

老化促進モデルマウスの脳内神経伝達物質に及ぼす当帰芍薬散の影響の雌雄差について

山形県テクノボリス財団生物ラジカル研究所医学薬学研究部

平松 緑 小松 真紀子

宮崎医科大学精神科学教室

植田 勇人

当帰芍薬散はニコチンアセチルコリンレセプターを増加させ¹⁾、アセチルコリンを合成する酵素のコリントランスフェラーゼの活性を高める²⁾ことからコリン作働性ニューロンを賦活させることが知られている。この作用に注目し、臨床においては老年痴呆に当帰芍薬散の効果が示されている³⁻⁷⁾。

当帰芍薬散は産婦人科領域において使用されていることから、今回は老化促進モデルマウスの雌雄群に当帰芍薬散を与え、脳内神経伝達物質に及ぼす影響を雌雄間で比較検討を行なった。

I 実験方法

1. 実験動物

雌雄老化促進モデルマウス (SAMP 8) の3か月齢を使用した。動物は室温 23 度、湿度 55%、12 時間明暗サイクル (7:00~19:00 を明期) の条件で飼育した。

2. 当帰芍薬散

当帰芍薬散は株式会社ツムラより供与されたエキス末を使用した。

当帰芍薬散は 4 g/l の濃度に懸濁し、摂水瓶に入れ、3 か月間自由に経口投与した。

3. モノアミンとそれらの代謝産物ならびにアミノ酸の測定

マウスを頸椎脱臼したのち脳を摘出し、大脳皮質、海馬および線条体を取り出した。組織に 100 倍量の 0.1 N 過塩素酸を加え、ホモジェナイズし

た。ついでホモジェネートを遠心ろ過フィルターにとり、12,000 回転で 15 分遠心した。得られたろ液を分析試料とし、Coulchem Electrode Array System (Neurochem, エムシーメデイカル株式会社, 東京) を用いてモノアミンとそれらの代謝産物ならびにアミノ酸を分析した⁸⁾。

II 実験結果

当帰芍薬散を投与すると大脳皮質においては、雄群ではドーパミン (DA) の代謝産物である 3,4-ジヒドロキシフェニール酢酸 (DOPAC) とホモバニリン酸 (HVA) が減少していた。雌群においてはノルエピネフリン (NE) と DA が減少していたが、セロトニン (5-HT) は逆に増加していた (図 1)。海馬においては雄群では DOPAC が減少していた。雌群においては NE の代謝産物の 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニールグリコール (MHPG) と HVA が逆に増加していた (図 2)。線条体においては雄群では 5-HT の代謝産物の 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) と DOPAC が減少していた。雌群においては MHPG, 5-HIAA および HVA が減少していた (図 3)。

大脳皮質のアミノ酸については雄群においてはグルタミン酸 (Glu)、グルタミン (Gln) および γ-アミノ酪酸 (GABA) が減少していた (図 4)。雌群においては Glu が減少していたが、GABA、グリシン (Gly) およびアラニン (Ala) が逆に

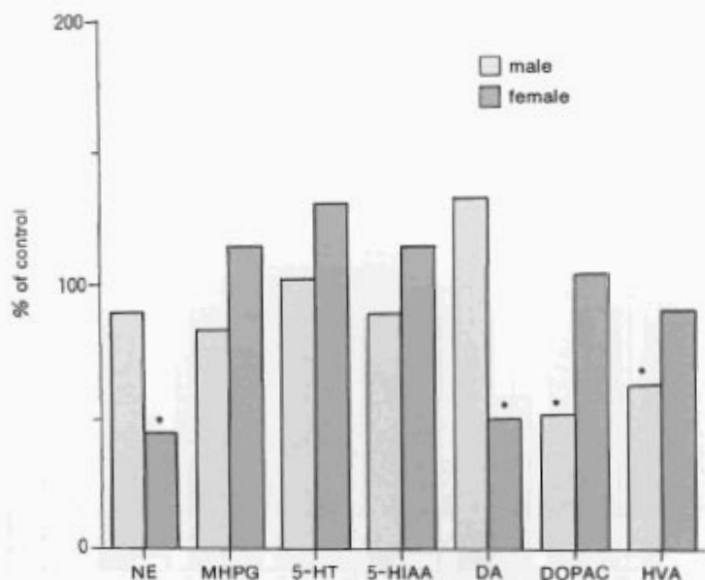


図1 老化促進モデルマウス大脳皮質のモノアミンおよび代謝産物に対する当帰芍薬散の効果

* $p < 0.05$ 対照との比較。

NE: ノルエピネフリン; MHPG: 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニールグリコール; 5-HT: セロトニン; 5-HIAA: 5-ヒドロキシインドール酢酸; DA: ドーパミン; DOPAC: 3,4-ジヒドロキシフェニール酢酸; HVA: ホモバニリン酸

