

総 説

メンタルフレイルと食品、生薬、漢方薬、中医薬

武 秀 忠<sup>1)</sup>, 正 山 征 洋<sup>2)\*</sup>

(<sup>1)</sup>元天津新内田製薬有限公司, <sup>2)</sup>長崎国際大学 薬学部 薬学科 特任教授, \*連絡対応著者)

Food, Herb-, Kampo- and Traditional Chinese Medicines Related to Mental Frail

Xiuzhong WU and Yukihiro SHOYAMA\*

(<sup>1)</sup>Former Tianjin Shinuchida Pharmaceutical CO., LTD, <sup>2)</sup>Research Professor, Dept. of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki International University,

\*Corresponding author)

Abstract

Frail is classified into 3 categories such as physical, mental and social frail. Among them mental frail contains dementia of which patients have been quickly increasing and suggesting to be seven million and ten million in 2025 and 2050, respectively in Japan. This increase brings a heavy health expenditure in the national budget. To decrease the dementia patients the development of preventive medicine, the epidemiological survey for food having anti-dementia activity and the research of herb medicines found in classical materia medica have been investigated widely. Since Kampo medicine and traditional Chinese medicine have been applied for the dementia patients, the clinical effect of these prescriptions will be also discussed in this review.

Key words

Mental frail, food, herbal medicine, Kampo medicine, traditional Chinese medicine

要 旨

フレイルには身体的、心理的、社会的フレイルがあり、3者が相まって健康寿命を延ばせると考えられる。心理的フレイルに認知症が含まれているが、高齢社会になり認知症患者が増えてきており、2025年には700万人を超え、2050年には1,000万人を超えるとの予測がなされ、国の医療費にも大きな負担となることは自明である。このため認知症に対する医薬品開発はもとより、疫学調査から抗認知活性を持つ食品を見出す研究も行われている。また、太古の医学書に記載された薬効等から抗認知活性のある生薬を特定し活性成分を見出す研究も多い。日本では各種認知症患者に漢方薬が保険適用され広く臨床応用されている。中国でも旧来の中医薬に加えて新しい配合薬が作られて臨床で用いられている。本稿では抗認知活性のある食品、生薬、漢方薬、中医薬について順をおって触れる。

キーワード

メンタルフレイル、食品、生薬、漢方薬、中医薬

1. はじめに

近年フレイルと言う言葉が目立つようになってきた。フレイルは英語の frail で、つまり虚弱などか、病弱な等を表現している。フレイルに

陥る前の段階をプレフレイルと呼ばれる。即ちフレイルは要介護になる手前の状態を示す。現在医療費の急拡大に伴い健康寿命の延長が叫ばれているので、フレイルは極めて重要な分岐点

と言える。これらの関係を図1に示す。フレイルには身体的、社会的、心理的フレイルに分けられる。これらの関係を図2に示す。

身体的フレイルは形に現れるので分かりやすいが、社会的、心理的フレイルは気づきにくい場合も少なくない。現在注目されているのは心理的フレイルの中の、認知的フレイルである。つまり認知症に直結したフレイルである。後期

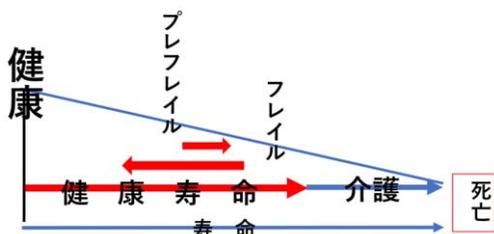


図1 フレイルの概念  
(高齢者のフレイル予防<sup>1)</sup> から引用)

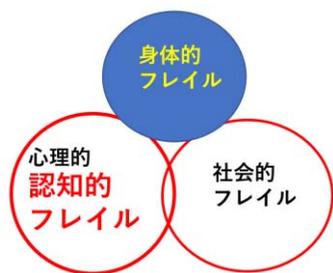


図2 フレイルの種類  
(高齢者のフレイル予防<sup>1)</sup> から引用)

高齢者医療費の増加と相まって認知症患者数の増加も年々急激な上昇を示しており、今後の大きな課題となっている。ちなみに日本における認知症患者数は図3に見られるようにうなぎ上りとなっており、2025年には700万人、2060年には1,100万人を超えるとの予測が出されている<sup>2)</sup>。

## 2. 認知症予防機能を持つ食品・生薬

生薬に関しては薬用人参、田七人参、広東人参、丹参、遠志、地黄、何首烏、甘草、菖蒲根、イチョウ葉、サフラン等、およびそれらの含有成分が脳神経細胞のアポトーシス抑制因子を減少させ、促進因子を増加することにより神経活動や記憶学習促進効果が報告されている<sup>3)</sup>。更にコリンアセチルトランスフェラーゼの抑制作用やアミロイドタンパク蓄積等、又、ダブルブラインドを含めた臨床試験から有効性を明らかにしている<sup>3)</sup>。糖尿病患者のアルツハイマー型認知症の発症リスクが4.6倍、高血圧患者の脳血管性認知症のリスクが3.4倍と言われており、認知症を予防するにはまず生活習慣を改善することが必要であろう<sup>4)</sup>。疫学調査による食材については魚、ワイン、野菜等が認知症のリスク回避につながる事が述べられている<sup>5)</sup>。中医薬の配合生薬には脳機能に関わる活性が認められた成分も多く報告されている。例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を持つ成分として、クリブ

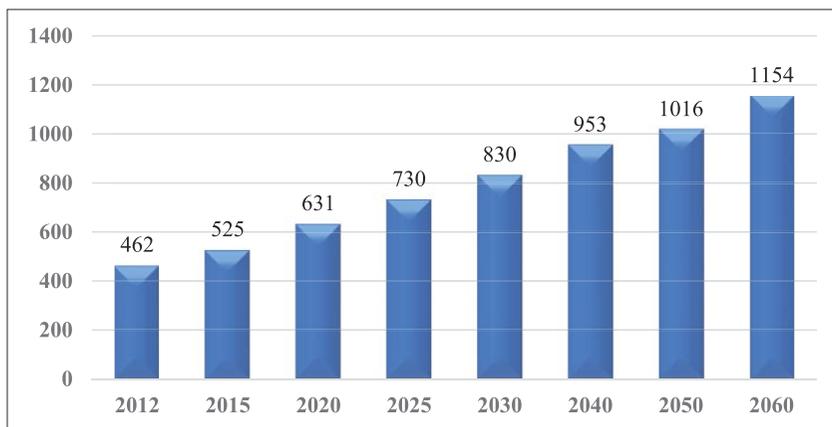


図3 日本における認知症患者数の推移

トタンシノン（タンジン）、ジヒドロタンシノン（タンジン）、オストール（*Cnidium monnieri*, センキュウの仲間）等が確認されている。さらに、中医薬の配合生薬で抗認知作用が確認された成分は、ギンゴリドA（イチョウ葉；脳神経保護作用）、リコクマロン（ウラルカンゾウ；モノアミノキシダーゼ阻害作用）、グリチルイソフラボン（ウラルカンゾウ；モノアミノキシダーゼ阻害作用）、シスタノシドA、C（ジオウ；記憶改善作用）、3-ブチルーフタリド（トウキの仲間；脳神経障害保護作用）、イソリキリチゲニン（ウラルカンゾウ；モノアミノキシダーゼ阻害作用）、ミルチロン（タンジン；抗不安作用）等がデータベースから確認されている。また、中国で認知症の治療に用いられる24種の中医薬の内、ニンジン、タンジン、オンジ、ジオウ、ツルドクダミ、カンゾウ等の生薬が配合されるケースが多い<sup>6)</sup>。これらのデータを踏まえて、動物試験や臨床試験等により認知症予防に有効と考えられる食材や生薬を取り上げて文献調査を行った。

