

特別座談会 フレイル漢方薬理研究会

フレイル漢方
薬理研究会



フレイルと人参養栄湯 ～ 健康長寿に向けて ～

超高齢社会を迎え、世界的な長寿国となったわが国において、高齢者の心身の虚弱を広く定義する「フレイル」が注目を集めている。「フレイル漢方薬理研究会」(代表世話人：乾明夫先生)は、先端的研究を一般臨床に普遍化し、人参養栄湯のフレイル病態への応用を進め、漢方製剤を用いた高齢者医療のさらなる発展に寄与することを目的に、2016年11月に発足した。

そこで本号では、「フレイルと人参養栄湯～健康長寿に向けて～」をテーマに本研究会の世話人による座談会が開催されたので、その模様をお届けする。

はじめに

乾 フレイルはさまざまな疾患や症状を伴うことから、その対策においてそれぞれの研究に期待が寄せられています。本日は『フレイル漢方薬理研究会』の世話人の先生にご参集いただき、それぞれの研究テーマの解説と今後のご研究の方向性について、お話を進めてまいります。

今後、臨床に携わっておられる諸先生に「フレイルと人参養栄湯」にご注目いただ



乾 明夫 先生

鹿児島大学大学院
歯学部総合研究科 心身内科学分野
教授

くよう、本研究会の成果をいろいろな機会を通じて発信してまいりたいと思います。

I 現代医療とフレイル

フレイルと漢方

乾 わが国は世界に冠たる長寿国になりましたが、一方で健康寿命と平均寿命の差が男性で約9年、女性で13年もあり、この期間が要介護の状態にあたるという大きな問題を抱えています。特に予防医学の立場から注目されているのが骨格筋萎縮、サルコペニアを基礎とする「フレイル(frailty)」であり、その対策は急務と考えられます。

フレイルは健康な高齢者と要介護状態の間に位置する

病態概念であり(図1)¹⁾、比較的軽い病態から疾患が集簇した重い病態までが含まれます。しかもフレイルは、肥満を根幹とするメタボリックシンドロームとの共通点がありながら、さらに“痩せ”の病態を含むというように、非常に広範な病態であると言えます。漢方では、フレイルは“未病”病態と考えられ、漢方薬の良い適用であることから、漢方を中心としたフレイルの予防・治療による健康寿命の延長が、持続ある社会の発展に寄与するものと考えられます。

フレイルは身体疾患や症状だけでなく、精神症状を始めとする多彩な心身のシンドロームであり(図2)、漢方薬の中でも補剤の良い適応と考えられます。現在、高齢者医療においてpolypharmacyが問題となっていますが、漢方薬は多成分系を特徴としていることから、一剤でフレイルの治療に威力を発揮するものと期待されます。中でも人参養栄湯は、サルコペニアや食欲不振、不安、抑うつ、認知機能の改善など広範な作用を有していることから、本研究会では人参養栄湯に注目して種々の検討を加えてまいります。

まず、人参養栄湯の構成生薬と期待される薬能を、伝統的な漢方薬理に基づいて、加島先生に解説をお願いします。

図1 フレイル(frailty)の定義(Friedら)

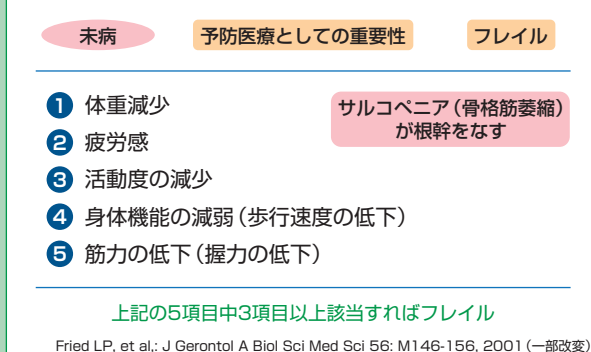
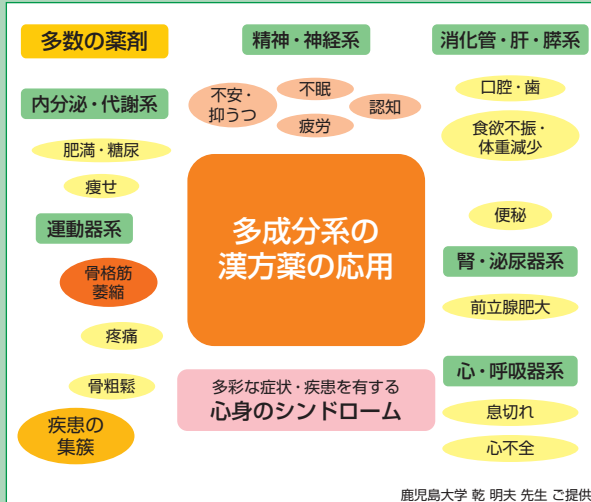


図2 超高齢社会のフレイル



人参養栄湯の構成生薬と期待される薬能

加島 人参養栄湯は気血双補、すなわち人体の三大構成要素である気・血・津液のうち気と血を補う代表的な処方の一つです。漢方ではフレイルの病態を「腎虚」という概念で捉えます。腎虚の治療には一般的に六味丸や八味丸などの補腎剤が用いられますが、北宋の時代までは気血を補う小建中湯類や十全大補湯類の処方などが腎虚に適応する処方とされていました。



