重盲検臨床比較試験が本学医学部 嶋田豊教授、寺澤捷年名誉教授らによって実施され、その有用性が明らかになった。その後、我々の研究室も含め、国内外の幾つかのグループにより釣藤散の臨床的効果を実験薬理的に裏付け、釣藤散の作用機序や作用本体を明らかにしようとする研究が活発に行われだしている。本セミナーでは、主に脳血管性認知症病態モデルや高血圧病態動物モデル系を用いて検討した釣藤散の薬理作用を中心に、臨床効果の実証(効き目)とその作用機序(効き方)の解明を試みた我々の基礎研究を紹介したい。

### 2. 脳血管性認知症病態動物モデル

脳虚血状態が痴呆発症の重要因子であることから、これまでに種々の急性的あるいは慢性的な脳虚血状態を現出させるモデルが作製されている。我々は、両側総頸動脈を永久結紮した慢性的脳虚血病態動物 (P2VO マウス) を作製し、これを脳血管性認知症の病態モデル動物として用いて釣藤散の治療的効果を検討した。また実験では認知症治療薬として開発されたアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 tacrine (THA) 及び釣藤散とは全く臨床的用途の異なる漢方薬「柴胡桂枝湯」を参照薬として用いた。

### 3. 病態動物の学習記憶障害の検出・評価

慢性脳虚血処置後、2 週間の回復期間をおき、薬物投与とマウスの学習記憶行動の評価実験を開始した。実験では水迷路課題 (図 1) により病態動物の空間認知行動を評価し、視覚的物体認知課題 (図 2) により非空間的認知行動を評価した。

**水迷路課題**：透明な避難台を水面下約 1 cm に設置した円形プールにマウスを入れて、マウスが避難台に逃避するまでの時間（逃避潜時）を測定した。1 日 4 回、連続 5 日間訓練（訓練試行）した後、探索試行を行った。探索試行では、避難台を除いた条件でマウスをプールに入れ、マウスが避難台のあった 4 分割象限内を泳ぎまわる時間（遊泳時間）を測定した。

**物体認知課題**：

**視覚的物体認知試験(vORT)**：本試験は獲得試行とテスト試行からなる。獲得試行では 2 個の白色立方体を置いた観察箱 (60×60 cm)内にマウスを 5 分間入れ、各

物体を探索する時間を測定した。24 時間後にテスト試行を行った。テスト試行では 2 個の物体のうち 1 個を黒縞立方体に置換した観察箱内に再びマウスを入れ、各物体を探索する時間を測定した。

**形状認知試験**：vORT 終了後、慢性脳虚血動物群は釣藤散 (750 mg/kg/day、経口) 群、THA 群 (2.5 mg/kg/day、腹腔内)、および柴胡桂枝湯(750 mg/kg/day、経口)群に分け、1 日 1 回 5 日間投与したのち、6 日目に獲得試行を行った。本獲得試行では同形状の 2 個の物体を置いた観察箱中にマウスを 5 分間入れて各物体探索時間を測定した。その 10 分後にテスト試行を行った。テスト試行では 2 個

の物体のうち 1 個を形状の異なる物体に置換して、マウスの探索時間を同様に測定した。

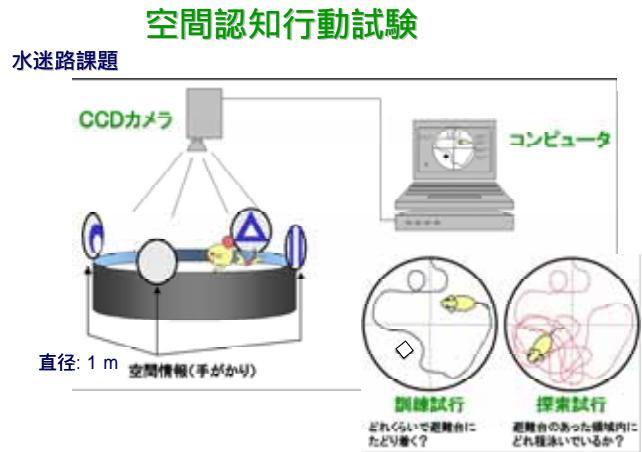


図 1

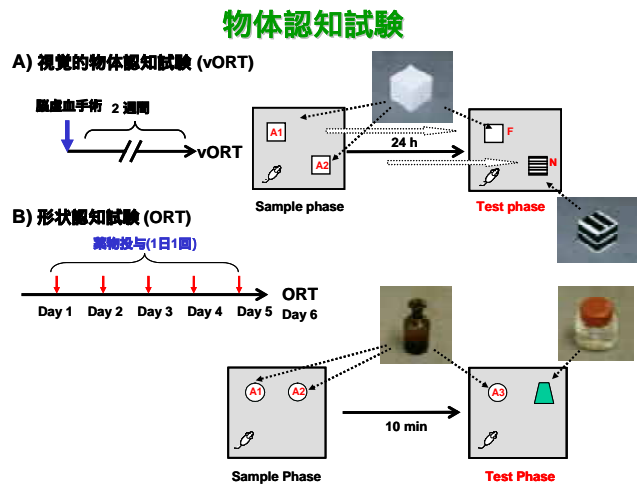


図 2

**4. 脳血管性認知症病態モデルにおける釣藤散の効果**

**4.1. 空間認知行動障害と釣藤散**

偽手術動物と比べて P2VO マウスでは水迷路課題の訓練試行及び探索試行において明らかな空間認知行動障害が認められた。この障害は THA および釣藤散エキス(750 mg/kg/day)を訓練期間