### 2-1 イチョウ葉

イチョウ葉成分に関する研究はセスキテルペンで複雑な構造を持つギンゴリド類が東北大学の中西ら<sup>7)</sup>により単離構造決定された。

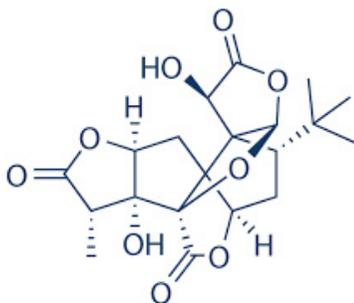


図4 ギンゴリド類の構造

このことに端を発し1960年代にドイツでイチョウ葉に脳血流の改善作用があることが明らかにされ、その後ギンゴリド類が血小板活性化

因子の受容体への結合を阻害することにより脳の血流を改善することが明確になり<sup>8)</sup>、ヨーロッパでは脳血流改善薬として市販されるに至っている。認知症に対する臨床試験は以下の通りである。

80才以上のアルツハイマー患者189人を選び12か月間、イチョウ葉エキス投与区とポジティブコントロールとしてドネペジル（アリセプト）投与区と比較検討した結果、同等の効果が得られ安全性も変わらないことが判明した<sup>9)</sup>。

軽症～中程度認知症患者（アルツハイマー、脳血管性、複合型）410人にイチョウ葉エキス240mgを1日1回、24週間投与することで、プラシボに比較して明らかに有効であった<sup>10)</sup>。

以上からイチョウ葉がアルツハイマー型認知症や複合型認知症の治療に有効な事が明らかとなった。

### 2-2 ニンジン（人参）類

人参類には薬用人参（オタネニンジン、*Panax ginseng*）、洋参（アメリカニンジン、*P. quinquefolium*）、竹節人参（トチバニンジン、*P. japonicus*）、田七人参（デンシチニンジン、*P. notoginseng*）が市場に出回っている。詳細については筆者等の総説 Ginseng<sup>11)</sup> をご覧頂きたい。

人参は神農本草経の上品に掲載され、すぐにものごとに驚く精神不安やすぐにどきどきして胸が苦しくなる状態をなおし、目を明らかにし、智を益す即ち頭の回転を良くする作用を持ち、長く飲み続けると身を軽くし、年齢を延ばす、と書かれている。以上の薬効は正に高齢者向けの生薬と読み解くことが出来る。人参に関する研究者が多いためか、年間千報以上の論文が出ると言われているので、認知症関連の論文も少なくない。それらの中で興味を持たれる論文を抽出したのが以下である。最初は動物や各種培養細胞を用いた実験を紹介し、最後に臨床試験に伴う結果を示した。

Lee 等は人参とその成分がインビボ、インビトロ実験で神経細胞の成長と神経細胞死の抑制

を行うことを示している<sup>12)</sup>。ジンセノシド Rb1 と Rg1 がコリンエステラーゼレベルを高めることから、記憶を高め認知症に有効と結論している<sup>13)</sup>。スコポラミン投与により記憶障害をおこした老齢および脳障害ラットを用いて、ジンセノシドの認知機能を検討し、人参の記憶学習促進効果を明らかにしている<sup>14)</sup>。Itoh らはジンセノシド類が大脳皮質にドパミンとノルアドレナリンを増加させることから人参が認知処理や感覚運動機能の統合に役立つことを明らかにしている<sup>15)</sup>。

脳血管性認知症モデルマウスを用いた場合、アポトーシス抑制因子、例えば BCL-2 や HSP-70 は減少し、促進因子 BAX, P53 は増加する。一方、ジンセノシド Rg2 (2.5, 5, 10mg/kg) を投与した場合、BCL-2 や HSP-70 は増加し、BAX, P53 は減少した。この結果、ジンセノシド Rg2 は抗アポトーシスに関与したメカニズムにより神経活動や記憶力を改善すると結論した<sup>16)</sup>。中国では神経障害の回復に田七人参エキスを注射することが多々あるがそのメカニズムは不明である。ラットに中大脳動脈閉塞手術を行い、7、14、28日後における脳機能と Nogo-A 等関連因子（神経軸索伸長阻害）の発現を観察した。その結果コントロールでは7日後には因子が増加し21日にピークに達し以後高いレベルを維持した。一方、田七人参サポニンを投与した群では上記因子が減少した。このことから田七人参サポニンは Nogo-A タンパク等の発現を抑制し脳梗塞を改善すると結論している<sup>17)</sup>。

アルツハイマーモデルマウスを用いてノトジンセノシド R1（田七人参固有成分；図5）のアルツハイマーに対する効果の調査が行われた。5 mg 又は 50mg/kg/日を3ヶ月経口投与し、動態、脳神経病理学、アミロイドタンパクの状態を調査した。認知機能を高め、アセチルコリンエステラーゼの発現を増加、アミロイドタンパク蓄積を抑制、インスリン分解酵素を阻害。以上の結果からノトジンセノシド R1 は認知症予防に有効と結論した<sup>18)</sup>。

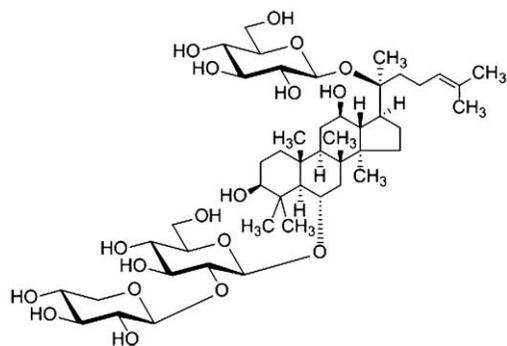


図5 ノトジンセノシド R1 の構造

ラットに脳梗塞を起こし、ノトジンセノシド R1 を経口前投与し、梗塞部位のアポトーシスをチェックした。この結果ノトジンセノシド R1 がアポトーシス阻害作用を示すことから、脳梗塞を予防することを解明している<sup>19)</sup>。なお、著者等はノトジンセノシド R1 に対するモノクローナル抗体を作成している<sup>20)</sup>、脳梗塞予防等の更なる研究を北京大学医学部韓教授等と進めている。

以下臨床試験についての論文を解説する。

97名のアルツハイマー患者を対象として12週間のダブルブラインド臨床試験（58名人参粉末 4.5g/日投与群、39名無投与コントロール群）を行い、評価は mini-mental state examination (MMSE), Alzheimer disease assessment scale (ADAS) を使用している。人参パウダー投与群は上記評価で改善がみられ、人参投与を中止するとコントロール群と同様となった。以上から、人参パウダー 1日分 4.5g の投与はアルツハイマーの認知機能に対して臨床応用可能と結論している<sup>21)</sup>。

40名のアルツハイマー病患者を、紅参 1日分投与量 1.5g、3g、4.5g、0g の4グループにランダムに分け、判定は MMSE, ADAS を用いた。4.5g 服用グループは ADAS 認知機能、MMSE スコアが12週間で改善、さらに12週間連続投与することにより改善作用が続いた<sup>22)</sup>。

