

博士學位論文

漢薬・薬用人参の抗認知症作用と認知症
ワークショップ実施による医療従事者の
認知症に対する意識の変化に関する研究

近畿大学大学院

薬学研究科 薬学専攻

飯田大貴

博士学位論文

漢薬・薬用人参の抗認知症作用と認知症
ワークショップ実施による医療従事者の
認知症に対する意識の変化に関する研究

令和5年2月15日

近畿大学大学院

薬学研究科 薬学専攻

飯田大貴

目 次

序論	1
第 1 章	
漢薬・薬用人参の抗認知症作用に関する研究	
I. 緒言	3
II. 実験材料および方法	7
1. 実験材料	7
2. 試薬	7
3. 被検体の調製	7
4. AChE 阻害作用試験	8
5. BuChE 阻害作用試験	8
6. β -セクレターゼ阻害作用試験	9
7. 生干人参ヘキササン抽出エキス(DG-H)からの有効成分の単離	10
8. 生人参ヘキササン抽出エキス(RG-H)からの有効成分の単離	12
9. $^1\text{H-NMR}$ および $^{13}\text{C-NMR}$ 測定	15
10. 改良 Mosher 法	15
11. 統計処理	15
III. 結果	16
1. 薬用人参の AChE 阻害作用	16
2. 薬用人参の BuChE 阻害作用	18
3. 薬用人参の β -セクレターゼ阻害作用	18
4. AChE 阻害作用成分	18
5. AChE 阻害作用成分の IC50 値および阻害様式	24
IV. 考察	27
V. 小括	30

第 2 章 認知症ワークショップによる薬局勤務者の認知症に対する意識の変化

I. 緒言	31
II. 方法	33
III. 結果	36
IV. 考察	41
V. 小括	45
総括	46
結論	48
引用文献	49
主論文	53
謝辞	

序論

認知症に対して有用な素材を探索するにあたり漢薬・薬用人参に着目した。薬用人参はウコギ科 (*Araliaceae*) オタネニンジン (*Panax ginseng*) の根を基原とする漢方用薬であり、中国最古の薬物書である『神農本草経』に、無毒で長期間服用可能な漢薬が分類されている上品に収載されている。その薬能のひとつとして、智を益すという意味の「益智」と記されていること、漢方処方の帰脾湯がアルツハイマー型認知症に対して有効性が確認されていることから、薬用人参には抗認知症作用が期待できると考えられる。

また新オレンジプランでは、地域医療の一端を担う薬剤師に認知症応力向上が求められている。薬剤師による服薬指導、相談応需など高齢者と接する中で、認知症を早期発見し、かかりつけ医と連携し早期治療につながることを期待される。そのため、認知症の早期発見に不可欠な認知症に関する基本的な知識と、コミュニケーション能力の習得が必要である。そこで、認知症ワークショップは薬剤師の認知症対応力向上が期待されている。

認知症ワークショップの薬剤師の研究は認知症の早期発見に、また抗認知症作用を持つ有用な素材探索は認知症の早期治療につながり、これらの研究は認知症の予防医療の一助になると考える。

認知症に対して有用な素材の新規探索の研究として、第 1 章でオタネニンジン (*Panax ginseng*) の根から得られた新規ポリアセチレン誘導体およびそのアセチルコリンエステラーゼ阻害活性の研究を、また認知症ワークショップの有用性の研究として、第 2 章で認知症ワークショップ実施による医療従事者

の認知症に対する意識の変化に関する研究について得られた成果を報告する。

第 1 章

漢薬・薬用人参の抗認知症作用に関する研究

I. 緒言

認知症は記憶障害や学習障害などを特徴とする脳の器質的機能の後天的障害である。認知症の中でも、アルツハイマー型認知症 (AD) が最も患者数が多く、その割合は認知症患者の約 5 割を占めている¹⁾。AD は大脳の萎縮や脳質の拡大が確認できる疾患²⁾であり、記憶力の低下や見当識障害が初期症状として観測され、徘徊、失語が起こり、末期には寝たきり、嚥下障害が伴う認知症である。AD の原因として、アミロイド生成による神経変性とコリン作動性神経の異常によるアセチルコリン (ACh) 量の減少が挙げられる³⁾。アミロイドの生成は、神経細胞体の細胞膜上に存在するアミロイド前駆蛋白 (APP) がアスパラギン酸プロテアーゼの β -セクレターゼによって切断されることにより始まる。切断されたアミロイド断片は γ -セクレターゼによりさらに切断され、凝集能を有するアミロイド β となり、細胞外に異常沈着物質である老人斑を形成する。老人斑が毒性を示し、神経変性が起こると考えられている。神経変性を起こしやすい部位として認知機能を司る大脳皮質、記憶形成に重要な海馬、そしてコリン作動性神経であるマイネルト基底核やブローカ核が知られている。大脳皮質や海馬が障害されることで認知機能や記憶形成が障害され認知症が現れる。また、マイネルト基底核やブローカ核が障害されることで ACh 量が減少し、大脳皮質や海馬への情報伝達が低下し、症状がさらに進行する。現在、AD の治療薬として 4 種類の薬剤が臨床の場で使用されているが、治療

満足度や薬剤貢献度が低く⁴⁾、また副作用により長期間服用できない問題があり⁵⁾、さらなる治療薬の開発が望まれる。そこで、これまで長年にわたり使用経験がある天然物資源から認知症に対して有効な素材を探索することを着想した。

AD の治療薬として、減少している ACh 量を増加させ、症状を緩和させることを目的にしたドネペジル塩酸塩やガランタミン臭化水素酸塩といったアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬が上市され、大きな成果を上げている⁶⁾。そこで、これら医薬品と同じ作用機序をもつ素材は AD に対して有効であることが考えられる。また、脳内の ACh を分解する酵素として AChE 以外にもブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) が存在する。現在使用されている AD 治療薬のひとつであり、AChE 阻害作用以外に BuChE 阻害作用を有するリバスチグミンがあるが、ドネペジル塩酸塩またはガランタミン臭化水素酸塩の効果ที่ไม่十分であった患者に対して有意な改善が確認できたこと^{7),8)}から、BuChE 阻害作用をもつ素材を探索することは認知症の治療に役立つと考えられる。一方、上述した認知症治療薬は対症療法であり、根本的治療ではないため、症状を緩和させることはできても完治することはできず、認知機能は徐々に低下していく^{9),10)}。根本治療を目的としたソラネズマブやバピヌズマブ、セマガセスタットが臨床試験に臨んだが、有意な改善を示す結果は得られなかった¹¹⁻¹³⁾。そのため、認知症を完全に治すことよりも、予防することが重要であるといえる。そこで AD の原因であるアミロイドの生成を抑制するため、アミロイド生成の第 1 段階に關与する β -セクレターゼに着目した。 β -セクレターゼの活性を阻害

することができれば、AD の予防につながると考えられる。以上、これら 3 種類の酵素活性を阻害する素材は認知症の進行および発症を抑制する有用な素材といえる。

認知症に対して有用な素材を探索するにあたり、漢薬・薬用人参に着目した。薬用人参はウコギ科 (*Araliaceae*) オタネニンジン (*Panax ginseng*) の根を基原とする漢方用薬であり、中国最古の薬物書である『神農本草経』に、無毒で長期間服用可能な漢薬が分類されている「上品」に記載されている¹⁴⁾。その薬能のひとつとして、「智を益す」という意味の「益智」と記されていること、漢方処方の方帰脾湯が AD に対して有効性が確認されている¹⁵⁾ことから、薬用人参には抗認知症作用が期待できると考えられる。一方、薬用人参には修治(調製加工)の違いにより、オタネニンジンの根をそのまま用いる生(なま)人参、根を乾燥させた生干(きぼし)人参、根を蒸してから乾燥させた紅参(こうじん)がある。修治の本来の目的は薬用人参を輸送する際に腐らせないようにするために行われていたと考えられているが、これまでに修治によりサポニンやポリアセチレンなどの含有成分が変化し、薬効に変化が生じるという研究報告¹⁶⁻¹⁸⁾があることから、修治により薬用人参の抗認知症作用の強度に差異が生じているのではないかと考えた。そこで、薬用人参の認知症に対する有効性を検討するとともに、修治の違いが抗認知症作用に及ぼす影響についても検討した。

本報告では、オタネニンジンの根から調製した 3 種類の生薬、生(なま)人参、生干(きぼし)人参、紅参の AChE、BuChE、 β -セクレターゼ阻害作用と

AChE 阻害活性を有する 4 種類のポリアセチレン化合物を明らかにした。

II. 実験材料および方法

1. 実験材料

実験材料には、生のオタネニンジン根（以下、生人参と表記する）および紅参（韓国専売公社提供）、生干人参（栃本天海堂）を用いた。いずれも韓国産の6年根オタネニンジンより調製されたものである。

2. 試薬

本章では、以下の試薬を用いた。Acetylcholinesterase (Sigma)、1-naphtyl acetate、chloroform-*d*、dimethyl sulfoxide (DMSO)、tris (hydroxymethyl) aminomethane (Tris) (和光純薬工業)、Fast Blue B salt (MP Biomedicals)、sodium dodecyl sulphate (SDS) (GE Healthcare)、galanthamine hydrobromide、(+)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride ((*R*)-MTPA-Cl)、(-)- α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride ((*S*)-MTPA-Cl) (以上、東京化成工業)、Silica gel 60 (Merck)を用いた。上記以外の試薬は特に断りがない限り和光純薬工業の試薬特級を用いた。

3. 被検体の調製

生人参を約 5 mm の厚さに横切りし、遠赤外線定低温乾燥機（ヴィアノーベ）で約 50°C、48 時間乾燥したものを粉碎後、10 倍量の *n*-hexane および methanol にて室温で 2 時間抽出を 2 回行い、各抽出液をそれぞれ合わせ、

減圧下で溶媒を留去した後、ヘキサンおよびメタノール抽出エキスを得た。収率および略号を Table 1 に示す。

Table 1 Extract yields from ginseng samples

Ginseng	Extract	Yield (%)	Abbreviation
Raw ginseng	Methanol	41	RG-M
	Hexane	0.7	RG-H
Dried ginseng	Methanol	14	DG-M
	Hexane	0.8	DG-H
Steamed and dried ginseng	Methanol	24	SG-M
	Hexane	1.1	SG-H

4. AChE 阻害作用試験

Giovanni ら¹⁹⁾による Fast Blue B salt を用いた方法に準じて行った。緩衝液 (50 mM Tris-HCl buffer, pH 7.8) 180 μ l、被検体の DMSO 溶液 5 μ l、酵素溶液 (2.0 U/ml) 10 μ l および基質溶液 (1-naphtyl acetate, 18 mM) 5 μ l を加えて混合し、37°C で 1 時間インキュベートした。反応後 5% SDS 25 μ l および発色試薬 (Fast blue B salt, 2.0 mM) 25 μ l を加えて、波長 600 nm における吸光度を測定した。酵素阻害率は被検体を含まない反応液から得られた吸光度に対する割合から算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 - [(\text{被検体の吸光度} / \text{コントロールの吸光度}) \times 100]$$

陽性対照薬には galanthamine hydrobromide を用いた。

5. BuChE 阻害作用試験

Giovanni および Marston ら^{19),20)}の実験方法に準じて行った。緩衝液 (50

mM Tris-HCl buffer、pH 7.8) 180 μ l、被検体の DMSO 溶液 5 μ l、酵素溶液 (1.0 U/ml) 10 μ l および基質溶液 (1-naphtyl acetate、8.0 mM) 5 μ l を加えて混合し、37°C で 1 時間インキュベートした。反応後 5% SDS 25 μ l および発色試薬 (Fast Blue B salt、2.0 mM) 25 μ l を加えて、波長 600 nm における吸光度を測定した。酵素阻害率は被検体を含まない反応液から得られた吸光度に対する割合から算出した。

阻害率 (%) = $100 - [(\text{被検体の吸光度} / \text{コントロールの吸光度}) \times 100]$

陽性対照には tetraisopropyl pyrophosphoramidate を用いた。

6. β -セクレターゼ阻害作用試験

緩衝液 (20 mM sodium acetate buffer、pH 4.5、0.1% triton X-100) 78 μ l、被検体の DMSO 溶液 2 μ l および酵素溶液 (16 μ g/ml) 10 μ l を 96 穴マイクロウェルプレートで混合し、37°C で 10 分間プレインキュベートした。その後、基質溶液 (MOCAc-Ser-Glu-Val-Asn-Lue-Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-Lys (Dnp) - Arg-Arg-NH₂、0.1 mM) を 10 μ l 加えて混合し、37°C で 1 時間インキュベートした。反応後、2.5 M sodium acetate 50 μ l を加えた。反応液 100 μ l および水 900 μ l を混合して、80°C の水浴に 10 分間放置した。その後、蛍光 HPLC 分析に供し、生成した蛍光性ペプチド断片のピーク面積値を基に算出した。HPLC 条件: カラム、Imtakt Cadenza C18 (4.6 i.d. \times 150 mm); 移動相、0.1% formic acid: acetonitrile (1:9) \rightarrow (1:1) (リニアグラジエント、20 分); 流速、1 ml/min、カラム温度、40°C; 検出、Ex. 325 nm / Em. 395 nm; 注入量、10 μ l. 酵素阻害率は被検体を含まない反応液から得られたペプチド断片に由来す