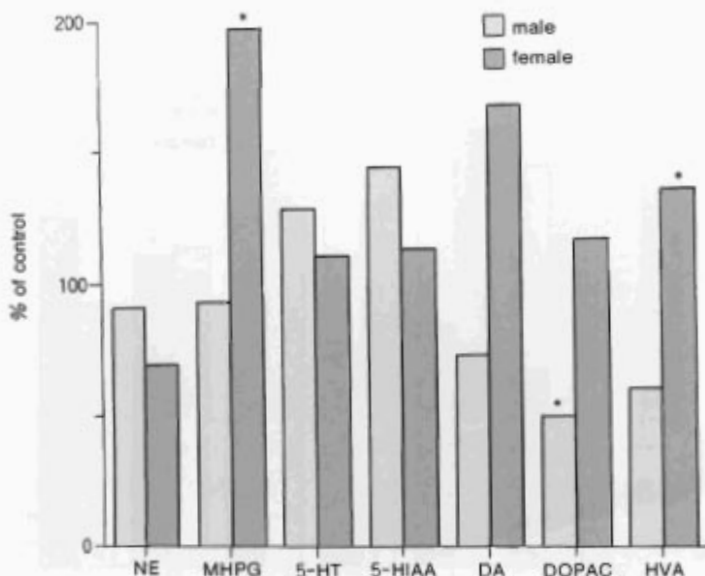


図2 老化促進モデルマウス海馬のモノアミンおよび代謝産物に対する当帰芍薬散の効果

* $p < 0.05$ 対照との比較。

NE: ノルエピネフリン; MHPG: 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニールグリコール; 5-HT: セロトニン; 5-HIAA: 5-ヒドロキシインドール酢酸; DA: ドーパミン; DOPAC: 3,4-ジヒドロキシフェニール酢酸; HVA: ホモバニリン酸

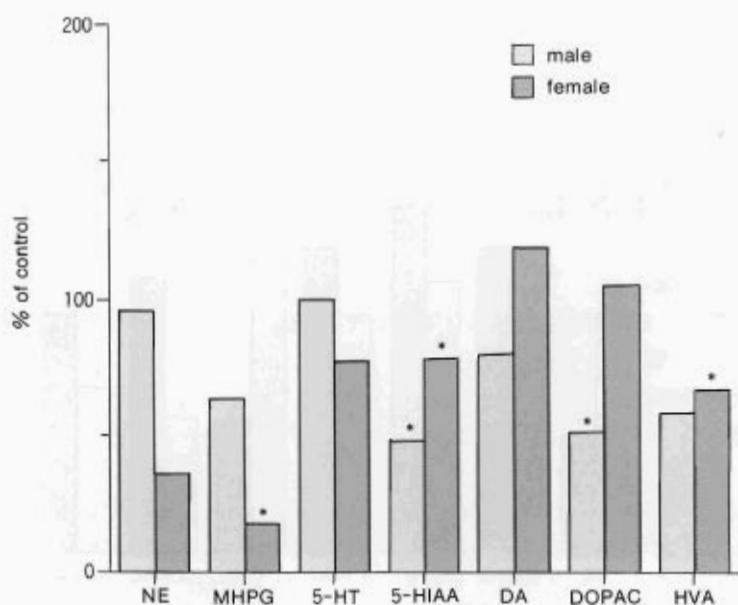


図3 老化促進モデルマウス線条体のモノアミンおよび代謝産物に対する当帰芍薬散の効果

* $p < 0.05$ 対照との比較。

NE: ノルエピネフリン; MHPG: 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニールグリコール; 5-HT: セロトニン; 5-HIAA: 5-ヒドロキシインドール酢酸; DA: ドーパミン; DOPAC: 3,4-ジヒドロキシフェニール酢酸; HVA: ホモバニリン酸

