

釣藤散ならびに抑肝散加陳皮半夏の空間認知障害改善作用

江頭 伸昭, 岩崎 克典, 植木 昭和, 藏内 浩二, 藤原 道弘*

福岡大学薬学部応用薬理学教室

Choto-san and Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange improve the disruption of spatial cognition in rats

Nobuaki EGASHIRA, Katsunori IWASAKI, Showa UEKI,
Kouji KURAUCHI and Michihiro FUJIWARA*

Department of Physiology & Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University

(Received November 16, 1992. Accepted November 17, 1993.)

Abstract

We investigated the effects of Chinese Kampo prescriptions, Choto-san and Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange on the disruption of spatial cognition induced by scopolamine (0.5 mg/kg, *i.p.*) and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC; 6 mg/kg, *i.p.*) in male Wistar rats using an eight arm radial maze task. The scopolamine-induced cognitive disruption was improved by Choto-san (5 mg/kg, *p.o.*) and Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange (10 mg/kg, *p.o.*). Choto-san (1, 3 and 100 mg/kg, *p.o.*) and Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange (30 and 100 mg/kg, *p.o.*) also improved the THC-induced disruption of spatial cognition, which was associated with dysfunction of serotonergic system. This is because a small dose of serotonergic agents markedly improved the THC-induced cognitive disruption. Choto-ko, a common constituent of these Kampo medicines, also improved both scopolamine- and THC-induced cognitive disruption at the doses of 2~50 mg/kg, *p.o.*, and 0.3 mg/kg, *p.o.*, respectively. Thus, Choto-ko has been shown the more intensive antagonism of spatial disruption induced by THC than that induced by scopolamine. These results suggested that the cognitive enhancing effect of Choto-ko and its containing these Kampo medicines involves not only cholinergic mechanisms but also serotonergic mechanisms.

Key words Spatial cognition, Choto-san, Choto-ko, Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange, Acetylcholine, Serotonin.

Abbreviations ACh, Acetylcholine; 5-HT, Serotonin; THC, Δ^9 -tetrahydrocannabinol; DOI, 4-iodo-2, 5-dimethoxyphenylpropylamine.

結 言

将来老年期痴呆が社会的問題となるのは必至であり, これに伴い現在多くの抗痴呆薬が開発されている。しかし期待ほどの効果はなく, また予期せぬ副作用の発現など極めて不十分と言わざるを得ない状況である。そこで近年西洋薬に加え, 漢方薬に対して老年期痴呆症状の治療への期待が高まっている。

痴呆に対する漢方治療は古くから知られており, 漢時代の「神農本草経」には健忘, 老呆, 唐時代の「千金要方」には好呆として記載され, これに対して抑肝散や六味丸などが用いられていた。また最近では釣藤散や抑肝散加陳皮半夏投与は老年期痴呆の行動の異常や短期記憶に有効との臨床報告もある^{1,2)}。一方, 我々は8方向放射状迷路課題を用いたラットの空間認知を指標として, 実験的記憶障害モデルである抗コリン薬の scopolamine あるいは脳虚血によ

*〒 814-01 福岡市城南區七隈8-19-1
8-19-1 Nanakuma, Jyonan-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka
814-01, Japan

Journal of Medical and Pharmaceutical Society for
WAKAN-YAKU 10, 190-194, 1993

り誘発される空間認知障害を用いて当帰芍薬散の影響を検討したところ、scopolamine による空間認知障害を脳虚血による空間認知障害に比べて強力に改善することを明らかにした³⁾。また臨床的にも当帰芍薬散はアルツハイマー病に有効であり、特に虚証に著効であるとの報告がある^{1,4)}。そこで今回は釣藤散、抑肝散加陳皮半夏ならびにこれらの漢方方剤の共通の構成生薬である釣藤鈎の認知機能改善作用を検討する目的で、scopolamine および大麻の活性成分 Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) によって誘発される空間認知障害に対する影響を検討した。

材料と方法

釣藤散および抑肝散加陳皮半夏は株式会社ツムラより供与された漢方製剤エキス原末で、その構成成分は釣藤散が釣藤鈎、陳皮、麦門冬、半夏、茯苓の各 3 g、人参、防風、菊花の各 2 g、甘草、生姜の各 1 g および石膏 5 g の 11 種の生薬からなり、抑肝散加陳皮半夏は釣藤鈎、川芎、陳皮、当帰の各 3 g、蒼朮、茯苓の各 4 g、半夏 5 g、柴胡 2 g および甘草 1.5 g の 9 種の生薬からなっている。また、釣藤鈎はツムラより供与された抽出エキス末である。

