

人参養栄湯は老化に伴う 小腸吸収面（絨毛・上皮糖衣）の 退行を抑制する

クラシエ株式会社 漢方研究所

足原 佑弥、高野 恭平、河口 恵、道原 成和、千葉 殖幹



背景

近年の日本の急速な医療の発展は、国民の平均寿命の伸長に貢献し、世界トップクラスの水準にある。一方で、健康寿命の延伸はそれに十分に追従しておらず、平均寿命と健康寿命の差の拡大が課題となっている。この差は個人のQOLの低下のみならず、国全体での医療費や介護費の増大とも関連するため、早急な対応が求められている。こうした背景のもと、健康寿命延伸を目的とした高齢者のフレイル対策が推進されている¹⁾。

フレイルは「加齢に伴う予備能力低下のため、ストレスに対する回復力が低下した状態」と日本老年医学会において定義されており、身体的、精神的、社会的要因が相互に関連して進行する²⁾。具体的には、介護を必要とする前段階として位置づけられ、まだ回復の見込みがあるものの、そのままでは近い将来要介護状態となる危険性が高い状態と考えられている³⁾。フレイルはFriedらの指標に基づき評価され、その指標の一つに体重減少が含まれ⁴⁾、5%以上の体重減少がフレイル有病率の上昇と関連することが示されている⁵⁾。したがって、加齢に伴う体重減少や低栄養の進行を抑えることは、フレイル対策における重要な視点である。

こうした加齢に伴う低栄養や体重減少の背景の一つとして、近年、腸管機能の加齢性低下を表す「ガットフレイル」という概念が提唱されている⁶⁻⁸⁾。腸管のバリア機能は、粘液層やグリコカリックスなどの物理的バリアと、パネート細胞由来の抗菌分子などの化学的バリアにより構成される^{9, 10)}。物理的バリアにおいては、特に小腸では栄養吸収を妨げない薄い粘液層と、粘膜表面の糖タンパクによるグリコカリックスが発達し、大腸では大量の腸内細菌との接触を防ぐために厚い粘液層が発達している¹¹⁾。小腸は栄養吸収が主機能であり、絨毛および微絨毛により表面積が著しく増大している。この吸収構造維持には、微絨毛表面に形成されるグリコカリックスが重要な役割を果たしており、腸管内の物質が上皮細胞へ直接接触するのを防ぐことで、絨毛構造と吸収機能を保護している¹¹⁾。加えて、グリコカリックスは栄養素、特に糖質とタンパク質の最終消化の場であると同時に、微絨毛に密着することで絨毛の表面

積を実質的に拡大し、栄養吸収の効率化に貢献している¹²⁾。しかしグリコカリックスは加齢により菲薄化および密度低下を起し、微絨毛表面の保護機能が弱まることが報告されている¹³⁾。その結果、刺激物などが絨毛の上皮細胞に接近・接触しやすくなり、炎症や酸化ストレスの増加を介して上皮細胞のアポトーシスが亢進する^{14, 15)}。これにより絨毛・微絨毛の機能障害や萎縮が生じ、栄養吸収能の低下も引き起こす¹⁶⁾。一方で、上皮細胞死の増加はグリコカリックスの維持を低下させ、さらにその構造的破綻を進行させる。このようなグリコカリックス損耗と細胞死の相互増悪により腸管バリア機能は低下し、腸管炎症や栄養不良を背景としたガットフレイルが進行する。

高齢のフレイル患者に処方される漢方薬に人参養栄湯がある。この処方には12種類の生薬で構成される代表的な気血双補剤であり、高齢で虚弱性が強い患者の体力低下や食欲不振、疲労倦怠、貧血などに対する効果があることから¹⁷⁻¹⁹⁾、フレイルに対する治療薬として広く応用されている。腸管に対する有用性についても検討が進められており、基礎研究では、自然老化マウスや早老モデルであるKlotho-hypomorphicマウス(以下、Klothoマウス)の老化後期を用いた研究において、人参養栄湯が小腸の絨毛や微絨毛萎縮を伴う栄養吸収能低下を改善することが報告されている^{20, 21)}。臨床研究においても、人参養栄湯が低栄養患者における総コレステロール値を上昇させ、栄養状態を改善する効果が示されている²²⁾。また、人参養栄湯の構成生薬である白朮の成分のAtractylodes macrocephala polysaccharides 1が潰瘍性大腸炎モデルマウスの腸管バリア機能を改善したと報告されている²³⁾。これらの知見をふまえると、人参養栄湯の低栄養改善効果には、絨毛構造および微絨毛表面のグリコカリックスを含む小腸吸収面の保護・維持が関与する可能性が推測される。

