

セロトニン受容体活性成分を規格する唯一のパコパ関連製品

BACOGNIZE

バコナイズ

インド・アーユルヴェーダが古来より使用し、欧米で現代科学が効果を立証

知能テストの結果向上

バコナイズの臨床試験①集中力、作業記憶、言語理解力の向上

バコナイズの臨床的検証も盛んに行われている。グラフとデータは35人の医学生に対し45日間恒常的に600mgを投与した実験の結果である。被験者は数の順唱和、逆唱和、論理的記憶という、知能テストで採用される事柄を行った。

順唱和ではコントロールに対してプラセボが1%低下したのに対し、バコナイズが投与された群は7%の上昇を見た。逆唱和ではコントロールに対しプラセボが92%と8%低下したのに対し、バコナイズ投与群は反対に5%向上した。論理的記憶力では、その差異が著しく発現した。プラセボが24%の低下であったのに対し、71%の上昇(いずれの値も対コントロール)とプラセボに対比して2.25倍の向上を見た。このようにバコナイズの有効性が証明された。

ムードの改善

バコナイズの臨床試験②

60歳~75歳の健康な男女に対する2重盲検調査においても、バコナイズの有効性は確認されている。心理テストを行った後、バコナイズ300mg/日を16週間摂取し、再度心理テストを行い、プラセボと比較した。その結果、うつ傾向、不安、注意、ワーキング・メモリーの活動、心理柔軟性、心理速度の調査した6項目すべてにおいて、有意な改善及び向上傾向を示した。

■安全性

バコナイズはインド・アーユルヴェーダの長年に渡る食経験を有するバコパ・モニエリを原材料としており、この食経験が安全性を象徴している。また、バコナイズとしてラット試験も行っている。5,000mg/kgを経口摂取させ、神経学的、病理学的に問題がなく、異常が発生しなかったことが確認されている。

その他のバコパ関連研究:抗酸化作用 保護機能など

A:ベンゾジアゼピン健忘の減少

バコパ・モニエリはベンゾジアゼピン健忘を減少させるというマウス・テストの結果報告。ベンゾジアゼピン系は国内でも20種類以上の精神薬が認証されている抗精神病薬、抗不安薬、睡眠導入剤である。その一つのジアゼパムを1.75mg/kg(-1)投与し健忘を誘発させたマウスにバコパ・モニエリを120mg/kg(-1)経口投与し、そのマウスをモリスの水迷路テストをさせたところ、マウスが迷路を抜け出す時間が加速度的に短縮された。これは、バコパ・モニエリのガンマアミノ絡酸(GABA)ーベンゾジアゼピン経路の長期的な増強効果を示唆する(2)。

B:活性酸素防御システムの増強

バコパ・モニエリには抗酸化作用があることが知られている(1)。ラットに対する実験では、7、14、21日間、5または10mg/kgが経口で与えられ、脳内での変化が調べられた。14日以上投与において、前頭葉や海馬など調査されたすべての箇所、超

バコナイズ

バコナイズはブラミーなどの別称で古来よりインドで食されているバコパ・モニエリを成分本質とする製品。無農薬有機栽培のバコパ・モニエリを100%使用し、ISO-9000:2001 & HACCP認証の植物性由来製品限定工場で製造される。

■バコパ・モニエリ

バコパ・モニエリはウキアゼナ属ゴマノハグサ科の多年草で湿地帯などに広く分布する植物である。インド・アーユルヴェーダ医学では、古来より老若男女に、記憶力強化、抗炎症効果、鎮痛作用、解熱作用、抗てんかん効果を期待され愛用されてきた(1)。今日、記憶力促進、言語理解向上、脳の保護など、認知分野での効果が期待され、欧米においてその実証研究が進んでいる(2, 3, 4, 5)。



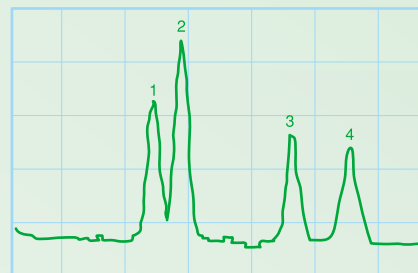
バコパモニエリ

■なぜバコナイズかー唯一セロトニン受容体活性成分を規格

従来、バコパ・モニエリの有効成分として、バコサイドAやバコサイドBが謳われてきた。しかし、実はそのような物質は存在せず、それらは、バコパ・モニエリに含まれる成分の集合体の総称ではない。さらに、そのバコサイドAやバコサイドBの中の多くの物質は、セロトニン受容体とは無関係のものである。

