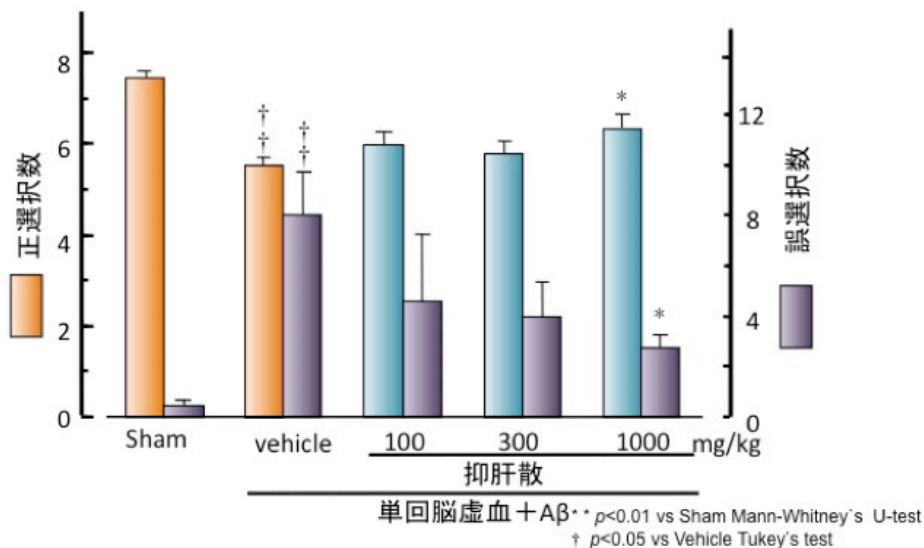


認知症に用いられる漢方方剤の薬理学的エビデンスから 作用機序の解明へ

福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室・教授
岩崎克典

アルツハイマー型認知症を代表とする認知症の治療は、その病因が解明されていないことと相まって適切な治療薬がなく症状の進行抑制に留まっているのが現状である。一方、東洋医学の領域では、比較的早い時期から認知症を高齢による高次脳機能のバランスの乱れと捉え、漢方薬を用いた治療が行われてきた。漢方薬の中には中枢神経症状に有効なものもあり、最近では抑肝散、抑肝散加陳皮半夏などは特に認知症患者の初期症状である不安、怒りやすい、いらいらする、眠れないといった中枢神経症状に用いられるようになった。しかしながら、それらの漢方薬が本当に認知症に有効であるか否かを証明する薬理学的実証はなされていないのが現状であった。そこで我々は実験的に作製した認知症モデル動物を用いて各種漢方薬の作用について行動薬理学的研究を行うことにした。我が国の現在の高齢者の多くは、飽食の時代を経験したこともあり高血圧症や糖尿病などの生活習慣病を発症していることが多い。このことが認知症の発症の原因となる可能性は多くの報告が示唆している。アルツハイマー型認知症に有効な薬物を探索する場合でも、単にアルツハイマー型認知症のみをモデル化しただけでは現状に合わず、何らかの生活習慣病要因を兼ね備えたモデルが必要となる。

