

漢方に含まれる ドーパミン,セロトニンへの作用

モノアミン仮説、5-HT受容体
セロトニン受容体再取り込み阻害薬
5-HT(1A)受容体刺激薬
ドーパミンとアセチルコリンの関係

このノートはHEMA職員kuruが勉強してきたものをまとめた私的ノートです。

今まで調べてきたドーパミンとセロトニンは、過剰な上昇や下降により様々な病気を引き起こしてしまうことがわかった。

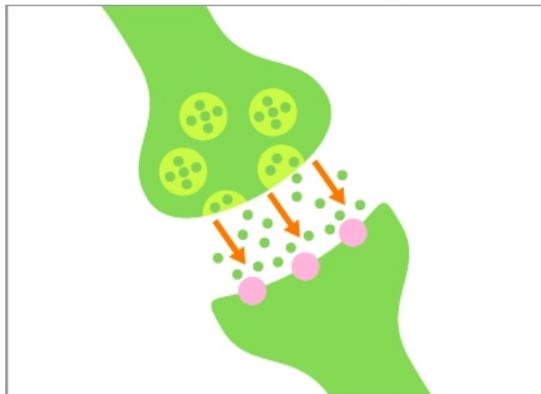
今回は、ドーパミンやセロトニンの過剰な上昇（または下降）によって引き起こされる病気（ADHDやパーキンソン病、うつ病、アルツハイマーなど）を改善させるための西洋薬は様々あるが、漢方薬でも同じような効果の得られるものはあるのかどうか、疑問に思いまとめることとした。ドーパミンやセロトニンが上がりすぎたり、下がりすぎる場合、どの薬がいいのかも含めて考えてみた。

比較的症状の軽い患者さんや西洋薬での治療の手助けとして漢方を使用するのはどうだろうか？と思い、本当に漢方は抗不安薬などと同じ様な性質を持っているのか、ドーパミンとセロトニンに対してどう働くのか？今まで紹介してきた内容もふまえて、調べてみた。

まずうつ病とは、「モノアミン仮説」という仮説に基づいた治療が行われる。モノアミンとは、ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンといった神経伝達物質の総称。

神経伝達物質とはシナプスの間でその時の情報の量に応じて送り出され、次の神経が受け取ることにより情報を伝えるとされている。（下図の引用：うつ病 ころとからだ

http://utsu.ne.jp/learn/cause/cause_01.html



脳科学辞典の「モノアミン仮説」のうつ病によるセロトニン仮説を見ると、ラットの実験で抗うつ薬（特に三環系抗うつ薬）を慢性投与したところ、脳内の5-HT₂受容体の数の減少がみられた。さらに、大うつ病性障害患者の脳では特に**5-HT₂受容体の感受性が亢進**している可能性が指摘されたとある。

ドーパミン仮説は、ドーパミンを受けとる受容体の働きを活性化させるD₂受容体アゴニストはうつ病治療に有効である。つまりドーパミンの低下によりうつ病が起こるのではないかという仮説である。

セロトニン(5-HT)受容体の作用については、Wikipediaの「[セロトニン受容体](#)」を参照。

ドーパミン受容体については、下記の通りである。

- 興奮性 D1受容体、(D5受容体)
- 抑制性 D2受容体、(D3受容体、D4受容体)

現在、うつ病の治療薬として、SSRI（セロトニンの再取り込みを阻害し、増やす。）、NaSSA（セロトニン・ノルアドレナリンの濃度を増やす。）、SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害し、増やす。）などが存在する。

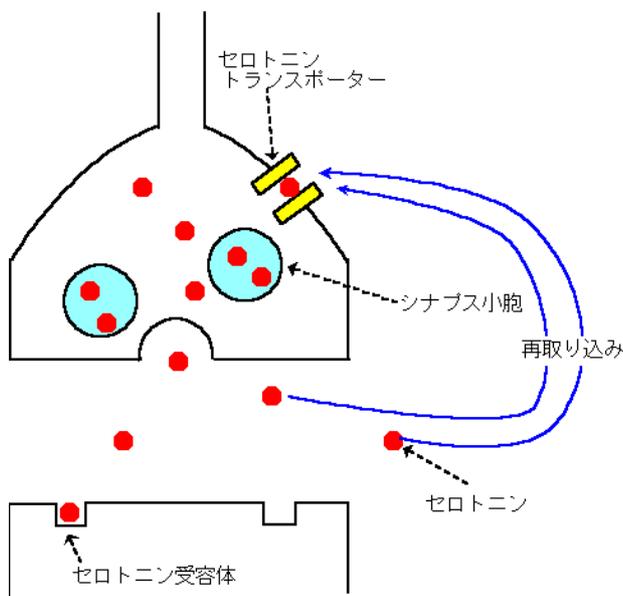
セロトニン（5-HT）受容体は、1～7まで存在し、その中でさらにアルファベット分けされるものもあり、計11存在する。