るピーク面積値に対する割合から算出した。

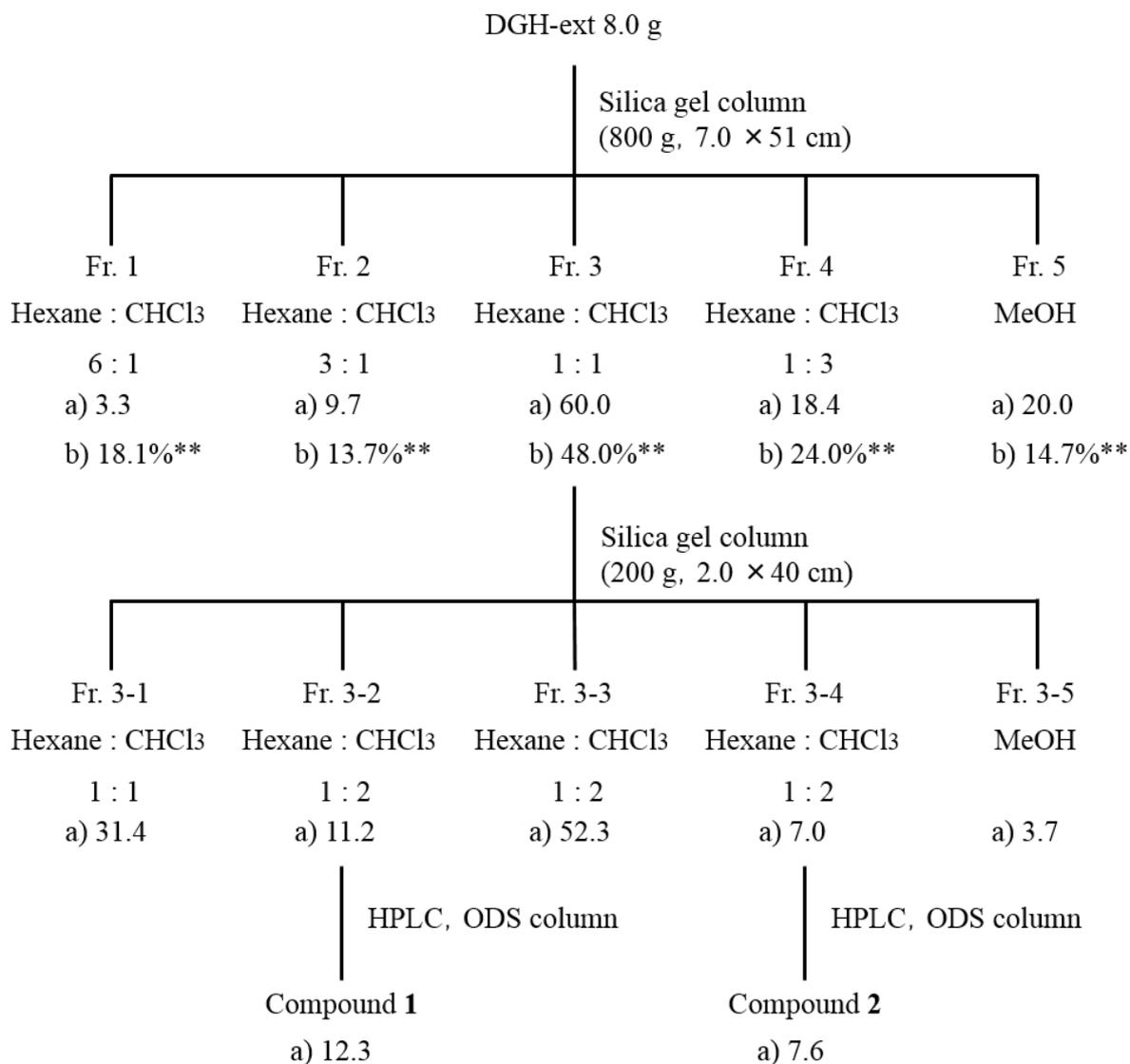
阻害率(%) = $100 - [(\text{被検体のピーク面積値} / \text{コントロールのピーク面積値}) \times 100]$

陽性対照薬にはペプチド性の阻害剤 Lys-Thr-Glu-Glu-Ile-Ser-Glu-Val-Asn-Sta-Val-Ala-Glu-Phe を用いた。

7. 生干人参ヘキササン抽出エキス(DG-H)からの有効成分の単離

Chart 1 にしたがって DG-H から有効成分の単離を行った。DG-H (8.0 g) をシリカゲルカラムクロマト (800 g、7.0 × 51 cm) に付し、Fr. 1 (溶媒比 (v/v) hexane : chloroform = 6 : 1、DG-H からの収率 3.3%、以下同様)、Fr. 2 (hexane : chloroform = 3 : 1、9.3%)、Fr. 3 (hexane : chloroform = 1 : 1、60.0%)、Fr. 4 (hexane : chloroform = 1 : 3、18.4%)、Fr. 5 (methanol、20.0%) の 5 画分を得た。さらに、活性画分の Fr. 3 を再度シリカゲルカラムクロマト (200 g、2.5 × 26 cm) に付し、Fr. 3-1 (溶媒比 (v/v) hexane : chloroform = 1 : 1、Fr. 3 からの収率 31.4%、以下同様)、Fr. 3-2 (hexane : chloroform = 1 : 2、11.2%)、Fr. 3-3 (hexane : chloroform = 1 : 2、52.3%)、Fr. 3-4 (hexane : chloroform = 1 : 2、7.0%)、Fr. 3-5 (methanol、3.7%) の 5 画分を得た。Fr. 3-2 (100 mg) を以下の HPLC 条件で精製した。カラム: YMC-Pack ODS-AM (20 i.d. × 250 mm) および YMC-Guardpack ODS-AM (20 i.d. × 50 mm)、移動相: acetonitrile (アイソクラティック、30 分)、流速: 5 ml/min、カラム温度: 室温、検出波長: 254 nm。有効成分として黄色のオイル状成分 (compound 1) を 12.3 mg 単離した (Fr.

3-2 からの単離収率 12.3%)。さらに Fr. 3-4 (100 mg) を以下の HPLC 条件で精製した。カラム: YMC-Pack ODS-AM (20 i.d. × 250 mm) および YMC-Guardpack ODS-AM (20 i.d. × 50 mm)、移動相: 0.1% formic acid/acetonitrile (15:85 (アイソクラティック、15 分)) → (5:95 (アイソクラティック、15 分)) → (0:100 (アイソクラティック、20 分))、流速: 5 ml/min、カラム温度: 室温、検出波長: 254 nm。有効成分として黄色のオイル状成分 (compound 2) を 7.6 mg 単離した (Fr. 3-4 からの単離収率 7.6%)。



a) Yield(%)

b) Inhibition percent of AChE at a concentration of 250 µg/ml

Significantly different from the control at **: $p < 0.01$.

Chart 1 Fractionation of Hexane Extract from Dried Ginseng (RG-H)

8. 生人参へキサン抽出エキス(RG-H)からの有効成分の単離

Chart 2 にしたがって RG-H から有効成分の単離を行った。RG-H(10.0 g)をシリカゲルカラムクロマト(500 g、7.0 × 31 cm)に付し、Fr. 1(溶媒比(v/v)

hexane : chloroform = 6 : 1、RG-H からの収率 11.1%、以下同様)、Fr. 2 (hexane : chloroform = 6 : 1、7.7%)、Fr. 3 (hexane : chloroform = 3 : 1、6.4%)、Fr. 4 (hexane : chloroform = 1 : 1、4.5%)、Fr. 5 (hexane : chloroform = 1 : 1、14.7%)、Fr. 6 (hexane : chloroform = 1 : 3、56.4%)、Fr. 7 (hexane : chloroform = 1 : 3、1.9%)、Fr. 8 (chloroform : methanol = 9 : 1、0.3%)、Fr. 9 (chloroform : methanol = 9 : 1、1.0%)、Fr. 10 (chloroform : methanol = 9 : 1、1.2%)、Fr. 11 (chloroform : methanol = 9 : 1、0.5%)、Fr. 12 (chloroform : methanol = 9 : 1、0.4%)、Fr. 13 (methanol、3.7%) の 13 画分を得た。さらに、活性画分の Fr. 5 を再度シリカゲルカラムクロマト(120 g、4.0 × 25 cm)に付し、Fr. 5-1 (溶媒比 (v/v) hexane : ethyl acetate = 12 : 1、Fr. 5 からの収率 88.2%、以下同様)、Fr. 5-2 (hexane : ethyl acetate = 12 : 1、20.4%)、Fr. 5-3 (hexane : ethyl acetate = 6 : 1、4.9%)、Fr. 5-4 (methanol、15.9%) の 4 画分を得た。Fr. 5-2 (200 mg) を以下の HPLC 条件で精製した。カラム : YMC-Pack ODS-AM (20 i.d. × 250 mm) および YMC-Guardpack ODS-AM (20 i.d. × 50 mm)、移動相 : acetonitrile (アイソクラティック、30 分)、流速 : 5 ml/min、カラム温度 : 室温、検出波長 : 254 nm。有効成分として黄色のオイル状成分を 3 つ (compound 1、3 および 4) 単離した。それぞれの収量は 8.0、98.8 および 9.0 mg (Fr. 5-2 からの単離収率はそれぞれ 4.0、49.4 および 4.5%) であった。

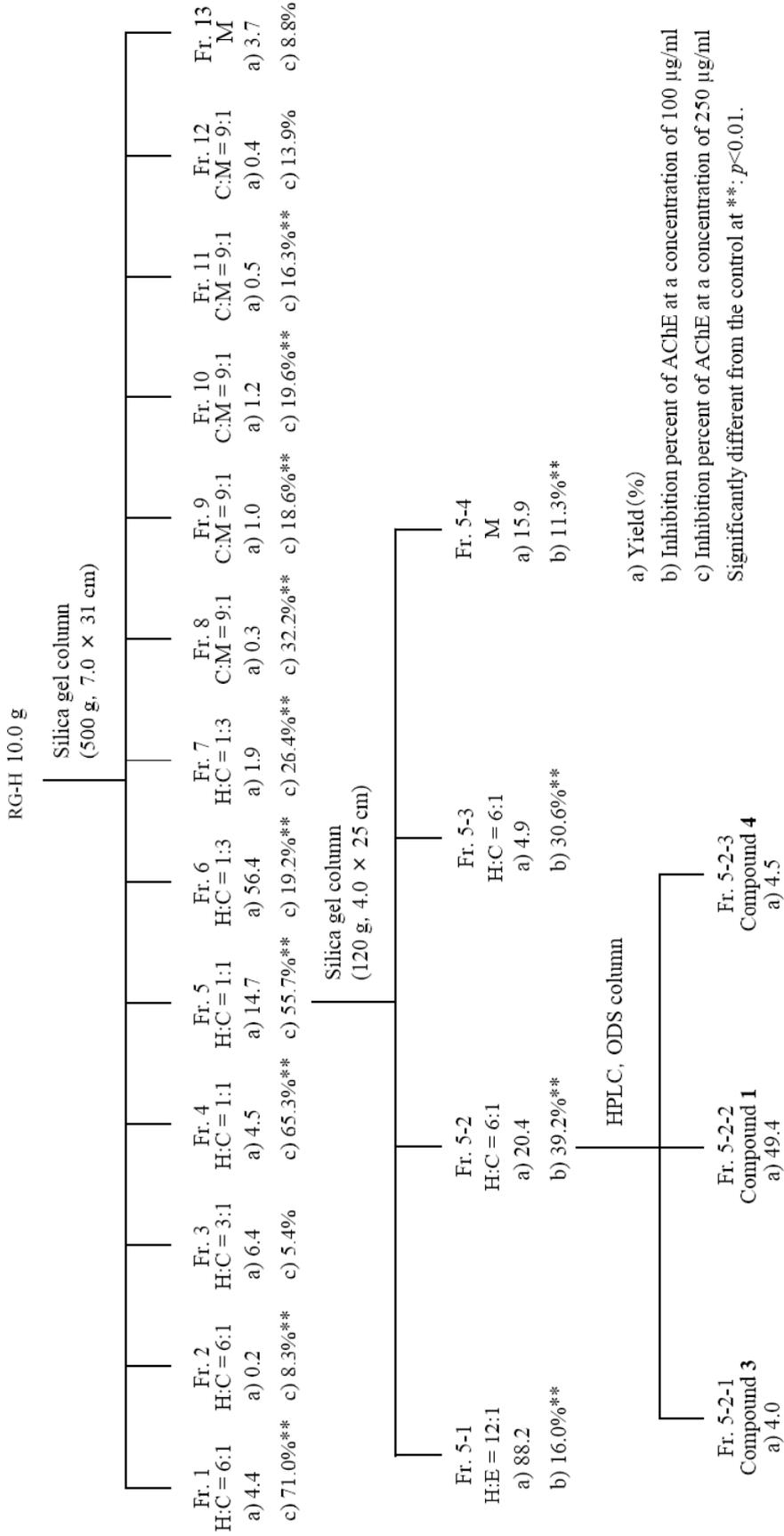


Chart 2 Fractionation of Hexane Extract from Crude Ginseng (RG-H)

H: Hexane, C: Chloroform, E: Ethyl acetate, M: Methanol

a) Yield (%)
 b) Inhibition percent of AChE at a concentration of 100 µg/ml
 c) Inhibition percent of AChE at a concentration of 250 µg/ml
 Significantly different from the control at **: $p < 0.01$.