動物は Wistar 系雄性ラット (体重 200~250 g) を用い、食餌制限下で 8 方向放射状迷路課題を用いて訓練を行い空間認知を獲得させた。測定は 8 個の餌を全て取り終えるかまたは 10 分間経過した時点を試行終了として、最初の 8 選択中に未選択の選択肢に進入し餌を摂取した正選択数と、既に選択した選択肢に再び進入した誤選択数および試行終了までに要した走行時間を測定した。

(1) **scopolamine による空間認知障害に対する影響**：空間認知を獲得したラットに scopolamine 0.5 mg/kg を腹腔内投与し、その 30 分後に再生試行を行った。釣藤散、抑肝散加陳皮半夏ならびに釣藤鈎は scopolamine 投与のさらに 30 分前に経口投与した。

(2) **THC による空間認知障害に対する影響**：空間認知を獲得したラットに THC 6 mg/kg を腹腔内投与し、その 1 時間後に再生試行を行った。釣藤散、抑肝散加陳皮半夏ならびに釣藤鈎は THC 投与の直前に経口投与した。

なお、被検薬物は全て蒸留水に懸濁溶解し、scopolamine hydrobromide (Sigma 製) は 0.9 % 生理食塩水に溶解し、THC は大麻草より分離精製されたものを 1 % Tween 80 に乳化したものを使用した。実験結果の統計処理には Wilcoxon's rank sam

test を使用した。

結 果

1. scopolamine による空間認知障害に対する影響

scopolamine によって発現する著明な空間認知障害に対して釣藤散は 5 mg/kg の用量で有意な改善作用が認められ (N=14)、10 mg/kg に増量すると有意な正選択数の増加はみられたが誤選択数には作用を及ぼさなかった (N=8, Fig. 1)。また 20 mg/kg に増量すると作用は消失した (N=4)。抑肝散加陳皮半夏は 10 mg/kg の用量で有意な改善作用が認められ (N=8)、30 mg/kg に増量するとこの作用は消失した (N=4, Fig. 1)。一方、釣藤鈎は 2 mg/kg~50

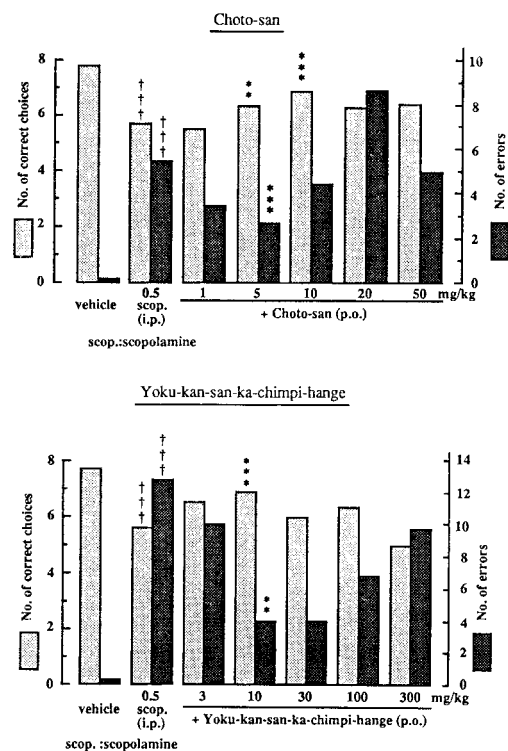


Fig. 1 Effects of Choto-san and Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange on the scopolamine-induced disruption of spatial cognition in the radial arm maze. Treated rats were administered Choto-san and Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange by p. o. injection 30 min. before scopolamine injection, respectively.