これまで、バコパ・モニエリの成分の中で、一体どのような物質がセロトニン受容体に活性があるのかは不明であった。しかし、バコナイズは、独自研究によりバコパ・モニエリのセロトニン受容体活性成分を同定した結果、その有効成分の規格含有を実現している(右グラフ参照)(特許出願中)。

Bacognize®: HPLCによりセロトニン受容体活性成分を標準化

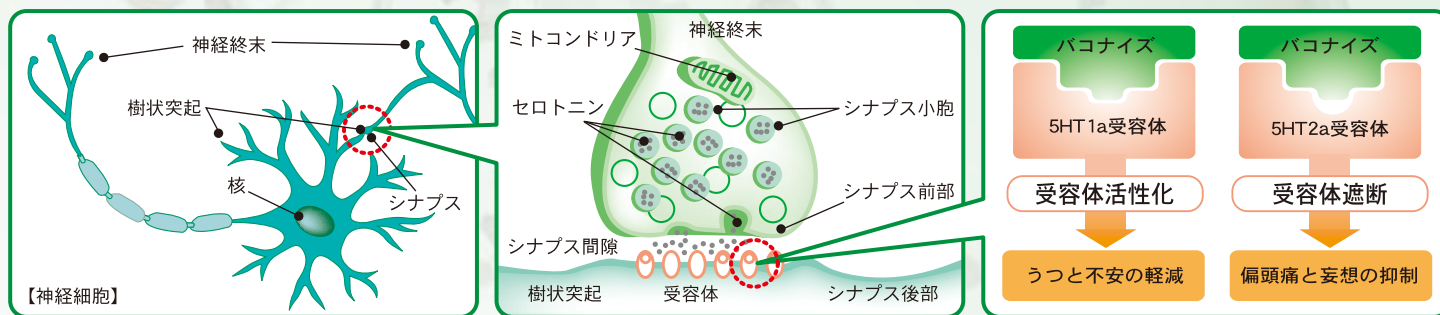


■作用機序

バコパ・モニエリの認知分野における作用機序は、神経伝達物質セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミン:5HT)の受容体に対する作用である。神経伝達物質とは、神経細胞で生産される情報物質で、50種類以上あるが確定しているものは10種類前後とされる。神経伝達物質がどのような作用に関わるかは、受容体に依る。

セロトニン受容体は14種類知られており、5HT₁~7受容体に大別され、そしてさらに細かく分類される。バコパ・モニエリのセロトニン受容体活性成分は、この中の5HT_{1a}受容体にアゴニストとして、そして5HT_{2a}受容体にアンタゴニストとして作用する。一般に、5HT_{1a}受容体へのアゴニスト作用は、抗うつや抗不安への効果が期待され、5HT_{2a}受容体へのアンタゴニスト作用は抗幻覚作用や、抗片頭痛への効果が期待される。

アゴニストは薬理作用では作動薬と呼ばれるもので、5HT_{1a}受容体に「アゴニストとして作用する」と言う場合、セロトニンがその受容体に作用したと同様の効果が見込まれることを意味する。アンタゴニストは薬理作用において拮抗薬と呼ばれるもので「5HT_{2a}受容体にアンタゴニストとして作用する」とは、セロトニンがその受容体に作用することを防ぐ効果が見込まれることを言う。(下図右参照)