9. ^1H -NMR および ^{13}C -NMR 測定

被検体に chloroform-*d* を加えて溶解し、この溶液を外径 5 mm の NMR 試験管に高さ 4 cm まで入れた。化学シフト値は CDCl_3 中の CHCl_3 のシグナルを 7.26 ppm とした。

10. 改良 Mosher 法

Compound 1 および 2 をそれぞれ 1 mg あたり 50 μl の anhydrous pyridine を加えて溶解し、1 μmol あたり 8.0 μmol の (*S*)-MTPA-Cl または (*R*)-MTPA-Cl を加え、30 分間室温にて放置した。反応後、加えた MTPA-Cl の体積比で 2 倍量の水を加えて反応を停止させた。Pyridine および水を窒素ガスで除去した後、反応物を TLC にスポットし、chloroform を展開溶媒として展開を開始した。展開後、反応物スポットが存在する部分のシリカゲルをかき取って、沈殿管に入れ、chloroform を添加後、10 分間、957 \times g、25 $^\circ\text{C}$ の条件下で遠心分離した。その後、上澄みを回収し chloroform を窒素ガスで除去して MTPA ester を得て、 ^1H -NMR 測定を行った。NMR 測定は前述の 9. 同様に行い、温度は 25 $^\circ\text{C}$ に設定した。

11. 統計処理

統計処理は Bonferroni/Dunn の計算式を用い、 $p < 0.05$ および 0.01 において有意差検定を行った。

III. 結果

1. 薬用人参の AChE 阻害作用

生人参、生干人参および紅参のヘキサンおよびメタノール抽出エキスの ACE 阻害作用を Fig. 1 (A)、(B)に示した。その結果、すべてのメタノール抽出エキスで弱い AChE 阻害作用を示した。一方、ヘキサン抽出エキスはメタノール抽出エキスよりも強い AChE 阻害作用を示した。RG-H と DG-H ヘキサン抽出エキスは 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で 18.1 %と高い活性を示した。その結果から AChE 阻害の有効成分は低極性分画に含まれると考えられる。

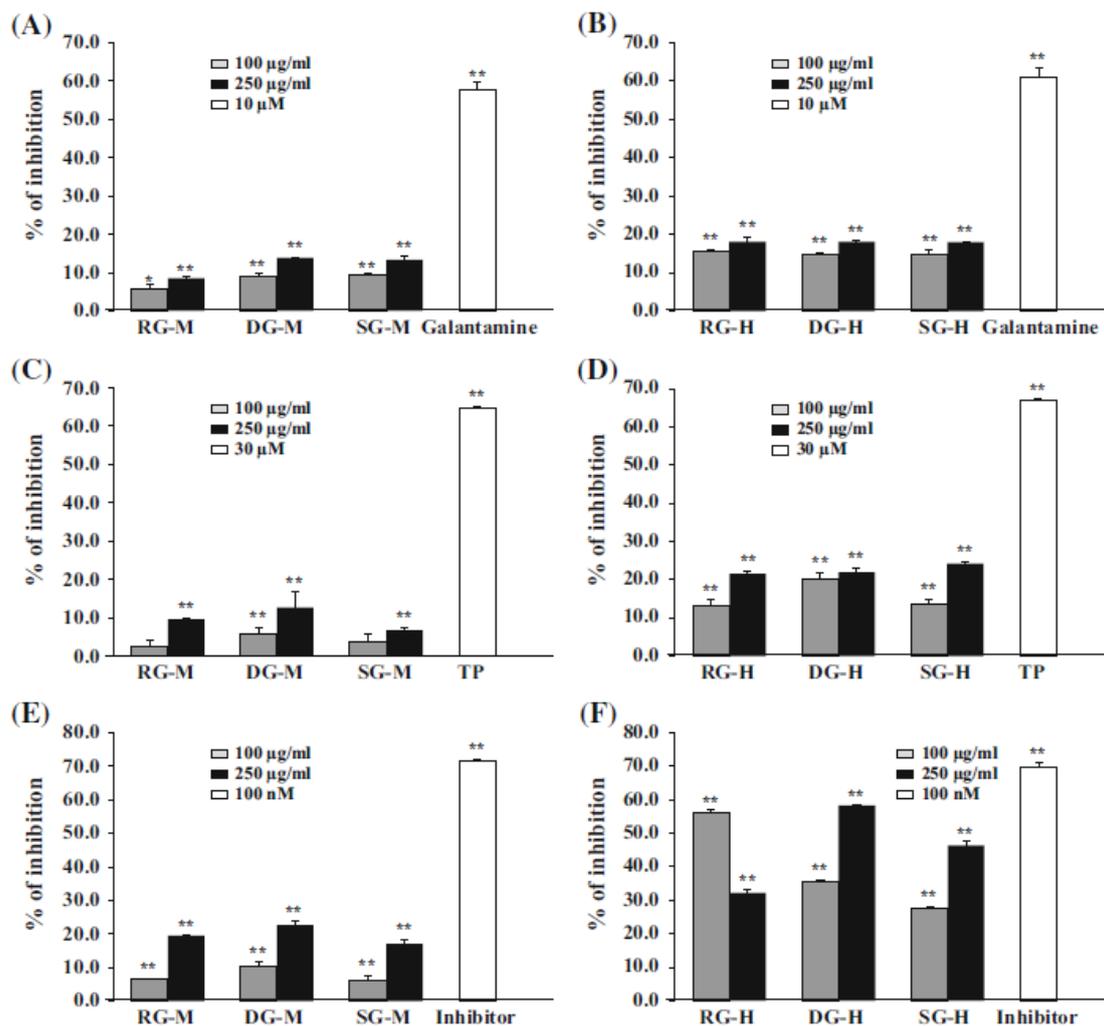


Fig. 1 Inhibitory activities on acetylcholinesterase (a, b), butyrylcholinesterase (c, d), and β -secretase (e, f) of methanol and hexane extracts prepared from raw, dried, and steamed and dried ginseng. Data are mean and standard deviation (SD) as error bars. Statistical analyses are shown in ** $P < 0.01$ and * $P < 0.05$ compared with control groups calculated as 100 %. *TP* tetraisopropylpyrophosphoramide

2. 薬用人参の BuChE 阻害作用

生人参、生干人参および紅参のヘキサンおよびメタノール抽出エキスの BuChE 阻害作用を Fig. 1 (C)、(D)に示した。いずれの薬用人参のメタノール抽出エキスにも弱い BuChE 阻害作用を示した。また、DG-M は 250 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 12.7%の阻害率を示し、最も強力な活性を示した。一方、ヘキサン抽出エキスはメタノール抽出エキスよりも強い活性を示し、BuChE 阻害作用も有効成分は主に低極性分画に含まれる可能性が示唆された。中でも DG-H は 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 20.3 %と高い活性を示した。

3. 薬用人参の β -セクレターゼ阻害作用

生人参、生干人参および紅参のヘキサンおよびメタノール抽出エキスの β -セクレターゼ阻害作用を Fig. 1 (E)、(F)に示した。その結果、いずれの薬用人参のメタノール抽出エキスにも β -セクレターゼ阻害作用が確認できた。特に、DC-M が最も強力な活性を示し、250 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 22.6 %の β -セクレターゼ阻害作用を示した。一方、ヘキサン抽出エキスはメタノール抽出エキスよりも強い活性を示し、 β -セクレターゼ阻害作用も有効成分は主に低極性分画に含まれる可能性が示唆された。DG-H は 250 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 58.4 %の β -セクレターゼ阻害作用を示し、最も強力な活性を示した。

4. AChE 阻害作用成分

DG-H および RG-H に含まれる AChE 阻害成分として計 4 種類のオイル状物質を単離した。これら化合物について NMR 解析、MS スペクトル解析およ

び文献値²¹⁻²⁴⁾を用いて構造式の同定を行った。以下にその結果を示した。

Compound 1: オイル状の淡い黄色成分、CI-MS: m/z 259[M+H]⁺

¹H-NMR (800 MHz、CDCl₃): 5.94 (1H, *ddd*, $J = 17.0, 10.4, 5.6$ Hz; H-2)、5.51 (1H, *ddd*, $J = 8.9, 8.9, 7.4$ Hz; H-10)、5.46 (1H, *d*, $J = 16.8$ Hz; H-1b)、5.37 (1H, *ddd*, $J = 8.8, 8.8, 7.0$ Hz; H-9)、5.24 (1H, *d*, $J = 10.3$ Hz; H-1a)、4.91 (1H, *d*, $J = 3.2$ Hz; H-3)、3.03 (2H, *d*, $J = 7.2$ Hz; H-8)、2.02 (2H, *dd*, $J = 14.8, 7.2$ Hz; H-11)、1.35 (2H, *t*, $J = 7.2$ Hz; H-14)、1.23-1.32 (10H, *m*; H-12, 13, 15, 16, 17)、0.88 (3H, *t*, $J = 7.2$ Hz; H-18)、¹³C-NMR (200 MHz、CDCl₃): 136.1 (C-2)、133.1 (C-10)、121.9 (C-9)、117.0 (C-1)、80.3 (C-7)、74.2 (C-4)、71.3 (C-5)、64.0 (C-6)、63.5 (C-3)、31.8 (C-16)、29.2 (C-12)、29.1 (C-13)、29.1 (C-14)、29.1 (C-15)、27.2 (C-11)、22.6 (C-17)、17.7 (C-8)、14.1 (C-18)。

Compound 2: オイル状の淡い黄色成分、CI-MS: m/z 275[M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz、CDCl₃): 5.90 (1H, *ddd*, $J = 17.0, 10.2, 5.6$ Hz; H-2)、5.38 (1H, *d*, $J = 17.2$ Hz; H-1b)、5.18 (1H, *d*, $J = 10.3$ Hz; H-1a)、4.86 (1H, *brd*; H-3)、3.13 (1H, *ddd*, $J = 6.2, 6.2, 4.0$ Hz; H-9)、2.97 (1H, *ddd*, $J = 6.2, 6.0, 4.0$ Hz; H-10)、2.65 (1H, *dd*, $J = 17.9, 6.5$ Hz; H-8b)、2.48 (1H, *dd*, $J = 17.8, 6.0$ Hz; H-8a)、1.45-1.56 (4H, *m*; H-11, 12)、1.26-1.43 (10H, *m*; H-13, 14, 15, 16, 17)、0.90 (3H, *t*, $J = 6.9$ Hz; H-18)、¹³C-NMR (125 MHz、CDCl₃): 138.2 (C-2)、116.5 (C-1)、77.4 (C-7)、76.7 (C-4)、70.6 (C-5)、67.0 (C-6)、63.8 (C-3)、58.1 (C-10)、55.7 (C-9)、32.9 (C-16)、30.5 (C-15)、30.4 (C-14)、28.5 (C-11)、27.5 (C-12)、27.5 (C-13)、23.7 (C-17)、19.9 (C-8)、14.5 (C-18)。

Compound 3: オイル状の淡い黄色成分、CI-MS: m/z 243[M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz、CDCl₃): 6.55 (1H, *d*, $J = 17.5$ Hz; H-1b)、6.40 (1H, *dd*, $J = 17.5$ 、10.0 Hz; H-2)、6.20 (1H, *d*, $J = 10.2$ Hz; H-1a)、5.57 (1H, *ddd*, $J = 9.0$ 、9.0、7.5 Hz; H-10)、5.38 (1H, *ddd*, $J = 8.7$ 、8.7、6.9 Hz; H-9)、3.12 (2H, *d*, $J = 7.2$ Hz; H-8)、2.04 (2H, *ddd*, $J = 7.3$ 、7.4、7.2 Hz; H-11)、1.27-1.41 (8H, *m*; H-12、13、15、16)、0.88 (3H, *t*, $J = 7.2$ Hz; H-17)、¹³C-NMR (125 MHz、CDCl₃): 177.8 (C-3)、137.8 (C-2)、134.2 (C-1)、134.0 (C-10)、120.7 (C-9)、88.1 (C-4)、77.3 (C-7)、70.6 (C-5)、63.6 (C-6)、31.8 (C-15)、29.2 (C-12)、29.2 (C-13)、29.1 (C-14)、27.3 (C-11)、22.6 (C-16)、18.0 (C-8)、14.1 (C-17).

