

氏 名 孫 秀蘭

授与した学位 博士

専攻分野の名称 薬学

学位記授与番号 博甲第 3595 号

学位授与の日付 平成 20 年 3 月 25 日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第 5 条第 1 項該当)

学位論文の題目 遠志および釣藤鈎の空間認知障害改善作用の研究

論文審査委員 教授 波多野 力 教授 龜井 千晃

教授 齋藤 寛 教授 合田 榮一

### 学位論文内容の要旨

本研究では認知症の基本的な状態である記憶障害に着目し、認知症に対する効果が臨床的に期待されている遠志および釣藤鈎についてその成分と記憶障害に対する作用との関連性について検討を行った。

実験方法としては参照記憶と作業記憶の区別ができる 8 方向放射状迷路課題を用い、ムスカリン受容体遮断薬である scopolamine により誘発される空間認知障害に対するこれらの生薬成分の影響を検討した。また、上述のような行動薬理学的検討と同時に、神経系に作用する天然物質についての基礎的検討として *in vitro* でラット胎仔の海馬神経細胞を用い、神経突起の伸展に対する影響についても検討を行った。その結果、以下の知見を得た。

1) 遠志のサボニン・配糖体画分の PTB は経口投与によって用量依存的に working memory error (WME)を減少させた。また、PTB 成分のアシル基を構成するフェノール酸類の記憶障害に対する作用についても検討を行った結果、*p*-methoxycinnamic acid (PMCA)、3,4,5-trimethoxycinnamic acid (TMCA) では改善作用が認められなかったが、sinapic acid (SNPA) においては有意な WME の減少が観察され、その作用は 20 mg/kg で最も強かった。以上の成績から遠志の記憶障害に対する改善作用は作業記憶に特異的であることが明らかになった。

2) 釣藤鈎 MeOH エキス 1 g/kg の経口投与では WME, RME(reference memory error)のいずれについても有意な減少が観察された。またアルカロイド画分 100 mg/kg の経口投与では WME の有意な減少が、200 mg/kg の投与量では WME, RME の有意な減少が観察された。低分子ポリフェノール画分の投与では、WME においては減少の傾向が見られたが有意ではなく、RME においては 200 mg/kg において有意な減少が観察された。また、高分子ポリフェノール画分ではいずれの投与量でも有意な減少が観察されなかった。釣藤鈎の低分子ポリフェノール成分である (+)-catechin は scopolamine 誘発性記憶障害に対して 10-100 mg/kg 投与量で有意な改善作用を示さなかった。以上の成績により、釣藤鈎は短期記憶と長期記憶両方の記憶障害に対して有効であり、短期記憶には主にアルカロイド画分が、長期記憶障害の改善にはアルカロイド成分以外に低分子ポリフェノール成分も寄与していることが示唆された。また、RME の改善は WME より高い投与量を必要とした。

3) 遠志の成分および代謝物から PMCA が海馬由来の培養神経細胞に対し神経突起伸展促進作用を有していることを明らかにした。また、chlorogenic acid, *m*-coumaric acid にも神経突起伸展促進作用を認めた。さらに、釣藤鈎成分として知られる (+)-catechin, (-)-epicatechin に比較強い活性が見られた。これらの作用においては、軸索は分岐せず、非螺旋状に伸びているのが特徴的であった。これら低分子天然物は bFGF のような神経栄養因子とは異なるメカニズムで軸索の成長円錐に作用すると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

本研究では、中枢神経系疾患への効果が期待されている漢方処方に配合される生薬のうち、遠志および釣藤鈎について、ラット空間認知障害に対する効果を検討している。空間認知障害はスコパミンによって誘発させ、8方向放射状迷路課題を使用し、短期記憶と関連するとされるworking memory error (WME)、長期記憶と関連するとされるreference memory error (RME)、および両者の和であるtotal errorに対する作用を検討した。

遠志の場合、サポニン・配糖体画分PTBの経口投与によって用量依存的なtotal error数の減少が見られ、RMEに対しては有意なエラー数減少は見られなかったが、WMEに対して100 mg/kg、および200 mg/kgで有意なエラー数減少が見られた。また、PTBをさらに精製したPTBMでは、より強い効果が見られた。他方、PTB成分のアシル基を構成するフェノール酸類の効果についても検討しており、sinapic acid (SNPA)が20 mg/kgでWMEの有意な減少を示した。これらから、SNPAが遠志の空間認知障害に対する作用物質の1つであることを明らかにしている。他方、遠志成分および関連フェノール性化合物の神経突起伸展に対する作用についても検討し、*p*-methoxycinnamic acidなどに伸展促進効果を認めている。

釣藤鈎では、アルカロイド含有画分100 mg/kgの経口投与でWMEの有意な減少、200 mg/kgでWMEおよびRME両者の有意な減少が見られた。また、高分子ポリフェノール画分はWMEおよびRMEのいずれに対しても有意な減少は観察されなかったが、低分子ポリフェノール画分では200 mg/kgでRMEの有意な減少が観察された。これらから釣藤鈎においては、その効果にアルカロイドと低分子ポリフェノールの両者が寄与していることが示唆された。

以上のように本研究は中枢神経系に対する生薬の効果の有用性を示唆する知見を明らかにしており、博士の学位論文にふさわしいと考えられる。