

▶ Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く (第2回)

人参養栄湯が 高齢者医療に もたらす可能性

～人参養栄湯が糖尿病の病態に
与える影響と今後の期待～



▶ プロフィール 丸中 良典 先生

一般財団法人 京都工場保健会 代表理事/副会長/診療所長
立命館大学 創薬科学研究センター チェアプロフェッサー
京都府立医科大学 名誉教授

1979年 京都府立医科大学医学部医学科 卒業
同 年 滋賀医科大学第二生理学講座 助手 (～1986年)
1985年 医学博士 (京都府立医科大学)
1986年 米国 テキサス大学ガルベスタ校医学部生理学講座 リサーチアソシエイト (～1986年)
同 年 米国 エモリー大学医学部生理学講座 アソシエイト (～1988年)
1988年 米国 エモリー大学医学部生理学講座 助教授 (～1990年)
1990年 カナダ トロント大学医学部小児科学講座呼吸器内科学 助教授 (丸中良典研究室開設: 研究室主任) (～1992年)
1992年 カナダ トロント大学医学部小児科学講座呼吸器内科学 准教授 (丸中良典研究室: 研究室主任) (～2000年)
2000年 京都府立医科大学 第一生理学教室 教授 (教室主任) (～2003年)
2003年 京都府立医科大学 大学院医学研究科 細胞生理学 教授 (主任) (～2018年)
// 呼吸器内科学 教授 (主任) (～2010年)
京都府立医科大学附属 脳・血管系老化研究センター 神経化学・分子遺伝学部門 教授 (～2007年)
// 学生部長 (教務部長・教育委員会委員長) (～2007年)
2007年 京都府立医科大学 医学教育研究センター長 (～2017年)
2013年 京都府立医科大学 大学院医学研究科 バイオミクス教授 (主任: 兼任) (～2018年)
2015年 京都府立医科大学 附属図書館長 総合情報センター長 (～2017年)
2016年 日本生理学会 理事長 (会長) 現在に至る
2018年 京都府立医科大学 名誉教授 現在に至る
同 年 一般財団法人 京都工場保健会 代表理事/副会長
// 診療所長
// 臨床生理学研究所長 現在に至る
同 年 立命館大学 総合科学技術研究機構 創薬科学研究センター チェアプロフェッサー 現在に至る

わが国における糖尿病患者および糖尿病予備群はすでに2千万人をを超えていると報告されており、その対策は急務である。一方で、糖尿病の病態において「インスリン抵抗性」は最も重要でありながら、その発症メカニズムに関しては不明な点が多い。

『フレイル漢方薬理研究会』の世話人のお一人である一般財団法人 京都工場保健会 代表理事/副会長の丸中良典先生は、「糖尿病の病態では間質液pHが低下し、これがインスリン抵抗性を生み出す」という自らが見いだされた知見に基づき、人参養栄湯が糖尿病の病態に与える影響について検討を続けておられる。『フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く』の第2回は、丸中良典先生にご自身の研究成果から見る人参養栄湯の効果と可能性について伺いました。

人參養栄湯が高齢者医療にもたらす可能性～人參養栄湯が糖尿病の病態に与える影響と今後の期待～

間質液の酸性化はインスリン抵抗性を生み出す

― 間質液(体液)のpHはどのように制御されているのですか。

丸中 人參養栄湯のデータをご紹介するにあたり、体液のpH制御について簡単にご説明します。

まず、動脈血のpHは常に7.35～7.45の正常範囲内に厳密にコントロールされています。血液中にはpHの強力な緩衝能を有するヘモグロビンやアルブミンなどのタンパク成分が存在しているからです。

一方で、われわれが着目したのは間質液です。間質液は“血管外”かつ“細胞外”に存在し、インスリンなど細胞膜に受容体を有するホルモンや神経伝達物質が働く場でもある、非常に重要な液です。しかも、間質液のpHは血液のように厳密にコントロールされていません。なぜなら、間質液にはpH緩衝能を有する物質がほとんど存在しないからです。

したがって、動脈血のpHが正常範囲内だからといって、間質液も同様にコントロールされているとは言えません(図1)。

― 糖尿病において間質液pHの低下はどのような影響がありますか。

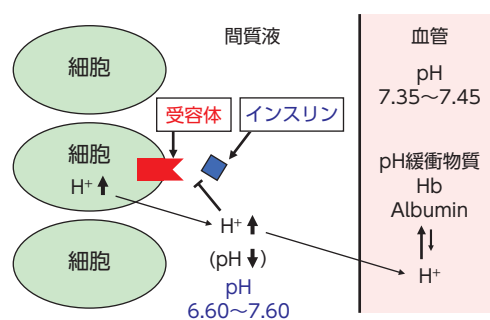
丸中 われわれは、間質液pHの低下が病態生理学的にどのような意味があるのかを、糖尿病モデルラット(OLETF; Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty)を用いて検討しました。まず、脳の海馬付近の間質液pHを測定したところ、