最近ジンセノシド Rc についての論文が出された。Huang 等はジンセノシド Rc が SIRT1

タンパクとアフィニティーを持つことをドッキング実験で確かめている<sup>23)</sup>。彼らは心筋細胞と神経細胞を用いて実験を進めており、ジンセノシド Rc が SIRT1 タンパクのアクチベーターで、ミトコンドリアのダメージを保護することにより神経細胞のエネルギー代謝を促進し認知機能を高めると解釈している。SIRT1 タンパクが認知症と関係しているとの報告が見られる中で<sup>24, 25)</sup> 新たなメカニズムによりジンセノシド Rc が脳機能を活性化すると報告は、新しいタイプの認知症薬開発につながるかも知れず、今後の更なる研究に期待が持てる。なお、詳細については筆者のコメントを参照頂きたい<sup>26)</sup>。

以上人参およびジンセノシドの脳機能改善作用について述べた。Yang 等は各種人参類 (*Panax* 属植物) のジンセノシド類を調査し、257種のジンセノシド類が含まれているとの報告をしているが<sup>27)</sup>、臨床に用いる場合は、主ジンセノシドであるジンセノシド Rb1、Rb2、Rc、Rd、Rg1、Rh 等のトータルジンセノシド含量が高い種を選ぶのが得策と考えられる。一方、上述のノトジンセノシド R1 等の薬効を期待するならば特異的に含まれている田七人参を選ぶことになる。これらのことにより、より高い臨床効果を得ることになるであろう。ジンセノシド Rg3 は白人には含まれず紅参にのみ含まれる成分で、抗腫瘍効果が認められ、現在は中国で抗がん剤、がん転移阻害剤として使われている。この場合は人参エキスを微生物 (*Lactococcus lactis*) による発酵やジンセノシド Rb1 を酵素処理することにより大量生産して医薬品原料に供している。

### 2-3 サフラン (番紅花)

サフランはアヤメ科に属し不稔性のため球根で増殖する多年生草本である。サフランは柱頭および花柱 (めしべ) のみを乾燥させたもので、鎮痙剤、通経剤として用いられる他、赤痢、はしか、黄疸、痛風、リウマチにも使用され、万能治療薬的に用いられてきた。



図6 サフランの開花

ディオスコリデスの薬物誌『マテリアメディカ』には「新鮮なものほど良く、二日酔い、血行不良や子宮薬、便通薬、強壮薬として用いる」と記載されている。また、ギリシャ時代には催淫剤としても用いられた。一方、中国には13世紀頃インドから渡来し、サフランを藏紅花と称して現在に至るまで薬用に供されている。李時珍は『本草綱目』において「心憂鬱積、気悶して散ぜぬものに血を活かし、久しく服すれば精神を愉快にす。また、驚悸を治す」と書かれ、古来よりうつ状態、呼吸障害、吐血、悪寒、ヒステリー、恐怖、恍惚、婦人閉経・産後の瘀血や腹痛など、駆瘀血作用を有する生薬として用いられてきた。日本では一般に鎮静、鎮痛、通経の目的で家庭薬製剤の原料として用い、また、染料用、鑑賞用に栽培されている。また、我々はサフランエキス及びその含有成分の抗腫瘍活性、抗高脂血症作用、抗動脈硬化作用、肝障害改善作用、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用等の幅広い薬理作用を紹介した<sup>28)</sup>。

筆者らは長年サフランの研究を行っており、今までに皮膚がんや大腸がんに対する抑制作用<sup>29-31)</sup> や、脳神経細胞保護作用<sup>32, 33)</sup>、記憶学習改善作用<sup>34-37)</sup>、ノンレム睡眠作用<sup>38)</sup> 等を明らかにしてきた。

不眠やうつ症状は疫学的に認知症と深く関わっているのでサフランが認知症予防の担い手になるものと期待し本稿では論文調査を行い、

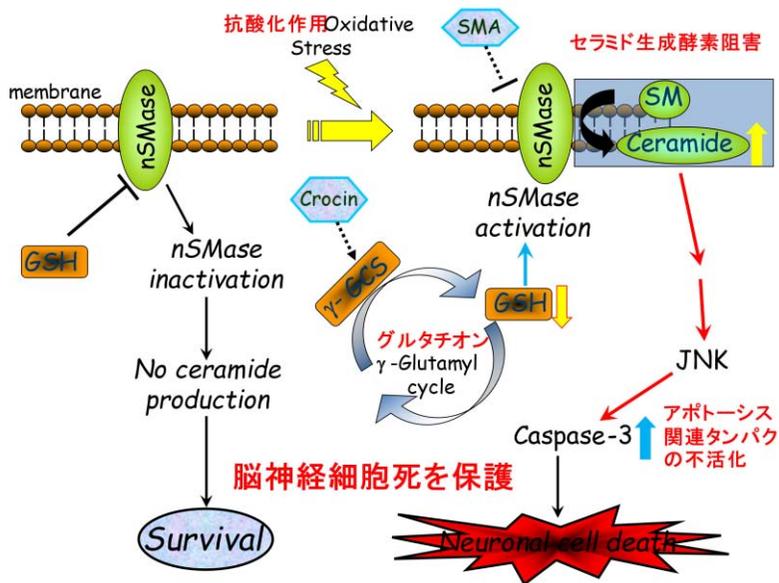


図7 サフランの主成分クロシンの抗酸化ストレス阻害、セラミド産生阻害、グルタチオン産生促進、アポトーシス阻害活性による脳神経細胞保護作用

臨床の場で有効であることを明らかにした。2015年から機能性表示食品の制度がスタートした。筆者等はサフランの主成分クロシンが、マウスが活動期に入る午後8時頃においてもノンレム睡眠作用を発現することを明らかにしたので<sup>38)</sup>、健常人による臨床研究が進められ<sup>39)</sup>、2019年4月にサフランが睡眠作用を持つ機能性表示食品として認可された。また、うつ症状改善についても論文<sup>40)</sup>をレビューすることで、サフランが抗うつ作用を持つ機能性表示食品として認められた。以下臨床試験についての論文を紹介する。

46名のアルツハイマー患者を対象としてサフランエキスカプセル15mgを1日2回、プラシボを同様投与した結果、16週後サフラン投与群が明らかに認知機能を改善した。副作用はプラシボと同様何ら認められなかった。以上から、サフランエキスの短期投与は安全性高く、軽度～中程度アルツハイマー患者に有効との結論が出された<sup>41)</sup>。

アルツハイマー型認知症の54人を対象とし Cognitive subscale and clinical dementia rat-

ing scale を指標として22週間の臨床試験が行われた。サフランエキス15mgを1日2回、ポジティブコントロールとしてドネベジル15mgを同様に1日2回投与した。その結果、サフラン22週間投与区では、ドネベジルと同等に、軽症、中等度アルツハイマーに有効であると結論している。なお、副作用として吐き気がサフランエキスでも発現したが、ドネベジルの頻度が高かった。以上から、サフランエキスは安全性の高いアルツハイマー治療薬として有用であるとされている<sup>42)</sup>。

#### 2-4 タンジン (丹参)

タンジンはシソ科で学名が *Salvia miltiorrhiza* の多年生草本で、神農本草経の上品に収載されている。Tanaka 等により根からロスマリニン酸マグネシウム塩や関連化合物が単離され、富山大学において腎臓障害等に対する研究がなされた<sup>43-47)</sup>。

