漢方薬理·最前線

人参養栄湯 2

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

老齢モデル

宋ら1)、邓ら2,3)は、老齢マウスに対するガラクトース負 荷による炎症に対する人参養栄湯の作用を検討した。老齢 マウス(28週齢)にガラクトースを皮下投与し、その後医 療用人参養栄湯エキス(以下、NYTとする)(ヒト常用量の 約15倍量)を1日1回経口投与しながら30日間飼育した。 翌日、屠殺後に採血し、各臓器の重量を測定した。6週齢 の若齢対照群と比較して、老齢対照群では、血清中のスー パーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性の低値、マロンジ アルデヒド (MDA) 濃度と摘出した胸腺の重量の高値が認 められたが、いずれもNYT投与群において有意な改善が みられた。また、老齢マウス(3ヵ月齢)にガラクトースを 皮下投与し、その後NYT(ヒト常用量の約2、3、4倍量) を1日1回経口投与しながら30日間飼育した。翌日に屠殺 し、肝臓と脳を摘出して電子顕微鏡用に組織標本を作成し た。肝臓および脳組織でのミトコンドリアの比表面積、密 度、面数密度、稜数、比膜面積は、若齢対照群と比較して 老齢対照群では有意な低値を示したが、NYT投与群にお いては肝臓ミトコンドリアの稜数を除き、それぞれにおい て用量依存的な有意な回復が認められた。また、肝臓およ び脳組織をホモジナイズし、ミトコンドリア画分を得て、 蛍光色素ジフェニルヘキサトリエン(DPH)を膜に取り込 ませて、その蛍光を測定することにより脂質二重膜の流動 性を評価したところ、若齢対照群と比較して老齢対照群の 脳および肝臓のミトコンドリア膜では有意な低下が認め られたが、NYT投与群では肝臓において用量依存的な回 復がみられ、中用量投与群以上で有意差が認められた。 脳ではNYTの作用は認められなかった。一方、若齢対照 群と比較して老齢対照群の脳および肝臓のミトコンドリ ア膜でのMDA含量は有意な高値を示したが、NYT投与群 においては脳、肝臓どちらにおいても用量依存的な抑制が 認められ、すべての群で有意差が認められた。以上のこと から、人参養栄湯には加齢に伴うミトコンドリアの機能低 下に対する保護作用と、それにより増加する活性酸素に対 する消去活性をもつことが示唆された。

唐ら4,5)、宋ら6)は、加齢に伴う小腸粘膜の変化に対す る人参養栄湯の作用を検討した。老齢マウス(50または 70週齢) にNYT (ヒト常用量の約15倍量) を1日1回強制経

口投与しながら4週間飼育した。小腸上皮の組織標本を作 成して形態を観察したところ、絨毛の長さ、絨毛の形態の 正常性のスコアが、50週齢、70週齢ともに、対照群と比 較してNYT投与群で有意な高値を示した。また、70週齢 では単位面積あたりの絨毛の本数、上皮細胞内のアルカリ ホスファターゼ、ロイシンアミノペプチターゼ、ATP加 水分解酵素の各発現量が、対照群と比較して有意な高値を 示した。また、老化促進マウスにNYT(ヒト常用量の約 3倍量)を1日1回経口投与しながら4週間飼育した。屠殺 後、小腸粘膜上皮の組織標本を作成して形態を観察したと ころ、対照群と比較してNYT投与群において、小腸絨毛 の絨毛の配列、上皮細胞の脱落、間質の浮腫、炎症細胞の 浸潤の各スコアの有意な改善と、絨毛の総面積、長さ、全 粘膜の厚さの有意な高値が認められた。以上のことから、 人参養栄湯は加齢に伴う小腸粘膜異常に対する保護作用 があることが示唆された。

林ら71は老齢ラットでの人参養栄湯の皮弁生着に対する 作用を検討した。老齢ラット(72週齢)を麻酔し、背部に 2×8cmの尾側を茎とする皮弁を作り、直ちに元に戻して ナイロン糸で縫合した。NYT(ヒト常用量の約20倍量)は、 手術7日前から14日間、1日1回経口投与した。その結果、 対照群と比較してNYT投与群において皮弁生着域の有意 な拡大が認められた。同様の実験を自然発症高血圧ラット でも行い、NYTに同様の効果を認めた。このことから、 人参養栄湯は皮弁再建手術において皮弁の壊死を予防す ることが示唆された。