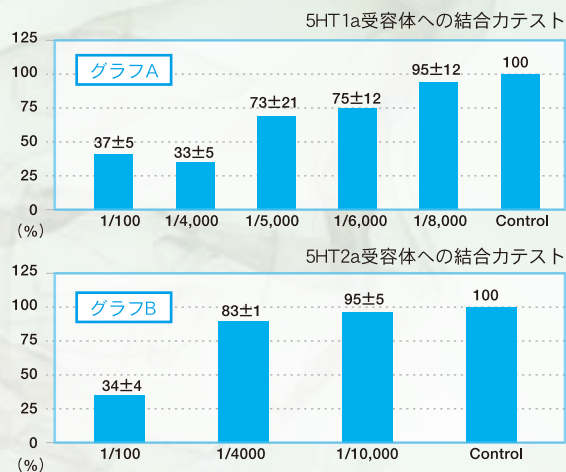
バコナイズの5HT_{1a}受容体へのアゴニスト作用を調べるため、8-OH DPATを使用して調査した。8-OH DPATは5HT_{1a}受容体アゴニストであり、この調査では8-OH DPATとバコナイズをいわば競わせる形態を採用している。そして8-OH DPATがバコナイズのない状態で受容体へ作用した場合と、バコナイズを用量別に用意して競わせた場合を比較した。

その結果、バコナイズは8-OH DPATの受容体作用を最大66%低下させた。つまり、8-OH DPATに競り勝つ形で、8-OH DPATよりも強力に5HT_{1a}受容体に作用することを示した。(グラフA参照)

また、バコナイズの5HT_{2b}受容体へのアンタゴニストとしての作用も調べた。5HT_{2b}受容体アンタゴニストのケタンセリンと競わせた結果、約66%バコナイズが受容体にアンタゴニストとして作用することが示された。(グラフB参照)

■バコパ・モニエリの有効成分を規格する唯一の製品

バコナイズがどのような作用機序であるかが上記された。セロトニン(5HT)1a受容体及び2a受容体に有効に作用することが示された。これらは独自研究であり、バコナイズはこの作用を惹起する有効成分を規格する唯一のバコパ・モニエリ製品である。



C:神経保護機能

特に最近研究が盛んな分野はバコパ・モニエリの神経保護機能である。

膜組織と結合する酵素が脳神経細胞の機能に重要だが、ATパーゼはそのような、膜と結合する酵素である。そのタバコ煙によるダメージをラット(アルビノ・雄)脳で調べ、(4)その後バコサイド(A)が10mg/kg b.w./日,p.o. 投与された。バコパ・サポニンの有効成分がタバコ煙による脂質の過酸化水素化を防ぎ、ATパーゼの活動を促進、イオン均衡を成し、その害に対する保護的な作用が確認された。

また、グルタミン酸の興奮毒に対する抑止効果も確認されている。グルタミン酸は神経伝達物質のひとつとして脳内で機能している。記憶や学習という高次脳機能にも深く関与していることが知られているばかりか、情報伝達に関しては主要な役割を担っているとされる。しかし、その濃度が上昇しすぎると、過活性によりカルシウムが大量に脳細胞に流入し脳細胞を壊死させる。

ピロカルピン誘引性てんかんのラットにおいて、バコパ・モニエリが記憶・学習回路の形成に主要な役割を持つとされるNMDA型グルタミン酸受容体結合と、その遺伝子表出が海馬に対してどのような影響を与えるか調べられた(7)。その結果、親和性には変化がないにも関わらず、遺伝子表出(RNA等)とNMDA型グルタミン酸受容体結合が低下しているという結果が得られた。ピロカルピン誘引性てんかんのラットは、グルタミン酸デハイドロゲナーゼの活動が上昇したものの、バコパ・モニエリの投与が、その上昇をほぼ打ち消した。これは、バコパ・モニエリのてんかん発作中のグルタミン酸刺激毒や認知ダメージに対する保護機能を示唆している。

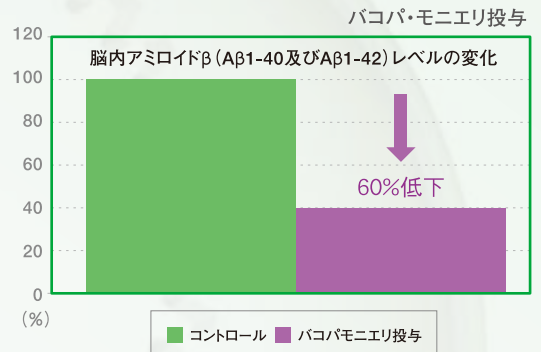
他にも、NMDA型グルタミン酸受容体ではなく、メタボトロピック・グルタミン酸受容体への作用も確認されている。グルタミン酸受容体はイオノトロピック受容体とメタボトロピック受容体に大別され、NMDA型は前者に属する。この実験では、後者に属するメタボトロピック・グルタミン酸-8受容体(mGluR8)の小脳における遺伝子表出がてんかん発作中のバコパ・モニエリ抽出物の保護機能との連関で調べられた(8)。てんかん発作中、mGluR8の遺伝子表出は減少したが、バコパ・モニエリの投与により、コントロール・レベルまで回復がみられた。