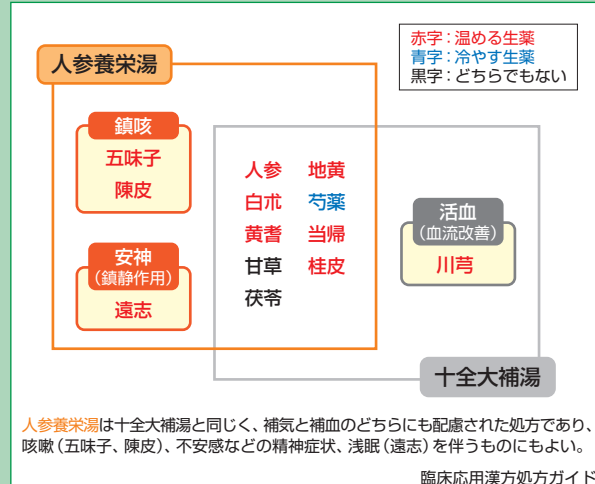
加島 雅之 先生

熊本赤十字病院
総合内科・総合診療科
副部長

人参養栄湯を取り上げた背景には、加齢に伴う老年症候群であるフレイルの病態の中でも、「肺」と「心」に注目していることが挙げられます。心は西洋医学的な循環の問題だけでなく、高次機能的な精神症状、認知機能ややる気・意欲の問題がありますが、人参養栄湯には心に対する効果が期待できます。また人参養栄湯には五味子、陳皮、黄耆などが含まれているので肺、すなわち老化や消耗に伴う呼吸器症状の改善も期待できます。このように人参養栄湯は、フレイルの病態を改善するにふさわしい処方といえます。

人参養栄湯の類似処方に十全大補湯があります。これは、短期的に気血を補うことに加え血流の改善を期待した川芎が含まれています。地黄が含まれていますが、一方で陳皮など胃腸に作用する生薬が少ない傾向があるため、胃もたれ等の副作用が起こりやすいことが知られています。その点で人参養栄湯は、陳皮、遠志というもたれ感などの胃腸症状の発現を防ぐ効果が期待できる生薬が含まれています。このように人参養栄湯は胃腸障害の副作用発現が比較的起こりにくい処方であり、まさに胃腸虚弱があり心

図3 人参養栄湯の構成生薬と薬能



肺機能や高次機能も低下しつつあるフレイルの病態に有用で、長期的な服用にも適した処方と考えられます(図3)。

乾 人參養榮湯は、漢方医学的にもフレイルに対して大変良い適応であるということですね。次に、フレイルに対する人參養榮湯の可能性について考えてまいります。

II フレイル改善における 人參養榮湯の作用機序

食欲不振・低栄養の改善 ーグレリン受容体増強作用の検討ー

乾 人參養榮湯の作用機序について、薬理学的なメカニズムの観点から、先行する六君子湯研究を含め上園先生に解説をお願いします。

上園 六君子湯のグレリン分泌促進作用については、すでに武田先生らが発表されています²⁾。われわれは補剤の一つである六君子湯の作用機序について、“六君子湯がグレリンシグナルを高めるのでは”との仮説に基づいて、グレリン受容体発現細胞を用いた実験系での検討を行いました。

グレリン受容体は、グレリン刺激により細胞内の Ca^{2+} 濃度が上昇することでその効果を発揮します。そこで、グレリン投与による Ca^{2+} 濃度の上昇に対して六君子湯がどのような影響を及ぼすかをCellkey™システムというGタンパク質共役受容体(GPCR)の機能を主として調べることでできるアッセイ系を用いて検討しました。



上園 保仁 先生

国立がん研究センター研究所
がん患者病態生理研究分野
分野長

Cellkey™システムでは、受容体にアゴニストが結合すると、その細胞に起こった何らかの反応によってインピーダンスが変化するため、それを電氣的に測定できます。つまりグレリン受容体発現細胞にグレリンを投与したときの細胞反応はインピーダンスの変化で測定できます。このシステムにおいて、六君子湯を前処置してグレリンの作用がどのように変化するかを検討したところ、グレリンによる Ca^{2+} 濃度上昇が六君子湯によって増強されることを見出しました(図4)。

六君子湯が脾虚に有用な処方であることから、人參養榮湯も同様の作用を有するのではないかという仮説に基づき、六君子湯の検討で用いた実験系で人參養榮湯の薬理学的なメカニズムの検討を進めています。

中枢グレリン受容体シグナルの賦活化と 胃全摘モデルの食欲不振の改善

乾 矢田先生は、六君子湯がNPY/AgRPニューロンのグレリン受容体に対して、グレリンの作用を増強することを報告されました。末梢と中枢の食欲調節について、矢田先生に解説をお願いします。

矢田 マウスNPY/AgRPニューロンの活動はグレリンにより活性化され、この反応が六君子湯により増強されることを報告しました(図5：次頁参照)。これは、摂食亢進の重要な機序と考えられます。次に、胃全摘モデルラットを用いた検討を行いました。胃全摘後は摂食量の低下や体重減少をきたし、疲れや