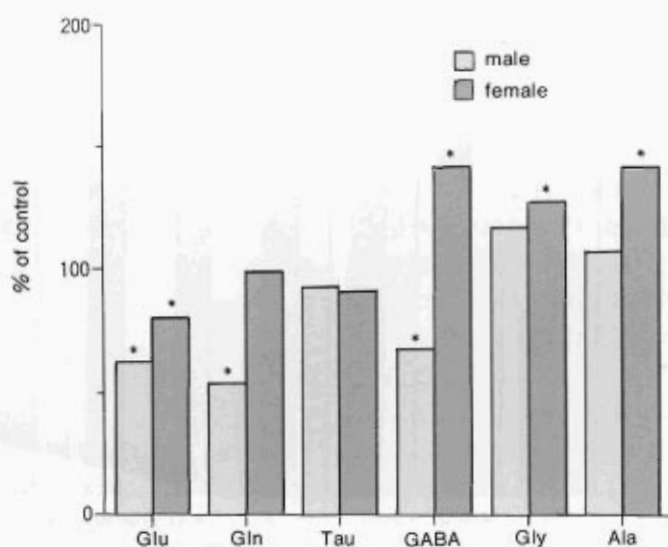


図4 老化促進モデルマウス大脳皮質のアミノ酸に対する当帰芍薬散の効果

* $p < 0.05$ 対照との比較。

Glu: グルタミン酸; Gln: グルタミン; Tau: タウリン; GABA: γ -アミノ酪酸; Gly: グリシン; Ala: アラニン

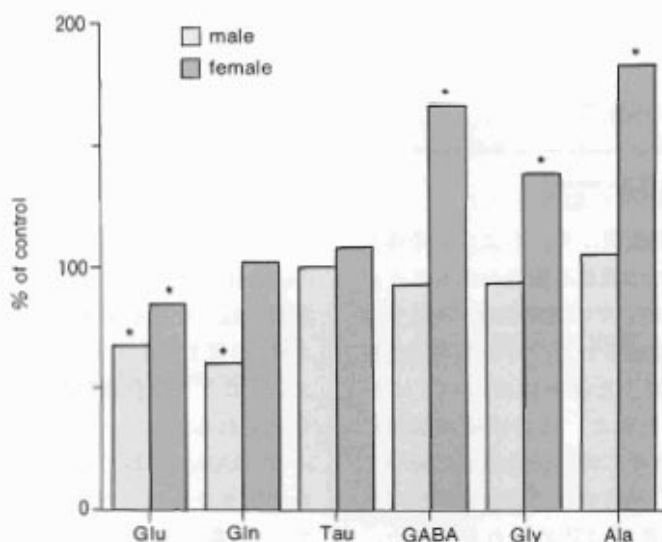


図5 老化促進モデルマウス海馬のアミノ酸に対する当帰芍薬散の効果

* $p < 0.05$ 対照との比較。

Glu: グルタミン酸; Gln: グルタミン; Tau: タウリン; GABA: γ -アミノ酪酸; Gly: グリシン; Ala: アラニン

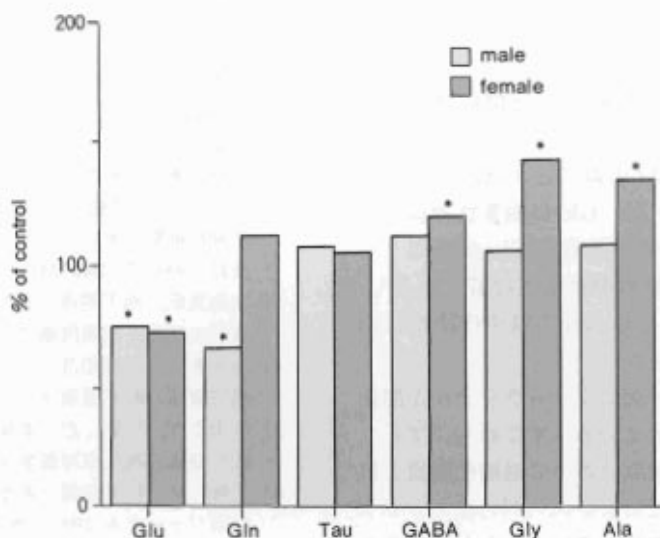


図6 老化促進モデルマウス線条体のアミノ酸に対する当帰芍薬散の効果

* $p < 0.05$ 対照との比較。

Glu: グルタミン酸; Gln: グルタミン; Tau: タウリン; GABA: γ -アミノ酪酸; Gly: グリシン; Ala: アラニン

増加していた(図4)。海馬のアミノ酸については雄群においてはGluとGlnが減少していた。雌群においてはGluが減少していたが、GABA、

AlaとGlyは逆に増加していた(図5)。線条体のアミノ酸については雄群ではGluとGlnが減少していたが、雌群においてもGluは減少して

いた。しかし GABA, Gly と Ala は逆に増加していた (図 6)。

III 考 察

当帰芍薬散の SAMP8 の脳内モノアミンとアミノ酸への影響は大脳皮質、海馬および線条体を通じて雄群と雌群とでは異なる相違のあることが認められた。雄群においては DOPAC の減少が脳 3 部位に共通して認められた。その他大脳皮質においては HVA の減少と線条体においては 5-HIAA の減少が認められた。この成績は脳内に DA や 5-HT を保たせて神経伝達機能に働いていることと思われる。他方当帰芍薬散は雌群においては DOPAC への影響は認められなかった。脳 3 部位に共通した現象は見いだせなかった。大脳皮質においては NE, DA の減少と 5-HT の増加、海馬においては MHPG と HVA の増加、線条体においては MHPG, 5-HIAA および HVA の減少が認められたが、これらの脳部位での相違はそれぞれの部位での特異性であると想定された。