Chen 等<sup>48)</sup> は血管平滑筋細胞を用いてスペルミン酸マグネシウム塩が血管平滑筋のカルシウムの恒常性に寄与するとの研究結果から発展

して、冠状動脈性心臓病、狭心症、虚血性梗塞用の注射薬を開発し、現在では年間1千万人の心疾患患者が使用する重要な医薬品となっている。

中国ではタンジンは中医薬に配合し動悸、脳卒中、閉経周辺期障害、貧血等に用いられている。Ying 等は認知症を治療する目的よりも認知症の症状が進むのを遅らせる必要があると考えている。タンジンについてシステマティックレビューメタアナリシスを行い、抗炎症作用、抗酸化作用、抗線維症作用等の目的で使用されることが明らかとなった。その研究を進めるにつれて、タンジンはアルツハイマー患者の認知機能障害を軽減することが浮かび上がってきて、アルツハイマーの治療薬としての可能性も有りとの見解を出している。そのメカニズムとしては、 $\beta$ -アミロイドタンパクの蓄積を軽減し、酸化ストレス応答を減少し、コリン作動系のエネルギーシステムを正常化することだと結論している。但しタンジンの効力と安全性に関わるシステマティックレビューはなされていない。本研究が、タンジンを用いてその効果と安全性を考慮しながらアルツハイマー患者を治療する医師と研究者にとって、意思決定の一助となればと結んでいる<sup>49)</sup>。

Chong 等はタンジン含有成分のアルツハイマー病に関連する生理活性を調査した結果、サルビアノール酸AおよびB、ダンシエンズ、タンシノンIおよびII A、クリプトタンシノンの中で、サルビアノール酸B（4量体）に関する研究が一番多く、以下のような生理活性が見られた。

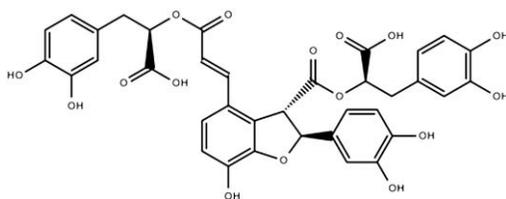


図8 サルビアノール酸Bの構造

1.  $\beta$ -アミロイドタンパクによる脳神経細胞死抑制作用、2. 細胞内蓄積 $\beta$ -アミロイドタンパクの軽減作用、3. 細胞内 $\beta$ -セクレターゼ発現の抑制作用、4. 胞内 $\alpha$ -セクレターゼ発現の活性化作用、5. 酵素カインेटイクスアッセイにおける GSK3 $\beta$ （グリコーゲン合成酵素キナーゼ3）活性の抑制作用、6. 細胞内における GSK3 $\beta$  活性の抑制作用、7. 細胞内抗酸化防御機構の活性化作用、8. インビボ実験におけるアウトファジー異常増強の抑制作用等を示している。上記の他の成分も同じような作用を示しており、これらの作用は何れもアルツハイマー病と関係があるので、タンジンがアルツハイマー病に有効であろうとの見解を示している。特にタンジンの含有成分の内、サルビアノール酸Bはアルツハイマー病が進行する過程で、多機能性を持つ、細胞死を抑制する神経保護作用物質と位置付けている<sup>50)</sup>。

## 2-5 ベニバナ（紅花）

エジプト原産の2年草。多くの棘がある葉が互生し、初夏葉腋から花穂を伸ばし黄紅色の花を開く。花卉（紅花）には水溶性の黄色色素と昔口紅として用いた水に溶けない紅色色素を含む。

スコポラミン投与による記憶障害を惹起させたモデルマウスを用いて、紅花種子エキスの記憶改善作用とそのメカニズム解明を試みた。紅花種子エキスを1日1回100mg経口投与しT型迷路試験、オブジェクト探索試験を行った。合わせて脳内のアセチルコリンエステラーゼ活性、活性酸素産生、抗酸化酵素等の測定を行った。迷路試験、探索試験共に改善されたことから、紅花種子エキスは記憶障害を改善することが明らかとなった。また、アセチルコリンエステラーゼを阻害しコリン作動性機能障害を改善することが判明。さらに、エキスは活性酸素種を低下させ抗酸化酵素活性を高めることにより酸化ストレスから防御することも明らかになった。これらの結果はアルツハイマー患者の記憶

改善に有用であると結んでいる<sup>51)</sup>。

## 2-6 シャクヤク (芍薬)

シャクヤクはボタン科に属する多年草である。春、茎を伸ばし葉が展開するとともに大きな美しい花を開く。根が薬用の芍薬である。

虚血再灌流モデルラットを用いて、シャクヤク根のメタノールエキスとその酢酸エチルフラクションについて、心筋梗塞、脳梗塞予防について検討した。心筋梗塞に関して、メタノールエキス、200、400、800、1,600mg/kg 投与区をコントロールと比較すると、400mg/kg 投与区が最も心筋梗塞予防活性が強く、800、1,600mg/kg と徐々に低下した。次に酢酸エチルフラクション、1 mg/kg、10mg/kg について心筋梗塞予防活性を調べたところ、10mg/kg 区がコントロール群に比べて高かった。脳梗塞予防に関してメタノールエキス 400mg/kg をコントロールと比較したところ、明らかにメタノールエキス添加が脳梗塞予防に有効であることが明らかになった<sup>52)</sup>。

酢酸エチルフラクションにはペオニフロリンが高含量含まれているが、ペオニフロリンについては同様な実験系で脳梗塞予防の可能性を示している<sup>53)</sup>。

## 2-7 遠志

遠志の基原植物イトヒメハギ *Polygala tenuifolia* はヒメハギ科に属する多年生草本で中国北部、シベリア、朝鮮半島北部に自生し、また、栽培される。根茎から多くの茎を叢生し、無柄・線形の葉が互生、初夏淡青紫色の小花を開く。薬用には根を用いる。遠志は漢方薬、中医薬に配合して、心臓や脳に作用し鎮静、精神安定、不眠、健忘等に作用すると言われている<sup>54)</sup>。

次に遠志配合漢方薬の抗認知活性から遠志の活性、ひいては遠志の活性成分が明らかにされたので、これらについての研究を紹介する。

遠志アルコールエキスをスコポラミン投与により記憶障害を起こしたラットに 10mg/kg 腹

腔内投与し、受動的回避テスト、水迷路テストにより記憶障害が回復した。次にラットの初代培養神経細胞を用いて、細胞死を惹起するグルタミン酸 (Glu)、アミロイドβプロテイン (Aβ)、APP の C-ターミナルフラグメント (CT) 等の添加による細胞死の軽減を調査した。その結果、遠志アルコールエキス0.5、3、5 μg/ml の添加により Glu, Aβ, CT により誘導される細胞死は顕著に低下し、その作用は容量依存的であった。加えてアセチルコリンエステラーゼに対して容量依存的に阻害作用をしめした。以上の結果から遠志エキスはアルツハイマー病の神経細胞死阻害や記憶障害を予防するものと推論している<sup>55)</sup>。

老齢で記憶障害を持つマウスを用いて受動回避試験や Y 字迷路試験で検討した。テヌイフォルリンを 1 日量 20、40、80mg/kg を 15 日間経口投与した結果、反応時間やエラー回数は明らかに改善した。また、海馬のノルアドレナリン、ドパミンレベルは増加し、皮質のアセチルコリンエステラーゼ活性は減少したがセロトニンの量は変化しなかった。以上の結果からテヌイフォルリンは老齢マウスの記憶学習能を高めるものと推論している<sup>56)</sup>。

ラット胎児脳の初代培養系をアッセイ系とし、各種漢方薬を添加し 3 日後にコリンアセチルトランスフェラーゼ活性を調査した結果、加味温胆湯とそれについて抑肝散加陳皮半夏に活性が認められた。次に前脳基底核破壊を行った認知症モデルラットに加味温胆湯を経口投与した結果、大脳皮質のコリンアセチルトランスフェラーゼ活性を有意に上昇させ、さらに記憶学習能を測定するステップスルー式受動的回避学習試験において低下した記憶を改善し、神経栄養因子の NGF をも増加させた<sup>57, 58)</sup>。以上から加味温胆湯がアルツハイマー型認知症に有効と結論した。