1. SSRI（セロトニン受容体再取り込み阻害薬）

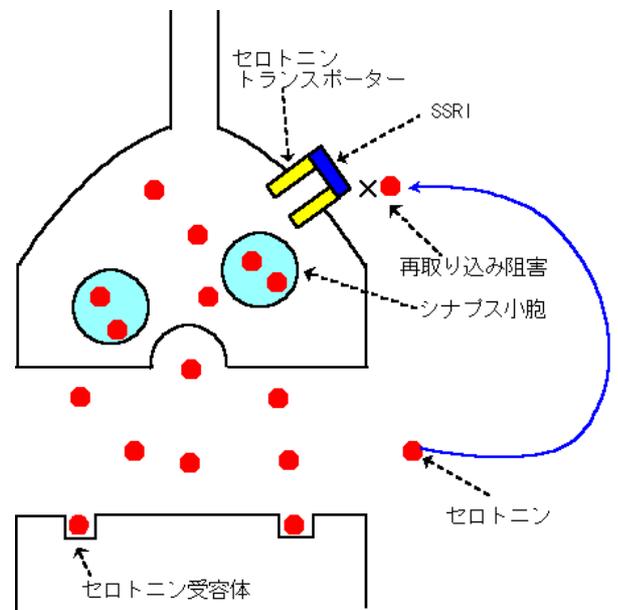
フルボキサミン、エスシタロプラム、パロキセチンなど。

セロトニントランスポーターをSSRIで阻害し、脳内での細胞外の5-HT濃度を持続的に上昇させる働きがある。5-HT神経を活性化し抗うつ作用を示す。（レクサプロ錠(一般名：エスシタロプラムシュウ酸塩)（持田製薬株式会社）の添付文書より）

