

S5-01

生薬および漢方を用いたアミロイドβ蛋白凝集抑制作用を有するアルツハイマー病予防薬の開発研究

○藤原博典

東北大学大学院 医学系研究科 先進漢方治療医学

【目的】アルツハイマー病 (AD) におけるアミロイド (Aβ) 仮説によると、Aβ 蛋白が凝集・蓄積することによる老人斑の形成が初期病変とされる。しかし、現在の AD 治療薬は残存神経細胞賦活作用が主要であり、Aβ 蛋白の除去を目的としたものではない。漢方薬には長く認知症を始めとする中枢神経疾患に使われているものがある。これらの中から、Aβ 蛋白の凝集抑制作用を指標として、漢方による AD 治療薬の探索的研究を行ない、作用の見出された生薬および漢方については、トランスジェニックマウスを用いた *in vivo* 実験を行った。【方法】生薬を水、メタノールおよびエタノールで抽出し、得られたエキスを用いた。Aβ 蛋白の凝集抑制作用ならびに凝集蛋白脱重合作用は、Thioflavin-T 法によって検討した。*In vivo* においては、APP トランスジェニックマウス (Tg2576) に生薬および漢方を経口投与し、step-through passive-avoidance 法にて行動薬理を検討した後に、免疫染色および ELISA 測定を行なった。【結果】生薬による Aβ 蛋白凝集抑制作用を検討したところ、釣藤鈎、桂皮および牡丹皮が用量依存的に抑制していることを確認した。また、これらの生薬エキスは凝集した Aβ 蛋白の用量依存的な脱重合も引き起こし、この結果は原子間力顕微鏡でも確認された。*In vivo* 実験においては、9ヶ月齢の Tg2576 に上記の生薬、およびそれらが含まれた漢方である抑肝散並びに八味地黄丸を食餌に混ぜて2ヶ月間与え、さらに給餌を継続しながら3ヶ月間 step-through passive-avoidance を行った。その結果、これらの生薬および漢方を投与したマウスにおいては、再生試行の改善効果が認められた。さらに、これらのマウスを解剖したところ、脳内および血漿中の Aβ 蛋白量の顕著な低下が認められた。【考察】これらの結果から、釣藤鈎、桂皮、牡丹皮および抑肝散ならびに八味地黄丸は *in vitro* および *in vivo* において Aβ 蛋白の凝集を制御し、その結果、認知機能を改善することが確認された。これらの生薬および漢方の作用についてさらに検討することにより、AD の改善、または予防を目的とした新たな漢方処方や、機能性食品などに应用できることが大いに期待される。

S5-02

脳血管障害後遺症患者の機能低下に対する当帰芍薬散の効果

○後藤博三^{1,2}、佐藤伸彦³、林 義則⁴、引網宏彰¹、柴原直利^{2,5}、嶋田 豊^{1,2}¹富山大学 大学院医学薬学研究部 (医学) 和漢診療学講座、²富山大学 21世紀COEプログラム、³サンシャイン砺波病院、⁴吉見病院、⁵富山大学 和漢医薬学総合研究所 漢方診断学

部門

【目的】近年、脳血管障害による死亡率は減少しつつあるが、平均寿命の伸びなどにより脳血管障害の有病率は増加している。さらに脳血管障害後遺症は、脳卒中の再発や機能低下の進行により寝たきりや痴呆へ進展することから高齢化社会を迎えた本邦において大きな医療問題となっている。今回、長期療養型病床群に入院中の要介護度4程度の患者を対象に、機能低下と自立度低下に対する当帰芍薬散の効果を検討したので報告する。

【対象・方法】2005年10月から2006年1月に当科関連施設に入院中の要介護度4程度の脳血管障害後遺症患者31例を対象とした。対象を無作為に当帰芍薬散投与群 (TJ-23を7.5g/日、1日3回食間投与) 16例と漢方薬を投与しない対照群15例の2群に分けた。両群に関して投与前ならびに3ヶ月毎に脳卒中機能評価 (SIAS) と機能的自立度評価 (FIM) を実施し、体重の経過と種々の漢方医学的所見を検討した。

【成績】当帰芍薬散投与群のうち1例が内服を中止したため、当帰芍薬散投与群15例 (男性3名、女性12名、平均年齢80.4±2.4才)、対照群15例 (男性5名、女性10名、平均年齢81.8±1.8才) が解析対象となった。投与開始時、両群間において性差、年齢、体重、原因疾患等に差を認めなかった。12ヶ月後の経過では、SIAS は当帰芍薬散投与群で43.6±5.3から43.4±5.3と変化を認めず、対照群では43.6±4.1から36.9±4.3と有意に悪化し ($p<0.05$) 両群間で有意差を認めた ($p<0.01$)。FIM は当帰芍薬散投与群で66.1±7.6から66.2±8.1と変化を認めず、対照群では60.8±5.5から49.2±5.4と有意に悪化し ($p<0.05$) 両群間で有意差を認めた ($p<0.01$)。漢方医学的所見の経過では、瘀血は当帰芍薬散投与群で有意に改善し、対照群では変化を認めず両群間で有意差を認めた ($p<0.05$)。気虚、気鬱は両群間で有意な差を認めず、腎虚は当帰芍薬散群で改善を認め、対照群で悪化し両群間でも有意差を認めた ($p<0.01$)。また、経過中対照群で9ヶ月から12ヶ月の間で2名の明らかな脳卒中の再発を認めた。

【結論】中等度の要介護度と認定された脳血管障害後遺症患者において、駆瘀血薬で補血作用を有する当帰芍薬散は後遺症による機能低下に有効であると考えられた。

なお本研究は厚生労働科学研究費の補助により行われた。