

3. 柴胡加竜骨牡蠣湯の抗うつ作用

国立長寿医療センター研究所 老年病研究部
溝口 和臣

現代のストレス社会を反映するかのように、精神神経疾患が急増しており、その代表的な疾患はうつ病である。古くから精神科領域で汎用されてきた漢方方剤、柴胡加竜骨牡蠣湯（TJ-12）は、うつ病の治療にも汎用されており、難治遷延性うつ状態に奏効する例も報告されている（田中、漢方医学、1990）。しかし、その抗うつ作用と作用機序は不明確であった。そこで、TJ-12 の抗うつ作用を、正常動物を用いて検討したが、TJ-12 は、既存の抗うつ薬のような抗うつ作用を示さなかった。漢方方剤は、病態時において、その真価を発揮する場合がある。そこで、慢性ストレス負荷によるうつ病モデル動物を、ラットを用いて作製し、TJ-12 の抗うつ作用を見出すことを試みた。モデルの作製に当たり、うつ病の難治性や再発への関与が疑われている視床下部一下垂体一副腎皮質系（HPA axis）の機能障害と、抑うつ状態の脳内責任部位としての役割を果たすことが示唆されている前頭前野の機能低下に着目した。

慢性ストレスは、前頭前野のグルココルチコイド受容体（GR）の機能低下に基づいて、HPA axis の機能障害を惹起することが判明した（Mizoguchi K et al., *Neuroscience*, 2003）。さらに、この GR の機能低下は、前頭前野のセロトニンおよびドーパミン作動性神経の機能低下に基づく抑うつ状態の原因にもなることが示唆された（Mizoguchi K et al., *J. Neurosci.*, 2000; 2004）。次に、薬物の改善効果を検討した結果、TJ-12 は、前頭前野の GR の機能低下を改善することにより（Mizoguchi K et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2007）、HPA axis の機能障害と前頭前野の神経系の機能低下を改善し、抑うつ状態を改善した（Mizoguchi K et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2002）。一方、既存の抗うつ薬である desipramine や trazodone は、前頭前野の GR や HPA axis には何ら影響を及ぼさなかつたが、抑うつ状態を改善した。

このように、TJ-12 は、脳・内分泌系連関に作用して抗うつ効果を発揮することが見出された。この知見は、今後、うつ病そのものや、うつ病に関連する様々な身体症状の効果的な治療に貢献するものと期待される。