

<シンポジウム 02—2>アルツハイマー病の分子治療戦略：新しい視点を求めて

アルツハイマー病と漢方治療

原 英夫¹⁾ 田平 武²⁾

(臨床神経 2011;51:888)

Key words : アルツハイマー病, 十全大補湯, ミクログリア, アミロイドベータ蛋白, サイトカイン

アルツハイマー病に対する漢方薬として朝鮮人参, 抑肝散, 八味地黄丸などの有効性が報告されている。アルツハイマー病の危険因子として ApoE e4 や高血圧, 糖尿病などが指摘されているが, 最大の危険因子は加齢である。加齢にともなう生理的变化のうち免疫機能の低下とアルツハイマー病の関連を示す報告もある。Simard らは脳老人斑の除去は中枢神経系在位のミクログリアではなく, 脳へ集簇した骨髄由来のマクロファージ→ミクログリアの貪食によっておこなわれていることを報告している。

漢方製剤の十全大補湯は, 免疫賦活作用 (LPS 様作用) を有しており末梢血中のマクロファージを活性化することが知られている。Liu らは, 十全大補湯がミクログリアを増殖させ, NO 産生をともなわずに活性化することを報告している。さらに十全大補湯を投与したマウスの骨髄由来のマクロファージが線維状アミロイド β (A β) を貪食することを見いだしている。

われわれは, 抗体を用いずに骨髄由来のマクロファージを非特異的に活性化させることにより, 脳 A β 量を減少させようとする試みをおこなった。十全大補湯により末梢で活性化

され脳へ集簇した骨髄由来のマクロファージ→ミクログリアが脳の老人斑を除去するか検討した。

アルツハイマー病の動物モデルである APP トランスジェニックマウス (Tg 2,576 ; 12 カ月齢) に十全大補湯を 0.1g/ml 濃度で 1 カ月間経口投与し, マウス脳組織の免疫組織染色, 老人斑面積の定量的解析, マウス脳組織中の A β 量の測定をおこなった。十全大補湯投与したマウス脾臓から得られたマクロファージでは, コントロール群とくらべ, 活性化マーカーの CD11b 発現増強がみられた。十全大補湯投与群由来マクロファージで, *in vitro* で A β の細胞内取り込みがみられた。十全大補湯を投与したマウスの中枢神経系組織の免疫組織染色では CD11b 陽性ミクログリアの著明な増殖と突起の伸張・分枝がみとめられた。さらにコントロール群と比較して細胞外に沈着したアミロイド β の減少も観察された。脳組織中の A β 量を ELISA にて測定したところ, 不溶性分画の A β 40 量の 50% 減少がみとめられた。十全大補湯を用いた末梢血由来のマクロファージの活性化によるアミロイド β の除去は, アルツハイマー病の新たな治療法の可能性が示唆された。

Abstract

Kampo treatment for Alzheimer's disease

Hideo Hara, M.D.¹⁾ and Takeshi Tabira, M.D.²⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine

²⁾Department of Diagnosis, Prevention and Treatment of Dementia, Graduate School of Medicine, Jundendo University

(Clin Neurol 2011;51:888)

Key words: Alzheimer's disease, Jyuzen-taiho-to, microglia, amyloid-beta, cytokines

¹⁾佐賀大学医学部神経内科 [〒849-8501 佐賀市鍋島 5-1-1]

²⁾順天堂大学大学院認知症診断予防治療学

(受付日: 2011 年 5 月 19 日)