

## 【研究報告（2019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） 精神・心理的フレイル症状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<sup>1,2,\*</sup>、渡辺拓也<sup>1,2</sup>、窪田香織<sup>1,2</sup>

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、老化により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、精神・心理的フレイル症状についてマウスを用いて検討した。八味地黄丸を摂取した老化促進マウスにランニングホイールを使って自由走行させた。八味地黄丸摂取と運動の組み合わせは、老化促進マウスの不安様行動に対して改善傾向を示した。また、無気力様行動に対しては、八味地黄丸摂取や運動の各々で改善効果が期待された。八味地黄丸や運動は、精神・心理的フレイル症状改善に有効であることが期待された。

## 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、老化促進マウスを用いた基礎研究により、適切な介入・支援について模索した。

軽度の運動は、精神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や、八味地黄丸を主成分とする牛車腎気丸は、筋肉量に影響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・牛車腎気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、フレイル症状の改善に寄与することが考えられた。前年度の検討では、健常マウスを用いたため、改善効果が認められなかったことが示

唆された。そこで、老化促進マウスを用いて、精神・心理的フレイル様行動変化を解析し、漢方薬摂取（八味地黄丸・牛車腎気丸）と軽度運動の組み合わせの効果を検討した。

## 2. 方 法

老化促進マウス（SAMP8 マウス）が飲水するボトルに漢方薬（八味地黄丸・牛車腎気丸：1000 mg/kg/day）を混入し、3ヶ月齢から漢方薬を摂取させ、5ヶ月齢で行動解析を行った。その後、飼育ケージ内にランニングホイールを設置し、マウスに自由走行させた。ランニングホイールを設置した2週間後に行動解析（7ヶ月齢）を行った。

3 chamber テスト装置を用いて社会性行動・社会性認識を解析した。さらに、Nest building テストと Sucrose splash テストを行い、無気力様症状を検討した。また、高架式十字迷路と Open-field 装置を用いて自発運動量と不安様行動を解析した。

### 3. 研究結果

#### 八味地黄丸摂取と軽度運動の組み合わせによる効果（7ヶ月齢）

SAMP8 マウスは、Nest building テストでの巣作り行動の低下を示し、無気力様症状の発現が示唆された。しかし、その行動変化に対して組み合わせ処置は効果を示さなかった。さらに、SAMP8 マウスは Sucrose splash テストでの身繕い行動の減少傾向が認められ、八味地黄丸の摂取や軽度運動処置のみでも改善傾向が認められた。

Open-field テストでは、全てのグループ間で運動量に差は認められなかったが、高架式十字迷路テストでは closed arm 侵入回数が SAMP8 マウスで増加する傾向が認められた。しかし、その増加傾向に対して、組み合わせ処置は効果を示さなかった。また、Open-field テストでは SAMP8 マウスは内側滞在時間の短縮傾向を示し、組み合わせ処置によりその改善傾向が認められ、不安様症状に対する改善効果が示唆された。一方、高架式十字迷路テストでは、SAMP8 マウスは closed arm 滞在時間延長を示さず、不安様症状を示さなかったが、軽度運動処置は closed arm 滞在時間を短縮させた。

3 chamber テストでは、社会性行動・社会性認識に関して、全てのグループ間で差は認められなかった。

#### 牛車腎気丸摂取の効果（5ヶ月齢）

Nest building テストでは SAMP8 マウスによる巣作り行動の低下が認められ、無気力様症状の発現が示唆された。しかし、その行動変化に対して、牛車腎気丸は効果を示さなかった。Sucrose splash テストでは SAMP8 マウスによる身繕い行動の減少が認められたが、その行動変化に対して、牛車腎気丸は効果を示さなかった。

SAMP8 マウスは Open-field テストでの運動量増加と高架式十字迷路テストでの closed arm 侵入回数増加を示し、多動性が示唆された。しかし、牛車腎気丸はその変化に対して効果を示さな

かった。高架式十字迷路テストの closed arm 滞在時間は SAMP8 マウスで減少を示し、不安様症状の減弱が認められたが、牛車腎気丸はその変化に作用しなかった。また、Open-field テストの内側滞在時間は、全てのグループ間で差は認められなかった。

### 4. 考察

#### 八味地黄丸摂取と軽度運動の組み合わせによる効果（7ヶ月齢）

Sucrose splash テストでの無気力様行動に対しては、組み合わせによる相加相乗効果は認められなかったが、八味地黄丸摂取と軽度運動処置のそれぞれで改善傾向が認められた。一方で Open-field テストにおける不安様症状に対しては、組み合わせ処置だけが改善傾向を示した。これらの結果から、症状の種類によっては組み合わせ処置が有効であることが示唆され、八味地黄丸摂取と軽度運動処置は相乗効果を示すことが考えられた。7ヶ月齢での検討であるため、老化によって、さらに症状が進行した場合は、その他の症状に対しても組み合わせ処置の効果が認められてくる可能性も考えられた。

#### 牛車腎気丸摂取の効果（5ヶ月齢）

牛車腎気丸の摂取期間の短さにより、効果が認められなかった可能性が考えられた。現在、本マウスに軽度運動処置を実施している。

### 5. 結論

SAMP8 マウスは、フレイルを反映する無気力様行動を示した。また、その行動変化に対して、八味地黄丸摂取と軽度運動処置はそれぞれ改善傾向を示した。これらの結果から、精神・心理的フレイル症状の対処には、八味地黄丸や運動が単独においても有効である可能性が考えられた。