アミノ酸については雄群の 3 部位に共通して Glu と Gln の減少が認められた。他方雌群の 3 部位にも共通して Glu の減少と GABA, Gly, Ala の増加が認められた。Glu は脳変性神経疾患の神経細胞死に細胞外の過剰な Glu が原因として考えられている重要な神経伝達物質である⁹⁾。当帰芍薬散にこのような Glu の減少作用が認められたことは興味深い。

最近アルツハイマー病にフリーラジカルが関係していることが知られている。すなわち、アルツハイマー病患者の剖検脳において過酸化脂質と抗酸化酵素のカタラーゼおよびスーパーオキシドジスムターゼの活性が増加していることが報告されている¹⁰⁾。またミトコンドリアの電子伝達系において蛋白質複合体 IV の活性低下が認められ、電子がうまく伝達されないで漏出し、酸素と反応して活性酸素が生じることが指摘されている¹¹⁾。当帰芍薬散にフリーラジカル除去作用があること、老齢ラット脳内の過酸化脂質を減らし、スーパーオキシドジスムターゼの酵素活性を増加させるこ

とが見出されている⁹⁾。また、記憶に関係したコリン作動性ニューロンを賦活させることが知られている¹²⁾。したがって、当帰芍薬散はアルツハイマー病のよい治療薬となりうる可能性が大いに期待される。

今回初めて当帰芍薬散の性差による影響を見いだした。特に雌群の大脳皮質、海馬および線条体の GABA を増加させたことは興味深い。当帰芍薬散は脳下垂体前葉より性腺刺激ホルモンを分泌させ、卵巣よりエストロゲンの放出を促進させる。エストロゲンは血液脳関門を通過し、脳組織に取り込まれる。エストロゲンは medial preoptic area の GABA の取り込みを促進させ、GABA 量を増加させることが報告されている¹³⁾。したがって、当帰芍薬散の 1 か月投与により、雌性 SAMP8 において脳内の GABA 量が増加したものと想定される。

文 献

- 1) Hagino N, Koyama T. Stimulation of nicotine acetylcholine receptor synthesis in the brain by Toki-shakuyaku-san (TJ-23). In: Hosoya, E, Yamamura, Y, eds. Recent Advances in the Pharmacology of KAMPO MEDICINES. Tokyo: Excerpta Medica, 1988; 144-149
- 2) 萩野信義, 坂本秀一, 鳥居塚和生. 当帰芍薬散 (TJ-23) の老齢ラットの脳内アセチルコリン系神経細胞とその受容体への作用. 和漢医薬学会誌 1990; 7: 340-341
- 3) 水島宣昭, 池下照彦. 老人痴呆に対する当帰芍薬散の効能. 和漢医薬学会誌 1989; 456-457
- 4) 山本孝之, 河野和彦. アルツハイマー型痴呆の漢方療法. 和漢医薬学会誌 1989; 454-455
- 5) 十束支郎, 川勝 忍. 老年痴呆に対する漢方療法の経験. 現代東洋医学 1991; 12: 315-317
- 6) 工藤千秋, 杉浦和郎. 老年痴呆に当帰芍薬散. 医薬ジャーナル 1992; 28: 35-38
- 7) 福永和豊, 台之尊啓次郎, 二宮嘉正, 齋井 修, 王丸道夫, 田中孝道, 二又義夫, 富松 愈, 小島秀樹, 古賀照邦, 西島英利, 西川 正, 古賀五之, 内田又功. 老年期認知障害の当帰芍薬散による治療効果—多施設共同研究—. Prog Med 1996; 16: 293-300
- 8) Ueda Y, Komatsu M, Hiramatsu M. Free radical scavenging activity of the Japanese herbal medicine Toki-shakuyaku-san (TJ-23) and

- its effect on superoxide dismutase activity, lipid peroxides, glutamate, and monoamine metabolites in aged rat brain. *Neurochem Res* 1996 ; 21 : 909-914
- 9) Ciani E, Groneng L, Voltattorni M, Rolseth V, Contestabile A, Paulsen R E. Inhibition of free radical production or free radical scavenging protects from the excitotoxic cell death mediated by glutamate in cultures of cerebellar granule neurons. *Brain Res* 1996 ; 728 : 1-6
- 10) Lovell M A, Ehmann W D, Butler S M, Markesbery W R. Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995 ; 45 : 1594-1601
- 11) Mutisya E M, Bowling A C, Beal M F. Cortical cytochrome oxidase activity is reduced in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1994 ; 63 : 2179-2184
- 12) Herbison A E, Augood S J, Slmonian S X. Regulation of GABA transport activity and mRNA expression by estrogen in rat preoptic area. *J Neurosci* 1995 ; 15 : 8302-8309