そこで本研究では、自然老化で最終110週齢の老齢後期個体を使って、加齢に伴う小腸吸収面の構造的変化、すなわち吸収面積を規定する絨毛・陰窩構造と、微絨毛表面のグリコカリックス層および吸収上皮の細胞死レベルを評価するとともに、これらに対する人参養栄湯の有効性を検討することを目的とした。

方法

C57BL/6J系雄性マウス80週齢をジャクソン・ラボラトリー・ジャパンより購入し、馴化後にげっ歯類用通常飼料MF(オリエンタルバイオ(株))に人参養栄湯1%または3%エキスを混合したペレットを給餌した。動物は、8:00点灯、20:00消灯の12時間の明暗周期で餌と水は自由に摂食させた。飼育条件は、床敷きケージに3~5匹ずつ飼育し、ケージ内には環境エンリッチメントを入れて飼育した。体重は人参養栄湯投与前である20ヵ月齢から28ヵ月齢まで1ヵ月ごとのデータを算出した。

群分けはケージ単位の体重に基づいて、老齡未治療群、人参養栄湯1%混餌投与前群、人参養栄湯3%混餌投与前群の3群(各群n=6~10)に分けた。給餌開始から7ヵ月後に剖検し小腸を摘出し、中性緩衝PFA固定を行い、パラフィン切片を作製して観察に供した。なお、若齡マウス18週齢群は剖検直前に納入し、1週間馴化後、同様に剖検に供した。

栄養吸収の中心となる臓器である小腸の病理組織学的解析はHE染色にて絨毛(絨毛長・絨毛幅)と陰窩(陰窩深・陰窩幅)を評価後、各パラメーター(陰窩面積・表面積倍率・絨毛のターンオーバー指標)を算出した。アルシアンブルー(AB)染色にて小腸絨毛周囲のAB陽性層の厚さ測定および杯細胞数測定、TUNEL法にてアポトーシス細胞を

評価した。各個体、絨毛または陰窩を10~15本または10~15箇所解析した。AB陽性層の厚さは1個体につき、3本の絨毛をランダムに選定し、ImageJを用いて解析した。

- ・ 陰窩面積 = 陰窩深 × 陰窩幅
- ・ 表面積倍率(Kisielinski法²⁴⁾: 漿膜側に対する粘膜側表面積 = $\{(絨毛長 \times 絨毛幅) + (絨毛幅 / 2 + 陰窩幅 / 2)^2 - (絨毛幅 / 2)^2\} / (絨毛幅 / 2 + 陰窩幅 / 2)^2$
- ・ 絨毛のターンオーバー指標 = 陰窩深 / 絨毛長

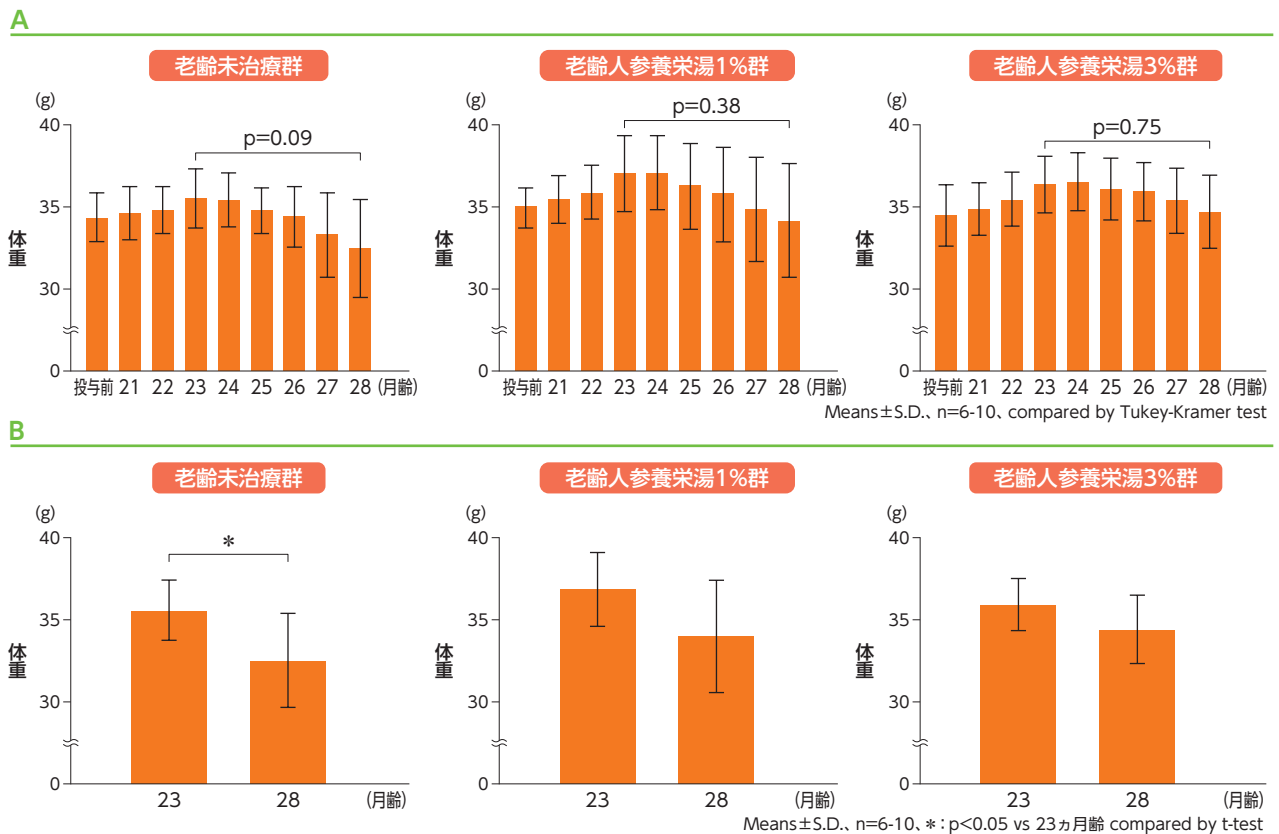
群間の有意差検定についてはTukey-Kramer test、Dunnett's test、Student's t-testを用い、危険率5%未満(p<0.05)を有意差ありと判断した。