シナプスの模式図



SSRIの作用模式図

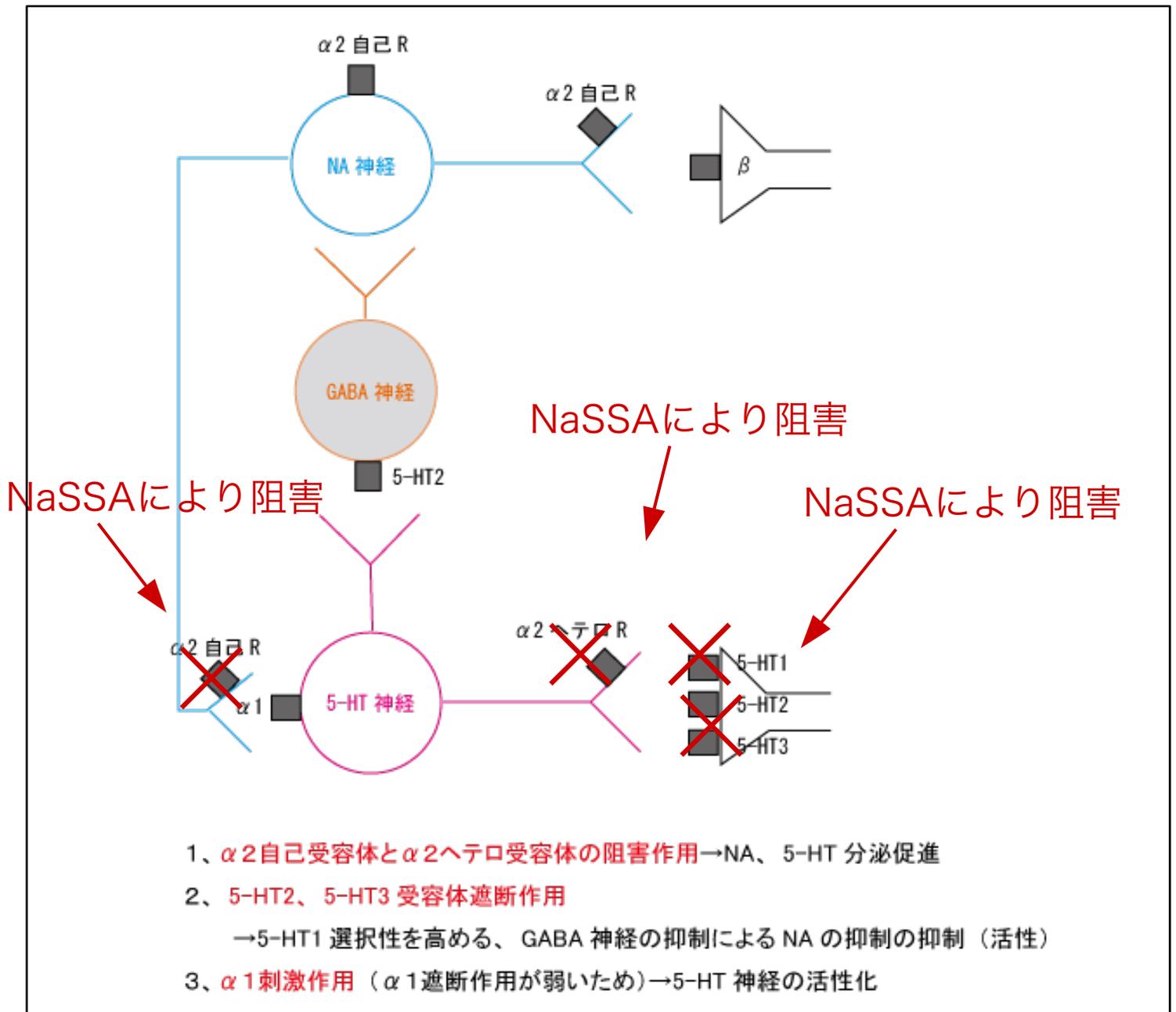


(図の引用：Wikipedia「[選択的セロトニン再取り込み阻害薬](#)」)

2. NaSSA (ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬)

ミルタザピン。

5-HT₂,3受容体をNaSSAによって阻害 (α 2受容体も) することで、セロトニンの神経伝達が増大し、5-HT₁が活性化。→抗うつ効果がある。



図の引用：管理薬剤師.com <http://kanri.nkdesk.com/drugs/utu.php>
図中に少し書き込ませていただきました。

3. 5-HT(1A)受容体刺激薬（セロトニン作動性抗不安薬）

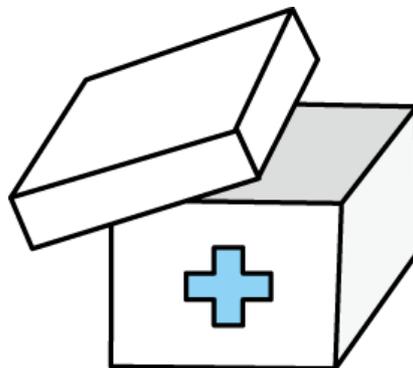
タンドスピロン。

5-HT_{1A}の受容体を刺激。抗うつ作用がある。特にセロトニンの放出に関わる、5-HT_{1A}受容体は、セロトニンの放出を抑制し、量を調節する働きがある。この受容体を刺激することによって、セロトニンに関わる神経系の活動を抑えることができ、不安を感じさせなくする可能性がある。

つまり、5-HT₁受容体を刺激することで、抗うつ作用が働き、5-HT_{2,3}受容体を阻害することによって、抗うつ作用が働くというところが理解を困難にさせているようだ。

薬も、再取り込みを阻害するということは、シナプスの間の物質がそれぞれ増える。薬を増やすことで、その物質の増えすぎた受容体を減らし、足りないなら増やす、などこれを予想するのは困難である。

また、セロトニンの過剰投与は、セロトニン症候群を引き起こしかねない。これは、覚せい剤でも起こるものである。



その他

1. 治療抵抗性統合失調症治療薬

クロザピン。

統合失調症の治療に用いられるクロザピンという薬は、5-HT_{2A}に対し、高い親和性がある。5-HT_{2A}受容体は、ドーパミンの放出を抑制する働きがあるため、阻害することにより、ドーパミンの放出を増加させ、ドーパミン神経系の働きをよくする。よって、無感情や意欲低下といった陰性症状が改善するようである。