Seiwaら8)は、老齢マウスでの脱髄に対する人参養栄湯 の保護作用を検討した。老齢マウス(31ヵ月齢)に、NYT を1%含む飲水(ヒト常用量の約10倍量)で2ヵ月間飼育し た。正常群として3ヵ月齢のマウスを使用した。屠殺後、 脳梁を摘出し組織切片を作成したところ、若齢マウスと比 較して老齢マウスでは白質に有意な脱髄像が認められた が、NYT投与群では有意に回復していた。また、脳梁ホ モジネート中のミエリン塩基性蛋白 (MBP) 21.5kDaのリ ン酸化体(p-MBP)の発現量は、若齢のマウスと比較して 老齢マウスでは有意に減少していたが、NYT投与群では 有意に回復していた。14kDaのp-MBPの発現量は、NYT 投与群で有意に低下していた。正常マウス(8週齢)または FcR γ /Fyn欠損マウス (8週齢) を、0.2%のクプリゾンを

含む飼料およびNYTを1%含む餌(ヒト常用量の約10倍 量)で5週間飼育し、その後2週間は通常飼料で飼育した 後、屠殺した。正常マウスにクプリゾンを投与した対照群 では白質に有意な脱髄像がみられるが、NYT投与群では 有意に回復していた。一方、FcR y /Fvn欠損マウスでは 脱髄像はみられず、NYT投与によっても差が認められな かったことから、脱髄にはFcR y /Fynが関与しているこ とが示された。正常マウスでのクプリゾン非投与群と比較 して対照群では脳梁ホモジネート中の21.5kDaのp-MBP、 Fyn、Rac1-GTP、p38MAPK-pの発現量が有意に低下し ていたが、NYT投与群ではそれぞれ有意に回復していた。 FcR γ/Fyn欠損マウスでは、クプリゾン投与により影響 はみられなかったが、NYT投与により21.5kDaのp-MBP 発現は有意に増加していた。人参養栄湯は、加齢に伴うミ エリン形成不全を、MAPキナーゼシグナルカスケードを 活性化することにより回復させることが示された。

抗がん剤による神経障害性疼痛モデル

Suzukiら⁹は、抗がん剤であるオキサリプラチンの副作 用である神経障害性疼痛に対する人参養栄湯の有用性を 検討した。マウスにオキサリプラチンを腹腔内投与し、当 日より生薬から調製した人参養栄湯エキス(ヒト常用量の 約5倍量)を飲水投与しながら6日間飼育した。投与開始3、 4、5日後の冷痛覚過敏のスコア、5日後の機械的アロディ ニアのスコアは、対照群と比較して有意に悪化したが、人 参養栄湯エキス投与群では投与開始4、5日後の機械的ア ロディニアのスコア、5日後の冷痛覚過敏のスコアで有意 な改善が認められた。この6日間の作用-日数曲線下面積 (AUC)は、オキサリプラチン投与により機械的アロディ ニアのスコアで有意な増加が、冷痛覚過敏のスコアでは悪 化傾向が認められたが、人参養栄湯エキス投与にそれぞれ 有意な改善が認められた。以上の作用は、人参エキス(ヒ ト常用量の約10倍量)でも同様であった。人参養栄湯は、 抗がん剤の副作用である神経障害性疼痛に対する有効性 があること、また、その活性を構成生薬のひとつである人 参が担うことが示唆された。

抗がん剤による血液障害モデル

Takanoら10は、フルオロウラシルによる血液障害に対する人参養栄湯の作用を検討した。マウスにフルオロウラシルを尾静脈内に投与した。その3日前から3日後までの7日間、ヒト常用量の生薬から調製した人参養栄湯エキス約0.8倍量を経口投与した。フルオロウラシル投与の5、10、15、20日後に眼底より採血し、生化学的評価を行った。赤血球の割合、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は、それぞれフルオロウラシル投与により10日後をピー

クに減少したが、人参養栄湯エキス投与群では、赤血球は5~15日後まで、ヘモグロビン、ヘマトクリットでは5~20日後において、有意な高値を示した。人参養栄湯エキスの用量依存性を検討したところ、フルオロウラシル投与10日後では、白血球数と血小板数ではヒト常用量の0.08倍量投与群から、赤血球、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値ではヒト常用量の0.008倍量投与群から、有意な回復が認められた。また大腿骨中の骨髄細胞数は、人参養栄湯エキスのヒト常用量の0.08倍量投与群から有意に回復し、その中の網状赤血球の割合は0.8倍量投与群で有意に回復していた。人参養栄湯は抗がん剤による血液障害を改善する作用を持つことが示唆された。