結果

[自然老化マウスの体重変化に対する人参養栄湯の効果]

老化マウスの体重を検討したところ、老齡未治療群は23ヵ月齢をピークに体重が低下しているのに対し、人参養栄湯混餌投与前群では体重の維持傾向が認められた(図1A)。そこで、さらに月齢を指標として詳細に解析した結果、23ヵ月齢および剖検時の28ヵ月齢において、老齡未治療群では有意な体重低下を示した。一方、人参養栄湯混餌投与前群ではこれらの時点において有意な体重低下は認められなかった(図1B)。

図1 自然老化マウスの体重変化に対する人参養栄湯の効果



[自然老化マウスの小腸構造的変化に対する人參養栄湯の効果]

小腸の構造のうち、栄養吸収の役割を担う絨毛と、絨毛基部に存在する管状のくぼみである陰窩に着目し、解析を行った。絨毛長は若齢群と比較して、老齢未治療群で有意に減少したのに対し、人參養栄湯混餌投与群では1%・3%いずれもこの減少を有意に抑制した(図2A)。また、陰窩面積は若齢群と比較して老齢未治療群で増加傾向を示したのに対し、人參養栄湯混餌投与群ではこれがいずれも有意に減少した(図2B)。さらに小腸の栄養吸収に必要な腸管単位長さあたりの表面積を三次元的に評価する指標として表面積倍率を算出した。その結果、若齢群と比較して、老齢未治療群では表面積倍率が有意に低下したのに対し、人參養栄湯混餌投与群ではいずれもこの低下を有意に抑制した(図2C)。絨毛のターンオーバー指標である陰窩深/絨毛長は老齢未治療群で有意に上昇したのに対し、人參養栄湯混餌投与群では1%・3%いずれもこの上昇を有意に抑制した(図2D)。

[自然老化マウスの絨毛周囲のAB陽性層の厚さに対する人參養栄湯の効果]

小腸のグリコカリックスを含む酸性層を評価するため、絨毛周囲のAB陽性層の厚さについて評価した。その結果、若齢群と比較して老齢未治療群でAB陽性層の厚さが有意に減少したのに対し、人參養栄湯3%混餌投与群ではこの減少を有意に抑制した(図3)。

[自然老化マウスの小腸上皮細胞のアポトーシスに対する人參養栄湯の効果]

小腸絨毛における死細胞について検討した。その結果、若齢群に対して老齢未治療群でTUNEL陽性細胞の増加が確認されたのに対し、人參養栄湯混餌投与群では1%・3%いずれもこの増加を抑制する様子が確認された(図4：次頁参照)。

