

釣藤鈎アルカロイド成分リンコフィリン及びイソリンコフィリンの *in vitro* 海馬虚血モデルにおける神経保護作用とその機序

○松本 欣三¹⁾、Kang Taihyun¹⁾、村上 孝寿¹⁾、東田 道久¹⁾、渡邊 裕司¹⁾、
高山 廣光²⁾、北島満里子²⁾、相見 則郎²⁾

富山医科薬科大学・和漢薬研究所・生物試験部門¹⁾、
千葉大学大学院・薬学研究院・生体機能性分子²⁾

【目的】

釣藤散は脳血管性痴呆に対する有用性が明らかにされた方剤で、主要生薬釣藤鈎(*Uncaria rhynchophylla*)の水エキス及びアルカロイド成分にグルタミン酸(Glu)誘発小脳神経細胞死や脳虚血動物の空間認知障害に対する保護作用が認められている。これらは釣藤鈎含有アルカロイドの重要性を示唆するが、その作用機序は不明である。一方、空間認知行動に重要な海馬は脳虚血に脆弱で、特にCA1野では神経伝達障害や遅発性細胞死が生じる。我々はラット海馬切片を用い、*in vitro* 虚血誘発の神経伝達障害に及ぼす釣藤鈎アルカロイド成分 rhynchophylline(RH) と isorhynchophylline(IS) の効果を検討すると共にアフリカ爪ガエル卵母細胞の遺伝子発現系を用い、神経受容体に対する影響を調べた。

【方法】

1) *in vitro* 虚血モデル：Wistar系雄性ラットの脳より海馬切片を作製した。切片を95%O₂-5%CO₂で飽和した人工脳脊髄液(nACSF)で灌流し、シェーファー側枝の電気刺激で誘導される集合電位(PS)をCA1錐体細胞層から記録した。切片を低酸素低グルコース液(iACSF)で6.5-8分間灌流後、再びnACSFに戻した。再灌流開始1時間後のPS振幅とiACSF処置前の振幅の比(回復率)を神経伝達障害の指標とした。試験薬はnACSF及びiACSFに溶解して適用した。2) アフリカ爪ガエル卵母細胞の遺伝子発現系：ラット脳より得た全RNAを卵母細胞に注入し、中枢神経受容体を発現させた。受容体作動薬を単独または試験薬と共に灌流適用し、誘発電流応答を電位固定法で測定した。

【結果と考察】

1) iACSFに6.5分間曝露した海馬切片のPS回復率は約40%であったが、8分間曝露では回復は認められなかった。RH及びISはiACSF曝露(8分間)による神経伝達障害を濃度依存性に抑制した。2) *in vitro* 虚血誘発のCA1野神経伝達障害におけるNMDA型Glu受容体、ムスカリン性M₁受容体及び5-HT₂受容体の関与が知られている。これらの受容体を発現させた卵母細胞においてRH及びISはNMDA型Glu受容体を非競合的に、またM₁及び5-HT₂受容体を競合的に抑制したが、他のGlu受容体サブタイプやグリシン受容体には無効であった。以上からRH及びISは低酸素低グルコース誘発の海馬神経伝達障害に対して保護効果を有し、これには少なくともNMDA、M₁及び5-HT₂受容体の抑制が関与すると考えられた。