

11374

当帰抽出液の反復投与は脳組織コリン作動性
神経系に改善的に作用する小林 晴男 鈴木 忠彦 原 茂雄
菅原 悦子 佐藤 秀行 斉藤 真也(岩手大学農学部獣医学科家畜薬理学教室, 家畜外科学教室, 教育学部家政教育,
東北大学薬学部生物薬品製造学教室)

当帰 (*Angelica sinensis*) の根部は、鎮静、鎮痛、妊婦のむくみ、腹痛、月経痛などに効能があり¹⁾、これらの効能に関する薬理学的研究も盛んになってきた²⁾。われわれは前報³⁾において、当帰根抽出液をネズミに反復投与すると人工的に惹起した病態を緩和することを報告した。当帰根抽出液はスコポラミン誘発性痴呆に対して阻止効果があることが報告されている⁴⁾。アルツハイマー病では脳組織コリン作動性神経のアセチルコリン (ACh) 合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性が激減することが知られている⁵⁾。そこで今回、当帰根抽出液をマウスに反復投与して、主に自発行動や思考を司る大脳皮質 (皮質)、主に記憶を司る海馬および主に情動行動を司る線条体における ChAT 活性および ACh 分解酵素アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性に及ぼす影響を調べた。

材料と方法

前報³⁾に準じて当帰根 10 g より約 60 ml の抽出液を作製した。純水で 10 倍希釈した抽出液 (対照群には純水) 0.1 ml/10 g 体重を ICR 系雄マウス (30-40 g) に毎日 1 回、14 日間経口投与した。最終投与後約 20 時間にマウスを頸椎脱臼によって失神させ、常法にしたがって皮質、海馬、線条体などを摘出した。

AChE 活性はアセチルチオコリンを基質として用いる Ellman ら⁶⁾の方法、および ChAT 活性は [³H] アセチル CoA と 200 μ M コリンを用いた Fonnum⁷⁾の方法によって測定した。

English Title for No. 11374: Progressive effects of the extract from *Angelica sinensis* root on central cholinergic system. Haruo Kobayashi, Tadahiko Suzuki, Shigeo Hara, Etsuko Sugawara, Hideyuki Sato and Shinya Saito [Departments of Veterinary Pharmacology and Veterinary Surgery, Faculty of Agriculture, Department of Food and Nutrition, Faculty of Education, Iwate University, Morioka and Department of Pharmaceutical Molecular Biology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University Sendai.] *Medicine and Biology*. 137(4): 119-122, October 10, 1998. (著者校正)

結果

体重の変化は対照群と当帰投与群の間に有意差はなかった（データは示していない）。

全脳、小脳、皮質、海馬および線条体の湿重量は対照群と当帰投与群の間に有意差はなかった（表1）。

皮質、海馬および線条体の AChE 活性は両群間においていずれも有意差は認められなかった（図1）。

ChAT 活性は両群において線条体が最も高かった。当帰投与群の ChAT 活性は皮質および線条体において有意に高値を示したが、海馬では有意差は認められなかった（図1）。

考察

脳部位の重量には変化が認められなかったことから、当帰抽出液の連続投与に

表 1 脳部位の湿重量の比較

	脳重量 (mg)	
	対照群	当帰群
全脳	495.2±8.8	486.8±8.8
大脳皮質	187.8±7.3	190.7±6.6
海馬	36.0±1.3	35.8±1.4
線条体	32.7±1.3	35.7±0.8
小脳	75.2±2.8	72.2±3.0

いずれの脳部位も対照群と当帰群の間には有意差はなし。平均値±標準誤差（例数, 10例）。

よって、萎縮、浮腫あるいは脳実質容量の変化などはおこらなかったと考えられる。

放出された ACh は AChE によって瞬時に分解されなければならない⁸⁾。皮質、海馬および線条体の AChE 活性は対照群と当帰群の間で有意差はなかったことから、当帰投与は ACh 分解機能には影響しないと考えられる。

ACh 合成に関与する因子はコリンの取り込みと ChAT である。アルツハイマー病などの痴呆性の疾患では、ChAT が減少し、ACh の放出量が減少する。したがって、痴呆症の対症療法は、放出された少ない ACh 量の AChE 阻害剤による保持である。In vivo で ChAT 活性を増加させると報告されている物質は神経成長因子だけである⁹⁾。本実験において当帰根抽出液の反復投与は皮質および線条体の ChAT 活性をわずかに増加させることを示した。ChAT は ACh 合成の律速段階ではないので、正常に機能している脳ではこの酵素の微増は ACh 合成の促