矢田 俊彦 先生

自治医科大学医学部 生理学講座
統合生理学部門
教授

図4 六君子湯のグレリン受容体シグナル増強作用

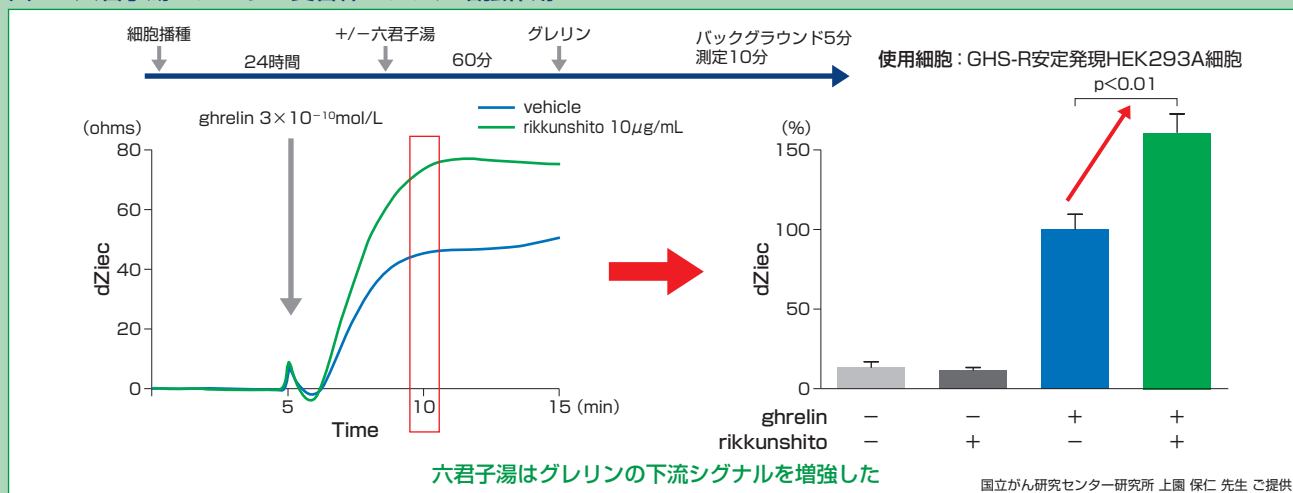
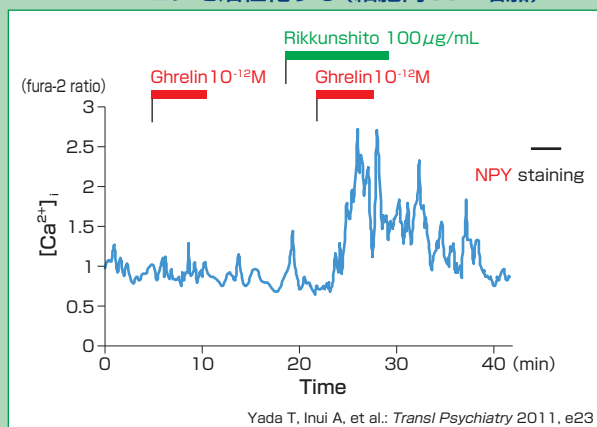


図5 六君子湯とグレリンは協働して弓状核NPYニューロンを活性化する(細胞内Ca²⁺増加)



Yada T, Inui A, et al.: *Transl Psychiatry* 2011, e23

すく気分的にも積極性が低下します。胃がん患者さんの胃全摘後において、このような状態をいかに解決するかは大きな課題ですが、その症状は、精神的・身体的・社会的フレイルと酷似しており、フレイルのモデルになり得ると考えています。

胃全摘を行ったラットに、六君子湯を術後3日目から2週間投与したところ、術後に著しく低下していた体重と摂餌量は有意に改善しました。そのメカニズムを、食後ホルモンのGLP-1の血中動態について検討したところ、食事負荷後のGLP-1濃度の上昇が亢進しており、さらには食前からすでに高値を示していましたが、六君子湯は食前後の両方の上昇を有意に抑制しました(図6)。

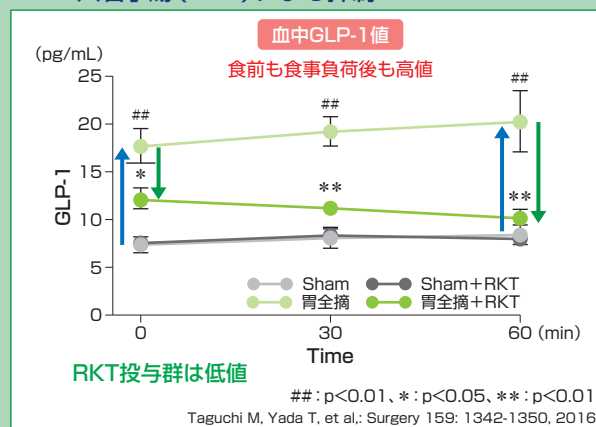
GLP-1濃度の食後の大きな上昇は短時間で満腹感を作ること、食前の持続的上昇は常に空腹を感じない状態を作ることに関係すると考えられますが、六君子湯はいずれの状態も緩和する作用を有しており、それが食欲さらには体重の回復につながったと考えられます³⁾。

さらに、この結果をヒトに適用できるかどうかを、胃がんで胃全摘した患者さん5例で検討したところ、いずれの症例も術後1日目に血中GLP-1濃度が有意に上昇しました。動物実験と同様の結果が得られたことから、血中GLP-1濃度が食欲不振や体重減少の介入の標的になり得ると考えられます。また、このモデルはフレイルと症状が近似しているため、高齢者のフレイルにおいてもGLP-1の関与の可能性に興味があります。