図2 自然老化マウスの小腸構造的変化に対する人參養栄湯の効果

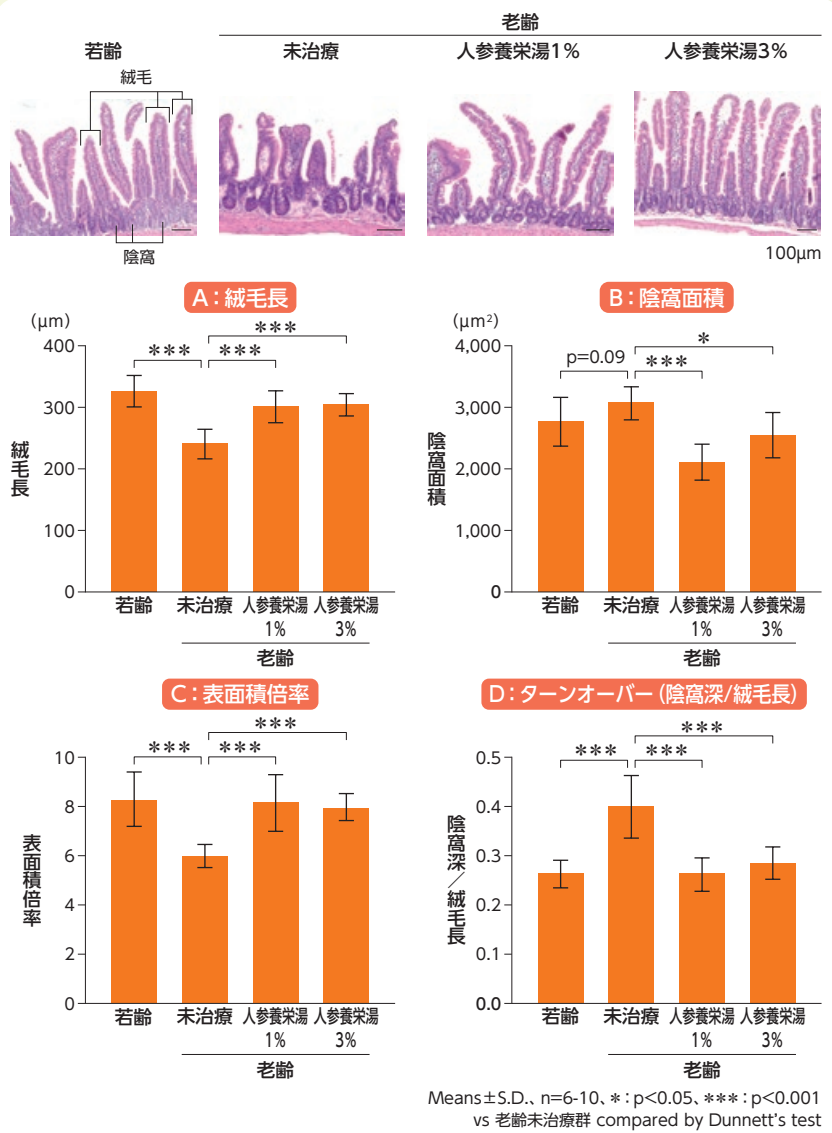
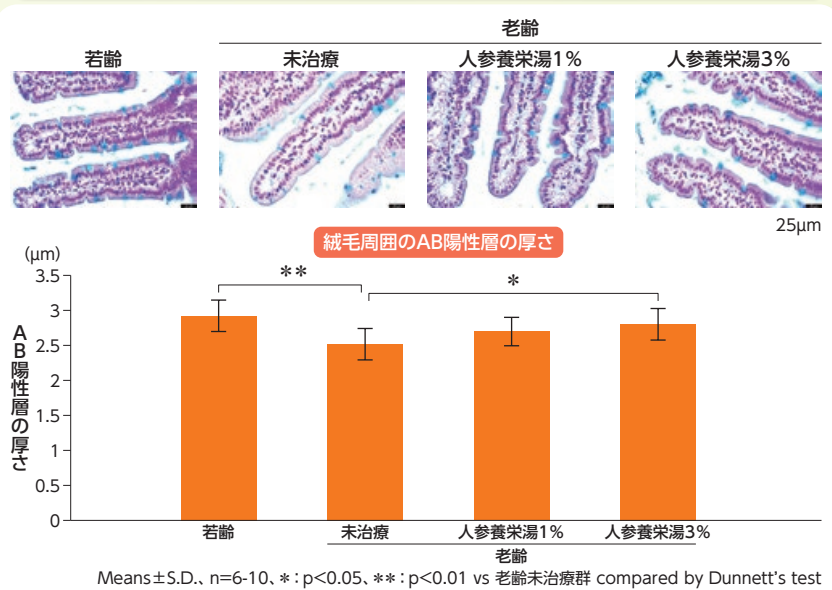


