

脳血管機能保護・賦活作用を有する和漢薬探索とその薬効発現分子機序の解明

申請代表者	降幡 知巳	千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室	助教
所外共同研究者	伊藤 涼	千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室	大学院生
所外共同研究者	鈴木 翔汰	千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室	学部生

■背景・目的

血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) は、脳毛細血管内皮細胞 (brain microvascular endothelial cells, BMEC) を実体とし、血中に存在する神経障害化合物の脳移行を厳しく制限することにより中枢神経系を保護している。またこの機能はアストロサイトなど脳特異的細胞により支持されていることも知られている。近年、このBBB機能の保護や障害からの回復作用は脳疾患に対する新たな治療標的として注目されている。そこで本研究では、*in vitro* ヒトBBBモデルを用いて和漢薬のスクリーニングをおこなうことにより、BBB機能保護・賦活作用を有する成分を同定することを目的とした。

■結果・考察

ヒト不死化BMECを用いて *in vitro* BBBモデルを構築し、生薬エキスの直接的なBBB機能への影響をNaフルオレセイン透過性試験により検討した。その結果、蒼朮、麦門冬において、低分子透過性バリア機能がやや向上する傾向が認められた。(図1)。したがって、蒼朮、麦門冬の中には、その作用は弱いながらもBMECの細胞間結合能を増強させる成分が含まれている可能性があると考えられる。一方で、黄連においては、そのバリア機能が大きく減弱する結果となった(図1)。そのため本エキス自体をバリア機能向上シーズとして用いることは難しいものの、本エキスが作用する細胞内経路は、BBB機能保護の標的となると考えられる。

また、生薬エキスのBBB機能への間接的な影響を検討するため、ヒト不死化アストロサイトを用いた活性化モデルを構築し、生薬エキスの抑制効果を解析した。その結果、山椒、大黃、釣藤鈎エキス曝露により、アストロサイトの活性化がコントロールの28%、10%、38%に抑制された(図2)。

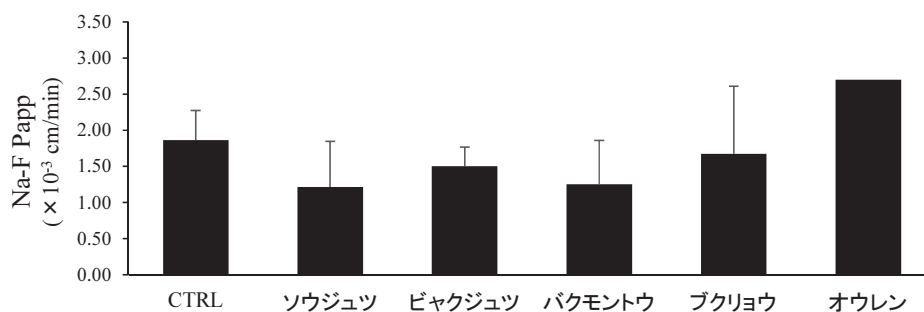


図1. BBB機能を向上させる生薬エキスの探索

生薬エキス(各100 μ g/mL)によるBBB機能向上作用を、Naフルオレセイン透過性試験により解析した。

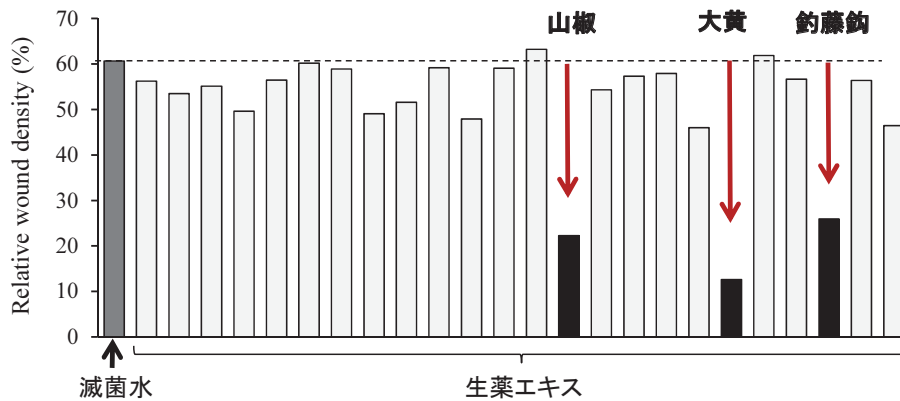


図2. アストロサイト活性化抑制効果を有する生薬エキスの同定
 生薬エキス(各100 μg/mL)によるアストロサイト抗活性化作用をスクラッチアッセイにより評価した。

アストロサイト活性化は脳内炎症反応の一つであり、そこから分泌される種々の因子はBBB機能を変動させると考えられている。したがって、上記生薬はアストロサイト炎症反応を抑制することにより間接的にBBB機能に影響を及ぼす可能性が考えられる。

■結論

本研究の結果、蒼朮および麦門冬エキスにはBBB機能向上作用を有する成分が存在する可能性があることが明らかとなった。また、山椒、大黄、釣藤鈎エキスはアストロサイト活性化抑制成分を含有しており、これは間接的にBBB機能を保護・回復させる可能性がある成分となる可能性が考えられた。