今後は、食欲調節に中心的役割を担っている上記の神経・ホルモン系に対する人參養榮湯の作用の検討を進めてまいります。

乾 陳皮、茯苓、甘草や人參由来パナキサジオールはグレリンシグナリングを改善し、食欲増進・サルコペニアの改善など、人參養榮湯の作用機構の一端を担うものと思われます⁴⁾。人參養榮湯はまた、GLP-1など満腹ホルモンに作用する可能性も考えられると思います。

図6 胃全摘による血中GLP-1値増加(術後10日目)と六君子湯(RKT)による抑制



Taguchi M, Yada T, et al.: *Surgery* 159: 1342-1350, 2016

筋萎縮・サルコペニアの抑制 —悪液質モデルでの検討—

乾 骨格筋に関しては、五味子(シザンドリン)が骨格筋代謝の重要因子であるPGC1- α を介して疲労を改善し、アンモニアや乳酸などの疲労物質を代謝させることで、運動能力を増大させることが知られています⁵⁾。

漢方薬が骨格筋に及ぼす影響について、大澤先生に解説をお願いします。

大澤 われわれは骨格筋量の低下を評価するモデルとして、メラノーマを接種した悪液質モデルマウスを用いて検討しています。このモデルではAktの有意な低下と、インスリンの作用を抑制するシグナル伝達性転写因子のSTAT3が有意に活性化することを確認しました。さらに、筋肉を分解するといわれ



大澤 匡弘 先生

名古屋市立大学大学院
薬学研究科 神経薬理学分野
准教授

るMyostatin量の有意な増加と、骨格筋の構成タンパクであるミオシン重鎖が有意に減少することを確認しています。

このシグナリングの最重要要素はインスリンであり、インスリンシグナルを増強する生薬成分を調査するためPPAR γ を指標としたマスクリーニング系で検討を行ったところ、菊花でPPAR γ の活性化がより顕著でした。実際に菊花の摂取後、いずれの指標も有意な改善が認められました(図7)。さらに有意ではないものの、菊花の投与によって骨格筋量の上昇傾向がみられています。これらの結果から、生薬成分もしくは漢方薬の中には骨格筋の分解・萎縮を抑制するものがあると考えられます。

現在、PPAR γ の活性化を指標に、人參養榮湯の検討を進めています。その中でも五味子が、菊花とは異なる経路

図7 腓腹筋における菊花の効果

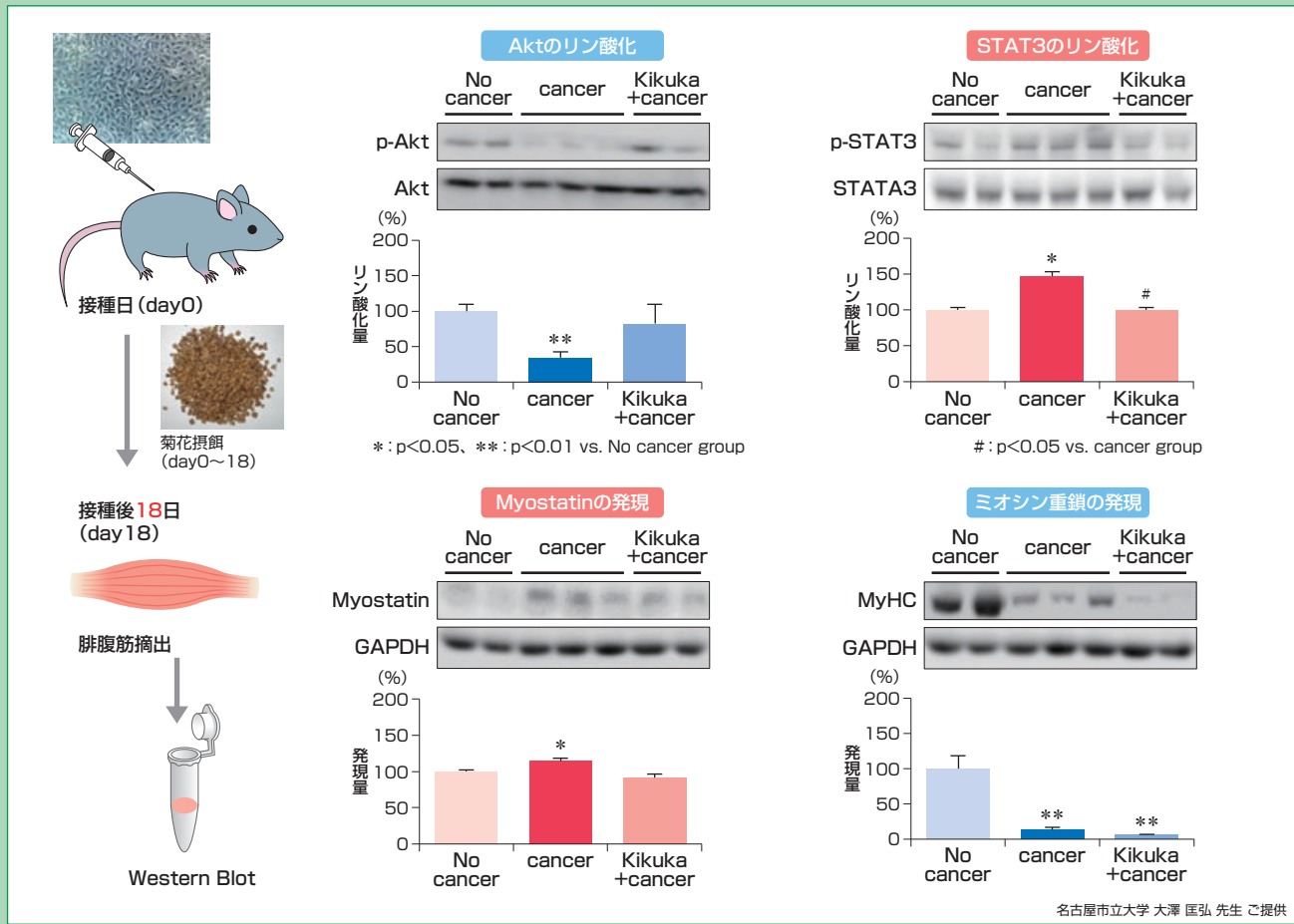
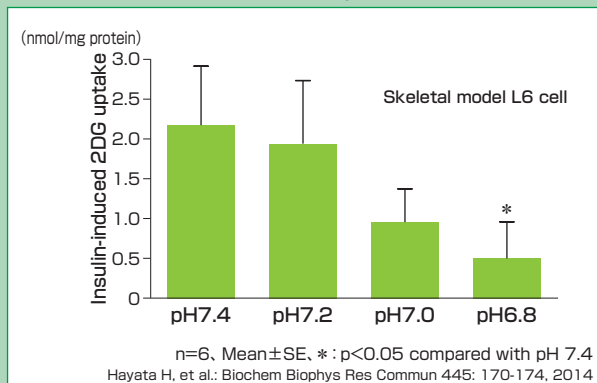


