

S7-4

**Neuron の極性形成を促進させる multiple molecular mechanism により神経変性疾患を治療する和漢薬
Therapeutic potency of Kampo medicine against neurodegenerative diseases by multiple
molecular mechanisms of enhancing neuronal polarity**

東田 千尋¹ (¹富山大学 和漢医薬学総合研究所 民族薬物研究センター 薬効解析部)

本研究では、記憶障害に対する、漢方方剤 ” 帰脾湯 ” の作用とメカニズムについて検討した。A β (25-35) (25 nmol) をマウス側脳室に単回投与すると、空間記憶障害が誘発される。A β (25-35)脳室内投与後 10 日目から、帰脾湯エキス (100 mg/kg) の連続経口投与を開始し水迷路試験を行った。A β (25-35)投与により記憶獲得能力、記憶保持能力ともにコントロールに比べて有意に低下したが、帰脾湯投与群では、コントロールと同程度にまで記憶能力が高まっていた。A β (25-35)投与により、各脳部位で、軸索、樹状突起、シナプス、ミエリンが減少していたが、帰脾湯投与群では、いずれの密度もコントロールレベルにまで増加していた。次に帰脾湯の作用点として、神経細胞の形態と機能維持に必要な不可欠な種々の分子を分解する protease である calpain を予想し実験を行った。ラット大脳皮質神経細胞において、A β (25-35)処置によって萎縮した軸索と樹状突起のいずれもが、calpain inhibitor 処置によっても帰脾湯処置によっても伸展した。また A β (25-35)処置すると、神経細胞、アストロサイトいずれにおいても calpain 発現量が増加したが、calpain inhibitor あるいは帰脾湯を後から処置すると、calpain 発現量がコントロールレベルにまで減少した。

以上の結果より、神経細胞の突起形成、シナプス形成の要となる多種の分子を分解してしまう calpain が活性化している状態に対して、帰脾湯が火消し役を演じ、そのことにより、神経細胞が極性を形成させるために必要な細胞内分子が本来の数と働きを取り戻し、神経細胞の形態および機能が正常化するという可能性を考えている。