††† $p < 0.001$ versus vehicle-treated group; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ versus scopolamine-treated group examined with Wilcoxon's rank sum test.

mg/kg の用量で有意な改善作用が認められ (N=7-12), 100 mg/kg に増量すると有意な正選択数の増加はみられたが誤選択数には作用を及ぼさなかった (N=5, Fig. 3)。

2. THC による空間認知障害に対する影響

THC による空間認知障害に対して釣藤散は 1 mg/kg, 3 mg/kg および 100 mg/kg の用量で有意な改善作用が認められ (N=8, Fig. 2), scopolamine による空間認知障害に対して 5 分の 1 の用量で改善した (Table I)。抑肝散加陳皮半夏は 10 mg/kg の用量で有意に正選択数が増加し (N=8), 30 mg/kg および 100 mg/kg の用量で有意な改善作用が認められ (N=8, Fig. 2), scopolamine による空間認知障害に対して改善するのに 3 倍の用量を要した (Table I)。一方、釣藤鈎は 0.1 mg/kg の用量で有意に正選択数が増加し (N=5), 0.3 mg/kg の少量で有意な改善作用が認められ (N=8, Fig. 3), scopolamine による空間認知障害に対して約 7 分の 1 の用量で改善した (Table I)。

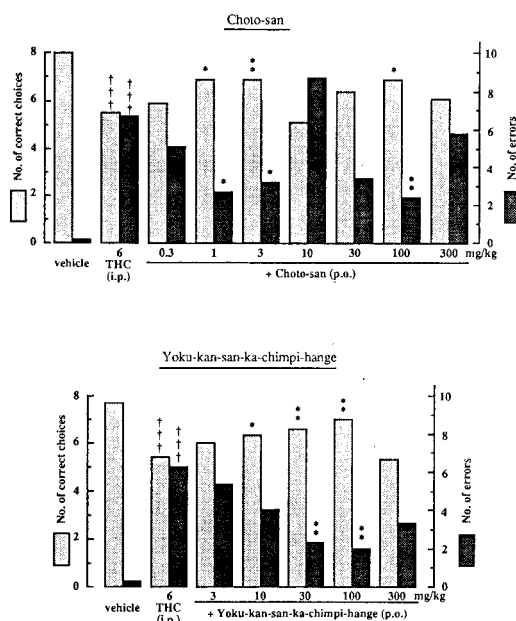


Fig. 2 Effects of Choto-san and Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange on the THC-induced disruption of spatial cognition in the radial arm maze. Treated rats were administered Choto-san and Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange by *p.o.* injection immediately before THC injection, respectively. $††† p < 0.001$ versus vehicle-treated group; $* p < 0.05$, $** p < 0.01$ versus THC-treated group examined with Wilcoxon's rank sum test.

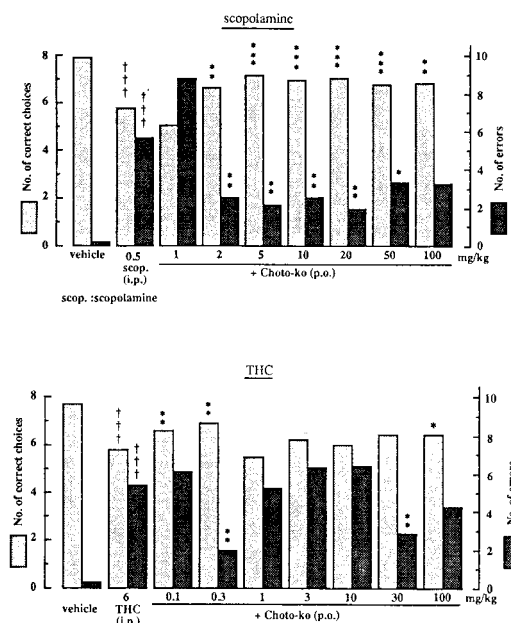


Fig. 3 Effects of Choto-ko on the disruption of spatial cognition in the radial arm maze. Treated rats were administered Choto-ko by *p.o.* injection before scopolamine and THC injection. $††† p < 0.001$ versus vehicle-treated group; $* p < 0.05$, $** p < 0.01$, $*** p < 0.001$ versus scopolamine, THC-treated group examined with Wilcoxon's rank sum test.

Table I Effects of several Kampo prescriptions on the disruption of spatial cognition in the radial arm maze.

	scopolamine-induced	THC-induced
Choto-san	5	1
Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange	10	30
Choto-ko	2	0.3

Each value exhibited the minimum effective doses (mg/kg, *p.o.*).