加味温胆湯には 13 種の生薬が配合されるので、加味温胆湯から 1 種の生薬を削除した一抜き処方なるものがつくられ、それぞれについて

上記同様な検討が行われた結果、遠志を除いた処方みの活性が認められなくなったことから遠志が活性生薬であると結論している。さらに研究を進めオンジサポニンのシナピン酸部分に活性が有ることも突き止めている<sup>59)</sup>。

以上動物や細胞を用いた研究を紹介したが、以下はダブルブラインド臨床試験結果である。2週間以上記憶増進剤を服用していない、精神疾患に罹患した経験がない、頭部外傷がないこと、また、脳卒中、認知症、鬱症状の経験が無い60才以上のボランティア53名を遠志根のエタノールエキス (BT-11) 投与群 (28名) とプラシボ群 (25名) に分配。投与群には1日量BT-11 300mgを8週間経口投与した。なお、副作用の有無は血圧、心拍数、心電図、血液検査、尿検査等行い判定した。認知機能については、並んだ語句を記憶する能力、思い出す能力、認知する能力等を判定した。また、スクリーンに映し出された映像の記憶障害度を検査した。その結果、BT-11 は記憶力を含めた老人の認知機能向上に有効であると判定している。このことから健康維持のための機能性食品として用いることを推奨している<sup>60)</sup>。

以上から遠志は脳神経保護、ケミカルメディエーターの活性化等を介して記憶力アップに寄与することが明らかとなった。このことは日本において遠志エキスが「物忘れ」に対する第2類医薬品として市販されている所以でもある。

### 3. 漢方薬

漢方薬としては加味温胆湯<sup>61-64)</sup>、当帰芍薬散<sup>65)</sup>、釣藤散<sup>66)</sup>、抑肝散加陳皮半夏<sup>67)</sup>、黄連解毒湯<sup>68)</sup>、八味地黄丸<sup>69)</sup>等が保険適用で臨床応用されている。これら詳細については本論叢第20巻 (2020年) に掲載されているので参照頂きたい。最近の研究では認知症に対して単一のメカニズムではなく、多機能を持った漢方薬や中医薬が有効だとの考え方が出ている。

### 4. 中医薬と認知症

認知症に用いられる中医薬として Bu Qi HuoXue Fang (補気活血方)、Bu Shen Fang (補腎方)、Bu Shen Yi Zhi Fang (補腎益智方)、Bu Zhi Yi Nao Tang (補智益脳方)、Dan Shen Pian (丹参片)、Dang Gui Shao Yao San (当帰芍薬散)、Di Huang Yin Zi (地黄飲子)、Gou Teng San (釣藤散)、Gui Pi Tang (桂枝湯)、Huang Lian Jie Du Tang (黄連解毒湯)、Hua Tan Kai Qino Fang (化痰開竅方)、Jian Nao Yi Zhi Tang (健脳益智方)、Kai Xin San (開心散)、Shen Qi Wan (参耆丸)、Si Wu Tang (四物湯)、Tiao Xin Fang (調心方)、Yang Shou Dan (養寿丹)、Yu Gan San (抑肝散)、Yi Nao Tong Mai Tang (益脳通脈湯)、Yi Zhi Fang (益智方)、Yi Zhi Ling Fang (益智靈方)、Yu Cong Tang (愚聡湯)、Zhen Zhi Tang (增智湯)、ZuoGui Wan (左帰丸)の24種が知られている<sup>70)</sup>。これらの内、当帰芍薬散、釣藤散、黄連解毒湯、抑肝散等は日本と共通する処方である。本稿では最近注目されている中医薬を以下に紹介する。

#### 4-1 塞絡通胶囊 (Sai Luo Tong; SLT)

SLT は人參、サフラン、イチョウ葉を配合したもののエキスで血管性認知症用に作られた中医薬である。既に配合生薬の人參、サフラン、イチョウ葉はそれぞれが認知症に対する臨床試験において有効な事を示したので、SLTの有効性は容易に予想される。SLTについては下記のような細胞を用いた実験や臨床試験が行われている。なお、SLT カプセルには人參のジンセノイド類 20.46mg (45.5%)、イチョウ葉のフラボノイド配糖体類 20.46mg (45.5%)、サフランのクロセチン配糖体類 4.09mg (9.1%) の計 45mg の標準化した成分類を含有するように調整されている。本実験ではヒト vascular endothelial cells (EA.hy926 細胞) を用いて過酸化水素により惹起される細胞の酸化障害を指標とし作用メカニズムを解明している。SLT1-50  $\mu\text{g/ml}$

添加により過酸化水素による細胞死、活性酸素種発生共に濃度依存的に抑制した。SLT 50  $\mu\text{g/ml}$  添加により SOD 活性が上昇し過酸化水素により活性化する Bax と Bcl-2 の比率を抑制し、caspase-3 の発現を抑えた。このことから SLT は ROS 産生をおさえ SOD 活性を上昇させ、アポトーシスを抑制し EA.hy926 細胞を保護することを明らかにした。SLT がこの作用メカニズムにより血管性認知症に有効であると結論している<sup>71)</sup>。

SLT の神経認知や心血管作用について、すなわち妊娠していない、アレルギーに既往歴が無い、ひどい胃腸障害のない、喘息のない、糖尿病、肺障害のない、また、血液検査、肝臓、腎臓に異常のない16名の健常人を対象としたランダム・ダブルブラインド・プラシボコントロール法により1週間投与実験を行った。なお、SLT カプセルの内容は、人參から得られたジンセノシド類およびイチョウ葉のフラボノイド配糖体類各 27.27mg、サフランのクロセチン配糖体類 5.46mg の合計 60mg を1カプセルとして、1日2回朝夕服用した。認知テストとして electroencephalograph (EEG), electro-oculogram (EOG) 等により機能を調査した。その結果、明らかに作業記憶には有効であったが、その他の認知機能には影響なかった。さらに投与量を増やした臨床試験を行う必要があるとの結論を得ている<sup>72)</sup>。

脳血管性認知症患者325人をランダムに分配し、高容量群として1日あたり SLT 360mg、低用量群として 240mg、およびプラシボ群に対して52週間投与し VaD Assessment Scale-cognitive subscale score (認知機能を評価するための方法)で判定した。この結果、プラシボ群に比べて高容量群がより効果的であったことから、SLT は脳血管性認知症に有効と判定している<sup>73)</sup>。

軽度認知障害 (Mild cognitive impairment; MCI) は AD の初期症状と受け止められる事が多い。この MCI 状態を予防することは AD の

予防にもつながると考えられている。投与量は SLT カプセル 45mg を朝夕2包ずつ2回、1日量として計 180mg を投与した。プラシボ群も同様にプラシボカプセルを投与。被験者は認知症の治療は行っていないが、AD の MCI と認められた60才以上の80名を40名ずつに分け、SLT 投与群とプラシボ群とした。エピソード記憶、語音整列、トレイルメイキングテスト、コンプレックス絵テスト等を行い MCI の程度を判断した。また、SLT 投与の安全性を担保するために脳血流や血中サイトカイン濃度を測定した。その結果、SLT は安全性が高く、MCI の機能を改善した。しかしながら SLT の投与量が少なかったため、MCI を予防するのがあるいは MCI から AD に移行するのを遅らせる働きを持つのか判定出来なかった。また、観察項目が多くて被験者に負担がかかり適正なデータが出なかった可能性があるとして解析している。MCI 患者における SLT の作用メカニズムをも検討できる、さらに大規模でより大量投与による臨床試験が望まれると結論している<sup>74)</sup>。