図8 インスリンのグルコース取り込み促進効果に対する細胞外液(間質液)pHの影響



で筋肉量を増加させることが確認されています。実際に動物モデルを用いて人參養榮湯の効果および構成生薬や複数生薬の種々の組み合わせでの有効性を検討し、さらにインスリンシグナルの減弱に対する影響についての解析も進める予定です。

乾 人參養榮湯はサルコペニアを改善させますが、フレイルに対してはこの他にも、人參サポニンであるギンセノシド類による疲労や抑うつ軽減、骨密度増加、動脈硬化薬の縮小、前立腺肥大の抑制、認知機能や老化徴候の改善など、多彩な作用が報告がされています。また白朮(アトラ

クチレノリドⅢ)や遠志(テヌイゲニン)によるエネルギー代謝改善・神経保護作用や認知・情動への好影響なども報告され、人參養榮湯のメカニズムが明らかになりつつあります。

漢方薬のインスリン抵抗性に及ぼす影響

乾 インスリン抵抗性は骨格筋萎縮にも影響しますが、認知機能においてもインスリン抵抗性は大きな問題です。そこで丸中先生に、漢方薬のインスリン抵抗性に及ぼす影響について解説をお願いします。

丸中 われわれは、細胞外液(間質液)のpHが低下することでインスリン抵抗性が発生することを発見しました。実際に細胞外液のpHの低下に伴ってインスリンによるグルコースの取り込み量は低下しています(図8)⁶⁾。さらにこの原因は、インスリンの受容体への結合能の低下、インスリ



丸中 良典 先生

京都府立医科大学大学院
医学研究科 細胞生理学
教授

ン受容体の自己リン酸化の低下などであることを確認しています。

このように細胞外液のpH低下はインスリンの抵抗性を生み出すことから、インスリン抵抗性の治療においては細胞外液のpHを低下させないこと、さらに予防においてはpH7.4を維持することが重要であり、そのような作用を有する漢方薬および生薬についての研究を進めています。

すでに、プロポリスや清肺湯が生体内間質液のpHを制御していることを確認しており⁷⁾、現在は人参養栄湯で細胞外液のpHがどのように変化するかを検討しています。その大きなメカニズムの一つとして間質液におけるpHバッファーがあります。間質液にはアルブミンやヘモグロビンは存在しないため、血液に比べてpHバッファー能が非常に低いということです。これを病態において何とか増大したいと考え、次の段階として、SMCT1など種々のカルボン酸輸送体の発現が、人参養栄湯の投与でどのように変化するかということについて検討を進めてまいります。

乾 ありがとうございます。人参養栄湯とその12種類の構成生薬について、基礎的な研究が進んでいることをご紹介いただきました。先生方の検討により、フレイルという病態と人参養栄湯の作用が、多彩な角度から解析されるものと期待しております。



III フレイルに対する臨床報告

高齢者医療とフレイル

乾 次に、人参養栄湯の臨床効果について考えたいと思います。人参養栄湯はがんの緩和医療などに広く応用されています。また、他の補剤に比べてより重度の患者さんに有用であり、「最強の補剤」ともいわれています。具体的には多発性骨髄腫⁸⁾や肝がん患者⁹⁾の疲労を軽減し、貧血や血小板低下、肝機能を改善する¹⁰⁾ことが報告されています。また食欲を増進し、サルコペニアを軽減します。高齢者においては免疫機能の強化、感染の抑制など、在宅医療への応用やフレイルの予防・改善効果が期待されています。

フレイルの診断基準に準じた臨床研究を当院でも行っていますので、その中心メンバーである森永先生から臨床研究の概要についてご紹介をお願いします。

フレイルの臨床研究について

森永 当院では、フレイルに対する人参養栄湯の効果について多施設共同の臨床研究を行っており、現在症例を集積中です。フレイルの定義に該当する65歳以上の患者さん

を対象に、人参養栄湯を3ヵ月間以上服用していただき、栄養状態や活動量の変化など身体・精神症状の両面から調査しています。ただし、本研究では活動量の変化を主要評価項目としていることから、活動量計を毎日装着していただくため、認知機能が低下している患者さんは除外しています。