2. アルツハイマー型認知症治療剤

ドネペジル。

ドネペジルは、アセチルコリン（記憶、認知に重要な役割を果たす）の分解を阻害し、アセチルコリンの量を増加させることにより記憶の保持が改善？→コリン仮説

●ドーパミンとアセチルコリンの関係について

ドーパミンが増えると、アセチルコリンは減少。間接的に、アセチルコリンが増えると、ドーパミンは減少。

パーキンソン病は、黒質の細胞が少なくなると同時にドーパミンも減少するので、運動障害が起きることであり、つまりこの時、アセチルコリンが増加している状態にある。どちらもバランス良くなければならないため、ドーパミンの量を増やして治療するか、アセチルコリンの量を減らして治療するかのどちらかということがわかる。

ドネペジルによって統合失調の幻覚（陽性症状、つまりドーパミン過剰）が悪化することがあるが、元来ドーパミンが過剰であれば、アセチルコリンを増やすドネペジルで改善するのではないだろうか？逆を言えば、意欲の低下や無関心、ひきこもりなどの陰性症状ではドーパミンが低下しているため悪化するはずだが、そうもならないようだ。

また、パーキンソンを改善するドーパミン作動薬（ドーパミンを増やす薬）はうつを改善する可能性があり、セロトニンだけでなく、ドーパミンを増やすとうつは改善する。

ではここから、うつ、アルツハイマーなどと受容体の関係性について、ある程度わかってきたところで、西洋薬と同じような作用を持つ漢方薬でも、効果が類似していれば、効くのではないか？と思い、ドーパミンとセロトニンに作用する漢方薬をいくつかあげてみる。

途中グルココルチコイド受容体について触れている部分があるが、その説明は、引用させていただいた図譜と一緒にまとめて、巻末にてお示しする。

漢方薬とドーパミン、セロトニンの関連

加味逍遙散（かみしょうようさん）

加味逍遙散は、グルタミン神経やドーパミン神経など、興奮をつたえる神経回路を抑制する働きのある「GABA」を増やす漢方であり、うつを改善させる。つまり、ドーパミン神経をGABAが抑制することより、セロトニン神経を前頭葉で優位にさせる可能性があるからである。

抑肝散（よくかんさん）

メマリー(第一三共)という認知症治療薬に類似するとされている、抑肝散は、「グルタミン酸」(興奮性の神経伝達物質)を抑制する作用が認められている。(しかし効果の強さはメマリーよりずっと弱い。)

メマリーは、認知症以外の疾患への使用は安全性のエビデンスが確立されていなかったり、ドーパミン増加作用もあるため、興奮性の精神疾患に使用する場合は慎重に行わなければならない。しかし抑肝散は、効果が弱いため、比較的簡単に処方が可能であり中に含まれる釣藤鈎は、セロトニンを増強する作用があるが、これはアルツハイマーによる無気力のようなうつの1つの症状としての改善が期待される。また、セロトニン受容体1A活性（抗不安）作用と、2A低下（焦燥感の低下）作用があるため、双極性障害や強迫性障害などにも使用することができることがわかっている。

(文献：カラダノート「漢方薬「抑肝散」は、メマリーを弱くした薬？グルタミン酸輸送体を活性化させ鎮静作用を発揮する」
<http://karadanote.jp/24417>)

柴胡加竜骨牡蛎湯（さいこかりゅうこつぼれいとう）

柴胡加竜骨牡蛎湯は、ストレス対処機構のひとつとして重要な**グルココルチコイド受容体の機能低下を改善する作用が認められていて**、その作用の仕組みが科学的にも解明が試みられているとある。副腎皮質から分泌されたグルココルチコイドが受容体にくっつくことで、抗ストレス作用が認められ、過度なストレスにより、このグルココルチコイド受容体機能が低下し、セロトニンやドーパミンといった神経伝達が減少、結果的に不安や抑うつにつながると考えられているようだ。

（文献：医者と学ぶ心のサプリ

<http://mentalsupli.com/kanpo/kanpo-mental/saikokaryuukotsuboreitou/>）

グルココルチコイドの機能を正常化し、セロトニンやドーパミンといった神経伝達物質の働きを正常化。柴胡加竜骨牡蛎湯は、生薬成分によって気持ちを落ち着けて鎮静的に作用するが、落ちこんでいる気持ちを持ち上げる作用も期待ができるそうである。