SLT については、中国やオーストラリアでフェーズⅢの試験中で、2022年中に新薬申請の予定との情報が入っており、2022年には医薬品となるものとみられている。なお、日本では配合生薬3種とも食品である点が注目に値する。

#### 4-2 関心散 (Kai Xin San; KXS)

KXS は前述の中国における認知症用の中医薬25種にも入っている処方で、人參、遠志、菖蒲、茯苓が配合される。中国で唐代に著された備急千金要方には「心気虚損、語るに倫次なし、茯苓、菖蒲を重用すれば、KXS と名づけ、好忘を治す。〔証析〕悲傷して楽しまず、語るに倫次なく、眩暈、好忘、が本方の主証なり」とある。このことから古来より認知症に用いられてきた処方であることがわかる。

システムティックレビューによれば KXS の抗うつ作用は視床下部一下垂体一副腎系のコントロール、抗酸化作用、抗炎症作用、シナプス

保護作用、神経細胞保護作用等により誘導されると判断している。これらのことから、KXSは認知症の周辺症状改善に有用だと結論している<sup>75)</sup>。

シンガポールの製薬会社では筆者等による前述のサフランの研究データを全面的に取り入れて、前述の中国における認知症用の中医薬25種にも入っているKXSの配合生薬、人參、石菖、遠志、茯苓にサフランを加えた慧通胶囊 (Hul Tong capsule; HTC) が認知症予防薬として承認され、現在市販に向けた準備が進められている。

## 5. おわりに

既に述べた通り日本における認知症の患者数はすごい勢いで上昇しており、2025年には700万人、2050年には1,000万人を越えると推計されている。このため国としても数値目標を立て認知症患者数を減少させる計画を立てている。日本の健康寿命をみると男性が71.19才で、女性は74.21才である。平均寿命に比べ10年程の差があり、この差が医療費増大の大きな要因であることは言うまでもない。ブルーゾーンと言う本で興味ある記述がなされているので紹介する。アメリカ・カリフォルニア・ロマリダ、南米コスタリカ・ニコジャ半島、イタリア・サウデーニャ島・バルバギア地方、および沖縄の4地域がブルーゾーンと呼ばれ、100才以上の元気な老人が多い地域が見いだされている<sup>76)</sup>。この書には疫学調査に準ずる細かな調査が行われていて、フレイルの種類で述べたように身体的、社会的、心理的要因について元気老人の生活環境が調べられている。地域間において若干の差は有るものの概ね共通していると言える。社会的には社会のネットワーク作りに参加して協調意識が高く、家族を大変大切にしている。心理的要因にあたるものとしていずれの地域においても宗教心が深く、祖先を敬っていることが分かる。身体的な要因としては、食事について腹八分を守り、肉は少な目で野菜をしっかり食べ、

ナッツ類もよく食べて、アルコール類も少ししたしなんでいる。又、睡眠を十分にとり、日光浴も適切に行っている。これらのことは先に触れた疫学調査、即ち魚類を食べ、ワインを適切な量飲み、野菜を多く食べることと共通している。又、日本における子供の日光浴不足がくる病の発症を増やしている事実と重なっている。近年日本において100才以上の人口が急速に増えているが、健康寿命が延びているとは言い難い。特に認知症が急増していることから、疫学調査により抗認知機能が明らかになった食事や生薬、漢方薬・中医薬を積極的に取り入れ、更に社会面、精神面を強化して健康寿命延長を具現化する必要がある。

## 謝 辞

研究費と論文収集等に便宜をお計り頂いた、一般財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会へ深謝致します。

## 引用文献

- 1) 地域で取り組む高齢者のフレイル予防, 辻哲夫, 飯島勝矢, 服部真治著, 中央法規, 2021.
- 2) National Institute of Public Health. (2015). MHLW GRANTS SYSTEM [in Japanese]. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/node/55558> [Accessed April 26, 2021].
- 3) Natarajan, S., Shunmugiah K. P., Kasi P. D., Plants traditionally used in age-related brain disorders (dementia): an ethnopharmacological survey, *Pharmaceut. Biol.*, 51(4), 492-523, 2012. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.738423>.
- 4) 横野浩一, 糖尿病合併症としてのアルツハイマー病, *日老医誌*, 47(5), 385-389, 2010.
- 5) 厚生労働省ホームページ, 介護予防マニュアル (改訂版:平成24年3月) について・1. 介護予防マニュアル (改訂版)・第7章 認知機能低下予防・支援マニュアル・7-1 認知症予防・支援マニュアル (改訂版).
- 6) Lia X. J., Zhang H. Y., Potential Anti-dementia Agents in Traditional Chinese Medicine, *Natural Product Communications*, 4(6),

- 877-886, 2009.
- 7) Nakanishi, K., The ginkgolides, *Pure Appl. Chem.* 14, 89-113, 1967.
  - 8) Peter H., Fisel J., Weisser W., Zur pharmacologie der wirkstoffe aus ginkgo biloba, *Arzneimittel Forschung*, 16, 719-725, 1966.
  - 9) Rapp M., Burkart M., Kohlmann T., Bohlken J., Similar treatment outcomes with Ginkgo biloba extract EGb 761 and donepezil in Alzheimer's dementia in very old age: a retrospective observational study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 3, 130-133, 2018. 10.5414/CP203103.
  - 10) Ihl R., Bachinskaya N., Korczyn A. D., Vakhapova V., Tribanek M., Hoerr R., Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 11, 1186-1194, 2011. 10.1002/gps.2662.
  - 11) Ginseng, The most well-known medicinal plants, LAP LAMBERT Publisher, 2020, ed. by Yukihiko Shoyama and Huu Tung Nguyen.
  - 12) Lee TF, Shiao Yj, Chen CF, Wang LC., Effect of ginseng saponins on  $\beta$ -amyloid-suppressed acetylcholine release from rat hippocampal slices, *Planta Medica*, 67(7), 634-637, 2001.
  - 13) Rudakewich M, Ba F, Benishin CG., Neurotrophic and neuroprotective actions of ginsenosides Rb 1 and Rg1, *Planta Medica*, 67(6), 533-537, 2001.
  - 14) Yamaguchi Y, Higashi M, Kobayashi H. Effects of ginsenosides on impaired performance caused by scopolamine in rats, *Eur. J. Pharmacol.* 312(2), 149-151, 1996.
  - 15) Itoh T, Zang YF, Murai S, Saito H., Effects of Panax ginseng root on the vertical and horizontal motor activities and on brain monoamine-related substances in mice, *Planta Medica*, 55(5), 429-433, 1989.
  - 16) Zhang G., Liu A., Zhou Y., San X., Jin T., Jin Y., Panax ginseng ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia, *J. Ethnopharmacol.*, 12, 441-448, 2008.
  - 17) Liu L, Zhu L, Zou Y, Liu W, Zhang X, Wei X, Hu B, Chen J., Panax notoginseng saponins promotes stroke recovery by influencing expression of Nogo-A, NgR and p75NGF in vitro and in vivo, *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 560-568, 2014.
  - 18) Li Z., Li H., Zhao C., Zhong C., Xin W., Zhang W., Protective Effect of Notoginsenoside R1 on an APP/PS1 Mouse Model of Alzheimer's Disease by Up-Regulating Insulin Degrading Enzyme and Inhibiting A $\beta$  Accumulation, *CNS Neurolog. Disorders - Drug Targets*, 14, 360-369, 2015.
  - 19) Zou S., Zhang M., Feng L., Zhou Y., Ban L., Protective effects of notoginsenoside R1 on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats, *Exp. Ther. Med.*, 14, 6012-6016, 2017.
  - 20) Limsuwanchote S., Wungsintawekul J., Yusakul G., Han J. Y., Tabata K. S., Tanaka H., Shoyama Y., Morimoto S., Preparation of a monoclonal antibody against notoginsenoside R1, a distinctive saponin from Panax notoginseng, and its application to indirect competitive ELISA, *Planta Med.*, 80, 1-6. 2014.
  - 21) Lee S. T., Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 22(3), 222-226, 2008.
  - 22) J. H. Heo, Heat-processed Ginseng Enhances the Cognitive Function in Patients with Moderately Severe Alzheimer's Disease. *Nutr. Neurosci.*, 15, 278-282, 2012. doi:10.1179/1476830512y.0000000027.
  - 23) Huang Q., Su H., Qi B., Wang Y., Li X., Zhao D., A SIRT1 activator, ginsenoside Rc, promotes energy metabolism in cardiomyocytes and neurons, *J. Am. Chem. Soc.*, 143, 1416-1427, 2021. Doi.org/10.1021/jacs.Oc10836.
  - 24) Qin W, Yang T, Ho L, Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction, *J. Biol. Chem.*, 281(31), 21745-21754, 2006.
  - 25) Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis, *EMMBO J.*, 26(13), 3169-3179, 2007.
  - 26) Shoyama Y., Will ginsenoside Rc act as