また、当科の関連施設において骨折後のリハビリ目的で入院した患者さんを対象に、人参養栄湯の効果を検討する臨床研究も進めています。こちらの研究では認知機能が低下した患者さんも対象としているため、客観的に評価できる指標を用いて活動量の変化を観察しています。さらにポータブルの体組成計(Inbody)を用いてインピーダンスを測定していますが、人参養栄湯の約2ヵ月間の服用で筋肉量が増加傾向にある症例も経験しており、少数例ではありますが人参養栄湯のサルコペニアやフレイルに対する効果が期待できるものと考えています。

乾 私が診療している、気うつ症状を伴うフレイルの患者さんでも、人参養栄湯の効果を確認しています。高齢者への抗うつ薬投与には難しさもありますが、このような症例に人参養栄湯が奏効することからも、フレイルに対する効果が期待できるものと考えています。



森永 明倫 先生

鹿児島大学大学院
医学総合研究科
心身内科学分野

フレイルと転倒

－転倒リスク評価スケールによる評価－

乾 寺山先生は脳卒中既往の患者さんの転倒について研究されていますが、フレイルと転倒の関係についてご紹介をお願いします。

寺山 脳卒中における転倒は非常に重要な問題です。脳卒中後に問題とされる合併症に肺炎と尿路感染症が挙げられますが、それ以上に問題なのが転倒です。脳卒中で入院され、改善傾向にありながら転倒されるケースは少なくありません。そこで、われわれは転倒の目安となる「転倒リスク評価スケール」を作成して、

検討を行っています(図9)。具体的には、「年齢」、「認知機能障害」、「歩行障害」、「全身状態不良」、「抗精神薬、抗



寺山 靖夫 先生

岩手医科大学医学部内科学講座
神経内科・老年科分野
教授

図9 転倒リスク評価スケール

- 年齢
 - a. 70歳以上 17点 b. 15歳～69歳 0点
- 認知機能障害
 - a. 着衣・衛生に見守り 26点 b. 何らかの介助 19点
 - c. 正常 0点
- 歩行障害
 - a. 要介助 19点 b. 継ぎ足歩行不可 17点
 - c. 正常 0点
- 全身状態不良
(アルブミン3.5g/dL以下、またはC反応性蛋白1mg/dL以上)
 - a. あり 10点 b. なし 0点
- 抗精神薬、抗不安薬、睡眠薬の服用
 - a. あり 18点 b. なし 0点
- 活動を束縛するルートやドレーン
 - a. あり 10点 b. なし 0点

石塚直樹 ほか: 岩手医誌 63(2): 101-110, 2011

不安薬、睡眠薬の服用」、「活動を束縛するルートやドレーン」の6項目を点数化して評価しています。実際に病棟で転倒した方とされなかった方の点数からcut off値を算出したところ、19点以上で転びやすいことなど、いろいろなことがわかってきました。

そこで、人參養榮湯を服用することで19点以下になるか、またそのときに6項目中どの項目が改善するのかを見ていく予定です。

乾 私も転倒・骨折によって、QOLが一気に低下していった患者さんを経験しています。転倒は向精神薬投与における大きな問題でもあり、その予測は極めて重要であると思います。

COPDとフレイル

—フレイルとCOPD合併例に対する人參養榮湯の期待—

乾 悪液質をきたす代表的な疾患であり、フレイルの中でも大変重要な役割を占めている疾患として慢性閉塞性肺疾患(COPD)があります。フレイルとCOPDの観点から相良先生に解説をお願いします。

相良 COPDは大半が喫煙を原因とする疾患で、その症状はフレイルそのものと思っていただいても過言ではありません。COPDは肺が過膨張していますから、食事によって胃が膨張して肺を圧迫するために苦痛を感じ、患者さんの摂取カロリーは低下します。しかも呼吸によるカロリー消費量は約600kcal/日ですから、COPD患者の大半は摂取カロリー不足と呼吸によるカロリー消費のために痩せが進行します。肺が過膨張しているため、わずかな歩行でも呼吸困難を呈し、さらに早い



相良 博典 先生

昭和大学医学部 内科学講座
呼吸器・アレルギー内科学部門
教授

から、COPD患者の大半は摂取カロリー不足と呼吸によるカロリー消費のために痩せが進行します。肺が過膨張しているため、わずかな歩行でも呼吸困難を呈し、さらに早い

図10 COPDとフレイル

- COPDとフレイルはオーバーラップする要素が多く、COPDのフレイル合併率は非COPD患者と比較すると有病率が高いと報告されている。
- 一例として、フレイルがCOPD患者に合併していると死亡リスクが上昇することが報告されており、フレイルの状態から改善することがCOPD患者においても重要である。
- 従来のCOPDの治療には限界があり、グレリン投与などの新たな介入が多数試みられている。
- 人參養榮湯は体力低下や疲労倦怠、貧血などに使用される漢方薬で、COPDに対しての臨床報告もあがっており、フレイルとの合併例に有用性が期待される。

