

学 位 論 文 要 旨

平成 27 年 3 月 26 日

氏 名 菅野 仁美

論文題目

抑肝散のベータアミロイドオリゴマー誘発神経細胞死抑制作用に関する研究

論文要旨

認知症は超高齢化社会を迎えた我が国の大きな課題であり、その対策が急がれている。高齢化の進展とともに認知症患者数は増加し、2012年時点では65歳以上の高齢者の4人に1人が認知症またはその予備群という状況である。認知症の原因疾患として最も好発する神経変性疾患のアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) では、患者の50-90%が学習・記憶障害などの中核症状だけでなく、攻撃行動、興奮、不安、幻覚、睡眠障害や徘徊などの周辺症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) を経験する。日本では現在ADの認知機能治療薬としてコリンエステラーゼ阻害薬やNMDA受容体拮抗薬が認可されているが、BPSDに関しては未だ特定の治療薬はなく、主に抗精神病薬が応用されているものの錐体外路症状などの副作用が危惧されるため安全で有効なBPSD治療薬の登場が世界的に求められている。このような背景において、神経過敏で興奮しやすく、イライラ、眠れないなどの精神症状に効能を持つ漢方薬「抑肝散」が重篤な副作用を起こさずBPSD症状を改善したと報告され、さらに大規模臨床試験でその効果が支持されたことから注目されている。臨床研究と同時に作用機序解明のための基礎研究が盛んに行われ、複数生薬で構成される抑肝散にはセロトニン (5-HT) 神経系やグルタミン酸神経系など精神行動症状に関連した様々な作用機序が示唆されている。有力な機序の一つに5-HT_{1A}受容体パーシャルアゴニスト作用があるが、まだ生体では検証されていない。さらに、ADの進行性細胞変性に関して、病因物質のベータアミロイド (A β) が誘発する神経細胞死を抑肝散が抑えたという報告があるが、そのメカニズムおよび活性成分については全く不明である。

【理学研究科】

著者はこれらの課題を解決するため、モデル動物および培養神経細胞を用いて、抑肝散の薬効とその作用機序および活性成分について検討した。本論文では、これらの研究で得られた新知見を二章構成でまとめた。

第一章 脳内5-HT低下ラットの攻撃行動および社会的行動に対する抑肝散の改善作用

抑肝散の5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用を生体で検証するため、5-HT神経毒のPCAを投与し脳内5-HT含量を選択的に低下させたラットを用いて抑肝散の作用を行動薬理学的に検討した。

抑肝散の単回投与は、PCAが誘発した社会的行動低下を改善したが、攻撃行動は改善しなかった。抑肝散の14日間反復投与は、社会的行動と同様に攻撃行動も改善した。抑肝散の改善効果は5-HT_{1A}受容体拮抗薬の併用によって阻止された。

これらの結果から、抑肝散は二つの効果、即ち社会的行動に対する急性効果(単回投与による効果)と攻撃行動に対する慢性効果(反復投与による効果)を有することが示唆された。また、抑肝散の改善作用には、5-HT_{1A}受容体へのアゴニスト作用が関与することを生体で初めて実証した。

第二章 抑肝散および構成生薬の神経細胞保護作用

ADの病態進行には、不溶性Aβ凝集体より毒性の強い可溶性Aβオリゴマーが重要だと考えられる。また、Aβオリゴマーは5-HT神経系に障害をもたらし、さらに攻撃行動も起こすため、抑肝散のBPSD症状改善に神経毒性軽減作用が関与する可能性を考えた。そこで、初代培養神経細胞を用いてAβ毒性に対する抑肝散の保護効果と作用機序を検討した。

Aβオリゴマーが誘発する細胞死はアポトーシスであり、抑肝散はそのアポトーシスを抑制し、活性生薬として主に甘草と釣藤鈎が寄与した。作用機序および活性成分の検討結果から、甘草成分のグリシクマリニンがcaspase-3活性を抑制し、また釣藤鈎成分のプロシアニジンB1がcaspase-8および-9の活性化抑制を介してcaspase-3活性を抑制することが判明した。

これらの結果から、抑肝散のアポトーシス抑制作用は少なくともグリシクマリニンおよびプロシアニジンB1の複合的なcaspase活性化抑制作用が関与していることが判明した。

以上、上述した二章の成果を併せると、抑肝散はアポトーシス抑制作用により神経細胞変性を抑えながら、5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用のような神経伝達改善作用が加わり、抗認知症／抗BPSD効果を示す可能性が推察された。本研究で明らかになった抑肝散の作用機序だけでなく、新たに見出した活性成分情報は将来の新薬開発に対し基礎的知見として貢献するものと考えられる。