図3 自然老化マウスの絨毛周囲のAB陽性層の厚さに対する人參養栄湯の効果



【自然老化マウスの小腸杯細胞数に対する人參養栄湯の効果】

粘液産生および分泌を行う杯細胞の絨毛および陰窩における数を検討した。その結果、絨毛、陰窩ともに若齢群と比較して、老齢未治療群で有意に増加したのに対し、人參養栄湯混餌投与群ではこの増加を有意に抑制した(図5A、B)。

考 察

本研究では、自然老化の老齢後期のマウスにおいて認められた小腸のグリコカリックスを含む酸性層の菲薄化が、人參養栄湯混餌投与により有意に抑制された。また、体重減少(図1)、絨毛長の萎縮においては、Klothoマウスの報告と同様に有効性が示された²⁰⁾。これらの結果は、人參養栄湯が加齢に伴う小腸の形態学的変化に影響を及ぼす可能性を示す。

小腸は管腔に向かって突き出した絨毛と、絨毛基部から粘膜側に陥入した管状のくぼみである陰窩で構成されている。

絨毛は効率的な栄養吸収のための表面積の拡大の役割を担い、陰窩は腸管上皮幹細胞を含み、外部刺激によって傷つきやすい腸管上皮の急速なターンオーバーを継続的に行う起点となる²⁵⁾。先行文献では、加齢に伴う絨毛のサイズや密度、表面積などのパラメーターの低下により、栄養吸収活性が低下すると報告されている²⁶⁾。このため、まずは今回使用した老齢後期マウスにおける小腸絨毛長および表面積倍率を検討したところ、人參養栄湯が絨毛長の低下と表面積率低下を有意に抑制した(図2A、C)。これらの形態学的改善は、小腸の吸収面積低下を緩和し、栄養状態の増悪や体重減少の進行を抑制した可能性が考えられた。

小腸上皮のターンオーバーは、始めに陰窩に存在する幹細胞が分化し、吸収上皮細胞や杯細胞、パネート細胞などの細胞が絨毛に供給され、絨毛表面を上行後、絨毛先端から腸内腔側に脱落する²⁷⁾。小腸ではこの新陳代謝すなわちターンオーバーが活発に行われている。しかし、加齢に伴い小腸上皮幹細胞の分化バランスが破綻し、ターンオーバーを乱すことにより、上皮細胞が適切に絨毛まで供給されず絨毛萎縮が起こるとともに、陰窩は肥大し陰窩過形成となる^{28、29)}。また、分化バランスの破綻は、絨毛系における杯細胞の増加を引き起こすことが報告されている^{29、30)}。本研究においても老齢で絨毛萎縮、陰窩面積の増加傾向(図2A、B)および杯細胞数増加(図5A、B)が確認され、

図4 自然老化マウスの小腸上皮細胞のアポトーシスに対する人參養栄湯の効果

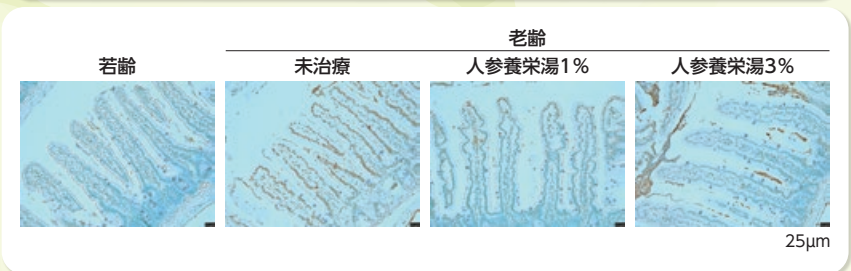
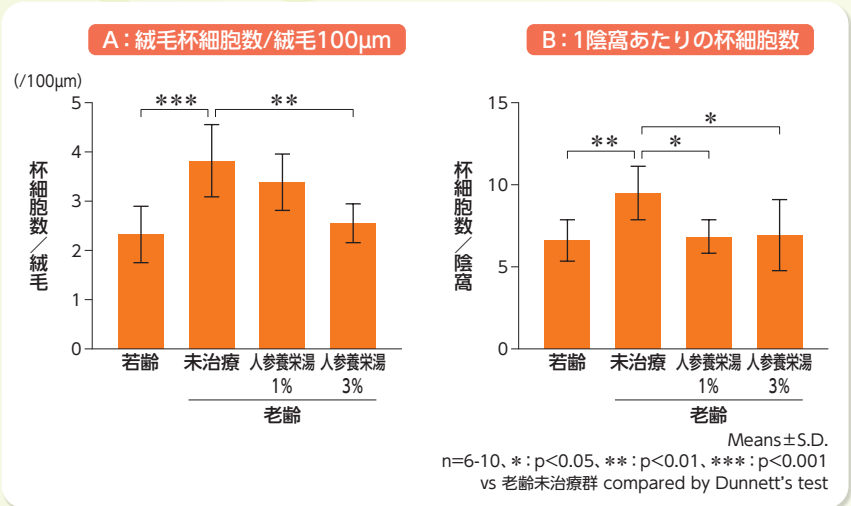


