

【研究報告（令和3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>

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

フレイルは老化に起因し、身体機能・精神機能の低下が認められる状態である。八味地黄丸は老化に伴う諸症状に古来より用いられてきた漢方薬であることから、フレイル予防薬の可能性が期待される。本研究では老化促進マウス（SAMP8 マウス）の脳機能変化に対する八味地黄丸の効果を検討した。八味地黄丸摂取は、SAMP8 マウスの認知機能低下を抑制し、保護性ミクログリアのマーカである *arginase-1* 発現を増加させた。従って、八味地黄丸は、保護性ミクログリアを増加させることで、老化による神経障害を軽減することで、認知機能低下を抑制することが示唆された。

### 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、心身の脆弱性が出現した状態である。一方で、適切な医療介入により生活機能障害の改善が可能な可逆性がある状態である。すなわち、適切な医療介入が無ければ、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、適切な医療介入について模索した。

東洋医学では、腎は生命エネルギーを貯蔵しており、老化と密接に関わっている臓器とされている。また、そのエネルギーは脳機能を支えると考えられている。従って、腎の生命エネルギーを補うことは、脳機能低下の対策法として有用であることが考えられる。そこで、腎の機能を補うとされる漢方薬である補腎剤に着目した。本研究では、補腎剤に分類される八味地黄丸の脳機能への効果を検討するため、老化促進モデル SAMP8 マウスの行動変容に対する八味地黄丸の効果を検討し、神経栄養因子ならびにミクログリア細胞マーカーの発現を解析した。

### 2. 方 法

SAMP8 マウスが飲水するボトルに八味地黄丸（1000 g/kg/日）を混入し、3ヶ月齢から漢方薬を摂取させ、7.5ヶ月齢から行動解析を行った。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、Open-field 装置と高架式十字迷路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

3chamber テストでは、マウスが新奇物体を探索する習性を利用して、社会性行動・社会性認識を解析した。3 chamber テスト装置は通路で繋がった3部屋に分かれており、両側の部屋に檻を設置した。social interaction (SI) フェーズでは、他マウス（マウス A）を入れた檻もしくはマウスが入っていない（empty）檻に、テストマウスが近づく時間を測定し、SI index を解析した（図1上段）。八味地黄丸摂取ならびに水摂取マウスの SI index は 50% 以上を示した。この結果から、テストマウスのどちらも、マウス A に対する探索行動を示し、社会性行動に差が

無いことがわかった。続いて、social preference (SP)フェーズでは、マウス A を檻に入れたままの状態、empty の檻にマウス B を入れた。それぞれの檻に近づいた時間を測定し、SP index を解析した (図 1 下段)。八味地黄丸摂取マウスの SP index は 50%以上を示した。このことから、マウス A の存在を記憶しており、マウス B が新奇であることを認識したと考えられた。一方、水摂取マウスの SP index は 50%未満であり、マウス A の存在を記憶できていないことが考えられた。さらに、八味地黄丸摂取マウスの SP index は水摂取マウスの SP index と比較して有意に増加しており、八味地黄丸は SAMP8 マウスの認知機能低下を抑制することが示唆された。その他の行動テストでは、八味地黄丸摂取による有意な効果は認められなかった。

神経栄養因子である nerve growth factor (NGF) と brain-derived neurotrophic factor (BDNF)の脳内発現量を解析したが、八味地黄丸による効果は認められなかった。海馬において、八味地黄丸は、保護性マイクログリアのマーカである arginase-1 (ARG1)の発現を増加させた。しかし、傷害性マイクログリアマーカである inducible nitric oxide synthase (iNOS)の発現には作用しなかった。

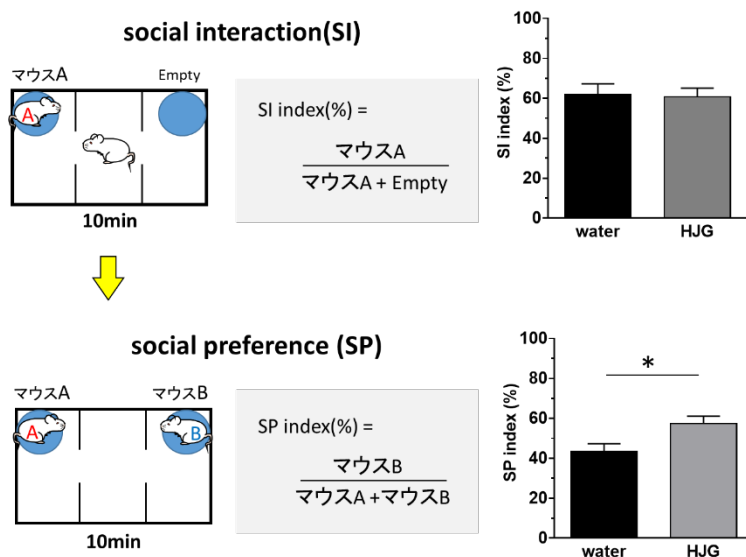


図 1.3 chamberテストによる社会性行動と社会性認識の解析

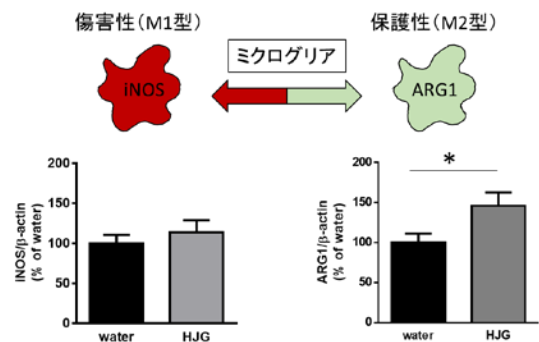


図 2. 傷害性・保護性マイクログリアマーカ-の発現

#### 4. 考 察

八味地黄丸による社会認知機能低下の抑制は、神経栄養因子による脳保護作用ではなく、保護性マイクログリアの増加に起因することが示唆された。保護性マイクログリアへの極性転換は、IL-4、IL-10 等のサイトカインが誘導することが提示されている。従って、八味地黄丸はそれらのサイトカインのシグナルを誘導することで、保護性マイクログリアへの極性転換を促進したことが考えられた。

#### 5. 結 論

東洋医学的に腎機能を補うとされる八味地黄丸は、老化促進マウスの認知機能低下を抑制することがわかった。また、この抑制には脳内の保護性マイクログリアの寄与が考えられた。本研究結果は、フレイルへの医療介入として、八味地黄丸が選択肢の一つとなることを提案するものとなった。今後、科学的根拠の蓄積のため、詳細な作用機序解析が必要である。