

伝統薬物による中枢神経変性疾患治療と特許情報解析

株式会社アイ・ピー・ビー

特許・技術調査本部 特許・技術コンサルティング部 研究員 田中敦子

日本をはじめとする先進諸国は、社会の高齢化に伴い、慢性疾患や難治性疾患に対する医療の高度化に直面している。その一方、患者に対する負荷がより少ない伝統医学・伝統薬物にも大きな期待が寄せられている。

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病などの中枢神経変性疾患の主たる要因は神経細胞死による神経回路網の破綻によるものと考えられている。これら神経変性疾患治療薬の開発をめざし、インド伝統薬物を使用して減少した神経回路網の再構築による神経機能の回復の実験に成功した女性研究者がいる。富山大学和漢医薬学総合研究所で助教を務める東田千尋（とうだ ちひろ）博士である（写真）。

東田さんは、1994年より旧富山医科薬科大学和漢薬研究所において、神経回路網再構築に関する研究に携わり、米国NIH（National Institute of Health）へ



の留学経験もある。種々の伝統薬物の中から強い薬理作用を示す薬物を見出し、その薬物が神経機能を回復させる機序を解明することにより、創薬への道を拓いた。こうした功績が高く評価され、平成18年度日本神経化学会奨励賞および最優秀奨励賞に輝いた。

本稿では、これらの研究について、筆者が東田さんに直接お話を伺う機会を得たのでご紹介したい。

東田さんが実験に用いたアシュバガンダ（学名：Withania somnifera）とは、インド・ネパールに自生するナス科の植物で、別名インド人参とも呼ばれる。そのステロイド・サポニン成分は朝鮮人参のジンセノシド成分に類似するが、



ジンセノシド類以上に神経細胞に効果があるものもある。インド医学アーユルヴェーダでは、古来より強壮・抗痴呆薬として治療に用いられてきた。

《インドの切手に描かれたWithania somnifera》
（切手植物園ウェブサイト <http://www.plantstamps.net/>）

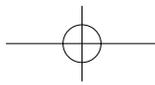
以下、東田さんのグループが出願した『神経回路網再構築剤および神経回路網の再構築方法』（特開2006-176428）を中心に紹介する。

■アシュバガンダ中の有効成分の同定

東田さんの研究ではアシュバガンダの根のメタノール・エキスから抽出された18種の化合物のうち、培養ヒト神経芽細胞腫に対し神経軸索の伸展に活性効果の見られたウィタノライドA、ウィタノシドIV、ウィタノシドVIを神経回路網再構築に有効な成分と同定し、このうちウィタノシドIVについての動物実験が行われた。

■マウスを用いた動物実験で有効性を確認

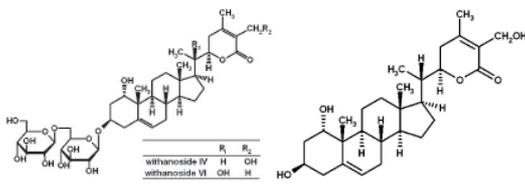
実験に用いられたモデルはアルツハイマー病と脊髄損傷の2つのモデル。



アルツハイマー病は記憶の保持が困難となることが特徴であるが、記憶の実体とは神経細胞間の情報伝達である。そこで、アルツハイマー病モデルでは、マウスの脳室内にアルツハイマー病の原因物質であるアミロイドベータの活性部分配列(A β (25-35))を投与し、樹状突起と軸索の萎縮、前シナプス数と後シナプス数の減少、空間記憶(マウス用プールで立ち板の場所の記憶保持)障害を起こさせた。

1週間後、ウィタノシドIVなど前項3成分をモデルマウスに13日間経口投与し、①神経細胞の樹状突起や軸索の伸展、②シナプス数の増加③空間記憶の三点を指標とし、改善作用があるかどうか実験が行われた。その結果、3成分とも大脳皮質、海馬などの脳部位において軸索と樹状突起の伸展が確認され、脳機能的にもマウスの空間記憶に改善効果があったことが認められた。なお、ウィタノシドIVは体内でソミノンという代謝物に変化し、実質的な記憶保持の改善物質になるという。