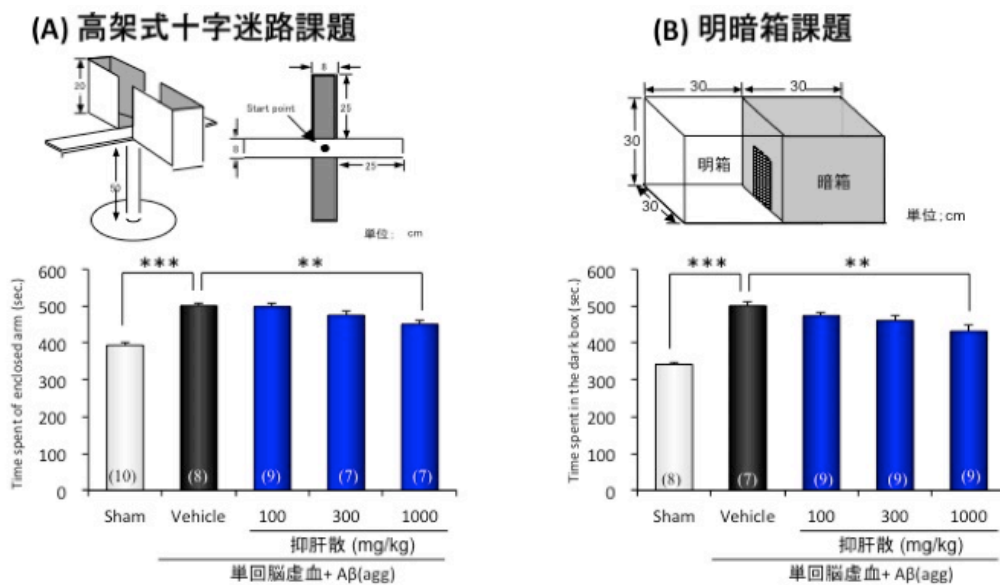
生活習慣病由来の脳循環障害を併せ持つアルツハイマー型認知症の存在が半数近くである。このような病態に外挿可能なモデルとして10分間の単回脳虚血と β -アミロイド脳室内投与を組み合わせた(CI+AB)ラットを考案し、まず、見当識障害などの中核症状に対する漢方薬の効果を検討した。8方向放射状迷路課題を用いて空間記憶を獲得したラットは、CI+AB処置によって著明な空間記憶障害を発現するが、これに対して抑肝散ならびに抑肝散加陳皮半夏の投与が著明な改善作用を示した。マイクロダイアリシス法を用いて背側海馬からのアセチルコリン(ACh)遊離の動態を検討した結果、抑肝散は、海馬からのACh遊離を促進し、これには開口分泌を促進するDynamin 1の発現増加が関与することを明らかにした。さらにこの作用は抑肝散の柴胡、茯苓、釣藤鈎、蒼朮、当帰、川芎、甘草という7つの構成生薬のうち当帰にその作用が強いことも見いだした。また、培養細胞系を用いた研究では、抑肝散にはNGFとは異なるTrk-B受容体を介さない神経突起伸長作用があることも明らかになった。



現在の認知症の治療、特にアルツハイマー型認知症の治療については、一旦発症してしまうと治療には限界があり、できるだけ発症初期(MCI期)の治療が必須とされている。また最近では、脳内に本病の原因蛋白の1つである β -アミロイドの沈着が始まる症状の現れない実際の発症の10~20年前(プレクリニカル期)からの治療の必要性も取りざたされるようになった。こうなると治療ではなく予防の意味合いが強くなり、現在の医療制度では治療が難しくなるのも現状である。しかしながら、漢方では未病の考え方もあり、発症しない体作りという意味での早い時期からの漢方薬の応用は有意義で

ある可能性がある。

抑肝散は不安症、不眠症、小児の夜泣きなどに用いられる漢方方剤であるが、アルツハイマー型認知症の夜間徘徊、不安、攻撃性などの周辺症状に有効であるという臨床報告がなされた。そこで我々は抑肝散が本当に有効であることを確かめるために、認知症の周辺症状(BPSD)を外挿できる動物モデルを用いて実験を行い抑肝散の有効性を検証した。まず周辺症状の1つである不安行動に対する影響を検討した。これは高架式十字迷路や明暗箱という夜行性のラットが暗いところを好み明るいところには長く留まらないことを利用した実験である。その結果、 β -アミロイドの脳室内微量注入を行ったモデルラットは、明るいところの滞在時間が短縮し不安を呈するようになる。これに抑肝散のエキス剤を飲ませると不安が解消され暗箱滞在時間が有意に短縮した。夜間徘徊についても実験を行った。 β -アミロイドを脳室内微量注入したモデルラットは、夜行性動物の睡眠期である昼間の時間帯(明期)に動き回って運動量が増加するが、抑肝散を投与すると有意に減少することが分かった。攻撃性についても調べてみた。ラットを単独隔離飼育すると2~3週間後には差し出した棒に噛みついて引き込むような攻撃性が出てくるが、これに対して抑肝散の投与により著明な攻撃性の抑制が見られた。次に、抑肝散の作用の機序について検討した。マイクロダイアリス法を用いて前頭前野からのセロトニン遊離の動態を検討した結果、抑肝散は自然遊離量のみならず高カリウム刺激による遊離増加に対しても促進作用を有することが分かった。さらに不安を誘発するに關与することが知られる前頭前野のセロトニン5-HT_{2A}受容体の発現量を抑肝散の連続投与により低下させる(ダウンレギュレーション)ことも分かった。さらに、抑肝散は7つの構成生薬のうち、釣藤鈎の脳内セロトニン神経系を介する作用が關与するという実験薬理的に加えて神経化学的結果も見出した。このような実験結果から抑肝散はアルツハイマー病の周辺症状に対して間違いなく効果があるということを薬理学的手法を用いて科学的に証明できた。



