

論文題目

マウス脳内モノアミンに対する半夏厚朴湯の効果

指導教官 大内尉義教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 13 年 4 月入学

医学博士課程

生殖・発達・加齢医学専攻

金子明代

脳内モノアミン（5-HT（セロトニン）、NA（ノルアドレナリン）、DA（ドパミン）はうつ状態や不安などの精神症状に強く影響を与えている。現在抗うつ剤として用いられているものは SSRI(選択的セロトニン取り込み阻害剤)、TCA(三環系抗うつ薬)などがあり、それらは脳内モノアミンに対する薬理作用を持つ。半夏厚朴湯は5つの生薬（ハンゲ 6.0g、コウボク 3.0g、ソヨウ 2.0g、ブクリョウ 5.0g、ショウキョウ 1.0g 以上1日量）からなる漢方薬で、うつ状態や不安およびそれらに関わる自律神経症状に用いられ、マウス行動試験では SSRI(floxetine)と同程度の抗うつ作用を示すことが報告されている。今回我々は半夏厚朴湯の作用機序を明らかにするために、半夏厚朴湯が脳内モノアミンを介して精神症状や自律神経症状に重要な働きをしていると想定し、モノアミン代謝に対する薬理作用について検討を加えた。

マウス C57BL/6N、♂7 週に半夏厚朴湯エキス製剤（TJ16、(株)ツムラ）を水道水に溶解し自由経口摂取（500mg/kg/day、ヒトの 10 倍量）させ、

7,14,21,28 日間の投与後に脳を分画し視床下部と線条体のモノアミンおよびその代謝物量を高速液体クロマトグラフィーを用いて評価した。さらに半夏厚朴湯構成生薬の脳内モノアミンに対する効果と構成生薬の方剤中での役割をみるために、各構成生薬の熱湯抽出液と各一味抜き方剤（半夏厚朴湯構成 5 生薬から 1 生薬をぬいた 4 生薬からなる方剤）を 28 日間投与し、モノアミン代謝を調べた。その結果、視床下部 5-HT と NA は 21・28 日投与でコントロールと比較し有意に増加し（5-HT $p<0.05, p<0.01$ 、NA $p<0.01, p<0.01$ ）、さらに代謝物の割合である 5-HT 代謝率（[5-HIAA 濃度] / [5-HT 濃度]）と NA 代謝率（[MHPG 濃度] / [NA 濃度]）は 28 日投与にて低下した（ $p<0.01, p<0.01$ ）。一方線条体 DA 量は 14 日投与後から上昇し（14 日, 21 日, 28 日投与、 $p<0.01, p<0.01, p<0.01$ ）、それに伴い DA 代謝率（[DOPAC 濃度+HVA 濃度] / [DA 濃度]）の低下（14 日, 21 日, 28 日投与、 $p<0.01, p<0.01, p<0.05$ ）がみられた。また生薬と一味抜き処方では 5-HT 代謝と NA 代謝に関しては全体的に反応が弱かったが、DA 代謝に関してはハンゲとソヨウで DA 代謝物の DOPAC が有意に低下（ $p<0.01, p<0.01$ ）し、DA 代謝率はソヨウで低下（ $p<0.05$ ）、ハンゲでは低下傾向がみられた。以上より TJ16 はマウス脳内モノアミン量の増加と代謝率を低下させ、生薬ではハンゲが 5-HT 代謝率低下に、ハンゲ・ソヨウが DA 代謝率低下に影響を与えることが示された。

5-HT 代謝率の減少は動物実験で様々な抗うつ薬の長期投与により認められていることが報告されており、半夏厚朴湯の精神症状への作用機序も一部は 5-HT 代謝と関係がある可能性がある。DA 代謝の変化に関しては他のモノアミンより早期にみとめられ、複数の生薬の関与もあり、半夏厚朴湯は特に DA 代謝に強く影響を与えていることが考えられた。また大脳基底核 DA 量低下が一部関係するといわれている誤嚥性肺炎に対し半夏厚朴湯は効果があると報告されており、誤嚥性肺炎に対する半夏厚朴湯の効果に DA 量の変化が関係することが推測される。

以上より半夏厚朴湯はマウス脳内モノアミン代謝～特に DA 代謝～に影響を与えることが示され、それらに対する効果は、半夏厚朴湯のうつ状態や不安などの精神・神経症状に対する効果と関係する可能性があると考えられた。