また、ツムラ柴胡加竜骨牡蛎湯の添付文書によると、向精神作用として、「慢性的に水浸拘束を負荷したラットに経口投与したところ、副腎重量の増加が抑制され、グルココルチコイドによるネガティブフィードバック反応の減弱が改善」「慢性的に水浸拘束を負荷したラットに経口投与したところ、前頭前野におけるセロトニン及びドパミンの放出量減少が改善」とある。

抑肝散加陳皮半夏（よくかんさんかちんぴはんげ）

ドネペジル（アルツハイマー治療薬）は、アセチルコリンの分解を阻害するからアセチルコリンは脳内で増える。結果、コリン作動性神経が活発になることで記憶の保持が改善？これを、コリン仮説という。

興奮など精神賦活作用が見られることがあるドネペジルと、陽性症状を軽減する効果を持つ抑肝散加陳皮半夏は相性が良いとされ、ドネペジルの継続投与が困難な症例に対し、抑肝散加陳皮半夏を併用した結果、攻撃性、妄想観念、不安・恐怖などが有意な改善が認められたようだ。（文献：漢方優美 インタビュー「アルツハイマー型認知症に対する漢方の臨床応用」

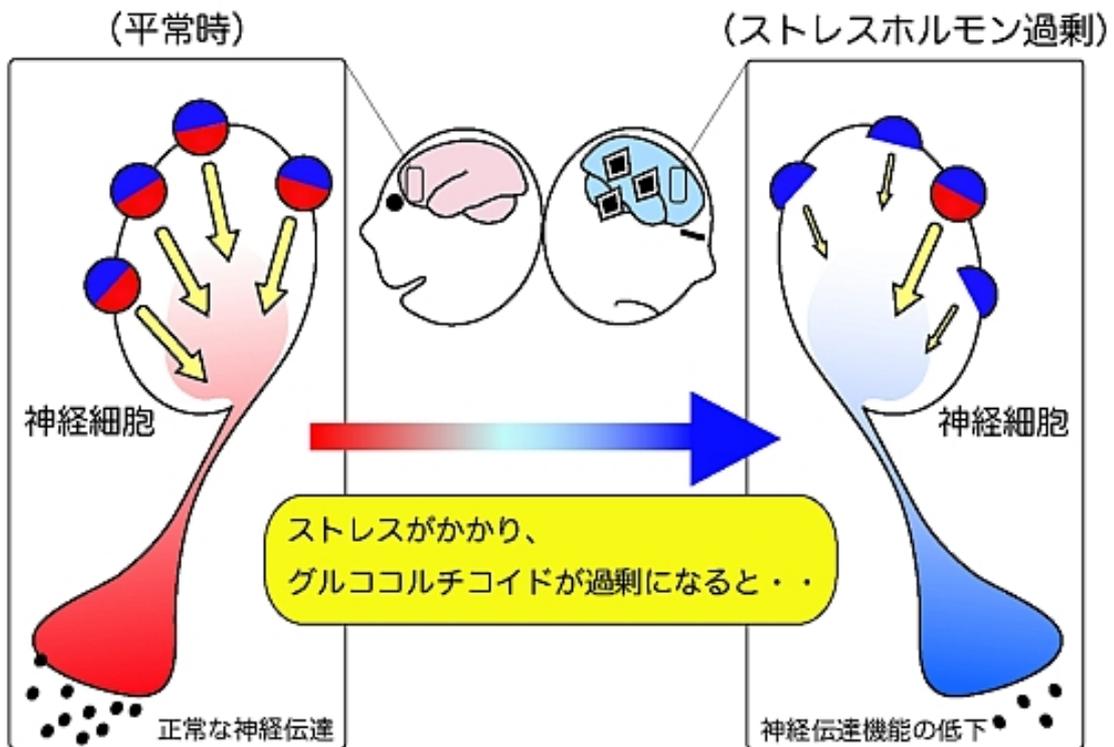
<http://www.kampoyubi.jp/interview/code-83/01.html>）

加味帰脾湯（かみきひとう）

不眠・不安感といった精神症状をもつ軽症ADと診断された患者さんにドネペジルと、加味帰脾湯エキスの併用療法を行った結果、ドネペジルの認知機能改善の効果を延長し、ドネペジルの単独療法よりも有用であることが認められたとある。（文献：日本東洋医学雑誌 第67巻別冊号2016年 第67回日本東洋医学会学術総会 公演要旨集より）