次の脊髄損傷モデルでは、脊髄を圧挫して後肢麻痺を起こさせたマウスにウィタノシドIVの20日間の経口投与とソミノンの損傷部位への14日間の直接投与と実験が実施された。その結果、ウィタノシドIV、ソミノン、いずれを投与した場合でも、脊髄神経細胞の軸索の伸展に効果があり、脊髄損傷に対して有効性が見られた。



《図1. ウィタノシドIV、VI》 《図2. ソミノン》

「今後は、ウィタノシドIV(天然では乾燥状態で全体の0.1%-0.4%)の体内代謝物で活性成分となっているソミノンの化学合成をめざします。またアシュバガンダ抽出物ウィタノシドIVの投与によるADHD(注意欠陥多動性障害)の

改善作用や漢方方剤の帰脾湯(キヒトウ)投与によるアルツハイマー病の記憶障害改善作用に関しても研究を進めています」と東田さん。

アルツハイマーモデルマウスに対する実験では、作用機序は同一でないものの、ウィタノシドIVと帰脾湯の効果は甲乙つけがたいという。

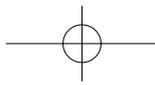
このように多くの中枢神経変性疾患に有効なウィタノシドを含有する植物はアシュバガンダの他にPhysalis peruviana(アンデスゴールデンベリー、ナス科), Hyoscyamus niger(ヒヨス), Datura metel(朝鮮アサガオ、ナス科), Physalis angulata L(ヒロハフウリンホオズギ、ナス科), Acnistus breviflorus, Ajuga parvifloraなどがあげられる。

東田さんのすでに公開されている特許には特開2006-176428以外にも、国際公開された『漢方処方による神経回路網再構築剤および神経回路網の再構築方法』(WO2006/068155)があり、三七人參(サンシチニンジン)、黄耆(オウギ)、菖蒲(ショウブ)、茯苓(フクリョウ)の抽出物を用い、アルツハイマー病などの神経変性疾患や脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症など運動ニューロン障害の改善に有用であることを明らかにしている。

「現在、臨床で用いられている抗認知症薬は、症状の進行を遅らせる効果しかなく、シナプス形成作用が確認されている薬物は存在しない。ウィタノシドIVの効果は断薬後も継続することから、一時的な作用ではなく、神経の構造的な萎縮や脱落が改善されることによるものと考えられ、治療薬シーズとして非常に画期的。さらに、作用機序を探ることにより、神経回路網構築の制御を担う重要な分子の同定にもつながるのでは」と東田さんは熱く語った。

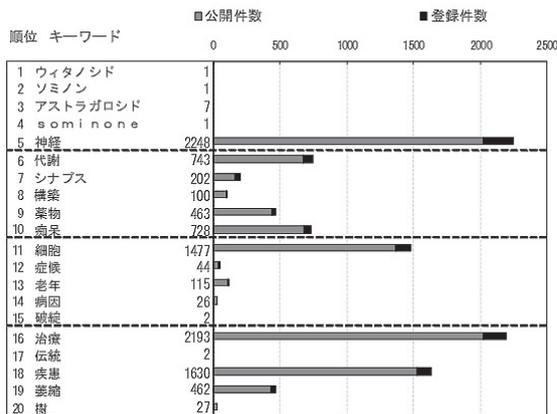
■特許情報解析

ここで、東田さんの出願分野における出願動向や類似特許に関する解析を行ったのであわせ



て報告したい。解析には、IPBのペタントアトラスを用いた。該システムでは調査対象（特開2006-176428）中に使われている言葉のキーワード重要度を独自の文書ベクトル解析システムを用いて計算し、電子化されたおよそ600万件の日本国特許公報から、調査対象との類似度が上位3,000件に入る公報を母集団として自動抽出。その母集団に対してさまざまな解析を行った結果をレポートとして瞬時に出力する。紙面の制約上、ペタントアトラスの機能のごく一部を使った解析にとどめ以下に紹介する。