Compound 4: オイル状の淡い黄色成分、CI-MS: m/z 275[M+H]⁺

¹H-NMR (800 MHz、CDCl₃): 6.24 (1H, *dd*, $J = 16.0$ 、7.6 Hz; H-9)、5.96 (1H, *ddd*, $J = 17.0$ 、10.1、5.3 Hz; H-2)、5.79 (1H, *d*, $J = 15.8$ Hz; H-8)、5.48 (1H, *d*, $J = 17.1$ Hz; H-1b)、5.27 (1H, *d*, $J = 10.1$ Hz; H-1a)、4.98 (1H, *d*, $J = 5.3$ Hz; H-3)、4.37 (1H, *ddd*, $J = 7.1$ 、7.1、6.1 Hz; H-10)、0.88 (3H, *t*, $J = 7.1$ Hz; H-18)、¹³C-NMR (200 MHz、CDCl₃): 145.9 (C-9)、135.7 (C-2)、117.2 (C-1)、111.7 (C-8)、117.0 (C-1)、80.3 (C-7)、74.2 (C-4)、71.3 (C-5)、64.0 (C-6)、63.5 (C-3)、31.8 (C-16)、29.2 (C-12)、29.1 (C-13)、29.1 (C-14)、29.1 (C-15)、27.2 (C-11)、22.5 (C-17)、17.7 (C-8)、13.9 (C-18).

NMR スペクトル解析の結果、AChE 阻害作用成分の compound 1、2、3 および 4 はそれぞれ homopanaxynol、homopanaxydol、(9*Z*)-heptadeca-1,9-diene-4,6-diyne-3-one、(8*E*)-octadeca-1,8-diene-4,6-diyne-3,10-diol と同定した。各化合物の平面構造を Fig. 2 に示した。

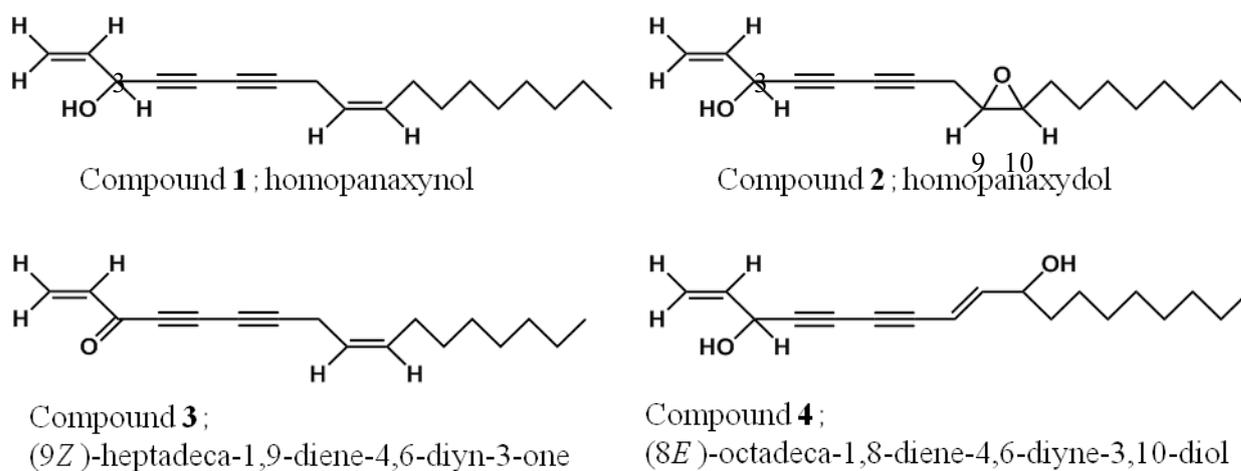


Fig. 2 Planar structure of compounds 1-4 isolated from crude ginseng and dried ginseng

また、homopanaxynol および homopanaxydol は C3 位が不斉炭素である。第二級アルコールの絶対立体配置決定法である改良 Mosher 法により立体構造を決定した²⁵⁾。以下、(*R*)-MTPA-Cl および(*S*)-MTPA-Cl を反応させて得た(*S*)-MTPA ester および(*R*)-MTPA ester の NMR スペクトルを示した。

(*S*)-MTPA ester of homopanaxynol

¹H-NMR (500 MHz、CDCl₃): 7.51-7.53 (2H, *m*)、7.38-7.43 (3H, *m*)、6.07 (1H, *d*, *J* = 6.0 Hz)、5.92 (1H, *ddd*, *J* = 16.9、10.0、6.0 Hz)、5.60 (1H, *d*, *J* = 17.0 Hz)、5.52 (1H, *ddd*, *J* = 8.9、8.9 7.5 Hz)、5.39 (1H, *d*, *J* = 10.0 Hz)、5.37 (1H, *ddd*, *J* = 8.7、8.7 6.9 Hz)、3.55 (3H, *s*)、3.04 (2H, *d*, *J* = 7.0 Hz)、2.02 (2H, *ddd*, *J* = 7.3、7.5、7.5 Hz)、1.32-1.39 (2H, *m*)、1.23-1.32 (10H, *m*)、0.88 (3H, *t*, *J* = 6.9 Hz)。

(R)-MTPA ester of homopanaxynol

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.51-7.54 (2H, *m*), 7.38-7.42 (3H, *m*), 6.10 (1H, *d*, *J* = 5.7 Hz), 5.82 (1H, *ddd*, *J* = 17.0, 10.2, 5.7 Hz), 5.53 (1H, *ddd*, *J* = 8.9, 8.9, 7.5 Hz), 5.51 (1H, *d*, *J* = 17.2 Hz), 5.37 (1H, *ddd*, *J* = 8.8, 8.8, 7.2 Hz), 5.33 (1H, *d*, *J* = 10.0 Hz), 3.59 (3H, *s*), 3.04 (2H, *d*, *J* = 6.9 Hz), 2.02 (2H, *ddd*, *J* = 7.2, 7.2, 7.2 Hz), 1.32-1.38 (2H, *m*), 1.23-1.31 (10H, *m*), 0.88 (3H, *t*, *J* = 6.9 Hz).

(S) -MTPA ester of homopanaxydol

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.51-7.54 (2H, *m*), 7.36-7.43 (3H, *m*), 6.08 (1H, *d*, *J* = 6.0 Hz), 5.93 (1H, *ddd*, *J* = 17.0, 10.1, 6.0 Hz), 5.60 (1H, *d*, *J* = 17.0 Hz), 5.41 (1H, *d*, *J* = 9.7 Hz), 3.55 (3H, *s*), 3.14 (1H, *ddd*, *J* = 6.2, 6.1, 4.0 Hz), 2.97 (1H, *ddd*, *J* = 5.9, 5.6, 4.0 Hz), 2.69 (1H, *dd*, *J* = 17.8, 5.7 Hz), 2.40 (2H, *dd*, *J* = 17.8, 7.0 Hz), 1.42-1.65 (4H, *m*), 1.23-1.36 (10H, *m*), 0.88 (3H, *t*, *J* = 7.2 Hz).

(R)-MTPA ester of homopanaxydol

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.51-7.54 (2H, *m*), 7.38-7.43 (3H, *m*), 6.11 (1H, *d*, *J* = 6.0 Hz), 5.83 (1H, *ddd*, *J* = 17.0, 10.2, 6.0 Hz), 5.52 (1H, *d*, *J* = 17.0 Hz), 5.35 (1H, *d*, *J* = 10.6 Hz), 3.59 (3H, *s*), 3.15 (1H, *ddd*, *J* = 6.3, 6.3, 4.0 Hz), 2.97 (1H, *ddd*, *J* = 5.8, 5.6, 4.0 Hz), 2.70 (1H, *dd*, *J* = 17.8, 5.8 Hz), 2.41 (2H, *dd*, *J* = 17.8, 6.9 Hz), 1.45-1.70 (4H, *m*), 1.23-1.41 (10H, *m*), 0.88 (3H, *t*, *J* = 7.2 Hz).

Fig. 3 に示したように homopanaxynol(1)および homopanaxydol(2)の(S)-MTPA ester および(R)-MTPA ester の化学シフトの差から、両者とも R 体であった。

また、homopanaxydol は C9 位と C10 位も不斉炭素である。この立体構造は NMR スペクトルで判断することができない。そこで、既知化合物であり homopanaxydol より炭素鎖が 1 つ短い panaxydol の比旋光度と比較して立体構造を決定した。その結果、homopanaxydol の比旋光度は -203.1° ($c = 0.10$ 、 CHCl_3)となり、これは(3*R*,9*R*,10*S*)-panaxydol の比旋光度(-119.2° ($c = 0.65$ 、 CHCl_3))と同じ左旋性であった²⁶⁾。したがって、今回得られた homopanaxydol の立体構造は(3*R*,9*R*,10*S*)-homopanaxydol であることが判明した。

以上のことから、AChE 阻害作用を有するポリアセチレン化合物の構造を Fig. 4 に示すように決定した。

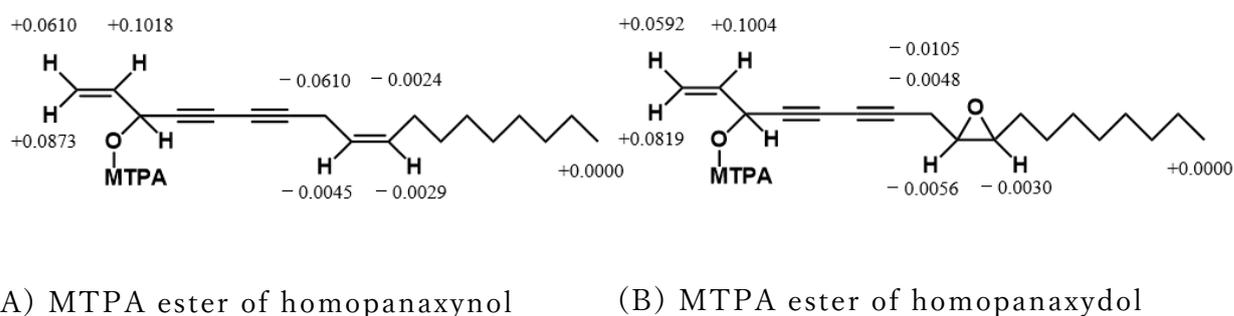


Fig. 3 Result with the modified Mosher's method ($\Delta\delta_S - \delta_R$) of homopanaxydol (A) and homopanaxydol (B)

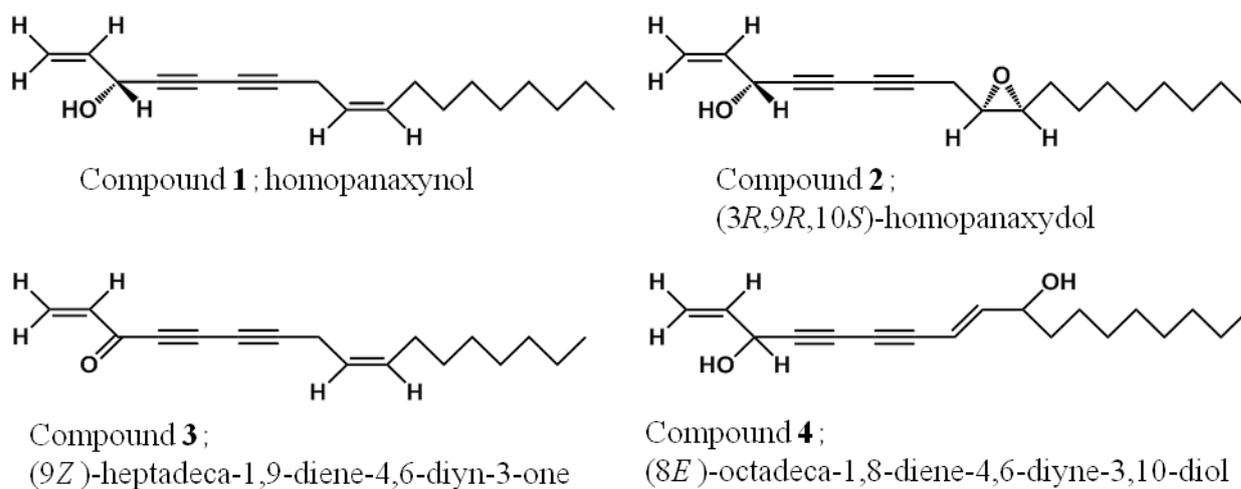


Fig. 4 Chemical structures of compounds 1-4 isolated from crude ginseng and dried ginseng