進を意味しないと考えられる⁹⁾。しかし、ChATはコリン作動性神経末端細胞質でのみ機能を有しており⁸⁾、この不全はコリン作動性神経の不全を意味する。したがって、ChAT活性が減少する疾患においてはChAT活性増加作用は原因療法となるので、この作用は中枢神経に対して改善的な作用と考えられる。実験的痴

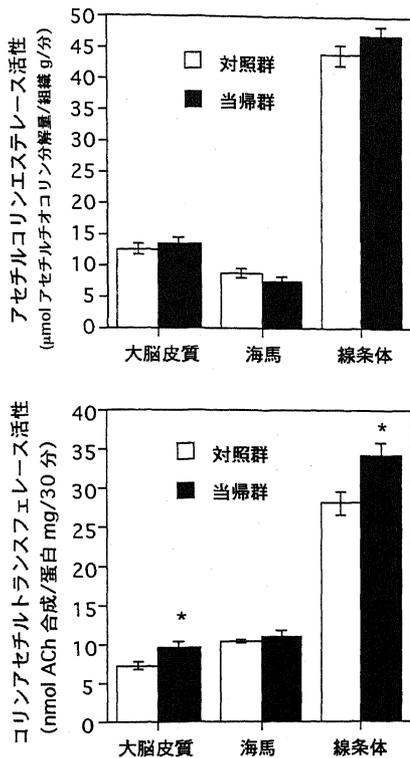


図1 マウスの大脳皮質、海馬ならびに線条体におけるアセチルコリンエステラーゼ活性(上)およびコリンアセチルトランスフェラーゼ活性(下)に及ぼす当帰根抽出液反復投与の影響
 データは平均値±標準誤差(例数, 5-7例).
 *: 対照群に較べて $p < 0.05$ で有意.

呆に対して当帰根抽出液が抑制的効果があると報告されており^{2,10)}、本実験結果と矛盾しない。

結語

ヒトの1日服用量に相当する量の当帰根抽出液をマウスに2週間経口投与することによって、皮質、海馬および線条体のAChE活性には変化が認められなかつ

たが、皮質および線条体の ChAT 活性が有意に高い傾向を示したことから、当帰根抽出液は中枢コリン作動性神経系に対して改善的作用をもつことが示唆された。

本研究は「岩手大学農学部と浄法寺町との受託研究」の一環で実施された。

- 1) Huang, K. C.: The dried root of *Angelica sinensis* (Oliv.) diels. The Pharmacology of Chinese Hearbs. CRC Press, Boca Raton 247-248 1993
 —2) 藤原道弘: 当帰. 漢方薬理学・高木敬次郎, 木村正康, 南山堂 東京 1997 370-372
 —3) 小林晴男, 他: 当帰根抽出液の人工病態に対する影響. 本誌 136(5): 109-113 1998
 —4) Ohta, H., et al.: Peony and its major constituent, paeoniflorin, improve radial maze performance impaired by scopolamine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 45: 719-723 1993
 —5) Koshimura, K., et al.: Qualitative abnormalities of choline acetyltransferase in Alzheimer type dementia. *J Neurol. Sci* 76: 143-150 1986
 —6) Ellman, G.L., et al.: A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 7: 88-95 1961
 —7) Fonnum, G.: Radiochemical microassays for the determination of choline acetyltransferase and acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 18: 788-797 1969
 —8) Lefkowitz, R. J., et al.: Neurotransmission. The Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th edition, Eds Hardman J G et al., McGraw-Hill, New York 1996 105-137
 —9) Mobley, W. C., et al.: Nerve growth factor increases choline acetyl transferase activity in developing basal forebrain neurons. *Mol Brain Res* 1: 53-62 1986
 —10) 小松真紀子, 他: 高齢ラットコリン作動性神経機能に対する当帰芍薬散の影響. 神経化学 36(3): 190 1997

(受付: 1998年8月5日)

[通信先 小林晴男: 岩手大学農学部家畜薬理学教室,

岩手県盛岡市上田三丁目 18-8 (〒020-8550)]