まず、重要キーワード別件数分布を図3に示す。



《図3.重要キーワード（対全公報）別件数分布》

これは調査対象（特開2006-176428）に含まれるキーワードを、重要度のより高いものから順に並べ、母集団3,000件中のそれぞれの語を含む公報件数を棒グラフで示したものである。たとえば、重要度5位の「神経」という語は3,000件中2,248件の公報に含まれている。一方、東田さんの研究を特徴づけるキーワード「ウィタノシド」や「ソミノン」などをみると、「アストラガロシド」以外は1件ずつしかない。つまり、東田さんの願以外にはその語を用いた公報が存在しないことを意味しており、専門性、独創性が非常に高い研究であることを示唆している。

次に母集団3,000件中、特開2006-176428に対

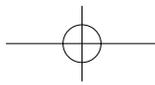
する類似度ランキングの抜粋を表1に示す。表1の上位20件中で東田さんの特許に最も類似する特許と思われるものは、5位のイギリス製薬会社ファイトファーム社の『アルツハイマー病を治療するためのステロイドサポゲニンとその誘導体』（特開2004-22479）である。該特許中には、アシュバガンダではなくサルトリイバラ等のアストラガロシド成分による認識増強作用やパーキンソン病治療効果が記述されている。

順位	出願番号	出願人	発明の名称	類似度
1	A 2004-370299	富山大学	神経回路網再構築剤および神経回路	100
2	T 1996-832574	サファイアベンティス(フランス)	1-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)	21.793
3	A 1995-207404	塩化学工業	神経疾患の治療剤	21.601
4	A 1993-024931	ツムラ	神経細胞死抑制剤	20.140
5	A 2004-073546	ファイトファーム・ピーエルシー	アルツハイマー病を治療するためのス	19.913
6	A 1992-084725	ルイボステイ・ジャパン 加藤 邦彦 中	脳代謝促進・脳機能改善剤	19.532
7	B9 1989-039323	シヤオバニアーアローンザクル	中枢神経系疾患治療法及びアルツハ	19.448
8	A 1993-190043	三菱化学	神経伝達促進薬	19.435
9	A 2001-387935	日研化学	神経伝達物質的作用剤	19.222
10	A 1993-091796	片岡薬由	脳または脊髄神経疾患治療剤	18.907
11	T 2000-984921	サイゲル ロタール	流加的な局所麻酔薬を含むパーキン	18.262
12	T 1996-819081	ファルマシア・アンド・アップジョン・カン	神経保護剤としてのブレイベキアール	17.893
13	A 1994-278077	住友製薬	神経細胞の毒性または興奮抑制剤	17.823
14	A 1999-340850	科学技術振興機構	ジンセノサイドRb1からなる脳血管再	17.734
15	B9 1987-311248	ニチレイ	神経疾患治療・予防剤	17.631
16	A 1993-254859	中村 敏一 佐友製薬株式会社	脳神経障害治療剤	17.514
17	A 1994-151808	ツムラ	神経細胞死抑制剤	17.029
18	A 2000-092170	科学技術振興機構	脳由来神経栄養因子誘導剤	17.007
19	S 2005-905723	山之内製薬	PPARδアゴニストによる脳神経変性	16.727
20	A 1996-534323	ザ ロックウェル ユニヴァーシティ	シナプシンのモジュレーションによるア	16.356
56	A 1999-207263	杏林製薬	シナプスシナプスシナプスシナプスシ	14.998
794	A 2005-018001	長瀬産業株式会社 あすか製薬株式会社	健忘症の予防・治療剤	9.8841

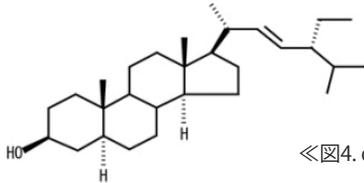
《表1.類似度ランキング（対全公報）抜粋》

その他、この表1内で「特定の伝統薬物・植物を用いた神経回路網再構築や中枢神経の機能改善に関する特許」という点で調査したところ、『神経細胞死抑制剤』（ツムラ: 特開平6-211680・順位4、特開平7-330623・順位17位）、『脳代謝促進・脳機能改善剤』（ルイボステイ・ジャパン: 特開平5-246866・順位6）が見つかった。ツムラの『神経細胞死抑制剤』は、黄連解毒湯（オウレンゲドクトウ）やその配合成分である黄連（キンボウゲ科、Coptis japonica）からの抽出エキス（化合物ベルベリン）を有効成分とし、アルツハイマー病やパーキンソン病による神経細胞死の抑制剤としている。

