

11423

マウスにおける当帰根抽出液の抗痴呆作用および飲水嗜好性

小林 晴男 鈴木 忠彦 佐藤 秀行

(岩手大学農学部獣医学科家畜薬理学教室)

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^{3,4)}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し、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) 活性を大脳皮質および線条体において増加させることを報告した。痴呆症を起こすアルツハイマー病では脳組織の ChAT 活性が激減するので⁵⁾、当帰根抽出液のこの作用は脳機能に改善的な潜在力があると推論した。当帰根抽出液の単回投与はラットにおいて弱い記憶増強効果があり⁶⁾、当帰芍薬散の懸濁液の単回投与はマウスにおいて抗痴呆作用を示す⁷⁾。当帰根抽出液単独の記憶に対する影響はマウスにおいては報告されていない。生薬は一般に、反復飲水することによって求める効能を期待する。そこで、今回、当帰根抽出液をマウスに自由摂取させ、痴呆を抑制する作用がマウスにおいても認められるか否かを調べた。痴呆マウスを作る手段としてスコポラミンを投与した。スコポラミンは海馬のムスカリニック ACh 受容体を遮断して、一過性に記憶障害を起こす⁸⁾。また、当帰根抽出液を忌避しながら飲むよりも、好き好んで飲むことが精神治療効果が期待されるので、嗜好性の実験を試みた。

材料と方法

前報^{3,4)}に準じて当帰根 10g より約 60ml の抽出液を作製した。純水で 40 倍希釈した抽出液 (対照群には純水) 100ml を実験中毎日作製し、給水瓶に入れた。実験には ICR 系雌マウス (28-40g) を用いた。

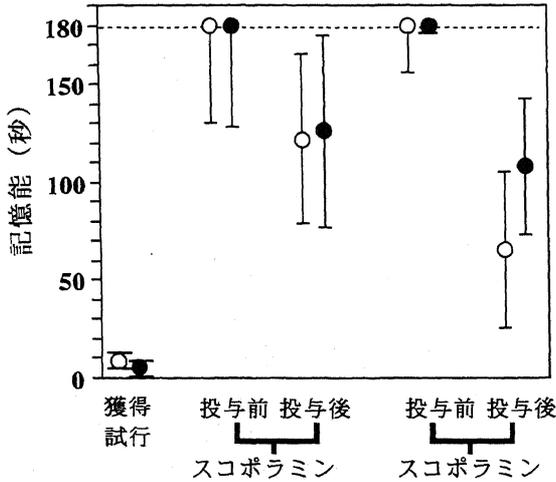
給水瓶は、痴呆実験では給水口を舐めれば滴下する一般飼育用 (5 cm×5 cm×12cm 直方体) を用い、嗜好性実験ではステンレス製ノズル付き AN パック (AN パック, ムサシ (株)) を用いた。AN パックはマウスが飲水しない限りは、振動や上下振盪では液は全く滴下しない。

嗜好性の実験では 1 個の AN パックに当帰根抽出液を入れ、1.5 日間飲水させ、味覚あるいは匂いを記憶させた。次にもう 1 つの同質の AN パックに純水を入れた。透明ケージ

English Title for No. 11423: Effects on induced dementia and fastidiousness of extract from *Angelica sinensis* root in mice. Haruo Kobayashi, Tadahiko Suzuki and Hideyuki Sato [Departments of Veterinary Pharmacology, Faculty of Agriculture, Iwate University, Morioka.] *Medicine and Biology*. 138 (5) : 117-121, May 10, 1999. (著者校正)

(29cm×43cm×20cm 高) にマウス 12 匹を入れ、上記 2 個の AN パックを飲水できるようにセットした (図 2A)。午後 5-6 時に水あるいは当帰根抽出液 100ml を入れ、翌日同時刻に AN パックの重量を測定した。AN パックのノズルの容器側にメッシュがあり、当帰根抽出液は目詰まりを起こしやすく、絶えず洗浄したが、滴下量は完全には回復しなかった。