昭和大学 相良 博典 先生 ご提供

歩行では空気がトラップされてしまい排出できなくなるために、より苦しくなるといふ動的肺過膨張をきたし、最終的には身体活動性が大きく低下します。

身体活動性の低下は生存率にも大きく影響するため、治療は「いかに身体活動性を上げるか」を中心に行います。つまり、気管支拡張薬を用いることで、肺にトラップされている空気を排出するのですが、このような治療には限界があり、さらに気管支拡張薬以外の薬剤の併用が必要となります。食欲増進のためのさまざまな方法でも改善は困難です。グレリン投与などの新たな介入が試みられており、ある程度の症状緩和も期待できますが、さらに人參養榮湯を加えることで体力低下や疲労感の回復が得られたとの報告も散見されています。

実際に、パイロットスタディを実施したところ、フレイルとCOPD合併例に対する人參養榮湯の有効性が期待できる印象がありますので、さらに症例を集積してエビデンスレベルの高い報告をするべく取り組んでまいります(図10)。

乾 COPDを伴うフレイルに対し、人參養榮湯は第一選択薬だと思われますが、そのエビデンスの確立が望まれます。

認知症とフレイル

—人參養榮湯による包括的な治療への期待—

乾 高齢化社会においては、認知症も非常に大きな問題として考える必要があります。認知症とフレイルの関係について、櫻井先生に解説をお願いします。

櫻井 認知症とフレイルはいずれも要介護状態に陥りやすいことから非常に大きな問題です。さらに、軽度認知障害(MCI)の段階でもフレイルは約15%、プレフレイルは50～60%に合併しています。認知



櫻井 孝 先生

国立研究開発法人
国立長寿医療研究センター
もの忘れセンター長

症にフレイルが合併すると予後が悪化しますので、治療のターゲットとなります。ところが意欲の低下・不安などの精神症状がリハビリや治療の継続を妨げます。人参養栄湯は認知機能障害に対する改善効果も期待されますが、精神症状に対する効果も期待できること、さらに副次的に認知症の経過を改善する可能性もあります(図11)。

また、新しい概念として身体的フレイルと認知機能低下を合併した精神心理的フレイル、コグニティブ・フレイルがあります。これは、健康科学というレベルで考えると、将来の認知症の発症や寝たきりのリスクを上げることが知られています。たいへん興味深い概念です。

人参養栄湯は、治療中の患者さんだけでなく健康維持の観点における不活発などの精神症状も含めたところにも有効であると思います。MCIあるいはより進行した認知症患者さんの精神症状に対して、まずはスクリーニングをかけてみようと考えています。

乾 MCIに対する人参養栄湯の作用は大変興味深く、今後の研究成果が待たれます。

健康長寿に対する人参養栄湯の期待

乾 従来の医療は個々の疾患を治療することで、健康寿命を延長するという考え方でしたが、近年ではアンチエイジングをターゲットに、健康寿命を延長するさまざまな方法が検討されています。動物レベルでは“若返り”が可能となっており、臨床応用される日も遠くないものと思います。多彩な効果を発揮する人参養栄湯には、フレイルだけでなく、アンチエイジングとしての作用も期待できると思います。

武田先生は長寿遺伝子であるSirtuin1について報告されていますが、人参養栄湯の可能性についてのお考えをお聞かせください。

図11 認知症とフレイル

- 認知症とフレイルは、どちらも要介護状態に陥りやすい状態であり、認知機能の低下だけでなく、抑うつやアパシー、不安などの類似の精神症状を呈する。
- アルツハイマー型認知症ではアパシーを併発しやすいとされるが、アパシーを有する患者は体重減少や衰弱を伴うことが多く、身体的フレイルの進行リスクとなる。
- また、身体的フレイルがあると認知機能低下や認知症発症のリスクが増大することが報告されていることから、軽度認知障害(MCI)・認知症の治療にあたっては身体的・精神的フレイルへの対処が必要となる。
- 人参養栄湯は、身体的フレイルだけでなく、精神・心理的フレイルを改善する効果も期待されている。既存の薬物治療では、個々の症状に対する多数の薬剤を必要とすること、及びそのための副作用など安全性の問題も存在するため、身体的・精神的フレイルの広範な症状を一薬剤で包括的に安全に治療できれば、その社会的意義は大きい。

国立長寿医療研究センター 櫻井 孝 先生 提供

人参養栄湯が長寿遺伝子Sirtuin1に及ぼす影響

武田 六君子湯の食欲増進・改善作用のメカニズムの検討から、六君子湯が生体のグレリンシグナルを増強することがわかってきました。さらに私達は、六君子湯にはSirtuin1 (SIRT1)あるいはAMPキナーゼに対する直接的あるいは間接的な影響があるのではないかとこの仮説のもとに研究を行っていました。その頃に始まった「六君子湯グレリンプロジェクト」では、Klotho欠損マウス、SAMP8マウス、ICRマウスの3系統のマウスを用いて、各系統における六君子湯の寿命延長作用が検討され、いずれの系統においても明らかな寿命延長作用が確認されました²⁾。そこで、心臓と視床下部についてSIRT1の変化を解析したところ、いずれの系統でも視床下部において明らかなSIRT1活性の亢進が見られました。



