

# 神経栄養因子様作用を持つ 生薬由来認知機能改善薬（物質）の探索

申請代表者 窪田 香織 福岡大学薬学部臨床疾患薬理学  
所外共同研究者 岩崎 克典 福岡大学薬学部臨床疾患薬理学

助教  
教授

## ■背景・目的

神経栄養因子は、神経の分化・再生など神経の機能維持に重要な役割を果たしている。さらに認知症やうつ病患者の脳内では、神経栄養因子が減少することから、神経栄養因子を用いた補充療法が試みられている。しかし脳内移行が悪いなど臨床応用に繋げるには問題が多く、現在のところ臨床応用の目途は立っていない。そこで末梢投与が難しいNGFなどの神経栄養因子の補充療法に替わる新たな認知症治療法の構築を目的として、神経栄養因子様作用を持つ生薬由来認知機能改善薬（物質）の探索を行う。

## ■結果・考察

神経栄養因子様作用をもつ生薬の同定および詳細な薬理作用機序の解明を目的とした分子薬理学的研究を行った。

### ①神経栄養因子様作用の検出

培養細胞（PC12細胞）に生薬を0.1 mg/ml, 0.02 mg/mlで処置し、神経突起伸長作用を指標に神経栄養因子様作用を検出した。各生薬添加後、形態を観察し、Image Jにより神経様突起総長、神経突起一本当たりの突起長、本数を計測した（図）。120種の生薬の平均突起総長は、24.5  $\mu\text{m}$ （コントロール17.3  $\mu\text{m}$ ）であった。生薬セット120種のうち、神経様突起総長が有意（ $P < 0.05$ ）に伸長した生薬は95種（79.2%）、さらに神経様突起総長および一本当たりの突起長がともに有意に（ $P < 0.05$ ）伸長した生薬は69種（57.5%）であった。以上の結果より、神経突起伸長作用を示した生薬の中には、神経様突起を伸長するが、本数は有意に増加しない（主に神経突起伸長作用を主とする）ものと、一本当たりの突起長には変化がなく、突起本数を増やすことで突起総長を増加させる（主に神経突起増加作用を主とする）ものが含まれていることも示唆された。

### ②神経栄養因子様作用の詳細な薬理作用機序の解明

神経様突起伸長作用を示した生薬の一部を用いて、神経栄養因子の情報伝達系活性化作用を検討したところ、多くの生薬がERK経路ならびにIP3/Akt経路を活性化することが明らかになった。

## ■結論

120種の生薬のうち、多くの生薬が神経様突起伸長作用を示すことが示唆された。しかしNGFの突起伸長作用（神経様突起総長：53.3  $\mu\text{m}$ ）と比較するといずれも弱い作用であることが示された。漢方方剤はこれら生薬が複合的に作用することで最終的には有効な効果を発揮できると考えられる。

本研究より、多くの生薬が神経栄養因子様作用を持つ可能性が示された。今後は作用を示した生薬がどのような漢方方剤に含まれているか、どのような効能を持つかについても検討を加え、認知症な

ど神経栄養因子が深く寄与する神経変性疾患への適応の可能性を探りたい。

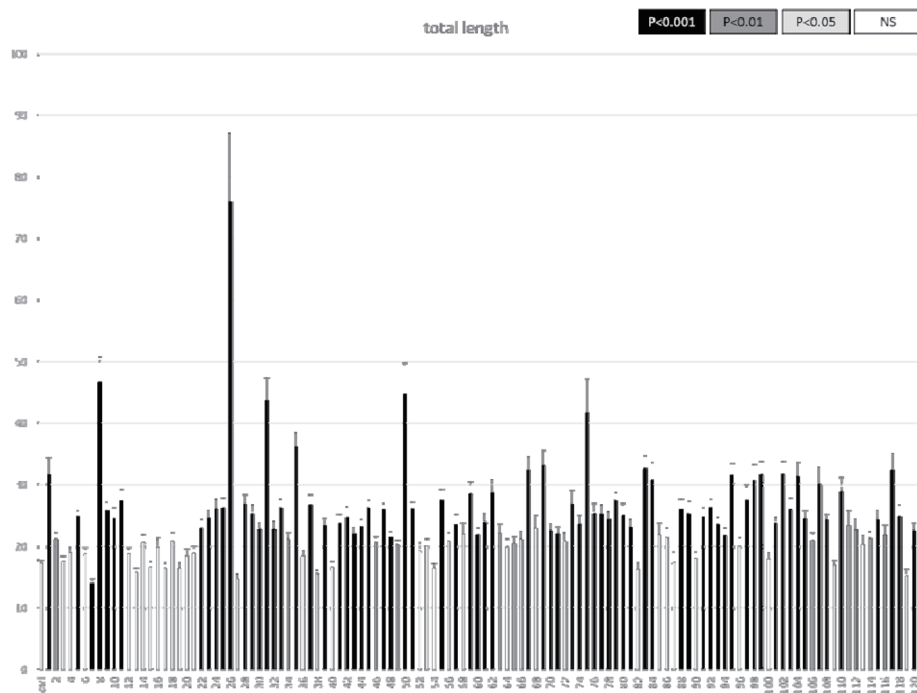


図 PC12 細胞における神経様突起伸長作用の検討