5. AChE 阻害作用成分の IC₅₀ 値および阻害様式

DG-H および RG-H から単離した計 4 種類のポリアセチレン化合物の AChE に対する IC₅₀ 値を検討した。その結果を Table 2 に示した。ポリアセチレン化合物の中で、最も阻害作用が強かったのは(9*Z*)-heptadeca-1,9-diene-4,6-diyn-3-one (3)で、その IC₅₀ 値は 132 μM であった。

また、これらポリアセチレン化合物のうち、homopanaxynol (1)、(3*R*,9*R*,10*S*)-homopanaxydol (2)、(9*Z*)-heptadeca-1,9-diene-4,6-diyn-3-one (3)の阻害様式を検討した。その結果は Fig. 5 に示したラインウィーバー＝バークプロットから、3 種類のポリアセチレン化合物の阻害様式は競合阻害であった。

Table 2 IC₅₀ values of compounds 1-4 obtained from dried ginseng and crude ginseng on AChE inhibitory effects

Compounds	IC₅₀ (μM)
Homopanaxynol (1)	273
(3<i>R</i>,9<i>R</i>,10<i>S</i>)-Homopanaxydol (2)	>500
(9<i>Z</i>)-Heptadeca-1,9-diene-4,6-diyne-3-one (3)	132
(8<i>E</i>)-Octadeca-1,8-diene-4,6-diyne-3,10-diol (4)	160

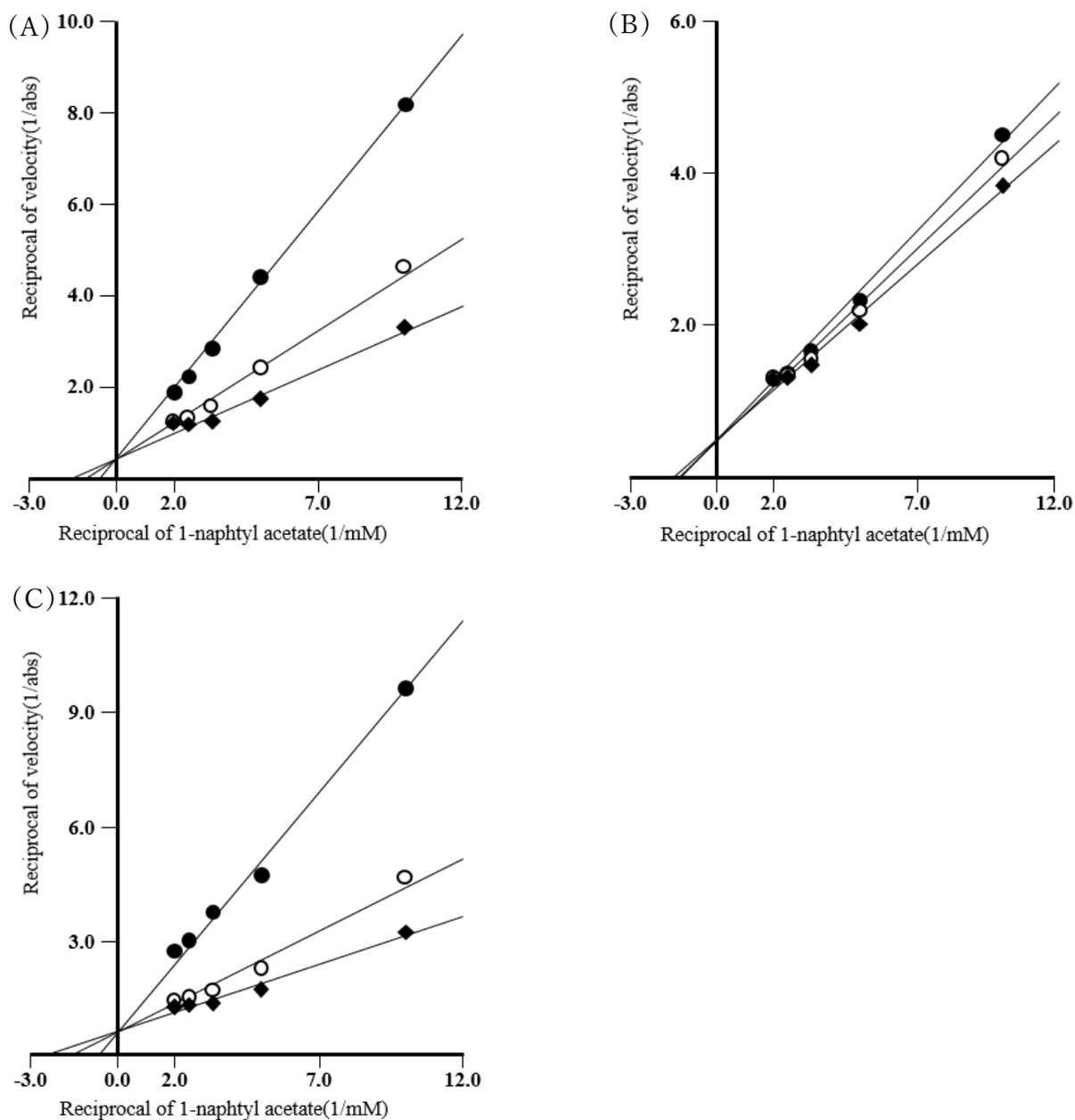


Fig. 5 Lineweaver-Burk plots for the inhibition of acetylcholinesterase by Polyacetylene Compounds

(A) Inhibition by homopanaxydol: \blacklozenge control; \circ 0.1 mM; \bullet 0.3 mM

(B) Inhibition by (3R,9R,10S)-homopanaxydol: \blacklozenge control; \circ 0.1 mM; \bullet 0.3 mM

(C) Inhibition by (9Z)-heptadeca-1,9-diene-4,6-diyne-3-one: \blacklozenge control; \circ 0.05 mM; \bullet 0.15 mM

IV. 考察

各種薬用人参の AChE 阻害作用を検討した。その結果、いずれの抽出エキスにおいても AChE 阻害作用が認められ、その作用強度はいずれの薬用人参も同濃度では同程度であったことから修治による差異はないことが考えられる。

AChE 阻害作用の有効成分の探索には、血液脳関門への移行性を考え、脂溶性成分が多く含まれるヘキサン抽出エキスを用いた。DG-H および RG-H より有効成分の探索を行ったところ、DG-H からは homopanaxynol、(3*R*,9*R*,10*S*)-homopanaxydol を RG-H からは DG-H から得た homopanaxynol を含め、(9*Z*)-heptadeca-1,9diene-4,6-diyn-3-one、(8*E*)-octadeca-1,8-diene-4,6-diyne-3,10-diol の計 4 種類のポリアセチレン化合物を単離した。このうち、homopanaxynol、(3*R*,9*R*,10*S*)-homopanaxydol は新規化合物であった。最も AChE の活性を強く阻害したのは(9*Z*)-heptadeca-1,9diene-4,6-diyn-3-one であり、その IC₅₀ 値は 132 μM であった。これらポリアセチレン化合物に AChE 阻害作用を見出したのは本研究が初めてである。また、(8*E*)-octadeca-1,8-diene-4,6-diyne-3,10-diol を除くこれらポリアセチレン化合物の阻害様式を検討したところ、競合阻害であった。今回得られたポリアセチレン化合物の HPLC 分析を行ったところ、SG-H にも含まれていることが分かったため、SG-H の AChE 阻害作用は単離した 4 種類のポリアセチレン化合物が寄与していることが考えられる。また、薬用人参は今回得られたポリアセチレン化合物以外に panaxytriol や ginsenoyen などのポリアセチレン化合物が含まれており^{16,27)}、

これらも AChE 阻害作用がある可能性が示唆された。

次に AChE 阻害作用が見出された薬用人参について BuChE 阻害作用を検討した。その結果、いずれの薬用人参のヘキサン抽出エキスにおいても BuChE 阻害作用が認められ、その作用強度に修治による差異は確認できなかった。これらの結果から、薬用人参は AChE および BuChE 阻害作用を有することが確認できた。これら 2 つのコリンエステラーゼ阻害作用を有する薬物は **dual cholinesterase inhibitor** と呼ばれ、選択的に AChE を阻害する薬物よりも脳内の ACh 量を増加させることが知られている²⁸⁾。そのため、薬用人参は同程度の AChE 阻害作用を有すものと比較して脳内の ACh 量を多くすることが期待できる。薬用人参は AChE 阻害作用に加え、BuChE 阻害作用をもち、認知症の症状を緩和させることに期待できる天然物素材であることが示唆された。

現在の AD 治療薬である AChE 阻害薬は根本的治療薬ではないため、症状を改善するまでには至らない。神経変性を引き起こし、AD の原因となるアミロイド β の生成は神経細胞体の細胞膜上に存在する APP が β -セクレターゼによって切断されることで開始される。アミロイド β の沈着から AD 発症までに約 25 年間かかる²⁹⁾ことから、アミロイド β の沈着を抑制することができれば AD 発症を防ぐことができると考えられる。

そこで日常的に摂取可能な薬用人参にアミロイド β 生成に関与する β -セクレターゼを阻害する作用を検討した。これまでに多くの β -セクレターゼ阻害薬が開発されてきた^{30),31)}が、脳内移行性が問題となっている。そのため、 β -

セクレターゼ阻害試験を行った結果、薬用人参の生干人参および紅参に濃度依存的に β -セクレターゼ阻害作用を見出した。生干人参および紅参に β -セクレターゼ阻害作用を見出したのは本研究が初めてである。さらに単離した homopanaxydol および(3*R*,9*R*,10*S*)-homopanaxydol には β -セクレターゼ阻害作用は確認できなかったことから、有効成分はポリアセチレン化合物以外であることが示唆された。また、 β -セクレターゼ阻害作用は紅参よりも生干人参の方が強い結果となった。阻害作用の強さを指標に DG-H から有効成分の探索を行った結果、精製の途中で阻害作用が弱くなったことから、 β -セクレターゼ阻害に作用する化合物はひとつではなく、複数の化合物が関与しており、精製する過程で分解、もしくは有効成分がそれぞれ別画分へ分かれてしまったため作用が弱くなったのではないかと考えられる。そのため、薬用人参の β -セクレターゼ阻害作用を効果的に得るには、薬用人参をそのまま摂取することが有用であることが考えられる。

V. 小括

1. 薬用人参に AChE 阻害活性を見出しその有効成分として 4 つのポリアセチレン化合物を単離、構造決定した。
2. 薬用人参に BuChE 阻害活性を見出した。
3. 薬用人参に β -セクレターゼ阻害活性を見出した。

以上より、薬用人参は認知症に対して有効性が期待できることを明らかにした。

第 2 章

認知症ワークショップによる薬局勤務者の認知症に対する意識の変化

I. 緒言

第 1 章の研究において、薬用人参の抗認知作用について明らかにした。第 2 章では、薬剤師の認知症対応力向上を目的とした認知症ワークショップの有用性についての調査を行った。

近年、我が国では 65 歳以上の高齢者人口が全体の 21%を超え、超高齢化社会を迎えている。わが国の高齢者対策では寝たきりの予防が叫ばれ、生活習慣病に伴うリスクの低減、脳血管障害や虚血性心疾患の低減を目的とした予防教育・指導が試みられている。日本における認知症患者数は 462 万人と推定され、2025 年には 700 万人に増加すると予測されている³²⁾。このように高齢化によって増加すると予測される認知症は原因がはっきりしない部分が多く、現時点では有効な治療法が確立されていない。このようなことから、認知症の予防や早期発見に地域が活用され、地域住民の意識改革の必要性が指摘されている³³⁾。しかし、地域社会の受け入れが十分ではなく、高齢者に関わる人材育成のための教育・啓発が必要である³⁴⁾。

このような背景のもと、2010 年度に実施された認知症施策推進総合戦略(オレンジプラン)では、認知症の早期診断・早期対応と地域生活支援医療の構築が謳われている³⁵⁾。また、新オレンジプランでは身近な地域の環境整備をさらに進めることが重要であるとして策定されており³²⁾、地域医療の担い

手である薬局薬剤師には認知症の早期発見が期待され、薬局薬剤師に認知症の病態、治療方法、対応方法などを理解することが強く求められている^{36),37)}。

薬剤師の認知症対応能力を養成するために、日本薬局学会の「認知症研修認定薬剤師制度」にて実施した研修会は、受講後の能力向上だけでなく、受講後 3 ヶ月経過しても能力が維持された^{38),39)}。ワークショップは認知症患者への対応力向上のための啓発手段として有用と考えられるが³⁸⁾、研修生の職種によってワークショップ開催による効果や問題点がどの程度あるのかは未知数である。そこで本研究では、薬局勤務者を対象とした認知症ワークショップを開催し、研修生の属性によって認知症の理解や意識にどのような違いがあるのかを検証することを目的とした。

II. 方法

Distribution of questionnaires before entry of workshop and entry of prior matters

↓

Explanation about today's workshop (5 minutes)

↓

Outline of dementia and an explanation of points to be noted in medication instruction
(25 minutes)

↓

Correspondence to pharmacy visitor suspected of dementia

① Screening of cases (3 minutes) ※Distribute training sheets before the screening

② Ice Breaking & Grouping (5 minutes)

③ Describe your opinion on training paper about the attitude of the pharmacist to the visitor during the screening (5 minutes)

④ Group discussion (15 minutes)

⑤ Group presentation, debate (15 minutes)

⑥ Conclusion, description of the questionnaire (10 minutes)

↓

Summary (10 minutes)

Fig. 6 Dementia workshop schedule

It is a program composition consistent with the purport of training for early detection of dementia.