図5 自然老化マウスの小腸杯細胞数に対する人參養栄湯の効果



先行文献の結果と整合した。

一方で、人參養栄湯の投与によって、これら3つの指標が改善された。その所見から、人參養栄湯は、老化に伴う小腸ターンオーバーの乱れを改善する効果があると考えられた(図2D)。さらに、加齢に伴う上皮の傷害や細胞死は局所の炎症細胞の集積やTNF α などの炎症性サイトカインの産生を伴い^{31、32)}、これが代償的に陰窩の幹細胞を増殖側へと傾けることで、前述の分化バランスの乱れから陰窩過形成をさらに増悪させる。本研究でも、組織像において絨毛・陰窩付近に炎症細胞の集積が観察され、人參養栄湯投与群ではこの所見は乏しかった。人參養栄湯は早老マウスにおける炎症性サイトカインIL-1 β を抑制することが報告されており³³⁾、こうした炎症性の増悪に対しても保護的に作用した可能性が考えられる。

小腸の絨毛を構成する上皮細胞には、栄養を吸収するために微絨毛が存在する。微絨毛とは、小腸上皮細胞の頂端に存在する微小突起であり、表面積を増大させることで栄養の消化および吸収を効率化する構造であり、グリコカリックス層に保護されている。別週齢モデルではあるが、老齢マウスの小腸微絨毛が加齢で減衰し、人參養栄湯で改善するという報告もある²¹⁾。本研究においては、加齢に伴う小腸のグリコカリックスを含む酸性層の菲薄化が認められたのに対し、人參養栄湯投与によりその菲薄化が有意

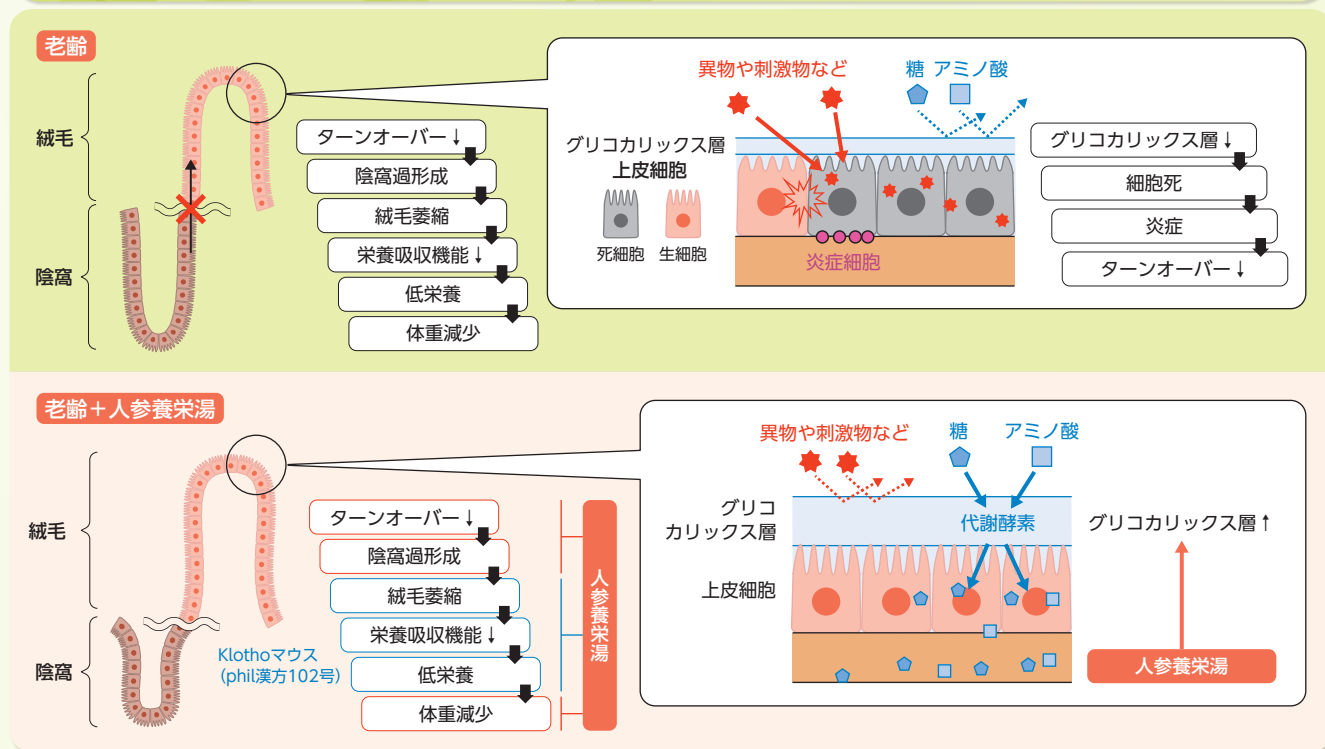
に抑制された(図3)。グリコカリックス層の菲薄化により、経口で摂取した食物や化学物質、細菌などが上皮細胞に接触しやすくなる。この結果、炎症反応や酸化ストレスが亢進し、それに伴いターンオーバーの乱れが生じ、上皮細胞のアポトーシスが促進される^{14, 15)}。本研究においても、老化マウスで絨毛における死細胞の増加が認められたのに対し、人参養栄湯投与によりこれが抑制される傾向が示された(図4)。これらのことから、人参養栄湯による絨毛萎縮改善には、グリコカリックスの維持と続く上皮細胞死の抑制が寄与した可能性がある。さらに、グリコカリックスは消化酵素の保持基盤として機能し、糖質やタンパク質等の栄養素の終末消化と吸収の場として重要である^{34, 35)}。そのため、グリコカリックス層の構造低下は酵素の局在と活性維持を障害し、消化酵素の作用や吸収効率の著しい低下をもたらす。これらのことから、人参養栄湯による栄養吸収の向上には、①絨毛萎縮の改善、②絨毛上の吸収上皮細胞の生存率向上、③グリコカリックスの保持による消化