- adjuvant treatment for dementia, Trad. Med. Res., 6(3), 21, 2021. doi: 10.12032/TMR20210301222.
- 27) Yang W. Z., Hu Y., Wu W. Y., Ye M., Guo D. A., Saponins in the Genus *Panax* L. (Araliaceae): a systematic review of their chemical diversity, Phytochemistry, 106, 7-24, 2014.
- 28) Soeda S., Ochiai T., Shimeno H., Saito H., Abe K., Tanaka H., Shoyama Y., Pharmacological activities of crocin in saffron, J. Nat. Med., 61, 102-111, 2007.
- 29) Konoshima T., Takasaki M., Tokuda H., Morimoto S., Tanaka H., Kawata E., Xuan L. J., Saito H., Sugiura M., Molnar J., Shoyama Y., Crocin and crocetin derivatives inhibit skin tumour promotion in mice, Phytoth.Res., 12, 400-404, 1998.
- 30) Aungl H. H., Wangl C. Z., Ni M., Fishbein A., Mehendale S. R., Xie J. T., Shoyama Y., Yuan C. S., Crocin from *Crocus sativus* possesses significant antiproliferation effects on human colorectal cancer cells, Exp. Oncol., 29, 175-180, 2007.
- 31) Kawabata K., Tung NH., Shoyama Y., Sugie S., Mori T., Tanaka T., Dietary crocin inhibits colitis and colitis-associated colorectal carcinogenesis in male ICR mice, Evid. Based. Compl. Alter. Med., ID 820415 (2012).
- 32) Ochiai T., Ohno S., Soeda S, Tanaka H., Shoyama Y., Shimeno H., Crocin prevents the death of rat pheochromyctoma (PC-12) cells by its antioxidant effects stronger than those of  $\alpha$ -tocopherol, Neurosci. Letters, 362, 61-64, 2004.
- 33) Ochiai T., Shimeno H., Mishima K., Iwasaki K., Fujiwara M., Tanaka H., Shoyama Y., Toda A., Eyanagi E., Soeda E., Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo, Biochem. Biophysica Acta, 1770, 578-585, 2007.
- 34) Sugiura M., Shoyama Y., Saito H., Abe K., Crocin (Crocetin Di-Gentiobiose Ester) Prevents the Inhibitory Effect of Ethanol on Long-Term Potentiation in the Dentate Gyrus in Vivo, Pharmacol. Exp. Ther., 271, 703-707, 1994.
- 35) Zhang Y., Shoyama Y., Sugiura M, Saito H., Effects of *Crocus sativus* L. on the ethanol-induced impairment of passive avoidance performances in mice, Biol. Pharm. Bull., 17(2), 217-221, 1994.
- 36) Sugiura M., Shoyama Y., Zhang H., Saito H., Abe K., Effects of ethanol extract of *Crocus sativus* L. and its purified chemicals on learning behavior and long-term potentiation, Int. Acad. Biomed. Drug Res., Basel, Karger, 11, 270-276, 1996.
- 37) Sugiura M., Shoyama Y., Saito H., Crocin improves the ethanol-induced impairment of learning behaviours and mice in passive avoidance tests, Proc. Jap. Acad., 71, 319-324, 1995.
- 38) Masaki M., Aritake K., Tanaka H., Shoyama Y., Huang Z. L., Urade Y., Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice, Mol. Nutr. Food Res., 56, 304-308, 2012.
- 39) Nishide A., Fujita T., Nagaregawa Y., Shoyama Y., Ohnuki K., Shimizu K., Yamamoto T., Watanabe T., Ohnuki K., Sleep enhancement by saffron extract in randomized control trial, J. Pharmacol. Therap., 46, 1407-1415, 2018.
- 40) Kella G., Raob A., Beccariaa G., Claytonc P., Manuel A., Garcíad I., Prodanove M., Affron® a novel saffron extract (*Crocus sativus* L.) improves mood in healthy adults over 4 weeks in a double-blind, parallel, randomized, placebo controlled clinical trial, Compl. Ther. Med., 23, 58-64, 2017.
- 41) Akhondzadeh S, Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial, J. Clin. Pharm. Ther., 35(5), 581-588, 2010.
- 42) Akhondzadeh S., Sabet MS., Harirchian MH. Togha M., Cherghmakani H., Razeghi S., Hejazi SS., Yousefi MH., Alimardani R., Jamshidi A., Rezazadeh S.A., Yousefi A., Zare F., Moradi A., Vossoughi A., A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. Psychopharmacology. 207(4), 637-643, 2010.
- 43) Tanaka T., Morimoto S., Nonaka G., Nishi-