中、反復投与することにより改善されたが、柴胡桂枝湯エキス(750 mg/kg/day)投与は無効であった。一方、空間認知障害は THA 及び釣藤散の投与を休止することによって再発した。これらの成績は、釣藤散が THA と同様に可逆的ではあるが P2VO マウスの空間認知障害に対して治療的效果を有することを示し、脳血管性認知症患者における本方剤の臨床的有用性を実験薬理学的に裏付ける。

一方、釣藤散から釣藤鈎を除いて調製したエキスにはこのような効果は認められず、釣藤散中に含まれる量に相当する釣藤鈎エキスが釣藤散と同様の改善効果を示したことから、釣藤散の効果には主要構成生薬である釣藤鈎が重要な役割を果たしていると予想される。

#### 4.2. 非空間的認知行動障害と釣藤散

視覚的物体認知課題の獲得試行において各物体に対する探索時間は偽手術群と P2VO マウス群で差がなかった。しかし、P2VO マウス群ではテスト試行における新奇物体に対する探索時間が偽手術群と比べて有意に短縮しており、明らかな物体認知障害が認められた。P2VO マウスに釣藤散 (750 mg/kg/day) 及び THA (2.5 mg/kg/day) を 5 日間、反復投与することにより障害は改善されたが、柴胡桂枝湯 (750 mg/kg/day) にはこのような効果は認められなかった。これらの成績は、釣藤散が THA と同様に慢性脳虚血で生じる非空間的認知行動障害にも有効であることを意味するとともに、認知障害改善は釣藤散に特徴的な作用であることを示唆する。

### 5. 釣藤散の認知障害改善作用と中枢アセチルコリン神経系

脳血管性痴呆病態モデル動物における釣藤散の学習記憶障害改善効果が THA の効果と類似することから、本方剤の作用機構に中枢アセチルコリン神経系が関与する可能性がある。この可能性を検証するために選択的ムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬 pirenzepine の影響について水迷路課題を用いて検討した。課題訓練期間中、pirenzepine を THA 及び釣藤散とそれぞれ併用したところ、P2VO 群における両薬物の空間認知障害改善効果はほぼ完全に抑制された。さらに慢性脳虚処置により脳内 ACh レベルは低下したが、釣藤散及び THA 投与により回復した。この結果は釣藤散が ACh 系機能を促進して認知障害を改善する可能性が高いことを意味する。さらに P2VO 群の大脳皮質では ACh 合成酵素(choline acetyltransferase; ChAT) 、ムスカリン性 M1, M3,及び M5 ACh 受容体サブタイプの遺伝子発現量の顕著な低下が認められたが、釣藤散及び THA 投与はこれらの発現量を増加させた。一方、ACh 分解酵素である cholinesterase の脳組織中の活性は THA 投与により阻害されたが、釣藤散及び柴胡桂枝湯投与の影響は受けなかった。

## 6. まとめ

先に我々は、釣藤散が脳血管性痴呆病態に対する予防効果をもつことを示した。さらに慢性脳虚血病態モデル動物を用いた研究から、釣藤散が ACh 分解酵素阻害剤と同様に対症療法的ではあるものの、治療的作用も有することが明らかとなり、本方剤の臨床的な有用性を実験的に裏付けることができた。我々の成績から、釣藤散は脳虚血病態で障害されている中枢コリン神経系機能を賦活し、この作用は ACh 分解酵素阻害以外の機構に基づくであろうと推察される。新たに釣藤散が ChAT やムスカリン性 M3, 及び M5 ACh 受容体の脳内遺伝子発現調節系を介して作用する可能性が見出されたことから、釣藤散の作用機構を更に詳細に検討することが、これらの調節系を標的とした新しい認知症治療薬の開発にも繋がるものと期待される。

## 松本 欣三 (まつもと きんぞう)

富山大学・和漢医薬学総合研究所 病態制御研究部門

複合薬物薬理学分野・教授

【生年月日】1953年6月23日

### 【略歴】

1977年 3月:千葉大学薬学部卒業

1977年 4月:東京大学大学院薬学系研究科修士課程進学

1977年 10月:東京大学大学院薬学系研究科修士課程中途退学

1977年 11月:東京大学薬学部・毒性薬理学教室(福田英臣教授主宰)教務職員

1978年 10月:同教室助手

1988年 6月:富山医科薬科大学和漢薬研究所・生物試験部門・講師

1991年 10月:同部門・助教授

2004年 9月:和漢薬研究所・病態制御研究部門・複合薬物薬理学分野・教授

2005年 10月:富山大学・和漢医薬学総合研究所・病態制御部門・複合薬物薬理学分野・教授(大学統合と研究所改組による)

### 【在外研究歴】

1986年 6月:米国メリーランド大学医学部 博士後研究員、1年間

1997年 7-8月:米国イリノイ州立大学シカゴ校・精神医学研究所客員研究員

1999年 7-9月:同上

2000年 6-9月:同上

2001年 8-11月:同上

2002年 7-9月:同上

### 【研究テーマ】

ストレス性脳機能障害発症の神経機構・脳内因子

痴呆病態モデルの創出と和漢薬の抗痴呆作用

天然薬物の向精神作用の作用機序・作用本体の解明に関する研究

### 【学会活動】

和漢医薬学会会員(評議員), 日本薬理学会会員(評議員), 日本神経精神薬理学会会員(評議員), 日本薬学会会員, 日本神経科学学会会員, 北米神経科学学会会員