

生薬桂皮による AQP4阻害を介した脳内炎症抑制作用

SATテクノロジー・ショーケース2026

■はじめに

天然薬物は現代医薬品とは異なる多面的な作用特性を有し、現代医療の限界を補完し得る薬物資源として注目されている。その有用性を科学的に裏付け、医療の中で安全かつ有効に活用するためには、薬理作用の分子機構を解明することが重要である。利水作用を有する漢方方剤・五苓散は、沢瀉、猪苓、茯苓、蒼朮（または白朮）、桂皮から構成され、古来よりむくみをはじめ、二日酔い、下痢、恶心、嘔吐、めまい、頭痛など多様な症状に用いられてきた。当研究室では、五苓散の作用が水チャネルタンパク質アクアポリン（AQP）と密接に関係することを見出している。

AQPは細胞膜上で水分子を選択的に透過させるチャネルを形成する膜タンパク質で、哺乳類では13種類のアイソフォームが同定されている。近年、AQPは単なる水輸送にとどまらず、細胞の増殖・遊走・サイトカイン応答など多様な細胞機能の調節にも関与することが報告されている。

一方、脳内炎症は神経細胞障害の主要因であり、急性脳炎のみならずアルツハイマー病などの慢性神経疾患の病態形成にも関与する。炎症反応は主に活性化ミクログリアのサイトカイン産生によって惹起されるが、アストロサイトもミクログリア由来サイトカインによって活性化し、さらに相互に活性化因子を放出することが知られている。したがって、脳内炎症は両細胞の相互作用を介して進展すると考えられる。アストロサイトの活性化はAQP4を介した水流入により細胞腫大が生じることが契機とされ、AQP4欠損により脳浮腫や炎症が抑制されることが報告されている。このことから、AQP4は脳内炎症制御の有望な標的分子と考えられる。

当研究室の先行研究では、五苓散が *in vivo* 脳内炎症モデルマウスにおいてAQP4発現および炎症性サイトカイン産生を抑制し、アストロサイトおよびミクログリアの活性化を抑えることを明らかにした。また、アストロサイト初代培養系においても抗炎症作用が確認された。構成生薬の一つである桂皮は、抗炎症作用を有するとともにAQP4阻害作用を示唆する報告がある。そこで本研究では、桂皮によるAQP4阻害を介した脳内炎症抑制機構の解明を目的として検討を行った。

■実験方法

LPS誘発性脳内炎症モデルマウスにおける桂皮の作用

標本:雄性C57/B16Jマウス（6-8週齢）

マウスに桂皮（3 g/kg, p.o.）を前投与し、側脳室内にLPS（12.5 µg）を投与して急性の脳内炎症を誘発した。この6時間後に、大脳皮質を標本として摘出し、炎症性サイトカインの発現量を定量的 RT-PCR 法にて検討するとともに、AQP4の発現レベルをウエスタンプロット法で検出した。

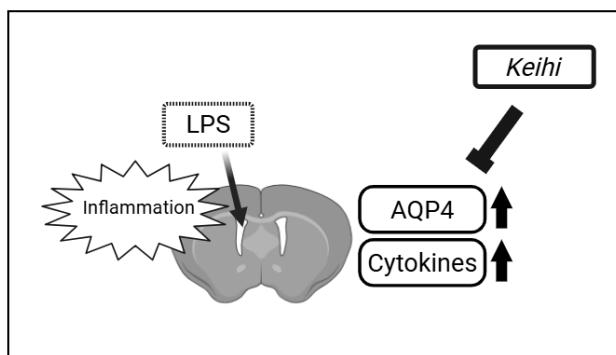
アストロサイト初代培養細胞における桂皮の作用

標本:Wistar ラット（2日齢）

ラットの大脳皮質を摘出し、トリプシンを用いて酵素消化を行ったものを培養皿に播種し、培養10日前後の細胞を標本として使用。本細胞をLPS（100 ng/ml）で刺激し、6時間後の炎症性サイトカインおよびAQP4発現量を定量的RT-PCR法にて測定。

■今後の展望

桂皮の投与により脳内炎症の抑制作用が確認できた場合、さらに桂皮の中のどの成分がAQP4抑制に関わっているのかについて細かく検証し、五苓散をはじめとする桂皮を構成生薬として含む漢方薬のクオリティコントロールを担保するものとしたい。また、LPS脳室内投与による急性脳内炎症モデルだけでなく、アルツハイマー病モデルやうつ病モデルといった脳に関わる疾患モデルに対する桂皮の作用について検証ていきたい。



代表発表者
内田 尚貴（うちだ なおき）
所 属 東京理科大学

薬学部生命創薬科学科

応用薬理学研究室

問合せ先 〒125-8585 東京都葛飾区新宿 6-3-1

（共創棟 6 階基礎研究室）

TEL: 03-5876-1746 FAX: 兼用

Mail: 3B21021@ed.tus.ac.jp

■キーワード: (1)応用薬理学
(2)脳内炎症
(3)生薬