

# 第19回 東洋医学ランチョンレクチャー

## ノビレチン高含有陳皮エキスの 抗認知症作用

東北大学大学院薬学研究科薬物療法学分野准教授

山 國 徹

日時 平成24年7月1日(日) 12:20~13:20

場所 第2会場(国立京都国際会館 2F Room A)

共催 第63回日本東洋医学会学術総会  
小太郎漢方製薬株式会社

やまくに とおる  
**山國 徹 先生**

東北大学大学院 薬学研究科 薬物療法学分野 准教授

【最終学歴】新潟大学大学院医学研究科博士課程

【学 位】医学博士

【主な職歴】

1986年 5月 三菱化成(現三菱化学)生命科学研究所研究員

1987年 8月 同副主任研究員

1994年 10月 同主任研究員

1998年 4月 分子神経薬理学グループリーダー

2001年 4月 研究プロジェクトユニットリーダー

2001年 7月 東北大学大学院薬学研究科 分子生物薬学分野 助教授

2007年 4月 同研究科 薬物療法学分野 准教授(分野名称変更のため;現在に至る)

【受賞】

2005年 12月 第3回武田科学振興財団薬科学シンポジウム

「シンポジウム研究奨励賞」受賞

2007年 12月 第11回日本代替・相補・伝統医療連合会議・第7回日本統合医療学会

合同大会にて「総大会長賞」受賞

【研究内容】

- ・抗認知症天然薬物の探索およびそのアルツハイマー病の根本治療薬開発への応用
- ・N陳皮の抗認知症作用の科学的証明とそのアルツハイマー病克服への応用
- ・漢方薬の有効性の科学的証明
- ・新規細胞骨格形成調節因子V-1によるカテコラミン合成と神経新生の制御システムの解明、その脳機能再生基盤技術開発への応用

【研究業績】

*PLoS Biol.*, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, *J. Biol. Chem.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*,  
*Mol. Pharmacol.*, *J. Neurochem.*, *FEBS Lett.*, *Biochemistry* など原著論文110報、  
総説など34編。

## 東洋医学ランチョンレクチャー世話人会

世話人 聖光園細野診療所院長	中田 敬吾
世話人 北里大学東洋医学総合研究所所長	花輪 壽彦
世話人 温知堂矢数医院院長	矢数 圭堂
世話人 聖光園細野診療所広島診療所所長	山崎 正寿

各先生(五十音順)

## 事務局

小太郎漢方製薬株式会社・医薬事業部 TEL.06-6371-9106

## ノビレチン高含有陳皮エキスの抗認知症作用

東北大学大学院 薬学研究科 薬物療法学分野 准教授  
山國 徹

厚生労働省が報告した認知症高齢者の人口に関する推計データによれば、2035年には我が国の認知症高齢者の人口は445万人に達する見込みである。このような状況から、我が国におけるアルツハイマー病(AD)等の認知症の克服は焦眉の国家的課題である。ADは認知機能障害と記憶力の低下を伴う進行性中枢神経変性疾患であり、認知症の中で発症率が最も高い。しかし、その根本治療薬は未だ開発されておらず、その原因療法および予防法の確立が待望されている。

ADは、その発症メカニズムの解明研究により、原因としてアミロイドβペプチド(Aβ)の重合・蓄積による神経変性が考えられている<sup>1)</sup>。私たちはADの新しい原因療法薬の開発を目指して探索し、その有望な候補薬物として陳皮に含まれるポリメトキシフラボン、ノビレチンを発見した。ノビレチンは、血液脳関門を通過し<sup>2)</sup>、家族性ADの原因遺伝子を導入した遺伝子改変マウスにおいて記憶障害を改善し、脳内Aβの蓄積を抑制した<sup>3)</sup>。さらに、このノビレチンの薬効を活かした漢方治療薬の開発を目指し、流通品の250種余りの陳皮の中から数種のノビレチン高含有陳皮を選別することに成功した。この特殊な陳皮(N陳皮)エキスは特筆すべき薬効を示した。すなわち、N陳皮エキスは海馬ニューロンの培養系で通常の陳皮エキスには認められない、NMDA受容体非選択的阻害薬MK801による情報伝達抑制に拮抗する作用を持ち、MK801誘発性認知症モデル動物ではノビレチンにはない、MK801誘発性記憶獲得障害を回復させる活性を示した。さらに、pilot studyにおいて少数例ではあるが、1年間のN陳皮の服用はAD患者の中核症状を改善して認知機能障害の進行を有意に抑えた<sup>4)</sup>。このようなN陳皮の抗認知症作用は、N陳皮によるADの漢方治療に科学的基盤を与えるだけでなく、ADの克服への新たな治療戦略を提唱するものである<sup>5)</sup>。

CRE 発現的転写促進

このようにN陳皮によるADの漢方治療はADの新しい原因療法として期待でき、現在私たちは、国内で臨床研究を推進中である。本講演では、ユニークなN陳皮の抗認知症作用、その活性本体探索研究、さらにpilot studyデータ等の最新の知見を紹介する。

参考文献：1) Hardy J, Selkoe, DJ *Science* **297**, 353-6 (2002); 2) Saigusa D *et al. Anal Bioanal Chem* **400**, 3635-41 (2011); 3) Onozuka H *et al. J Pharmacol Exp Ther* **326**, 739-44 (2008); 4) Seki T *et al. Geriatr Gerontol Int* in press; 5) 山國 徹等 *薬学雑誌* **130**, 517-20 (2010).

記憶の獲得障害はノビレチン高含有陳皮エキスによるN陳皮エキス  
fargaretin  
s2 s3 s4  
CRE 発現的転写促進