考 察

釣藤散は釣藤鈎など 11 種の生薬からなり循環器系に対する作用の他、最近では脳循環代謝機能改善薬としても応用され始めている¹⁾。一方、釣藤散と共

通の構成成分である釣藤鈎を含む抑肝散加陳皮半夏は9種の生薬からなり、神経症やうつ病などの精神科疾患領域に応用されており、また短期記憶を改善するとの臨床報告がある²⁾。我々は8方向放射状迷路課題を用いたラットの空間認知が抗コリン薬であるscopolamineあるいは大麻の活性成分であるTHCにより誘発されること、さらにこれらの空間認知障害は種々の神経伝達物質の関連薬物によって改善されるが、中でもscopolamineによる空間認知障害に対してはアセチルコリン (ACh) 作動薬が最も著明に改善効果を示すがセロトニン (5-HT) 作動薬によっても改善されること、一方、THCによる空間認知障害に対してはACh作動薬よりもはるかに少量の5-HT作動薬、特に5-HTの選択的な再取り込み阻害作用をもつcitalopramによって著明に改善されることなどを報告した⁵⁾。さらに5-HT_{1A} agonistの8-OH-DPATならびに5-HT₂ agonistのDOIによって改善作用が認められることである (未発表データ)。また神経生化学的研究においてTHCによって空間認知障害を発現したラットの脳内5-HT量は海馬や視床下部で増加し、これはcitalopram処置によって空間認知の改善と同時にこれらの脳内5-HT変化も正常値に復した (未発表データ)。すなわちTHCによる空間認知障害には脳内5-HT神経が深く関与することを明らかにした。そこで釣藤散ならびに抑肝散加陳皮半夏の認知機能改善作用を検討する目的で、scopolamineによる空間認知障害と比較してTHCによる空間認知障害に対する作用を検討した。また両方剤の共通活性生薬として知られている釣藤鈎についても比較検討した。今回、釣藤散ならびに抑肝散加陳皮半夏いずれの投与によってもscopolamineならびにTHCによる空間認知障害を改善した。しかしその改善の作用態度が異なり、釣藤散はTHCによる空間認知障害に対する改善作用が著明であり、scopolamineによる空間認知障害の約5倍強力であった。一方、抑肝散加陳皮半夏はscopolamineによる空間認知障害に対する改善作用が著明で、THCによる空間認知障害の約3倍強力であった。また共通の構成生薬である釣藤鈎はTHCによる空間認知障害に対する改善作用が著明であり、scopolamineによる空間認知障害の約7倍強力であった。このことから、釣藤散の空間認知障害改善作用は釣藤鈎に類似しており、抑肝散加陳皮半夏の作用とは異なっていることが判った。このことはこれらの漢方方剤の神経系の関与が異なっていることが考えられる。山脇⁶⁾は5-HT_{1A}受容体機能を調べる目的で5-HT_{1A}受容体agonistである8-

OH-DPATの投与によって発現するforepaw treading (前肢足踏み運動)、head weaving (左右の首振り運動)、flat body posture (腹ばい姿勢) およびhyperlocomotion (自発運動量増加) を指標にして、また5-HT₂受容体機能を調べる目的で5-HT前駆物質である5-HTPによって発現するwet dog shake 反応 (水に濡れた犬が示す行動と類似の反応) を指標にしてこれらの指標に及ぼす釣藤散、抑肝散ならびに釣藤鈎の作用を検討したところ、釣藤散が5-HT_{1A}受容体機能を抑制したのに対して釣藤鈎は5-HT₂受容体機能の亢進作用を有することを報告している。一方、我々は5-HT_{1A}agonistにみられるflat body postureが発現する用量の8-OH-DPATは空間認知障害を発現し、同時にDOIによるhead-twitch (首振り行動) を抑制することから、前者は5-HT_{1A}受容体を介して後者は5-HT₂受容体の機能亢進が関与していることを明らかにした。これらのことから釣藤散ならびに釣藤鈎は5-HT神経を賦活することによって空間認知の障害を改善するものと考えられる。一方、抑肝散加陳皮半夏の空間認知障害改善作用にはTHCによる認知障害に比べてscopolamineによる認知障害の改善作用がはるかに強いことから、5-HT神経よりもACh神経の関与が強いと考えられた。ところで本実験において薬物の改善作用には一般に用量依存性が認められないが、このことは空間認知行動は一つの神経系だけではなく、いくつかの神経系のbalanceによって成り立っており、その他5-HT神経に対する作用に低用量では改善作用に働くが高用量では逆に障害するなど二相性があることも本実験の改善作用に用量依存性をとらない理由と考えられる。さて次に両方剤の改善における釣藤鈎の作用の関与の程度について調べてみる。いずれの方剤も約10%の釣藤鈎が含まれているので、釣藤鈎がその作用本体であるならそれぞれの方剤の改善用量の10分の1に相当する釣藤鈎の用量によって改善されるはずである。事実、Table Iに示すように釣藤散はscopolamineならびにTHCによる空間認知障害をそれぞれ5 mg/kgならびに1 mg/kgの用量で改善した。すなわち釣藤散の10分の1の用量に相当する0.5 mg/kgならびに0.1 mg/kgの釣藤鈎で効果がみられてもよいはずである。しかし、釣藤鈎単独による改善にはそれぞれ3~4倍に当る2 mg/kgならびに0.3 mg/kgの用量を要した。このことは釣藤散の中には釣藤鈎以外にAChや5-HTのagonisticな作用をもつ構成生薬が含まれているか、あるいは釣藤鈎以外の構成生薬が釣藤鈎の薬理作用を増強している可能性も考