- oka I., Yokozawa T., Chung H.Y., Oura H., Magnesium and Ammonium-Potassium Lithospermates B, the Active Principles Having a Uremia-Preventive Effect from *Salvia miltiorrhiza*, *Chem. Pharm. Bull.*, 37(2), 340-344, 1989. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.37.340>
- 44) Yokozawa T., Chung H. Y., Lee T. W., H Oura, Tanaka T., Nonaka G., Nishioka I., Effect of magnesium lithospermate B on urinary excretion of arachidonate metabolites in rats with renal failure, *Chem. Pharm. Bull.*, 37(10), 2766-2769, 1989. doi: 10.1248/cpb.37.2766.
- 45) Yokozawa T., Lee T. W., Oura H., Nonaka G., Nishioka I., Hattori M., Effect of magnesium lithospermate B on the renal and urinary kallikrein activities in rats with adenine-induced renal failure, *Jap. J. Nephrol.*, 35(4), 337-342, 1993.
- 46) Yokozawa T., Dong E., Liu Z.W., Shibata T., Hasegawa M., Watanabe H., Oura H., Magnesium lithospermate B ameliorates cephaloridine-induced renal injury, *Exp. Toxicol. Pathol.*, 49(5), 337-341, 1997. doi: 10.1016/S0940-2993(97)80100-5.
- 47) Yokozawa T., Oura H., Nishioka I., Confirmation that Magnesium Lithospermate B Ameliorates Paraquat-Induced Injury in Cultured Renal Epithelial Cells, *Nephron* 79, 373-374, 1998. <https://doi.org/10.1159/000045076>
- 48) Chen L., Xuan L. J., Wang Y. P., Effects of magnesium lithospermate B and its analogues on Ca<sup>2+</sup> homeostasis in cultured rat thoracic aorta vascular smooth muscle cells, *Planta Med.*, 75, 1573-1579, 2009. doi: 10.1055/s-0029-1185905.
- 49) Guo Ying G., Xing D., *Salvia miltiorrhiza* improves Alzheimer's disease, A protocol of systematic review and meta-analysis, *Medicine*, 99(36), 2020 pe21924, doi: 10.1097/MD.00000000000021924.
- 50) Chong C. M., Su H., Lu J. J., Wang Y., The effects of bioactive components from the rhizome of *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) on the characteristics of Alzheimer's disease, *Chin. Med.*, 19, 2019. <https://cmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13020-019-0242-0>.
- 51) Kim J. H., He M. T., Kim M. J., Yang C. Y., Shin Y. S., Yokozawa T., Park C. H., Cho E. J., Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) seed attenuates memory impairment induced by scopolamine in mice via regulation of cholinergic dysfunction and oxidative stress, *Food Funct.*, 10, 3650, 2019. doi: 10.1039/c9fo00615j.
- 52) Lim S.H., Han H.S., Park J.H., Lee J., Methanol Extract of Peony Root (*Peonia lactiflora*) and its Ethyl Acetate Fraction Attenuate Heart and Brain Injury in a Rat Model of Ischemia-Reperfusion, *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* 54(5), 799-801, 2011.
- 53) Liu D. Z., Xie K. Q., Ji X. Q., Ye Y., Jiang C. L., Zhu X. Z., Neuroprotective effect of paeoniflorin on cerebral ischemic rat by activating adenosine A1 receptor in a manner different from its classical agonists, *Br. J. Pharmacol.*, 146(4), 604-611, 2005. doi: 10.1038/sj.bjp.0706335.
- 54) Howes, M. J. R., Houghton, P. J., Plants used in Chinese and Indian traditional medicine for improvement of memory and cognitive function, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 75, 513-527, 2003.
- 55) Park C. H., Choi S. H., Koo J. W., Seo J. H., Kim H. S., Jeong S. J., Suh Y. H., Novel cognitive improving and neuroprotective activities of *Polygala tenuifolia* Willdenow extract, *BT-11, J. Neurosci. Res.*, 70(3), 484-492, 2002. doi: 10.1002/jnr.10429.
- 56) Zhang H, Han T, Zhang L, Yu CH, Wan DG, Rahman K, Qin LP, Peng C, Effects of tenuifolin extracted from radix polygalae on learning and memory: a behavioral and biochemical study on aged and amnesic mice, *Phytomed.*, 15(8), 587-594, 2008. doi: 10.1016/j.phymed.2007.12.004.
- 57) Yabe T., Toriizuka K., Yamada H., Effects of Kampo medicines on choline acetyltransferase activity in rat embryo septal cultures, *J. Trad. Med.*, 12, 54-60, 1995.
- 58) Yabe T., Toriizuka K., Yamada H., Kamiuntan-to (KUT) improves cholinergic deficits in aged rats, *Phytomedicine*, 2, 253-258, 1996.
- 59) Yabe T., Iizuka S., Komatsu Y., Yamada H.,

- Enhancements of choline acetyltransferase activity and nerve growth factor secretion by Polygalae radix-extract containing active ingredients in Kami-untan-to, *Phytomedicine*, 4, 199–205, 1997.
- 60) Shin K. Y., Lee J. Y., Won B. Y., Jung H. Y., Chang K. A., Koppula S., BT-11 is effective for enhancing cognitive functions in the elderly humans, *Neurosci. Lett.*, 13, 157–159, 2009. doi: org/10.1016/j.neulet.2009.08.033.
- 61) Yabe T., Toriizuka K., Yamada H., Effects of Kampoedicines on choline acetyltransferase activity in rat embryo septal cultures, *J. Trad. Med.*, 12, 54–60, 1995.
- 62) Yabe T., Toriizuka K., Yamada H., Kamiuntanto (KUT) improves cholinergic deficits in aged rats, *Phytomedicine*, 2, 253–258, 1996a.
- 63) Yabe T., Yamada H., Kamiuntanto enhances choline acetyltransferase and nerve growth factor mRNA levels in brain cultured cells, *Phytomedicine*, 3, 361–367, 1996b.
- 64) Yabe T., Iizuka S., Komatsu Y., Yamada H., Enhancements of choline acetyltransferase activity and nerve growth factor secretion by Polygalae radix-extract containing active ingredients in Kami-untan-to, *Phytomedicine*, 4, 199–205, 1997.
- 65) 萩野信義, 脳に対する当帰芍薬散 (TJ: 23) の作用様式—特にアルツハイマー病について, *神経情報薬理*, 21, 229–234, 1990.
- 66) Terasawa K., Shimada Y., Kita T., Yamamoto T., Tosa H., Choto-san in the treatment of vascular dementia: A double-blind, placebo-controlled study, *Phytomedicine*, 4, 15–32, 1997.
- 67) Okamoto H., Treatment of dementia-related Symptoms with Japanese Traditional Medicine (Kampo): A review of Clinical Studies, *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism*, 7, 326, 2017. doi: 10.4172/2161-0460.1000326.
- 68) 水上勝義, 認知症の治療とケアの最前線—アルツハイマー病と漢方薬, *脳神経外科と漢方*, 1, 1–6, 2015.
- 69) Iwasaki K., Kanbayashi S., Chimura Y., A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the Chinese herbal medicine — Ba wei di huang wan in the treatment of dementia. *J. Am. Ger. Soc.*, 52, 1518–1521, 2004.
- 70) Li X.J., Zhang H. Y., Potential anti-dementia agents in traditional Chinese medicine, *Nat. Prod. Commun.*, 4(6), 877–886, 2009. doi: 10.1177/1934578X0900400629.
- 71) Seto S. W., Chang D., Ko W. M., Zhou X., Kiat H., Bensoussan A., Lee S. M. Y., Hoi M. P. M., Steiner G. Z., Liu J., Sailuotong Prevents Hydrogen Peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)-Induced Injury in EA.hy926 Cells, *Int. J. Mol. Sci.*, 5, 18(1), 95, 2017. doi: 10.3390/ijms18010095.
- 72) Steiner G. Z., Yeung A., Liu J. X., Camfield D.A., de Blasio F. M., Pipingas A., Scholey A. B., Stough C., Chang D.H., The effect of Sailuotong (SLT) on neurocognitive and cardiovascular function in healthy adults: a randomised, double-blind, placebo controlled crossover pilot trial, *BMC Complement. Altern. Med.*, 13, 16: 15. 2016. doi: 10.1186/s12906-016-0989-0.
- 73) Jia J., Efficacy and safety of the compound Chinese medicine SaiLuoTong in vascular dementia: A randomized clinical trial, *Alzheimer's Dementia*, 4, 108–117, 2018.
- 74) Steiner G. Z., Bensoussan A., Liu J., Hohenberg M. I., Chang D.H., Study protocol for a randomised, double blind, placebo-controlled 12-week pilot phase II trial of Sailuotong (SLT) for cognitive function in older adults with mild cognitive impairment, *Trials*, 19, 522, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2912-0>.
- 75) Fu H., Xu Z., Zhang H. I., Zheng G. Q., Kaixinsan, a well-known Chinese herbal prescription, for Alzheimer's disease and depression: A preclinical systematic review, *Front. Neurosci.*, 13/article 1421, 2020, doi: 10.3389/fnins.2019.01421.
- 76) ブルーゾーン, 世界の100歳人に学ぶ健康と長寿のルール, ダン・ブイトナー著, 2012年, 株式会社スカーヴァー・トゥエンティワン.