生活習慣病である糖尿病がアルツハイマー型認知症の症状を加速することは九州大学の久山研究でもよく知られるところとなった。我々は膵臓のランゲルハウス島を破壊してインスリン産生を低下させる streptozotocin (STZ) 投与と A β 脳室内投与を組み合わせた 糖尿病合併アルツハイマー (STZ+A β) ラットを作製して迷路学習に及ぼす影響を調べた。その結果、STZ+A β ラットは著明に空間記憶が障害されることを明らかにした。この障害に対して八味地黄丸は血糖値を低下させるとともに空間記憶を改善することがわかった。また、培養細胞系を用いた研究では、抑肝散と同様に八味地黄丸にも神経突起伸長作用があることも明らかになった。

アルツハイマー型認知症の治療は、従来の認知症状の進行抑制から治療さらには予防を考慮したものに変わろうとしている。種々の作用を有する複数の有効成分で構成される漢方薬は、高次脳機能のアンバランスを修正するのみならず、細胞保護作用から予防薬として、神経成長因子様作用から治療薬として今後の代替医療の中で大きな役割を演ずると考えられる。

略歴

学位：薬学博士

- 1980年 熊本大学薬学部卒業 薬物学教室（加瀬佳年教授、宮田 健教授に師事）
- 1985年 九州大学大学院薬学研究科博士課程修了 薬理学教室（植木昭和教授に師事）
- 1985年 薬学博士の学位取得
九州大学薬博甲 131号 論文名「うつ病の病態モデルとしての muricide 発現機構に関する神経化学的研究」
- 1985年 福岡大学薬学部応用薬理学教室（藤原道弘教授）助手
九州大時代より行動薬理学が専門、うつ病モデル動物、認知症モデル動物の行動変容と脳内の神経伝達物質動態を研究
大黃単味の抗精神病作用、当帰芍薬散の抗認知症作用研究を開始
- 1995年 米国国立衛生研究所 (NIH) に留学
Div. of Alzheimer Biol., Lab. of Clinical Sciences にて Alzheimer 病の原因遺伝子に関する研究に従事。
- 1997年 帰国
- 1997年 認知症治療薬の創薬研究（新薬）、育薬研究（漢方薬）を推進
- 2000年 福岡大学薬学部助教授
- 2006年 福岡大学薬学部教授（臨床疾患薬理学教室担当）
- 2010年 福岡大学加齢脳科学研究所 所長兼任 現在に至る

現在の研究テーマ

1. β -amyloid 脳室内投与によるアルツハイマー病薬効評価モデル作成と本モデルを用いた新規治療薬候補物質の探索、特に、脳循環障害や糖尿病などの生活習慣病とアルツハイマー病の関わりを追究したモデル動物を考案し、薬効評価を行っている。
2. 認知症の周辺症状ならびに中核症状に対する発現機序解明と新薬開発
3. 漢方薬の育薬研究：アルツハイマー病に有効な漢方薬の薬理学的実証（エビデンス）の構築。当帰芍薬散、抑肝散、加味逍遙散、抑肝散加陳皮半夏、酸棗仁湯、八味地黄丸、人參養榮湯、加味帰脾湯などの漢方薬が認知症に対する効果の行動薬理学的研究を行っている。
4. アンチエイジングを目指した機能性食品の開発と応用に関する研究。
5. 漢方薬のシナプス機能に及ぼす影響およびグリア細胞の役割の電気生理学的研究ならびに漢方薬の神経成長因子様作用の探索、漢方薬の作用の分子生物学的研究を行っている。