嗅覚障害モデル

Yamasakiら11)は、嗅覚障害に対する人参養栄湯の作用を検討した。マウスの両側嗅覚神経系を切断した。NYTは、手術7日前から35日後まで、2%含む飼料(ヒト常用量の約19倍量)による自由摂取で連続投与した。無処置群では、酢酸の匂いがあるエリアへの滞在時間は常にその反対側への滞在時間よりも低値を示すが、嗅覚神経系を切断した対照群では処置直後から27日目までそれらがほぼ同等、28日目以降には回復し、一定期間の嗅覚の麻痺が認められた。NYT投与群では手術後21日目以降において有意に酢酸の匂いがあるエリアへの滞在時間の低値を示し、嗅覚の回復が早まった。人参養栄湯は嗅覚障害からの回復を早める作用があることが示唆された。

移植による拒絶反応モデル

Jinら¹²⁾は、主要組織適合複合体が完全に不一致となる CBAマウス(レシピエント)とC57BL/6マウス(ドナー)を 用い、ドナーマウスの心臓の上行大動脈と肺動脈を、レシピエントマウスの腹部大動脈、下大動脈に吻合し、心臓移 植手術を行った。NYT(ヒト常用量の約17倍量)を手術当日からレシピエントマウスの胃内に8日間連続強制経口投与した。薬物非投与群では、ドナーマウスの心臓を生存期間中央値(MST)7日で拒絶したが、NYT投与群ではMST を14日まで有意に延長した。人参養栄湯は移植拒絶反応を緩和する可能性が示唆された。

肝障害モデル

Ochiら¹³⁾は、ラットにブタ血清を1週間に2回、腹腔内投与し、同時にNYT(ヒト常用量の約0.7、2倍量)を1週間に5回経口投与しながら58日間、飼育した。最終投与の翌日に屠殺したところ、対照群と比較してNYT投与両群で用量依存的に有意な肝臓中のヒドロキシプロリン含量、

№型コラーゲン量、プロリル4-ヒドロキシラーゼ量、 TGF-β1の低値と、血清中TGF-β1濃度の低下、高用量 群の肝臓中のIL-13発現量の低値が認められた。人参養栄 湯には肝硬変、肝線維化に対する保護作用があることが示 唆された。

Kaiboriら¹⁴⁾は、肝細胞がんに用いられる分子標的薬で あるソラフェニブにより誘導した肝障害モデルに対する 人参養栄湯の作用を検討した。ラットにNYT(ヒト常用量

の約3倍量)を経口投与し、その2時間後にソラフェニブを 投与するサイクルを8日間繰り返した。8日目の血清中 AST、総ビリルビン値、直接ビリルビン値は、正常群と 比較してソラフェニブ投与群で有意に増加していたが、 NYT投与群では有意に低下していた。以上より、ソラフェ ニブ使用時の肝障害の予防に、人参栄養湯の併用が有用で ある可能性が示唆された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
老齢モデル	宋ら ¹⁾	ICRマウス(♀) (28週齢、n = 10)	NYT 0.75g/kg/日 経口投与(30日間)	SOD活性(↑) MDA、胸腺重量(↓)
	邓 ら ^{2,3)}	ICRマウス(♂♀) (3ヵ月齢、n = 8)	NYT 0.25、0.375、 0.5g/kg/日 経口投与(30日間)	肝臓・脳のミトコンドリアの比表面積、密度、 面数密度、比膜面積、脂質二重膜の流動性(↑)、 MDA(↓)、脳のミトコンドリア稜数(↑)
	唐ら ^{4,5)}	ICRマウス(우) (50、70週齢、n = 6、10)	NYT 0.73、0.5g/kg/日 経口投与(4週間)	絨毛の長さ、形態の正常性、本数(↑)、 上皮細胞内ALP、LAP、ATPase(↑)
	宋ら ⁶⁾	SAMP8マウス(♂♀) (6ヵ月齢、n = 8)	NYT 0.1g/kg/日 経口投与(4週間)	小腸絨毛の配列不整、 上皮細胞の脱落、間質の浮腫、炎症細胞の浸潤(↓)、 絨毛の総面積、長さ、全粘膜の厚さ(↑)
	林ら ⁷⁾	Wistarラット(72週齢 ♂) 自然発症高血圧ラット (n = 10)	NYT 2.4g/kg/日 経口投与(14日間)	皮弁生着域(↑)
	Seiwa 5 ⁸⁾	①C57BL/6マウス(不明) (31ヵ月齢、n = 3) ②C57BL/6J マウス(♂)、 FcRy/Fyn欠損マウス(♂) (8週齢、n = 3)	①NYT 1.0%飲水投与 (2ヵ月間) ②NYT 1.0%混餌投与 (5週間)	脳梁白質の脱髄像回復 21.5 kDaのp-MBP、Fyn、Rac1-GTP、 p38MAPK-p(†)、 FcRy/Fyn欠損マウスでは脱髄像はみられずNYTの 影響なし
抗がん剤による 神経障害性疼痛 モデル	Suzuki 5 ⁹⁾	ddYマウス(♂) (5週齢、n = 6~7)	生薬から調製したエキス 1.0g/kg/日 人参エキス 0.2g/kg/日 飲水投与(6日間)	冷痛覚過敏(↓)、機械的刺激閾値(↑)
抗がん剤による 血液障害モデル	Takano5 ¹⁰⁾	C57BL/6Jマウス(キ) (9週齢、n = 8~11)	生薬から調製したエキス 1、10、100mg/kg/日 経口投与(7日間)	眼底血中のRBC、HB、Ht(↑)、 大腿骨中の骨髄細胞数、網状赤血球(↑)
嗅覚障害モデル	Yamasaki 5 ¹¹⁾	ICRマウス(♂) (6週齢、n = 7)	NYT 2.0%混餌投与 (42日間)	嗅覚障害回復期間(↓)
移植による 拒絶反応モデル	Jinら ¹²⁾	レシピエント: CBAマウス(♂) ドナー: C57BL/6マウス(♂) (8~12週齢、n = 8)		MST延長
肝障害モデル	Ochi5 ¹³⁾	Wistarラット(♀) (8週齢、 <i>n</i> = 7~8)	NYT 0.1、0.3g/kg/日 経口投与(週5回で58日間)	肝臓中ヒドロキシプロリン、IV型コラーゲン、 プロリル4-ヒドロキシラーゼ、TGF- β 1、IL-13(\downarrow)、 血清中TGF- β 1(\downarrow)
	Kaibori 5 ¹⁴⁾	SDラット(♂) (7週齢、 <i>n</i> = 6~8)	NYT 0.4g/kg/日 経口投与(8日間)	血清中AST、総ビリルビン、直接ビリルビン(↓)