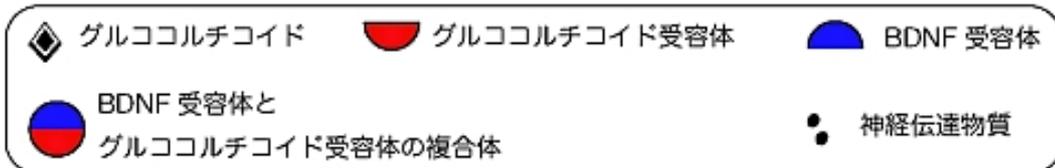
以下グルココルチコイド受容体の働き等について、引用文献の図譜をお借りしたので深謝致します。

グルココルチコイド（ストレスホルモン）濃度の慢性的な上昇が、中枢神経機能に重要な脳由来神経栄養因子（BDNF）の働きを抑制するメカニズム



平常時は、BDNF 受容体とグルココルチコイド受容体の複合体が豊富で、BDNF が放出させる神経伝達物質の量が多い。

複合体の量が減少し、神経伝達物質の放出量も減少してしまう。



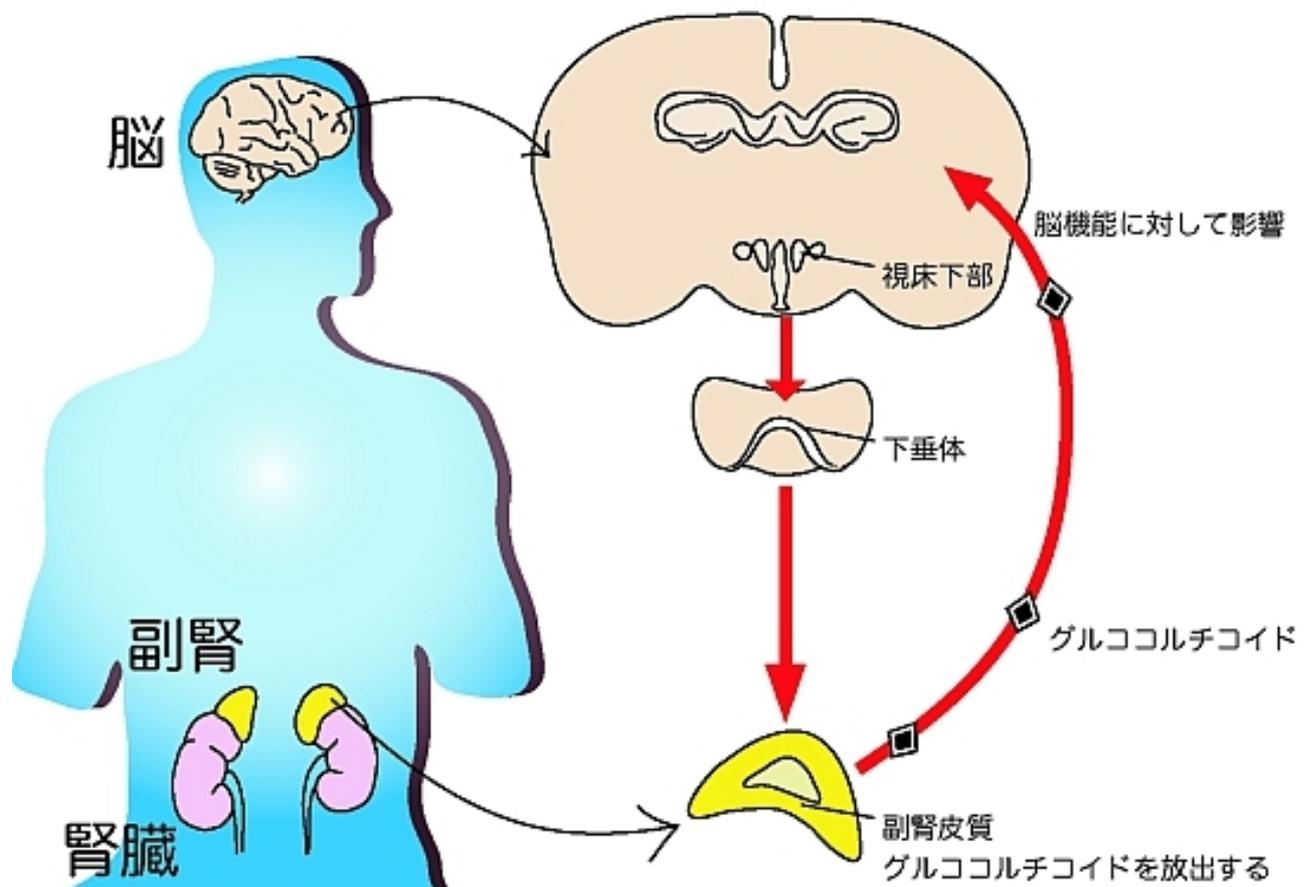
(図の引用：国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部)

