

認知症治療を指向した抑肝散の攻撃行動抑制メカニズム

静岡県立大学大学院薬学研究科 博士前期課程 2年 井出 和希

アルツハイマー型に代表される認知症は、中核症状である記憶障害だけでなく攻撃的行動や幻覚、せん妄といった周辺症状(Behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD)を併発する。BPSDは、患者のみならず介助者にも大きな負担を与えるため、その軽減が望まれる。近年、このBPSDに対して神経症や夜泣きに処方される漢方「抑肝散」が有用であることが臨床的に示唆されている(Hayashi, Y. *et al.*, 2010)。当研究室は、これまでにグルタミン酸神経系の過剰な興奮を抑制することをメカニズムの一端として報告しているが、(Takeda, A. *et al.*, 2008)その大部分は明らかではない。

本研究では、BPSD様の攻撃行動を発現した2種類のモデルマウスに対する抑肝散の効果を行動薬理的に評価した。結果、抑肝散はグルタミン酸神経系を抑制し、同時に他の神経系(e.g. 5-HT神経系)を調節することで、攻撃行動を抑制することが明らかとなった。

他のマウスとの接触を無くし、社会性を失わせることで攻撃行動は惹起される。(DaVanzo, J. P. *et al.*, 1966)。この攻撃行動の発現が、亜鉛欠乏(Zinc deficient: ZnD)状態により促進されることを以前に報告しており、本研究のモデルとした(Takeda, A. *et al.*, 2008)。また、ZnD状態では摂餌量の低下(通常約50%)が生じる。そのため、ZnD群と同量に摂餌を制限したPair-fed群の行動を比較した。

攻撃行動は、Resident-intruder試験により評価した。社会性を失わせた(=隔離飼育した)マウス(Resident)の、居住空間に侵入した他のマウス(Intruder)への攻撃を開始するまでの時間(Latency)及び攻撃を持続する時間(Duration)を測定した。隔離飼育14日後、ZnD群、Pair-fed群ではそれぞれ55.5%、76.1%のマウスが攻撃行動を示した(通常摂餌群では0%)。

そこでZnD群及びPair-fed群のうち、攻撃行動を発現したマウスに、飲用水中に溶解した抑肝散(312 mg/kg/day)を7日間投与した。抑肝散の投与後、攻撃行動を評価したところ、ZnD群、Pair-fed群の両群でLatencyは有意に延長し、Durationは短縮傾向にあった。

両群の攻撃行動は有意に抑制されたが、その効果は抑肝散に含まれる成分の複合的な作用によると考えられる。そこで、攻撃行動のメカニズムの違いから抑肝散の作用を推定した。グルタミン酸神経系の過剰な興奮はZnD群、Pair-fed群のいずれでも生じる。また、抑制性神経としてはたらくGABA神経系の異常が、社会性の欠如により惹起される攻撃行動に関与している(DaVanzo, J. P. *et al.*, 1979; Matsumoto, K. *et al.*, 2007)。

これらのことから、グルタミン酸受容体のひとつであるN-methyl-D-aspartate受容体(NMDA受容体)の阻害剤dizocilpine(MK-801)、及びGABA分解酵素阻害剤aminooxyacetic acid(AOAA)の効果を評価した。MK-801(0.1 mg/kg)/AOAA(23 mg/kg)の投与30分後、いずれの薬剤においても、ZnD群の攻撃行動は抑制されPair-fed群の攻撃行動には変化がなかった。

この結果から、ZnD 群の攻撃行動がグルタミン酸神経系の過剰興奮や GABA 神経系の抑制性減少に起因し、Pair-fed 群の攻撃行動には異なるメカニズムが関与することが示唆された。