- 1)宋 巧梅 ほか: 人参养荣汤对D-半乳糖致衰老小鼠抗氧化作用及脏器指数的影响. 中国老年学杂志 6:386-387,2003
- 2)邓 红 ほか: 人参养荣汤对亚急性老化小鼠肝及脑组织线粒体形态结构保护作用的研究. 中国中西医结合杂志 26: 30-33, 2006
- 3)邓 红 ほか: 人参养荣汤对亚急性老化小鼠肝及脑组织线粒体膜流动性保护作用的研究. 中国中西医结合杂志 26: 33-35, 2006
- 4)唐 方 ほか: 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 六君子湯, 補中益気湯, 人参養栄湯, 半夏瀉心湯エキス剤の作用. 日東医誌 48: 7-15, 1997
- 5) 唐 方 ほか: 人参养荣汤改善老龄鼠小肠粘膜上皮纹状缘吸收功能作用的研究. 天津医药29: 297-299, 2001
- 6)宋 巧梅 ほか: 人参养荣汤改善老龄鼠小肠绒毛形态的作用研究. 中国老年学杂志 6: 448-449, 2001
- 7) 林 明照 ほか: 成人病モデルにおける人参養栄湯の皮弁生着への効果に関する実験的研究. 日形会誌 21: 420-426, 2001
- 8) Seiwa C, et al.: Restoration of FcR y/Fyn signaling repairs central nervous system demyelination. J Neurosci Res 85: 954-966, 2007
- 9) Suzuki T, et al.: Effect of ninjin'yoeito and ginseng extracts on oxaliplatin-induced neuropathies in mice. J Nat Med 71: 757-764, 2017
- 10) Takano F, et al.: Oral administration of Ren-Shen-Yang-Rong-Tang "Ninjin'yoeito" protects against hematotoxicity and induces immature erythroid progenitor cells in 5-Fluorouracil-induced anemia. Evid Based Complement Alternat Med 6: 247-256, 2009
- 11) Yamasaki A, et al.: Effect of Ninjin-yoei-to (Rensheng-Yangrong-Tang) on olfactory behavior after olfactory nerve transection. Phytomed 15: 358-366, 2008
- 12) Jin X, et al.: Effect of 34 kinds of traditional Japanese herbal medicines on prolongation of cardiac allograft survival. Transplant Proc 46: 1175-1179, 2014
- 13) Ochi T, et al.: Effects of Hochu-ekki-to and Ninjin-youei-to, traditional Japanese medicines, on porcine serum-induced liver fibrosis in rats. Immunopharmacol Immunotoxicol 26: 285-298,
- 14) Kaibori M, et al.: Sorafenib alone versus a combination of sorafenib and ninjin'yoeito for the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study and pharmacological study in rats. J Trad Med 30: 221-228, 2013