グルココルチコイドとは

糖質、タンパク質、脂質、電解質などの代謝や免疫反応などに関する重要なホルモン。さらに、ストレス負荷により身体の神経・内分泌制御機構が働くことによりコルチコステロイドの分泌が亢進し、ストレス応答の制御に関わるなど生体のホメオスターシス維持に重要な役割を果たしている。

(視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質の内分泌系)

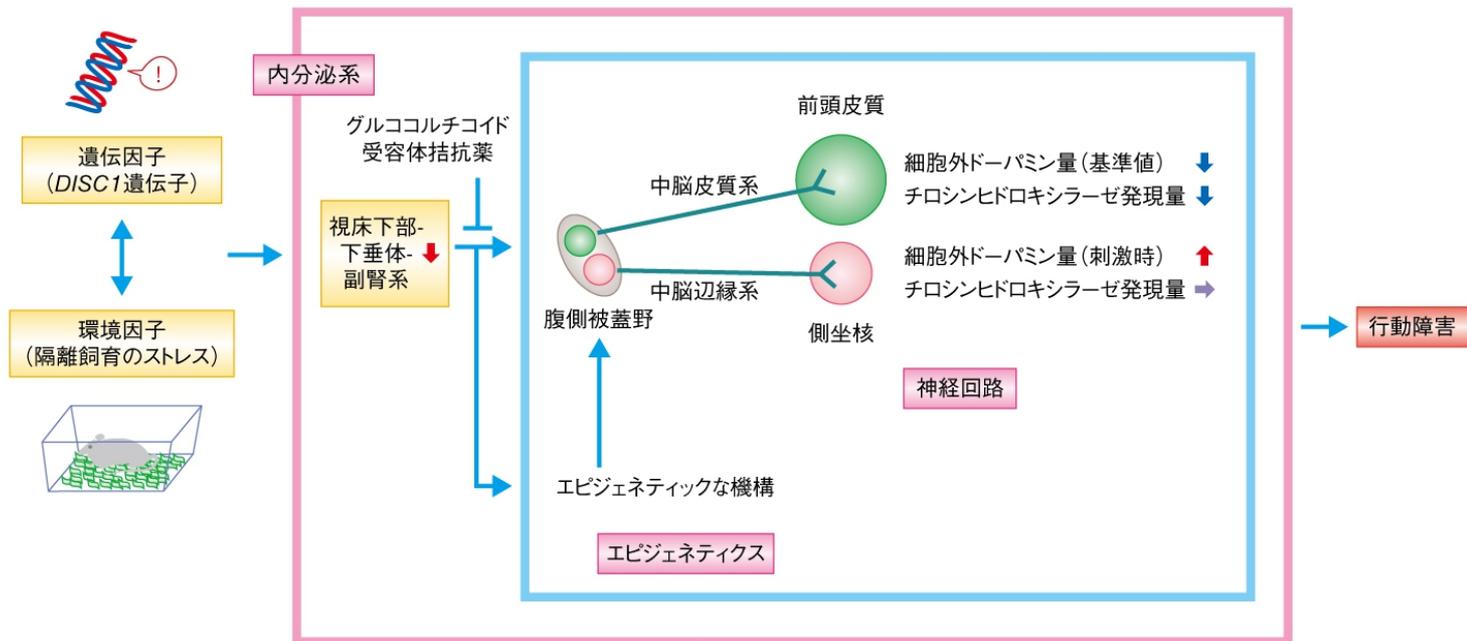
ストレス情報を、ホルモンの分泌量に変換し伝えるシステム



グルココルチコイドは、ストレス時に生体機能を向上させるために必要とされるホルモン。これまで、過剰なストレスが慢性的となって生じるグルココルチコイド濃度の上昇が、中枢(脳)機能にどのように影響を与えるのかは明らかでなかった。