ワークショップの内容は、事前アンケート、認知症概論と服薬指導に関する講義、認知症が疑われる薬局訪問者のための通信映画鑑賞、群討議による

問題点抽出、発表と討議、事後アンケートの順で、薬剤師会員の講師のもと、57名の薬局関係者を集めて開催された(Fig. 6)。ワークショップの内容のうち、エーザイ株式会社からは、講義資料と事例映像が提供された。ワークショップの効果を評価するために作成した匿名アンケートは、基本情報(性別、年齢、職種、勤務年数、認知症の介護経験)と、ワークショップ参加者に対して研修前後に同じ質問を30問実施した。認知症に関するアンケートは5段階の選択式(1 絶対反対 2 やや反対 3 賛成でも反対でもない 4 やや賛成 5 強く賛成)で行われた(Table 3)。ワークショップ受講前後のアンケート回答の比較は、Wilcoxon 符号順位検定により分析した。アンケート回答者を、ワークショップ受講前後のアンケート回答と対象者の基本情報(職種/勤務年数/認知症ケア経験加算)により、クラスター分析(ワード法)により分類した。各群の比較は、クラスカル・ワリス検定で分析した。クラスター分析できなかった無回答者は、クラスター間の分析から除外した。有意確率5%未満を有意差と判定した。また、ワークショップ受講前に有意差があった項目は、「賛成でも反対でもない」が3つ以上の場合は高く、「賛成でも反対でもない」が3つ以下の場合は低く評価した。統計解析は、JMP12(SAS Institute Japan)を用いた。

Table 3 Questionnaire contents

1	I understand the symptoms for dementia patients.
2	I think that dementia will be not cured.
3	I understand the difference between forgetfulness according to aging and dementia.
4	I understand the feelings with dementia patients.
5	I know the symptom course of dementia.
6	I am afraid of will be coming dementia.
7	I think it is difficult to reception (or medication teaching) for dementia patients.
8	I think that compliance with medication for dementia patients is good.
9	I think dementia is prone to dysphagia.
10	I think that orally disintegrating tablets are convenient.
11	I know the most common reasons for medication refusal of dementia patients.
12	I know the attitude of listen attentively.
13	I think there is prejudice against dementia.
14	I know prevention of dementia.
15	I think genetic predisposition to dementia is high.
16	I know the etiology of dementia.
17	I know the factors that are prone to Alzheimer type dementia.
18	I think the progress of dementia differs depending on the surrounding correspondence.
19	I know what is most needed for dementia.
20	I am worried that my family will be demented.
21	I think it is difficult to care for dementia.
22	I think pharmacotherapy is effective for dementia.
23	I know what to do when my family becomes demented.
24	I think that dementia is a mental illness.
25	I think that dementia is a disease of the brain.
26	I know the side effects of drugs for dementia.
27	I think that support of dementia is economically burdensome.
28	I will notice immediately if my family becomes demented.
29	I don't want anyone to know about being dementia.
30	Where do you want to get nursing care if you become demented? 1 Home 2 hospital 3 Intensive care home for the elderly 4 Community-based care home for dementia 5 Other
31	I think that this workshop was meaningful. (Questionnaire only after this workshop)

Question 1-30 before and after the workshop and question 31 only after the workshop, was conducted in 5-step (1 absolutely disagree 2 somewhat disagree 3 neither agree nor disagree 4 somewhat agree 5 strongly agree) selective formats except for question 30.

III. 結果

アンケートの基本情報は、性別(男性 17 名、女性 37 名)、年齢(20 代 10 名、30 代 14 名、40 代 18 名、50 代 9 名、60 代以上 4 名)、平均勤務年数(12.2±10.3 年)、介護経験(あり 8 名、なし 46 名)、職種(薬剤師 35 名、クラーク 19 名)であった。ワークショップ受講前後のアンケート回答の変化に有意差が認められたのは、16 項目(1.症状、3.物忘れ、4.気持ち、5.症状経過、8.コンプライアンス、11.服薬拒否、12.傾聴、14.予防、16.病因、17.アルツハイマー型、18.進行度、19.最も必要なもの、22.薬物療法、23.対処法、26.副作用、29.秘匿)(Table 2)。アンケート回答の有効回答数 54 件により A 群 22 名、B 群 17 名、C 群 9 名、D 群 6 名の 4 クラスターに分類され、対象者の基本情報(職種/勤務年数)有効回答数 47 件により I 群 17 名、II 群 15 名、III 群 15 名の 3 クラスターに分類された (Fig. 7)。

ワークショップ受講前のアンケート回答では、19 項目(1.症状、2.治療法など)において、A~D 群間で有意差が見られた。認知症に関する知識は、1.症状、5.症状の経過で示そうと考えているため、A 群、B 群はすでに認知症の知識をある程度持っており、C 群、D 群は認知症の知識が低いことがわかった。

今回のワークショップによって、4 群間の変化率に有意な差(差の絶対値の平均/平均質問提起率 A: 0.27/ 31.5、B: 0.51/ 42.2、C: 0.73/ 52.1、D: 1.04/ 59.2、 $P<0.001$)、B 群は A 群と比較して変化し、D 群は C 群と比較して差がみられた (Table 4)。

基本情報によるクラスタリングでは、I 群および II 群は薬剤師、III 群は薬局

事務員、平均勤務年数は I 群:19.2±9.1、II 群:4.6±3.3、III 群:7.7±5.9 ($P < 0.001$) であった。これらの基本属性に基づく I~III 群は、アンケートにより A~D 群に偏って属していた ($P < 0.001$)。I 群では 87%、II 群では 40%、III 群では全員が豊富な知識を持つ A 群または B 群に属していた。また、I 群の 47%、II 群の 26%、III 群の 53% が B 群または D 群に属しており、ワークショップ受講後に大きく変化していた (Table 5)。

対象者の基本情報を(職種/勤務年数)から(職種/勤務年数/認知症介護経験)に変更し、I 群を薬剤師、II 群を薬剤師兼認知症介護経験者、III 群を薬局事務員としたクラスタリングでは、平均勤務年数は I 群:11.4±10.6、II 群:13.3±8.1、III 群:10.5±6.0 ($P=0.831$) であった。このクラスター分類では、認知症の介護経験や仕事の種類の違いによって分類されているものの勤務年数に大きな差はなく、認知症の介護経験者のうち現役 7 名はアンケート回答によるクラスター分類に偏りはなく ($P=0.804$)、対象者の基本情報のクラスター分析の項目には、認知症の介護経験は含まなかった。

Table 4 Questionnaire analysis of whole and cluster

Questionnaire contents	Before	After	p-value	Before				p-value	After				Difference			
				A	B	C	D		A	B	C	D	A	B	C	D
1.Symptoms	3.3 (4)	4.0 (4)	<0.001*	3.5	3.7	2.6	2.3	<0.001*	3.9	4.1	3.7	4.0	0.4	0.4	1.1	1.7
2.Cure	3.8 (4)	3.7 (4)	0.427	3.8	4.2	2.9	3.8	0.043*	3.6	4.0	3.4	3.5	-0.2	-0.2	0.6	-0.3
3.Forgetfulness	3.3 (3)	4.2 (4)	<0.001*	3.5	3.6	2.3	2.7	0.002*	4.0	4.5	3.7	4.3	0.4	0.8	1.3	1.7
4Feelings	2.5 (2)	3.2 (3)	<0.001*	2.8	2.5	1.9	1.8	0.003*	3.0	3.6	2.8	3.7	0.2	1.1	0.9	1.8
5.Symptom course	2.8 (3)	3.7 (4)	<0.001*	3.1	3.2	1.6	2.0	<0.001*	3.7	4.0	3.2	3.7	0.5	0.8	1.7	1.7
6.Anxiety	3.7 (4)	3.7 (4)	0.589	3.6	3.9	3.6	3.5	0.456	3.5	4.2	3.2	3.8	-0.1	0.2	-0.3	0.3
7.Difficulty of handling	4.3 (4)	4.3 (4)	0.868	4.1	4.4	4.4	4.7	0.424	4.3	4.4	4.1	4.5	0.1	0.0	-0.3	-0.2
8.Compliance	2.7 (3)	2.4 (2)	0.031*	2.6	2.5	3.1	2.8	0.440	2.5	2.0	2.3	2.3	0.0	-0.5	-0.8	-0.5
9.Dysphagia	3.6 (4)	4.0 (4)	0.017*	3.6	3.9	3.1	3.3	0.084	3.8	4.2	3.7	4.3	0.2	0.3	0.6	1
10.Orally disintegrating	4.1 (4)	4.3 (4)	0.187	4.1	4.3	3.8	4.8	0.027*	4.1	4.5	3.9	5.0	0	0.2	0.1	0.2
11.Medication refusal	2.1 (2)	3.4 (4)	<0.001*	2.1	2.7	1.2	1.5	<0.001*	2.9	4.1	2.9	4.0	0.8	1.4	1.7	2.5
12.Listen attentively	2.8 (3)	3.6 (4)	<0.001*	2.8	3.4	1.9	2.5	0.001*	3.2	4.1	3.1	4.0	0.5	0.7	1.2	1.5
13.Prejudice	3.1 (3)	3.3 (3)	0.075	2.8	3.2	3.2	3.7	0.125	3.0	3.5	3.2	4.0	0.1	0.4	0	0.3
14.Prevention	2.6 (3)	3.7 (4)	<0.001*	2.8	3.0	1.9	1.8	0.001*	3.6	3.9	3.3	4.2	0.9	0.9	1.4	2.3
15.Genetic	2.8 (3)	2.8 (3)	0.790	3.0	2.9	2.6	2.2	0.225	3.0	3.1	2.1	2.0	0	0.2	-0.4	-0.2
16.Etiology	2.6 (3)	3.3 (3)	<0.001*	3.0	2.9	1.3	1.3	<0.001*	3.3	3.6	2.6	3.2	0.3	0.6	1.2	1.8
17.Alzheimer type	2.6 (3)	3.4 (4)	<0.001*	3.0	2.9	1.3	1.5	<0.001*	3.4	3.5	2.9	4.0	0.4	0.6	1.6	2.5
18.Progression	3.9 (4)	4.2 (4)	0.048*	4.1	4.1	3.0	4.0	0.037*	4.0	4.5	3.7	4.7	-0.1	0.4	0.7	0.7
19.Most needed	2.3 (2)	3.3 (3)	<0.001*	2.5	2.6	1.4	1.7	0.004*	3.2	3.8	2.6	3.5	0.7	1.1	1.1	1.8
20.Anxiety	3.8 (4)	3.8 (4)	1.000	3.7	4.1	3.7	4.0	0.377	3.4	4.3	3.7	4.3	-0.3	0.2	0	0.3
21.Difficulty in care	4.8 (5)	4.7 (5)	0.201	4.7	4.8	4.9	4.8	0.784	4.6	4.7	4.6	4.7	-0.1	-0.1	-0.3	-0.2
22.Pharmacotherapy	3.6 (4)	4.3 (4)	<0.001*	3.9	3.7	3.0	3.2	0.007*	4.1	4.6	4.0	4.7	0.2	0.9	1	1.5
23.What to do	2.5 (2)	3.3 (3)	<0.001*	2.6	2.8	1.6	2.0	0.005*	3.1	3.7	2.7	3.8	0.5	0.9	1.1	1.8
24.Mental illness	2.4 (2)	2.6 (3)	0.062	2.0	2.3	3.0	3.3	0.015*	2.3	2.8	2.8	2.8	0.3	0.5	-0.2	-0.5
25.Brain disease	4.0 (4)	4.2 (4)	0.129	4.3	4.1	3.8	3.5	0.029*	4.0	4.6	3.8	4.7	-0.3	0.5	0	1.2
26.Side effects	3.0 (3)	3.4 (4)	<0.001*	3.3	3.8	1.2	1.7	<0.001*	3.5	3.9	2.2	3.3	0.1	0.1	1	1.7
27.Economic burden	3.8 (4)	4.0 (4)	0.078	3.6	4.2	3.4	3.7	0.022*	3.8	4.5	3.7	3.7	0.2	0.2	0.2	0
28.Notice	3.1 (3)	3.2 (3)	0.081	3.3	3.2	2.3	3.0	0.045*	3.1	3.6	2.6	3.7	-0.2	0.4	0.2	0.7
29.Conceal	3.3 (3)	3.7 (4)	0.003*	3.2	2.9	3.2	4.3	0.022*	3.3	3.5	4.0	4.7	0	0.6	0.8	0.3
Difference absolute average	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.27	0.51	0.73	1.04
30.Where do you want to get nursing care if you become demented?	1:28.6% 2:1.8% 3:14.2% 4:48.2% 5:7.1%	1:26.3% 2:1.8% 3:17.5% 4:50.9% 5:3.5%	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31. meaningful	-	4.7 (5)	-	-	-	-	-	-	4.5	4.6	4.9	5.0	-	-	-	-