D:アルツハイマー症予防に大きな期待

アルツハイマー症は脳が何らかの理由で萎縮する結果、痴呆が進行する病とされている。脳内において、たんぱく質の一種であるベータ・アミロイドがアルツハイマー症の発生病因として注目されているが、バコパ・モニエリはその値を減少させることが報告されており、同症の抑止効果が期待される。

ベータ・アミロイドはたんぱく質の一種だが、老人斑の主構成要素であることが知られている。この物質が脳内で斑となる(アミロイド・ブラーク化する)と神経細胞膜を破壊すると考えられる。

アルツハイマー症のトランスジェニック・マウスに、一日40または160mg/kgで2~8ヶ月投与したところ、大脳皮質のアミロイド斑が最大60%低下し、迷路テストの結果向上、多動的行動の改善がみられた。この結果を受けた追跡調査では、バコパ・モニエリ抽出物にポリフェノールとメルカプト基を持つ物質が確認され、また、二価金属の減少、反動的な酸素の除去、脂質の過酸化水素化を減少(これは、タバコ煙からの保護機能でも報告されている。上記C参照のこと。)させ、そしてリポキシゲナーゼの活動阻止が証明された(9)。



進行中の臨床試験

アルツハイマー症に対する **Bacognize** 独自の臨床試験

| | |
|-----|--|
| 商品名 | バコナイズ |
| 名称 | バコパモニエリ抽出物 |
| 規格 | セロトニン活性バコパサポニン15%以上、トータルバコナイズ45%以上 |
| その他 | 無農薬有機栽培のバコパモニエリをISO-9000:2001認証工場(植物限定工場)で製造 |

Reference

- (1) Slough, C, J. Lloyd, J. Clarke, L.A. Downey, C.W. Hutchison, T. Rodgers, P. J. Nathan. (2001) The chronic effects of an extract of Bacopa monniera (Brahmi) on cognitive function in healthy human subjects. Psychopharm.
- (2) Bhattacharya, S. K, A. Bhattacharya, A. Kumar, S. Ghosal. (2000) Antioxidant activity of Bacopa monniera in rat frontal cortex, striatum and hippocampus. Phytother Res.
- (3) Prabhakar, S. MK, JSaraf, P. Pandit, A. Anand. (2008) Bacopa Monniera exerts anti-amnesic effect on diazepam-induced anterograde amnesia in mice.
- (4) Anbarasi, K, G. Vari, K. Balakrishna, C.S. Shyamala Devi. (2005) Effect of bacoside A on membrane-bound ATPases in the brain of rats exposed to cigarette smoke. J. Biochem & Molec. Toxicology.
- (5) Dhanasekaran, M, B. Tharakan, L. A. Holcomb, A. R. Hitt, K. A. Young, B. V. Maryam. (2007) Neuroprotective mechanisms of ayurvedic anti-dementia botanical Bacopa monniera. Phytother Res.
- (6) Vijayan, V, A. Helen. (2007) Protective activity of Bacopa monniera Linn. On nicotine-induced toxicity in mice. Phytother Res.
- (7) Khan, R, A. Krishnakumar, C. S. Paulose. (2008) Decreased glutamate receptor binding and NMDA R1 gene expression in hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rats: Neuroprotective role of Bacopa monniera extract. Epilepsy Behav.
- (8) Paulose, C, S, F. Chathu, S. Riasa Khan, A. Krishnakumar. (2007) Neuroprotective Role of Bacopa monniera Extract in Epilepsy and Effect of Glucose Supplementation During Hypoxia: Glutamate Receptor Gene Expression. Neurochem Res.
- (9) Holcomb, L, A. Dhanasekaran M, Hitt, A.R, Young, K. A, Riggs M, Maryam B. V. (2006) Bacopa Monniera extract reduces amyloid levels in PSAPP mice. J. Alzheimers Dis.