抗痴呆性の実験は受動回避行動を測定した。明室と暗室よりなる受動回避ボックスの明室にマウスを入れると、直ちに暗室に進入する。15 分後に、両室間のギロチンドア (ドア) を閉じておき、明室にマウスを入れ 30 秒後にドアを開けるとマウスは 10 秒前後で暗室に



当帰 7 週間投与群 当帰 14 日間投与群

図 1 スコポラミン痴呆に対する当帰根抽出液投与の影響

当帰根抽出液 (2.5% 液, 当帰群) または蒸留水 (対照群) を 7 日間または 14 日間飲水させた。記憶能 (受動回避行動) はスコポラミンによる受動回避行動の低下程度を両群で比較した。

獲得試行: 刺激未経験時の暗室への要進入時間。

スコポラミン投与前の記憶能を“180 秒”に標準化した。

○: 対照群, ●: 当帰群。平均値±標準誤差で表示した (例数=6)。

入る (入るまでの時間=獲得試行) ので、ドアを閉じ、暗室の床 (グリッド線) に刺激 (50Hz, 0.5mA, 3 秒間) を加えた。24 時間後に明室にマウスを入れ 30 秒後にドアを開け、暗室に 4 足が入るまでの時間を測定した (最高 180 秒まで)。次にスコポラミン 30 μ モル/kg を皮下投与し、15 分後に明室から暗室に入るまでの時間を測定した。

結果

1. スコポラミン惹起性痴呆の実験

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

飲水7日目に獲得試行を測定したところ、対照群 8.99 ± 1.30 秒に対し、当帰群 5.85 ± 0.62 秒であり、両群間に有意差は認められなかった(図1)。飲水8日目にスコポラミン投与前の暗室進入時間(受動回避時間=記憶能)およびスコポ

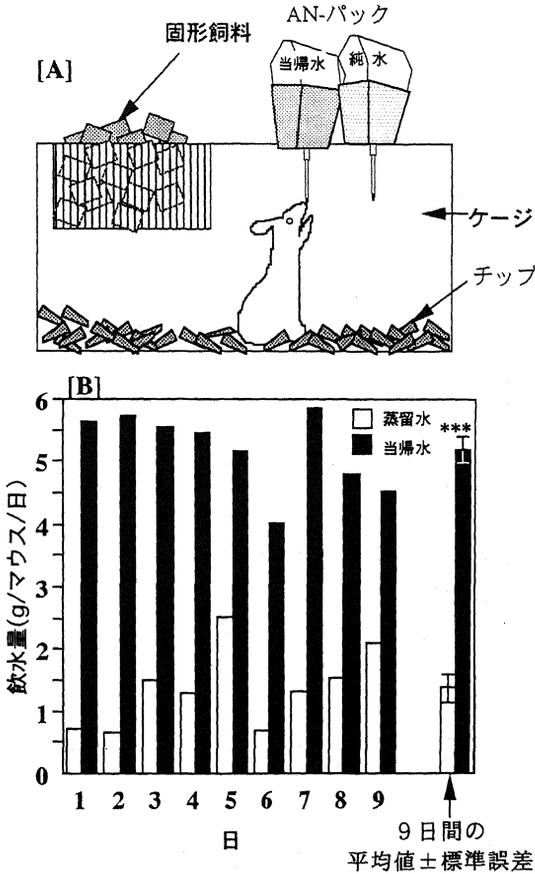


図2 マウスの当帰根抽出液嗜好性

A: ケージにマウスを12匹入れ、当帰根抽出液(2.5%液)の給水瓶と純水の給水瓶(ANバック)から飲水させた、給水瓶はノズル付きANバック2個を用いた。純水あるいは当帰希釈液を毎日更新し、17-18時にANバックの重量を測定した。