Before: answers before the questionnaire

After: answers after the questionnaire

Difference: difference before and after each group

Data are indicated by mean (mode)

*: significant test results

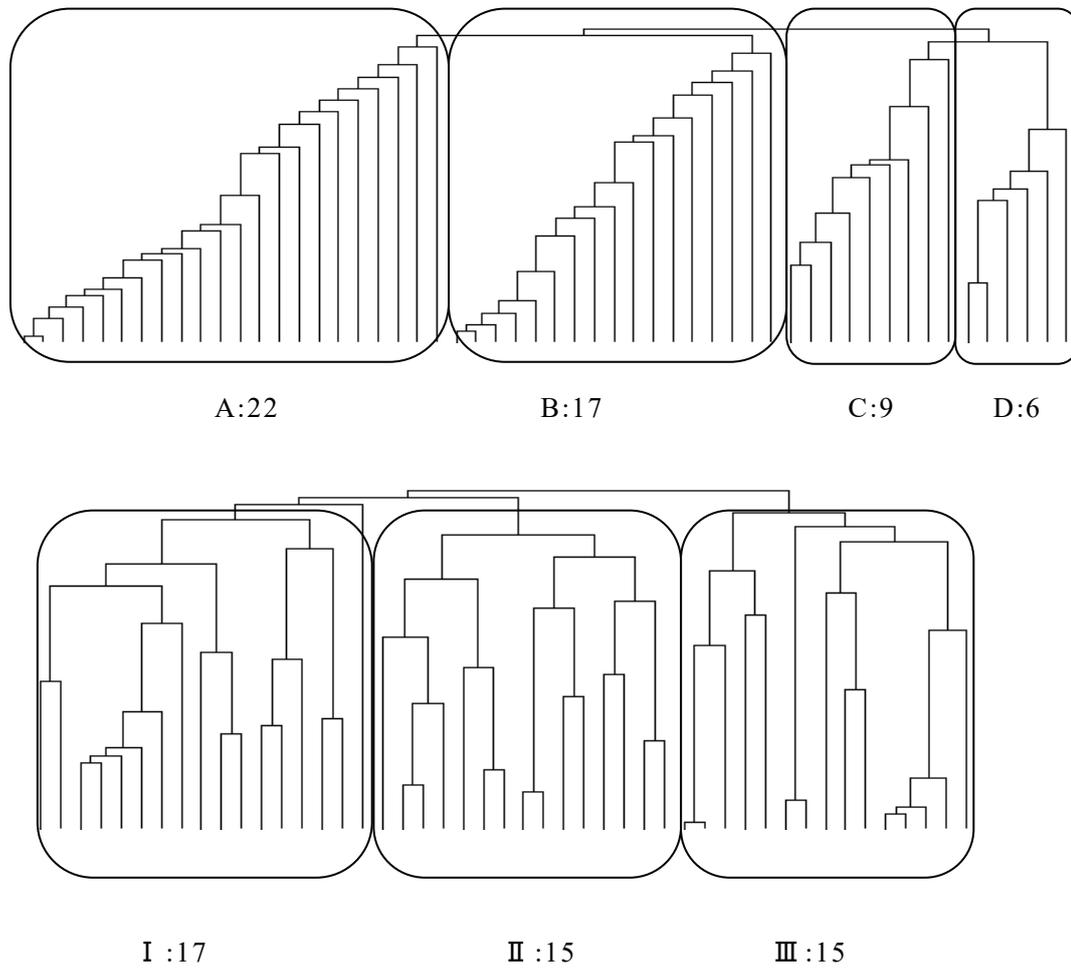


Fig. 7 Cluster analysis tree diagram by questionnaire before and after this workshop, and basic information

The above figure was the tree diagram of cluster analysis by questionnaire before and after this workshop, and it was classified into 4 groups (A, B, C, D).

The below figure was the tree diagram of cluster analysis based on basic information (job category/ periods of engagement), and it was classified into 3 groups (I , II , III).

**Table 5 Cluster (I to III) by job category/ dependent years and cross tabulation
chart of cluster (A to D) by questionnaire before and after the workshop**

	Pharmacist	Clerk	Dependent years*	Care experience (%)	Difficulty in dealing with dementia (%)	Gropes of cluster**			
						A	B	C	D
I	17	0	19.2±9.1	15	29	8	5	0	2
II	15	0	4.6±3.3	20	50	4	2	7	2
III	0	15	9.7±5.9	0	38	7	8	0	0

* mean ± standard deviation: $P < 0.05$ ** $P < 0.001$

IV. 考察

認知症の早期発見のに関する報告がいくつかある⁴⁰⁾。医療従事者側の認知症に対する認識不足が、症状に気づくための障害になっていることが報告されている⁴¹⁾。また、臨床医とのコミュニケーションが悪く、早期発見に有用なスクリーニング検査で適切な結果を得られないこともある⁴²⁾。また、高齢者介護施設では、効果的なコミュニケーションが QOL の向上、うつ病の発症率の改善、暴言や身体的攻撃頻度の減少につながるという報告もある⁴³⁾。認知症患者への適切な対応のスキルアップのために有用なワークショップが必要である⁴⁴⁾。薬剤師による認知症ワークショップにより、多剤併用患者の処方箋の見直しを医師に提案する意識が向上することが報告されている³⁸⁾。認知症患者との最適なコミュニケーション方法は提示されているものの、明確なエビデンスは示されておらず、認知症患者に適切に対応するための研修の必要性・有用性は証明されている。本研究では薬剤師向け認知症ワークショップによる認知症に対する意識・知識に変化に着目した。意識・知識に変化はワークショップの前後にとったアンケート結果から評価した。

認知症ワークショップを実施した結果、アンケートの半分以上を占める項目(病気の特徴、治療法、患者対応)に有意な差が見られた。このワークショップは、認知症患者の疾患知識、治療法、患者対応などのスキルに影響を与えたと思われる。しかし、13.偏見、24.精神疾患の項目においては、大きな変化は見られず、認知症に対する先入観には、強い影響を与えなかった。また、6.不安、7.困難においては、ほとんど変化が見られず、認知症に対する不安意

識にも影響がなかった。健康関連科目を専門としている学生と専門としていない学生では、認知症に対する知識と肯定的な態度に有意な差があった⁴⁵⁾。看護師向けワークショップでは、看護利用やワークショップへの満足度は90%以上であったが、ワークショップによる認知症の意識の変化は70%と低かった³⁹⁾。そのため、医療従事者の認知症に対する先入観はすでに一定のレベルに達しており、ワークショップによる変化は少ないことが示唆された。

ワークショップ受講前後のアンケート回答のクラスター分析に基づき、4つの群に分類された。ワークショップ受講前の認知症の知識・意識を示す項目(1.症状、3.物忘れ、5.症状の経過、26.副作用)に有意差があり、A群とB群の平均値が高く、C群とD群の平均値が低かった。また、ワークショップ受講後の変化率にも有意差が見られたため、ワークショップ受講前の知識・意識の差、ワークショップ受講後の変化の差が今回分類された群の特徴であることが示された。参加者情報に基づくクラスター分析では、薬剤師群と事務員群に分かれ、薬剤師群は、勤務年数の短い群(平均4.6年)と勤務年数の長い群(平均19.2年)に分類された。今回の結果では、知識・意識が低い群のうち、9/11(81.8%)が勤務年数の短い薬剤師の群であった。薬局事務員は知識・意識が低い群に全く所属していないが、平均勤務年数が9.7年と長く、受付での経験が豊富なことが原因であると考えられる。ワークショップ受講後の変化率を比較すると、A群とB群はワークショップ受講後の変化率が低く、C群とD群は変化率が高かった。また、A群とB群が、C群とD群で比較するとD群の変化率が高かった。

ワークショップ受講後の認知症対応力の向上に必要な項目(19.最も必要なもの、23.対処法)は、C群を除いて3項目以上を示した。認知症に対する肯定的態度と認知症の介護は有意に関連すると報告されているが⁴⁴⁾、ワークショップ受講後の変化率は認知症の介護経験と関係はみられなかった($P=0.804$)。変化率の高ったC群に勤務年数が短い薬剤師が属することから、ワークショップ受講後の変化率は勤務年数に依存することが示唆された($P=0.058$)。I群の約87%はワークショップ受講前にすでに高い知識を持っていたA群、B群であり、勤務年数の長い薬剤師の群であった。しかし、ワークショップ受講後の変化では、A群は小さかったが、B群は大きくワークショップ効果は分断された。勤務年数が短い薬剤師のII群は、研修前の知識が低いC群に多く属し、勤務年数が短い薬剤師にワークショップの重要性が示された。1.症状、5.症状の経過の項目はI~III群では有意(1.症状/5.症状の経過:平均±標準偏差 I:3.2±0.22、II:2.1±0.23、III:3.1±0.23; $P=0.01$ / I:3.5±0.18、II:2.7±0.19、III:3.5±0.19; $P=0.01$)であり、薬局事務員のIII群はいずれも研修前の知識が高いA群とB群に属し、I群同様効果が分かれた。

今回のワークショップでは、ワークショップ受講後の変化率によって有意差が認められ知識・意識の低い群ほど効果が高かった。以上の結果から、ワークショップ受講前の知識が低い研修者ほどワークショップの有用性が高いが、ワークショップ受講後に不十分な研修者もいた。今回は座学だけのワークショップであったが、報告のある実際に認知症患者に出会えるワークショップ⁴⁷⁾を経

験することで、勤務年数の短い薬剤師の経験不足をより補うことができると考えられる。

V. 小括

1. ワークショップ受講前後のアンケート 17 項目で有意差が認められ、研修者に大きな影響を与えたことから、本ワークショップの有効性が示唆された。
2. ワークショップの有効性は職種間の差異よりも勤務年数に関連があることが示唆された。
3. 勤務年数が短い薬剤師ほど知識・意識の低い傾向であり、ワークショップ受講後でも不十分な研修者が少なからず存在し、体験型研修の必要性が示唆された。

以上より、認知症ワークショップは、薬剤師の認知症対応能力の向上に寄与することが実証された。

総括

1. 漢薬・薬用人参の抗認知症作用に関する研究

薬用人参の生人参、生干人参および紅参に AChE、BuChE および β -セクレターゼの 3 つの酵素阻害作用を見出した。このうち、AChE 阻害作用成分として 4 種類のポリアセチレン化合物を単離・同定した。

AD の発症はアミロイドの沈着から約 25 年後に発症するが、発症した頃には脳の委縮が進行しており、現在の治療薬では症状の進行を抑えることにとどまる。AD 患者が AChE 阻害薬を早期に服用するほど症状の進行を抑えることができるとの報告がある⁴⁸⁾が、一方で認知症の前段階である MCI では効果がないとの報告もある。このことから、AD が発症した直後に AChE 阻害薬を服用することが最も症状の進行が緩やかであることがいえる。薬用人参は韓国、中国、日本を産地にもつ生薬であり、サプリメントなどの多くの商品が市場に溢れている。また、健常者が長期間服用しても副作用がないとの報告もあり⁴⁹⁾、日頃から AChE 阻害作用を有する薬用人参を摂取することで、AD が発症しても進行を最小限に抑えることが期待できる。さらに、薬用人参は AChE 阻害作用以外にも BuChE 阻害作用や β -セクレターゼを有していることから、症状が進行した AD に対しての症状緩和や AD 発症前の服用により予防効果にも期待できる。

薬用人参に含まれる ginsenoside Rg₂ が脳血管性認知症に対して有効性が報告⁵⁰⁾されている。さらに本研究により、薬用人参は AChE 阻害作用を有することからレヴィー小体型認知症に対しても有効であることが示唆された。これ