吸収の効率化、④グリコカリックスに保護される微絨毛の維持などが影響していると考えられる。

以上より、人参養栄湯は、加齢に伴う小腸吸収面の退行ー絨毛・微絨毛の構造的萎縮とその表面を覆うグリコカリックス層の菲薄化ーを多面的に抑制し、上皮細胞の生存維持と栄養の終末消化・吸収環境の保持を介して、低栄養および体重減少の進行を緩和しうることが示唆された(図6)。

今後は、栄養吸収機能の直接的評価(脂肪酸、グルコース/アミノ酸トランスポーター)およびバリア機能(タイトジャンクション構成分子、腸管透過性)の解析を行い、本研究で示唆された「構造維持」と「機能維持」の関係と人参養栄湯の作用を明確にする必要がある。加えて、杯細胞の分化および粘液分泌機構の解析により、グリコカリックス層と並ぶ小腸粘膜保護層に対する人参養栄湯の作用をより明確にできると考える。さらに、陰窩幹細胞の増殖・分化過程への作用点を同定し、小腸上皮恒常性維持に対する人参養栄湯の作用メカニズムの検討を進める。

図6 まとめ



【参考文献】

- 1) 内閣府. 経済財政諮問会議「経済・財政再生計画 改革工程表」. 2016. https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/special/reform/report_281221_2.pdf
- 2) 日本老年医学会. フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント. 2014. Available from: https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf
- 3) 山田 実. サルコペニアとフレイル. 脊髄外科. 2020; 34(1): 12-19.
- 4) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56(3): M146-56.
- 5) Crow RS, Petersen CL, Cook SB, Stevens CJ, Titus AJ, Mackenzie TA, et al. Reported weight change in older adults and presence of frailty. *J Frailty Aging*. 2020; 9(2): 74-81.
- 6) Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15(9): 505-22.
- 7) Okamura T, Hamaguchi M, Mori J, Yamaguchi M, Mizushima K, Abe A, et al. Partially hydrolyzed guar gum suppresses the development of sarcopenic obesity. *Nutrients*. 2022; 14(6): 1157.
- 8) Naito Y. Gut frailty: Its concept and pathogenesis. *Digestion*. 2024; 105(1): 49-57.
- 9) Salvo Romero E, Alonso Cotoner C, Pardo Camacho C, Casado Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015; 107(11): 686-96.
- 10) Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11(9): 821-34.
- 11) Pelaseyed T, Hansson GC. Membrane mucins of the intestine at a glance. *J Cell Sci*. 2020; 133(5): jcs240929.
- 12) Snoeck V, Goddeeris B, Cox E. The role of enterocytes in the intestinal barrier function and antigen uptake. *Microbes Infect*. 2005; 7(7-8): 997-1004.
- 13) DeLano FA, Schmid-Schönbein GW. Aging by autodigestion. *PLoS One*. 2024; 19(10): e0312149.
- 14) Layunta E, Jäverfelt S, van de Koolwijk FC, Sivertsson M, Dolan B, Arike L, et al. MUC17 is an essential small intestinal glycocalyx component that is disrupted in Crohn's disease. *JCI Insight*. 2024; 10(3): e181481.
- 15) Abrams GD, et al. Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. *Lab Invest*. 1963; 12: 355-364.
- 16) Ritchie JM, Rui H, Zhou X, Iida T, Kodoma T, Ito S, et al. Inflammation and disintegration of intestinal villi in an experimental model for *Vibrio parahaemolyticus*-induced diarrhea. *PLoS Pathog*. 2012; 8(3): e1002593.
- 17) Sakisaka N. Long-term administration of ninjin'yoeito to treat frailty in older adults: A case series. *Neuropeptides*. 2022; 93: 102244.