また、順位14位の『ジンセノサイドRb1からなる脳血管再生・再構築促進剤ならびに神経組織二次変性抑制剤』（科学技術振興事業団: 特開2000-302798）は、朝鮮人参や三七人参の有効成分として知られるジンセノサイドの、脳血管網の再生・再構築作用、とくに脳卒中後における有用性などを述べている。



順位56位には、杏林製薬の『ジクチオステロールを有効成分とする中枢神経細胞突起再生薬』（特開2001-031572）があがっている。ジクチオステロールは細胞性粘菌由来の化合物で、ソミノンと化学構造がよく似ている（図4）。

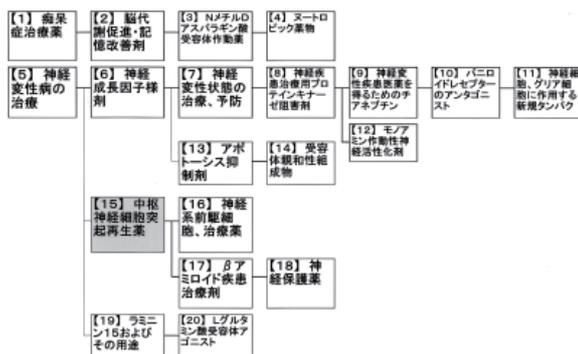


◀図4. dictyosterol▶

さらに類似度は低いが、西洋ハーブを用いた研究も見られる。『健忘症の予防』（長瀬産業・あすか製薬: 特開2006-199666、類似度794位）は、地中海原産であるローズマリーまたはセージから抽出されるカルノジン酸及びロズマリン酸を有効成分としたアルツハイマー型老人性痴呆の予防剤・治療剤に関する研究である。

以上見てきたように、東田さんの特開2006-176428はウィタノシドによる神経回路網再構築という高い独創性を備えた研究であり、類似特許はほとんどなく、特許としての価値も高いと考えられる。

最後に、特開2006-176428を含む類似度上位300件からなる特許群をベクトル解析手法により樹形図化した特許マクロ構造図を図5に示す。



◀図5.特許マクロ構造図（アトラスの図を改変）▶

300件中よく似た特許どうしがひとつのクラスターにまとめられ、クラスター間の相対的な位置関係が系統樹的に描き出される。図5では

300件の特許が20のクラスターに分かれている。特開2006-176428は濃い色のクラスター【15：中枢神経細胞突起再生薬関連】に含まれている。クラスター【15】は、クラスター【5：神経変性病の治療】から分岐したもので、杏林製薬の特開2001-031572を含む15件の特許からなる。構造図のパターンから特開2006-176428は神経細胞再生薬の基本特許群に属することが明らかであり、今後の展開が期待される。

■創薬に向けて

現行のアルツハイマー病治療薬はその進行を遅らせるものであり、減少した神経回路網の再生という疾患自体の改善作用のある治療薬ではない。2006年7月にノバルティス社が、世界初の経皮吸収型アルツハイマー病治療薬を開発、患者への負担減少が期待されるものの、これ自体は神経回路網を再生させるものではない。

ウィタノシドを使用した中枢神経変性疾患治療薬が開発されれば、高齢人口の増加による社会問題の解決にもつながる。また古来より安全性の知られている伝統植物に由来する薬剤の方が患者への負担も少ないものと期待される。

筆者自身も東田さんの研究が一日も早く結実し、患者の苦痛と周囲の介護者の負担が軽減されることを強く望む一人である。知財研究者として微力ながらも応援していきたい。



筆者（富山大学薬学部附属薬用植物園にて）IPB研究員、医療法人東源会理事。パリ第三大学大学院にて、多文化間コミュニケーション学を専攻、修士号取得。