(図の引用：国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部)

グルココルチコイド受容体を正常化を示す ドパセロの図



上の図は精神疾患における遺伝環境要因の影響を表したものの。

遺伝環境要因の相互作用により視床下部-下垂体-副腎系が亢進し、血中のグルココルチコイドの量が増加。増加したグルココルチコイドを介したエピジェネティックな制御により、腹側被蓋野を起始核とする2つの投射系、中脳皮質系ドーパミン作動性ニューロンおよび中脳辺縁系ドーパミン作動性ニューロンは異なる制御を受ける。ドーパミン作動性ニューロンの異常により行動障害が引き起こされ、これらの異常はグルココルチコイド受容体拮抗薬により緩解されるとされているようだ。

(図・文章の引用：丹羽美苗らによる論文より「思春期のストレスはグルココルチコイドを介してドーパミン作動性ニューロンをエピジェネティックに修飾する」<http://first.lifesciencedb.jp/archives/6492>)

漢方薬は西洋薬のように即効性にはすぐれていないが、比較的穏やかな効き目のため、依存性がなかったり、西洋薬と作用が類似していたり、西洋薬との併用にも優れていることがわかった。これは、子どもや、高齢者の方にも副作用の心配が少ないのではないだろうか。むしろそこが漢方薬のメリットでもあり、例えば不眠を訴える場合には、不眠以外の身体症状や体質を考慮することが大切だと思われる。漢方は、いくつもの生薬を合わせて出来たものであり、西洋薬と違っていくつもの効能・効果がある。患者さんに合えば一つの漢方薬によって様々な症状を楽にする複合的な効果が期待できるようだ。

今回ドーパミン、セロトニンをどう働かせるのかという部分を重点的に調べたかったのだが、あまり結果を残すことができなかったのが反省点である。ADHD、アルツハイマー、統合失調、うつというのは、ドーパミン、セロトニン、ギャバ、グルタミン、アセチルコリンの過剰・低下を伴っている症状である。それにより、陽性（興奮、幻覚（ドパ↑））か、陰性（無気力、うつ症状（ドパセロ↓））の反応が生じる。それらに対し、その再取り込み受容体阻害剤（西洋薬や漢方薬といわず）などの効果がある程度出ると考えてみる。

結果、漢方は直接ドーパミンやセロトニンを作り出すわけではなく、漢方を使って不足している気血を補うことで、乱れた自律神経のバランスを調整していき、気を落ち着かせ心身を安定させることにより、ドーパミンやセロトニンのバランスも良くするということがわかった。

しかし薬が過剰になることで、反応がにぶり、結果逆効果に。量に依存し、体はそれに反応する。これには、経験的な見極めが必要であると感じた。

引用参考文献

(リンクをクリックで文献先へ飛びます)

1. 第25回外来小児科学会 口演原稿 西本方宣
2. 岩手、宮城そして福島の冊子 西本方宣
3. Wikipedia セロトニン受容体、
選択的セロトニン再取り込み阻害薬、
4. 脳科学辞典 モノアミン仮説
5. 管理薬剤師.com
6. うつ病 ころとからだ
7. カラダノート 「漢方薬「抑肝散」は、メモリーを弱くした薬？
グルタミン酸輸送体を活性化させ鎮静作用を発揮する」
8. 医者と学ぶ心のサプリ
9. ツムラ柴胡加竜骨牡蛎湯の添付文書
10. レクサプロ錠(一般名：エスシタロプラムシュウ酸塩) (持田製薬株式会社) の添付文書
11. 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第三部
12. 丹羽美苗らによる論文より「思春期のストレスはグルココルチコイドを介してドーパミン作動性ニューロンをエピジェネティックに修飾する」
13. 漢方優美 インタビュー 「アルツハイマー型認知症に対する漢方の臨床応用」
14. 日本東洋医学雑誌 第67巻別冊号2016年 第67回日本東洋医学会学術総会 公演要旨集

ご注意：これは私的なノートですが、ここでお読みになって試してみたいと思う方がいらっしゃる場合には、主治医の方とよく相談をしてご自身にあったものをお選びください。