- 18) Ohsawa M, Tanaka Y, Ehara Y, Makita S, Onaka K. A possibility of simultaneous treatment with the multicomponent drug, Ninjin'yoeito, for anorexia, apathy, and cognitive dysfunction in frail Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis Rep*. 2017; 1(1): 229-235.
- 19) Suzuki S, Aihara F, Shibahara M, Sakai K. Safety and effectiveness of Ninjin'yoeito: A utilization study in elderly patients. *Front Nutr*. 2019; 6: 14.
- 20) 千葉殖幹 ほか. 老化による栄養不良に対する人参養榮湯の効果検討. *phil漢方*. 2024; 102: 39-43.
- 21) 唐 方, 中西由香, 中野 厚, 阿部博子. 加齢に伴うマウスの小腸粘膜の変化に対する漢方薬の作用. *日本東洋医学雑誌*. 1997-1998; 48(1): 7-15.
- 22) 浅岡大介 ほか. 食欲不振を有する低栄養患者に対する人参養榮湯の層別解析の検討. *phil漢方*. 2024; 104: 15-19.
- 23) Mao M, Meng Q, Shentu C, et al. *Atractylodes macrocephala* polysaccharides ameliorate ulcerative colitis by regulating gut microbiota and IL-17RA signaling pathway. *Food Sci Hum Wellness*. 2025.
- 24) Kisielinski K, Willis S, Prescher A, Klosterhalfen B, Schumpelick V. A simple new method to calculate small intestine absorptive surface in the rat. *Clin Exp Med*. 2002; 2(3): 131-5.
- 25) Gregorieff A, Stange DE, Kujala P, Begthel H, van den Born M, Korving J, et al. The ets-domain transcription factor Spdef promotes maturation of goblet and paneth cells in the intestinal epithelium. *Gastroenterology*. 2009; 137(4): 1333-45.e1-3.
- 26) 馬場良子 ほか. 回腸吸収上皮細胞の形態及び機能の変化. *日本顕微鏡学会誌*. 2017; 52(1): 35-41.
- 27) Krndija D, El Marjou F, Guirao B, Richon S, Leroy O, Bellaiche Y, et al. Active cell migration is critical for steady-state epithelial turnover in the gut. *Science*. 2019; 365(6454): 705-10.
- 28) He D, Wu H, Xiang J, Ruan X, Peng P, Ruan Y, et al. Gut stem cell aging is driven by mTORC1 via a p38 MAPK-p53 pathway. *Nat Commun*. 2020; 11: 37.
- 29) Nalapareddy K, Nattamai KJ, Kumar RS, Karns R, Wikenheiser-Brokamp KA, Sampson LL, et al. Canonical Wnt signaling ameliorates aging of intestinal stem cells. *Cell Rep*. 2017; 18(11): 2608-21.
- 30) Suzuki T, Aoki K, Shimokobe K, Omiya S, Funayama C, Takahashi T, Kato M. Age-related morphological and functional changes in the small intestine of senescence-accelerated mouse. *Exp Gerontol*. 2022; 163: 111795.
- 31) Xi S, Wang Y, Wu C, Peng W, Zhu Y, Hu W. Intestinal epithelial cell exosome launches IL-1 β -mediated neuron injury in sepsis-associated encephalopathy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 11: 783049.
- 32) Jeong JH, Kim K, Lim D, Kim KH, Kim HS, Lee S, et al. Microvasculature remodeling in the mouse lower gut during inflammaging. *Sci Rep*. 2017; 7: 39848.
- 33) 大塚章太郎, 松崎凌真, 丸山征郎. フレイル: 人参養榮湯. *外科と代謝・栄養*. 2025; 59(2): 43-47.
- 34) Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, et al. Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes*. 2012; 61(1): 187-96.
- 35) Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol*. 2004; 66: 361-84.