B: 飲水量をマウス1匹当たりで示した。***: 純水に較べて $p < 0.001$ で有意。

ラミン投与15分後の記憶能を測定し、スコポラミン投与前の値を180秒に標準化して表現した。記憶能は図1に示すように、対照群と当帰群の間に有意差は認められなかった。飲水14日目に記憶能を測定し、180秒以内に暗室に進入した

マウスには3秒間刺激を与えた。翌日にスコポラミン投与前および後の記憶能を測定し、数値をスコポラミン投与前の値を180秒に標準化して示した。図1に示すように、対照群に較べ当帰群のほうがスコポラミンの痴呆を受けにくいように見えるが、両群間に有意差は認められなかった。

予備実験において受動回避行動を阻害するスコポラミンの投与量を検討したところ、 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ は阻害作用が認められなかったが、 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ は著明に阻害した(データは示していない)。

2. 当帰抽出液に対する嗜好性実験

図2Bに示すようにマウスは当帰抽出液に対して高い嗜好性を示した。9日間のマウス1匹当たりの飲水量は、純水 $1.37\pm 0.02\text{g}$ に対し、当帰抽出液 $5.19\pm 0.02\text{g}$ であった。

考察

当帰根抽出液($1\text{g}/\text{kg}$)や当帰芍薬粉末懸濁液($0.5\text{g}/\text{kg}$)の1回投与は弱い記憶亢進作用⁶⁾や抗痴呆作用⁷⁾を示すが、2週間の反復投与は効果を示さないことが報告されている⁷⁾。本実験において、当帰根抽出液の飲水投与(約 $0.14\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)はスコポラミンによる記憶能の減少に対して、7日間投与でも14日間投与でも有意な拮抗作用は示さなかった。したがって、当帰根抽出液の反復服用は抗痴呆効果のためには期待できないかもしれない。前報⁴⁾において当帰根抽出液の投与は大脳皮質および線条体のコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性を増加させるが、海馬では変化しなかった。記憶の中樞は主に海馬にあるので⁸⁾、海馬に対する当帰根抽出液の作用は弱いのもかもしれない。なお、当帰根抽出液1回投与で見られる記憶亢進作用の機序は不明で、間接的に中枢コリン作動性神経機構を亢進すると考えられている⁹⁾。

マウスは当帰根抽出液に対して高い嗜好性を示すことがわかった。純水および当帰根抽出液を入れたAN-バックは同質のものであるため、マウスは吸水口に残る当帰根の香りによってどちらを飲水するかを決心していることになる。計画では嗜好性を14日間観察する予定であったが、当帰根抽出液はAN-バックのメッシュに目詰まりを起こし、マウスが飲水しても十分量の液体が流出しないことが途中でわかったため9日間の測定で打ち切った。

結語

ラットで報告されている当帰根抽出液の抗痴呆作用は、ヒトと類似の適用方法で投与したマウスにおいては、1および2週間投与したが認められなかった。マウスは当帰根抽出液を好んで摂取することがわかった。

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 1993 247-248
—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) 小林晴男, 他: 当帰根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. 本誌 137(4): 119-122 1998
—5) Koshimura, K., et al.: Qualitative abnormalities of choline acetyltransferase in Alzheimer type dementia. *J Neuro Sci* 76: 143-150 1986
—6) 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
—7) Itoh, T., et al.: Regulatory effect of danggui-shaoyao-san on central cholinergic nervous system dysfunction in mice. *Am J Chin Med* 24: 205-217 1996
—8) Hiramatsu, M., et al.: Effects of U-50, 488H on scopolamine-, mecamylamine- and dizocilpine-induced learning and memory impairment in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 284: 858-867 1998
—9) 津本忠治: シナプス可塑性. 生体の科学 44: 540-543 1993

(受付: 1999年3月2日)

[通信先 小林晴男: 岩手大学農学部獣医学科家畜薬理学教室,

盛岡市上田三丁目18-8 (〒020-8550)]