ZnD 群の脳組織中の GABA 濃度は Pair-fed 群に比べて高く、GABA 神経系のはたらきは減弱していない。また、中枢のグルタミン酸放出は、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA 系) からグルココルチコイドが分泌されることによって促進される (Moghaddam, B. *et al.*, 1994)。ZnD 群の血清グルココルチコイド濃度は Pair-fed 群に比べて高く、グルココルチコイドの過分泌を介したグルタミン酸神経系の過剰興奮が ZnD 群の攻撃性発現を促進したと考えられた (Haller, J *et al.*, 2000; Takeda, A. *et al.*, 2008)。

攻撃行動には、縫線核から脳の大部分に投射し、調節的な役割を担う、セロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) 神経系の関与も指摘されている (Oliver, B. *et al.*, 1995; Popova, N. K. *et al.*, 2007)。5-HT 受容体のうち、脳内で最も発現の多いサブタイプは 5-HT_{1A} 受容体である。5-HT_{1A} 受容体は、自己受容体としてはたらき、神経活動に抑制的に作用する。抑肝散は、この 5-HT_{1A} 受容体の部分アゴニストとして作用する (Terawaki, K. *et al.*, 2010)。また、Pair-fed (= 摂餌制限) 状態は、5-HT 神経系の異常を生じる (Jahng, J. W. *et al.*, 2007)。Pair-fed 群の攻撃行動に抑肝散が抑制効果を示したことから、5-HT 神経系の調節が抑肝散の作用メカニズムの一部として有力であると考えられる。

以上より、ZnD 群及び Pair-fed 群の攻撃行動に抑肝散が抑制効果を示し、そのメカニズムにグルタミン酸神経系に加えて、5-HT 神経系を含む他の神経系が関与していることを明らかにした。今後、5-HT 神経系の調節作用を含む神経伝達の機能異常に対する抑肝散の作用解析から、認知症周辺症状の治療・創薬戦略が発展することを期待したい。

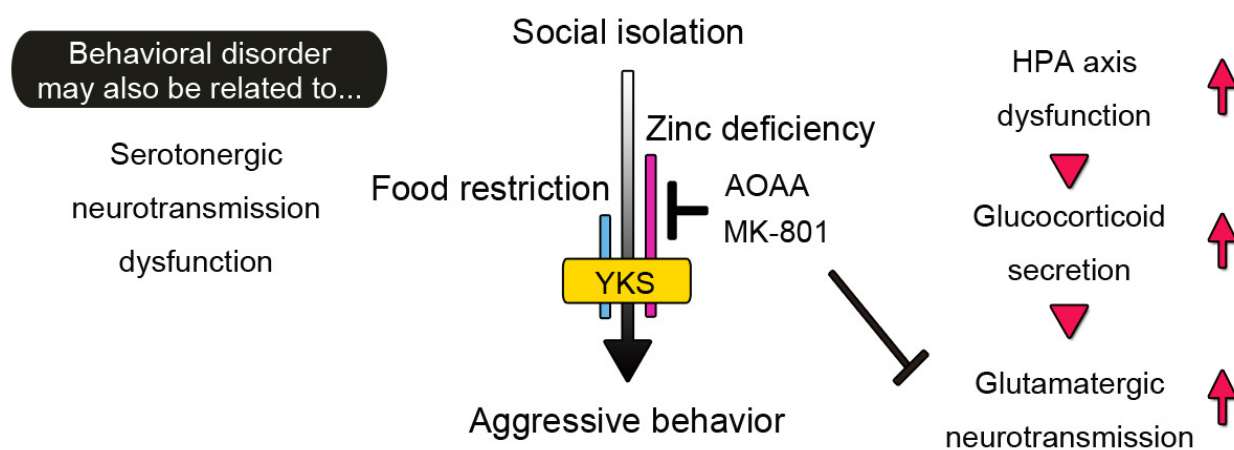


Fig. 亜鉛欠乏状態および摂餌制限により促進される攻撃行動の予測メカニズム

Therapeutic effect of Yokukansan on social isolation-induced aggressive behavior of zinc-deficient and pair-fed mice.

Atsushi Takeda, Haruka Iwaki, Kazuki Ide, Haruna Tamano, Naoto Oku

Brain. Res. Bull. 2012, 87, 551-555.