【研究報告(2018年度)】

チーム③ 中高年期の社会活動支援・活力ある高齢者の研究チーム(③-3)フレイルならびに認知症の予防対策としての漢方薬の効果に関する研究

岩崎克典*1,2)、渡辺拓也 1,2)、窪田香織 1,2)、長尾昌紀 2)、上田紗織 1) 1) 薬学部臨床疾患薬理学教室、2) 加齢脳科学研究所、*) 責任者

要 旨

フレイルは、加齢とともに心身の脆弱性が現れた状態であるが、適切な介入により生活機能の維持向上が可能な状態像である。我々はその介入の一つとして、漢方薬と身体的運動に着目し、脳機能についてマウスを用いて検討した。八味地黄丸を6週齢マウスに摂取させ、ランニングホイールにより自由走行させた。自由走行のみでは、脳由来神経栄養因子の増加が認められたが、八味地黄丸と自由走行の組み合わせでは有意な増加は認められなかった。また、認知機能を評価する行動テストでも変化は認められなかった。有意な効果が認められなかった原因として、若週齢マウスの使用が考えられた。

1. 緒 言

フレイルは、加齢とともに身体機能・精神機能が低下し、生活機能が障害され、心身の脆弱性が出現した状態である。しかし、一方で適切な介入・支援により生活機能障害の改善が可能な可逆性がある状態像である。すなわち、適切な介入・支援が無ければ、認知症や要介護状態へと進む。本チームでは、認知症に着目し、適切な介入・支援についてマウスを使用した基礎研究により模索した。

軽度の運動は、認知機能の向上に寄与することが報告されており、マウスを用いた研究では、運動による筋肉からの分泌因子が脳機能に影響することが提案されている。また、漢方薬である八味地黄丸は、腰痛症や坐骨神経痛などの老化に伴う症状に処方されており、八味地黄丸を主成分とする牛車腎気丸は、老化に伴う筋肉量の低下を緩和することが示唆されている。これらのことから、八味地黄丸摂取と軽度運動の組み合わせは、筋肉からの分泌因子を相加相乗的に増加することで、認知機能の向上に寄与することが考えられた。そこで、八味地黄丸を

摂取したマウスに自発走行させ、認知・精神活動の行動学的解析と脳機能に関与する分子の発現を生化学的に解析した。

2. 方 法

使用動物: 6週齢の ICR 系雄性マウス (日本ク レア株式会社)を1ケージあたり3~4匹で飼 育した。運動負荷は、ケージ内にランニングホ イール設置し、自由走行させた。また、八味地 黄丸 (HJG) を 1000 mg/kg/day の用量で摂取で きるように、飲水ボトル内に混入させた。マウ スを以下の4グループに分けた。①飲水+運動 なし (water + sedentary)、②八味地黄丸摂取+ 運動なし (HJG + sedentary)、③飲水+運動あり (water + exercise)、④八味地黄丸摂取+運動あ り(HJG + exercise)。 3週間の八味地黄丸摂取 と自由走行を行った後に行動解析を行った。 行動解析:社会的興味と社会的認知機能を解析 するために 3 chamber テストを行った。装置は 3部屋に仕切られており、両側の部屋に対峙マ ウスを入れることができるケージを設置した。 社会的興味を解析するため、片側の部屋のケー

ジにのみ対峙マウス A を入れ、反対側は空ケージにし、対峙マウス A がいる部屋に被験マウスが滞在した時間を測定した。次に、空のケージに対峙マウス B を入れ、対峙マウス B がいる部屋に被験マウスが滞在した時間を測定し、社会的認知機能を評価した。不安様症状を解析するため、高架式十字迷路課題を行った。装置は、壁のない open arm と壁のある closed arm で構成されており、被験マウスが closed arm に滞在した時間を測定した。

生化学解析: 行動解析後に、マウス脳海馬を採取し、western blot 法により分子の発現量を解析した。

3. 研究結果

3 chamber テストにおける社会的興味・社会的認知機能の評価: 社会的興味を評価する検討において、対峙マウス A がいる部屋に被験マウスが滞在した時間は、4 グループ間で有意な差は認められなかった。しかし、water + sedentary グループに比べて、water + exercise グループは滞在時間の増加傾向を示した。社会的認知を評価する検討では、stranger マウスである対峙マウス B がいる部屋への滞在時間は、4 グループ間で有意な差は認められなかった。

高架式十字迷路課題における不安様行動の評価: closed arm に滞在した時間は、4 グループ間で有意な差は認められなかった。

脳由来神経栄養因子と転写コアクチベーター PGC1 α の発現解析: 脳由来神経栄養因子 (BDNF) の成熟体 (mature BDNF) 発現は、water + sedentary ならびに HJG + sedentary グループと比較して、water + exercise グループで有意に増加していた。しかし、HJG + exercise グループでは有意な増加は認められなかった(図 1A)。BDNF の発現を誘導する PGC1 α の発現は、mature BDNF と同様に water + exercise グループで有意な増加が認められたが、HJG + exercise グループにおいても増加が認められた(図 1B)。

4. 考察

八味地黄丸摂取と運動の組み合わせは、マウスの社会的認知機能を向上しなかった。本研究では、若週齢の健常マウスを使用したため、その効果が検出できなかったと考えられた。

生化学的検討では、運動による mature BDNF と PGC1αの増加を確認した。しかし、HJG + exercise グループでは PGC1αの増加が認められたにも関わらず、mature BDNF の有意な発現増加は認められなかった。このことから、八味地黄丸は、BDNF 発現カスケードにおける PGC1α以降の分子に作用していることが示唆された。

5. 結 論

自発走行による運動は、PGC1αと mature BDNF の発現増加を誘導した。しかし、若週齢の健常マウスを用いて行動解析を行ったため、認知機能の向上を検出できなかった。今後は、フレイルを反映するため、高齢マウスもしくは老化促進マウスを用いた検討が必要である。

図1.マウス海馬における mature BDNF (A)と PGC1a (B)の発現量*P<0.05,**P<0.01,****P<0.001,2 way ANOVA followed by Tukey's test