えられた。一方、抑肝散加陳皮半夏は scopolamine ならびに THC による空間認知障害をそれぞれ 10 mg/kg ならびに 30 mg/kg の用量で改善した。しかし抑肝散加陳皮半夏は THC の障害を抑制する効果は釣藤散に比べて非常に弱いことが特徴であった。また理論的には抑肝散加陳皮半夏の 10 分の 1 の用量に相当する 1 mg/kg ならびに 3 mg/kg の釣藤鈎によって改善効果がみられてもよいはずである。しかし事實は、釣藤鈎単独投与では scopolamine による認知障害に対しては 2 mg/kg であり、THC による障害に対しては 0.3 mg/kg の少量を要している。このことは THC に対する抑肝散加陳皮半夏の作用が釣藤鈎を主作用としていないことを示唆している。むしろ釣藤鈎以外の別の活性生薬が ACh 神経の賦活作用を有しているものと考えられた。山脇⁶⁾は 5-HT₂ 受容体機能を亢進させる釣藤鈎を含む釣藤散や抑肝散が 5-HT₂ 受容体機能を変化させなかったことを報告しており、漢方方剤に含まれる一つの構成生薬が他の生薬との配合によって必ずしも方剤に反映されないということが判った。このことから抑肝散加陳皮半夏における釣藤鈎の作用の減弱は本方剤に含まれるその他の成分による影響と考えられる。両方剤の共通の構成生薬は釣藤鈎以外に半夏、茯苓、陳皮ならびに甘草があるので、これらの生薬についても検討する必要があると思われる。いずれにしても、今回の結果だけで作用本体ならびに作用機序を論ずるのは困難である。今後さらに検討が必要と思われる。

結 論

釣藤散は THC による空間認知障害に対する改善作用が著明であり、その改善作用は釣藤鈎に類似しており、釣藤鈎のもつ 5-HT 神経の賦活作用が関与していることが示唆された。一方、抑肝散加陳皮半夏は THC よりも scopolamine による空間認知障害に対する改善作用が著明であり、これには釣藤鈎以外の生薬構成成分が ACh 神経の賦活作用に関与していることが示唆された。従って両方剤の共通成分でもあり改善作用の本体の一つでもある釣藤鈎の他の半夏、茯苓、陳皮などの共通の構成生薬についても検討すべきである。

文 献

- 1) 山本孝之, 河野和彦: アルツハイマー型痴呆 (DAT) の漢方療法. 第 6 回和漢医薬学会大会要旨集 (岐阜), 126, 1989.
- 2) 早野泰造, 大八木和泉, 今出 徹, 角前修二, 馬島将行, 朝井 忠, 古田博昭: 各種痴呆に対するツムラ抑肝散加陳皮半夏エキス剤の効果. 漢方医学 9, 23-34, 1985.
- 3) Fujiwara, M., Iwasaki, K.: Toki-Shakuyaku-San and Oren-Gedoku-To Improve the Disruption of Spatial Cognition Induced by Cerebral Ischaemia and Central Cholinergic Dysfunction in Rats. *Phytotherapy Res.* 7, S60-S62, 1993.
- 4) 水島宣昭, 池下照彦: 老人痴呆に対する当帰芍薬散の効能. 第 6 回和漢医薬学会大会要旨集 (岐阜), 127, 1989.
- 5) 江頭伸昭, 岩崎克典, 藤原道弘: THC による空間認知障害における脳内セロトニン神経系の役割. 日本薬理学雑誌 98, 12, 1991.
- 6) 山脇成人: 釣藤散, 抑肝散の中枢セロトニン受容体機能に及ぼす効果. 漢方医学 10, 20-25, 1986.