らのことから、薬用人参は AD 以外の認知症に対して有効性が期待でき、抗認知症作用を有する有用な素材であると考えられる。

2. 認知症ワークショップによる薬局勤務者の認知症に対する意識の変化

新しい地域精神保健医療体制を構築するために新オレンジプランが施策された。新オレンジプランでは地域医療の担い手たちの認知症に対する意識をより深めていくことが目的に定められている。認知症ワークショップを受講することで認知症に対する意識を深め認知症対応能力の向上が期待されている。また、薬局勤務者の職種や勤務年数の違いによる認知症の意識の差については未知数であった。そこで今回、薬局勤務薬剤師、薬局事務員を対象とし認知症の意識の差、また認知症に関するワークショップ受講後の意識の変化に関する検証を行った。事前アンケートとワークショップ受講後にアンケート調査を行いその結果をクラスター分析による解析を行った。その結果、ワークショップによる影響が示され、有効性が認められた。さらに職種間の差よりも勤務年数によって、ワークショップの影響が異なっていた。また、勤務年数の短い薬剤師はワークショップ受講前の認知症に対する意識が低い結果であり、ワークショップ受講後の影響が最も大きく表れたが、受講後もさらに体験型研修が必要と思われる不十分な研修者が認められた。認知症ワークショップは認知症の理解を深めるための普及・啓発の促進の一助となると考える。

結論

1. 薬用人参に AChE 阻害作用、BuChE 阻害作用および β -セクレターゼ阻害作用の 3 つの酵素阻害作用を見出した。
2. AChE 阻害作用の有効成分 homopanaxynol、(3*R*,9*R*,10*S*)-homopanaxydol、(9*Z*)-heptadeca-1,9diene-4,6-diyn-3-one、(8*E*)-octadeca-1,8-diene-4,6-diyne-3,10-diol の計 4 種類のポリアセチレン化合物を同定した。
3. 認知症ワークショップは認知症対応における知識、意識向上に有効であった。
4. 認知症ワークショップは、さらに研修が必要と思われる認知症に対する意識が低い勤務年数の短い薬剤師の抽出が可能であった。

本研究結果により薬用人参の抗認知症作用が示唆されその有効成分の一部を同定した。また、経験の浅い薬剤師への認知症ワークショップの有効性が示され、地域医療における薬局勤務者の養成による認知症早期発見の一助となることが期待される。

引用文献

- 1) Akatsu H., Takahashi M., Matsukawa N., Ishikawa Y., Kondo N., Sato T., Nakazawa H., Yamada T., Okada H., Yamamoto T., Kosaka K., *J. Neurol. Sci.*, 196, 63–69 (2002).
- 2) Davies P., Maloney AJ., *Lancet*, 8000, 1403(1976).
- 3) Alzheimer A., *Z. Neurol. Psychiat.*, 4, 356–385 (1911).
- 4) 「神経疾患に関する医療ニーズ調査」国内基盤技術調査報告, 厚生労働省, (2013).
- 5) Umegaki H., Itoh A., Suzuki Y., Nabeshima T., *Int. Psychogeriatr*, 20, 800–806 (2008).
- 6) Raskind A. M., Peskind R. E., Truyen L., Kershaw P., *Arch. Neurol.*, **61**, 252–256 (2004).
- 7) Bartorelli L., Giraldi C., Saccardo M., Cammarata S., Bottini G., Fasanaro M. A., Trequattrini A., *Curr. Med. Res. Opin.*, 21, 1809–1817 (2005).
- 8) Gauthier S., Emre M., Farlow R. M., Bullock R., Grossberg T. G., Potkun G. S., *Curr. Med. Res. Opin.*, 19, 707–714 (2003).
- 9) Kumagai R., Matsumiya M., Tada Y., Miyakawa K., Ichimiya Y., Arai H., *Psychogeriatrics*, 8, 19–23 (2008).
- 10) Rockwood K., Dai D., Mitnitski A., *Int. J. Geriatr Psychiatry*, 23, 207–214 (2008).
- 11) Doody S. R., Thomas G. R., Farlow M., Iwatsubo T., Vellas B., Joffe S., Kieburtz K., Raman R., Sun X., Aisen S. P., *N. Engl. J. Med.*, 370, 311–314 (2014).
- 12) Salloway S., Sperling R., Fox C. N., Blennow K., Klunk W., Raskind M., Sabbagh M., Honig S. L., Porsteinsson P. A., Ferris S., Reichert M., Ketter N., Nejadnik B., Guenzler V., Miloslavsky M., Wang D., Lu Y., Lull J., Tudor C. I., Liu E., Grundman M., Yuen E., Black R., Brashear R., *N. Engl. J. Med.*, 370, 322–333 (2014).
- 13) Rechell S. D., Raman R., Martin F., Iwatsubo T., Vellas B., Joffe S.,

- Kieburtz K., He F., Sun X., Thomas G. R., Aisen S. P., *N. Engl. J. Med.*, 369, 341–350 (2013).
- 14) 森立之輯，神農本草經，中国本草全書.第 2 卷華夏出版社,北京.475 (1999).
 - 15) Higashi K., Rakugi H., Yu H., Moriguchi A., Shintani T., Ogihara T., *Geriatr. Gerontol. Int.*, 7, 245–251 (2007).
 - 16) 北川勲，谷山登志男，渋谷博孝，野田透，吉川雅之，*薬学雑誌*, 107, 495–505 (1987).
 - 17) 松田秀秋，久保道德，水野瑞夫，*生薬学雑誌*, 41, 125–134 (1987).
 - 18) 童純寧，松田秀秋，久保道德，*薬学雑誌*, 112, 856–865 (1992).
 - 19) Giovanni D. S., Borloz A., Urbain A., Marston A., Hostettmann K., Carrupt P., Reist A., *Eur. J. Pharm.*, 33, 109–119 (2008).
 - 20) Marston A., Kissling J., Hostettmann K., *Phytochem. Anal.*, 13, 51–54 (2002).
 - 21) Knispel N., Ostrozhenkova E., Schramek N., Huber C., Peña-Rodriguez M. L., Bonfill M., Palazon J., Wischmann G., Cusido M. R., Eisenreich W., *Molecules*, 18, 7686–7698 (2013).
 - 22) Zhonghong Y., Ruolin Y., Yi J., Zhihui Y., Junrui Y., Qian Z., Yang L., *Molecules*, 16, 5561–5573 (2011).
 - 23) Young R. U., Chang S. K., Jung I. L., You A. K., Taek J. N., Youngwan S., *Process Biochem.*, 45, 114–119 (2010).
 - 24) Stig P., Eric L., Lars P. C., *J. Agric. Food Chem.*, 57, 8290–8296 (2009).
 - 25) Ohtani I., Kusumi T., Kashman Y., Kakisawa H., *J Am Chem Soc* 113:4092–4096 (1991).
 - 26) Satoh M., Watanabe M., Kawahata M., Mohri K., Yoshida Y., Isobe K., Fujimoto Y., *Chem. Pharm. Bull.*, 52, 417–421 (2004).
 - 27) Hirakura K., Morita M., Nakajima K., Ikeya Y., Mitsuhashi H., *Phytochemistry*, 31, 899–903 (1992).
 - 28) Ballard G. C., *European Neurology*, 47, 64–70 (2002).

- 29) Bateman J. R., Xiong C., Benzinger L. T., Fagan M. A., Goate A., Fox C. N., Marcus S. D., Cairns J. N., Xie X., Blazey M. T., Holtzman M. D., Santacruz A., Buckles V., Oliver A., Moulder K., Aisen S. P., Ghetti B., Klunk E. W., McDade E., Martins N. R., Masters L. C., Mayeux R., Ringman M. J., Rossor N. M., Schofield R. P., Sperling A. R., Salloway S., Morris C. J., *N. Engl. J. Med.*, **367**, 795–804 (2012).
- 30) Ghosh K. A., Gemma S., Tang J., *Neurotherapeutics*, **5**, 399–408 (2008).
- 31) Hunt E. C., Turner J. A., *FEBS. J.*, **276**, 1845–1859 (2009).
- 32) Ministry of Health, Labor and Welfare: Comprehensive Strategy for Promoting Dementia Measures (New Orange Plan), https://www.mhlw.go.jp/file/06Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/nop1-2_3.pdf, Access on 1st October 2018. (in Japanese)
- 33) Nakao R., Sugiyama K., Takemoto Y., *Japanese Journal of Social Welfare* 2017; **58**: 99–111. (in Japanese)
- 34) Hirakawa Y., Chiang C., Aoyama A., *J Rural Med* 2017; **12**: 28–32.
- 35) Ministry of Health, Labor and Welfare: About 5-Year Plan (Orange Plan) Promotion of Dementia Measures, <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000079271.pdf>, Access on 1st October 2018. (in Japanese)
- 36) Murakami M., Tanaka R., Yasuda M., Amano M., *Japanese Journal of Social Pharmacy* 2017; **36**: 118–125. (in Japanese)
- 37) Sakakibara M., Oogami T., Mizuno Y., Fujiwara T., Kanazawa T., Kawahara A., Hara M., Kamei H., Kaneda D., Mori H., *The Journal of Community Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2014; **6**: 124–132. (in Japanese)
- 38) Sakakibara M., Doi Y., Oshima K., Oshima M., Kamei H., Hazama K., Ohgami T., *The Journal of Community Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2017; **9**: 143–149. (in Japanese)
- 39) Koyama T., Sasuga Y., Watanabe Y., Morita S., Hagihara R., *Journal of Japan Academy of Gerontological Nursing* 2016; **20**: 92–98. (in Japanese)

- 40) Maki Y., Yamaguchi H., *Geriatr GerontolInt* 2014; 14 Suppl 2: 2–10.
- 41) Martinez-Lage P., Frolich L., Knox S., Berthet K., *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 537–544.
- 42) Krohne K., Slettebø A., Bergland A., *ScandJ Caring Sci* 2011; 25: 679–687.
- 43) Zimmerman S., Sloane PD., Williams CS., Reed PS., Preisser JS, Eckert JK., Boustani M., Dobbs D., *Gerontologist* 2005; 45 SpecNo 1: 133–146.
- 44) Franzmann J., Haberstroh J., Pantel J., *Z Gerontol Geriatr* 2016; 49: 209–215.
- 45) Yong MH., Yoo CU., Yang YA., *J Phys Ther Sci* 2015; 27: 3641–3643.
- 46) Mikami M., Sugiyama K., Nakao R., Takemoto Y., *Bulletin of Faculty of Health and Welfare Science, Okayama Prefectural University* 2016; 22: 115–122. (in Japanese)
- 47) Sasuga Y., Koyama T., Hagihara R., Muramatsu T., Go Y., Rinsho K., Ono K., Yokoyama K., Oohara M., Tokura Y., *YPU Journal of Health Sciences* 2010; 12: 29–41. (in Japanese)
- 48) Winblad B., Wimo A., Engedal K., Soininen H., Verhey F., Waldemar G., Wetterholm A. L., Haglund A., Zhang R., Schindler R., *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, **21**, 353 – 363 (2006).
- 49) Lee N. H., Yoo S. R., Kim H. G., Cho J. H., Son G. C., *J. Altern. Complement. Med.*, 18, 1061 – 1069 (2012).
- 50) Zhang G., Liu A., Zhou Y., San X., Jin T., Jin Y., *J. Ethnopharmacology*, 115, 441 – 448 (2008).

主論文

本論文の内容は以下の学術雑誌に公表した。

第 1 章

Murata K, Iida D, Ueno Y, Samukawa K, Ishizaka T, Kotake T,
Matsuda H.

Novel polyacetylene derivatives and their inhibitory activities
on acetylcholinesterase obtained from *Panax ginseng* roots.

J Nat Med (2017) 71:114–122.

第 2 章

Iida D, Sakamoto N, Murata K, Nagai N, Kitakouji M, Otori T, Ishizaka T,
Ishiwata S, Inoue T, Kotake T.

Attribute Differences in Knowledge and Consciousness of Dementia
by Hierarchical Clustering Analysis of the Questionnaire with Dementia
Workshop for Pharmacy Workers.

薬局薬学 2019;11:128-135.

謝辞

本研究を行うに際し、御懇切なる御指導、御助言を賜りました近畿大学薬学部 小竹 武 教授に心より感謝いたします。

本研究を進めるにあたり、終始適切な御助言を賜りました近畿大学薬学部 村田 和也 准教授、石渡 俊二 准教授に感謝申し上げます。

本研究を実施するにあたり、御協力賜りました堺市立総合医療センター 石坂 敏彦 先生、安井 友佳子 先生に感謝いたします。

本研究に御協力いただきました近畿大学薬学部薬用資源学研究室および近畿大学薬学部 臨床薬学部門 医療薬剤学分野の諸氏に感謝いたします。

本論文を執筆するにあたり、御高閲ならびに御助言いただきました近畿大学薬学部 遠藤 雄一 教授、川畑 篤史 教授に深く感謝いたします。

最後に、本論文に際し、御指導賜りました故松田 秀秋 教授に深謝いたします。