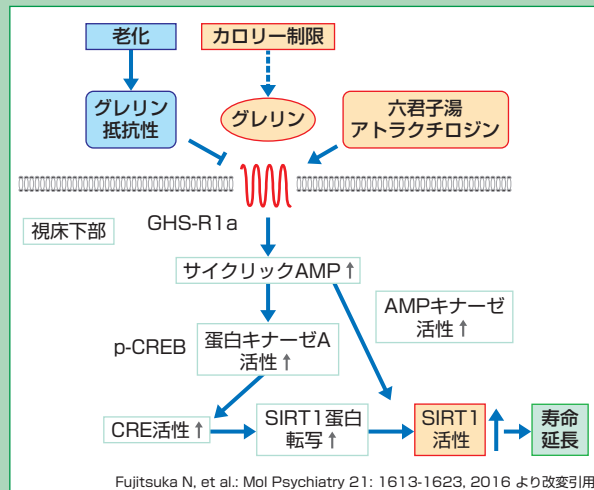
武田 宏司 先生

北海道大学大学院
薬学研究院 医療薬学分野
臨床病態解析学 教授

このSIRT1活性上昇のメカニズムとしては、c-AMP-CRE経路の活性化を介している可能性が高いと考えられます(図12)。また、六君子湯がAMPキナーゼを活性化させ、それが二次的にSIRT1活性を亢進させる可能性も示唆されています。この他にも六君子湯には種々の作用があると思いますが、視床下部SIRT1活性の増加が寿命延長作用のメカニズムとして最も重要であると考えています。人参養栄湯には六君子湯と同じ生薬も多く含まれていることから、人参養栄湯も同様の効果を有しているのではないかと期待しています。

乾 人参養栄湯も六君子湯と同様の作用があるだろうと

図12 六君子湯の寿命延長作用：推定される機序



思われますので、ご検討の結果が待たれます。

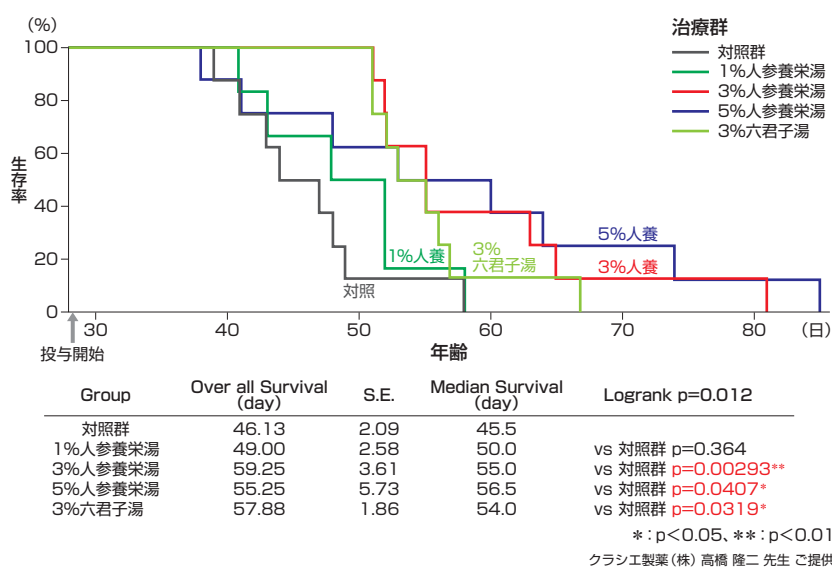
人參養榮湯の延命作用

乾 最後になりますが、人參養榮湯の健康寿命延長作用について、高橋先生にご説明をお願いします。

高橋 私どもではKlothoマウスを用いて人參養榮湯の延命作用について検討を行っています。通常のICRマウス等は80~90週齢ですが、Klothoマウスは8~9週齢という早期老化型の発症マウスです。

Klothoマウスに人參養榮湯を1、3、5%の混餌投与した際の生存曲

図13 人參養榮湯の早期老化マウス (Klotho) の生存率への影響



高橋 隆二 先生

クラシエ製薬株式会社
漢方研究所 所長

線を見ると、3および5%投与群では対照群に比して有意な生存率の延長が認められています(図13)。

乾 Klothoマウスに対し、人參養榮湯が寿命延長をもたらすことが明らかとなりました。人參養榮湯はフレイルの病態に有効だけでなく、健康長寿に寄与する可能性があると考えられます。

ので、Sirtuin1との関係についても大変興味があります。

まとめ

乾 世界各国に先駆けて超高齢社会に突入したわが国において、フレイルをいかに制御するかは大変重要な課題です。本日の先生方のお話から、人參養榮湯が多様な病像を示すフレイルの根本的な治療薬として、わが国の医療に寄与する可能性が示唆されたと思います。今後新たなエビデンスが明らかにされるにつれて、人參養榮湯がますます臨床応用されてゆくものと期待されます。

本日は、貴重なご意見をいただき、ありがとうございました。

【参考文献】

- 1) Fried LP, et al.; J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56: M146-156, 2001
- 2) Fujitsuka N, et al.; Mol Psychiatry 21: 1613-1623, 2016
- 3) Taguchi M, et al.; Surgery 159: 1342-1350, 2016
- 4) 乾 明夫 ほか: Geriatr. Med 55: 55-59, 2017
- 5) Kim YJ: J Med Food 17: 28-35, 2014
- 6) Hayata H, et al.; Biochem Biophys Res Commun 445: 170-174, 2014
- 7) 丸中良典: phil漢方 62: 22-23, 2016
- 8) 野村昌作: phil漢方 53: 9-11, 2015
- 9) 海堀昌樹 ほか: 医学と薬学 67: 445-447, 2012
- 10) 岩田 郁 ほか: 臨床と研究 72: 746-750, 1995



2017年5月30日 東京マリオットホテルにて開催