糖尿病モデルラットの間質液pHは非糖尿病ラットに比して有意に低値でした(図2A)。次に、間質液pHの低下がインスリンの受容体結合能に及ぼす影響を検討したところ、インスリン濃度は一定であるにもかかわらずpHの低下に伴って結合能は有意に低下しました(図2B)。一方で、間質液pHの低下はインスリン受容体の発現には何ら影響がないことも確認しています。

そこで、間質液pHの低下がインスリン受容体の活性に及ぼす影響を検討したところ、間質液pHの低下に伴ってインスリンの受容体活性は有意に低下し、さらに間質液pHの低下に伴ってインスリン刺激によるグルコースの細胞内への取り込み量は有意に低下しました(図2C)。

以上の結果から、間質液pHの低下はインスリン抵抗性を

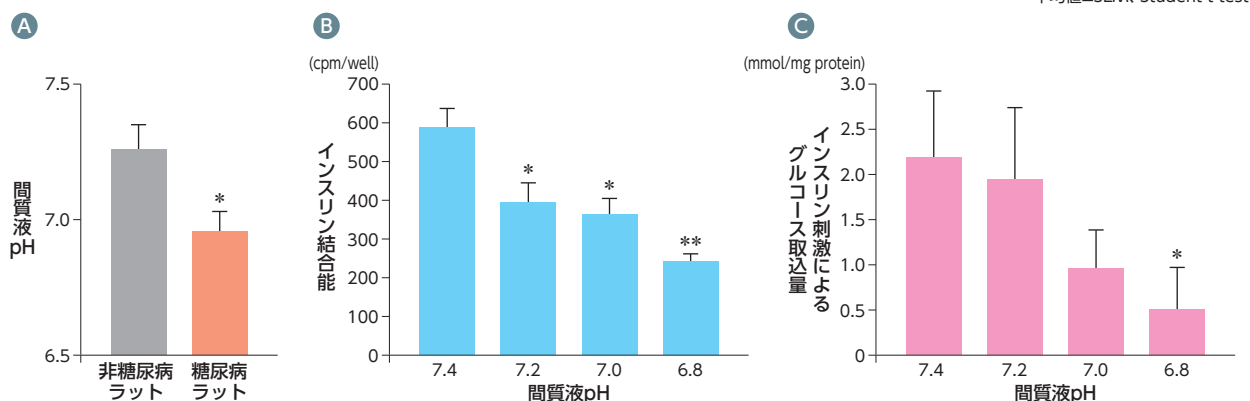
図1 | 血液と間質液におけるpH緩衝作用



血液にはヘモグロビン(Hb)やアルブミンといった強力なpH緩衝作用を有した物質が存在しているが、間質液にはそのような強力なpH緩衝物質は存在しない。

Marunaka Y.; World J Diabetes. 6; 125-135, 2015
Aoi W, Marunaka Y.; BioMed Res Int 2014; 598986, 2014
Aoi W, Marunaka Y.; Adv Med Biol. 77; 177-189, 2014
Marunaka Y; Int J Mol Sci. 19; 3244, 2018 より改変

図2 | 糖尿病ラットでの間質液pHおよび間質液pHが有するインスリン受容体への結合・糖取り込みへの影響



n=4, *: p<0.05 vs 非糖尿病ラット

n=6, *: p<0.05, **: p<0.01 vs pH7.4

n=6, *: p<0.05 vs pH7.4

Marunaka Y, et al.: Mol Cell Therapies 2: 6, 2014, Hayata, Marunaka Y, et al.: Biochem Biophys Res Commun 445: 170-174, 2014 より改変

もたらし、たとえインスリンが分泌されても血糖値が上昇することが明らかとなりました。

(詳細は、本誌62号 p.22-23をご参照ください)

II 間質液の酸性化は国民病の原因？

― 間質液pHの低下は糖尿病の他にどのような影響がありますか。

丸中 一つにアルツハイマー病(AD)があります。糖尿病がアルツハイマー病のリスク因子であることはさまざまな研究で確認されていますが、その原因の一つに間質液の酸性化が考えられています。この点については現在、検討が進められていますが、間質液pHの低下はアミロイド β ($A\beta$)の分解酵素であるネプリライシンと、一方で $A\beta$ 産生酵素である β -および γ -セクレターゼの活性に大きく影響し、pHの低下によって $A\beta$ の蓄積が亢進することでADを引き起こすのではないかと考えられています。

また、間質液pHの低下によって神経伝達物質の受容体との結合能も低下し、神経活動が低下することで全身のさまざまな活動低下の原因になっていると考えられています。

間質液pHの低下は痛みとも関連します。発痛物質のブラジキニンの分解酵素であるキニナーゼは間質液pHの低下に伴い活性が低下するため、疼痛が持続します。このように、間質液pHの低下は人体にさまざまな影響を及ぼします。

したがって、間質液pHの低下を改善することは糖尿病だけでなく、ADの発症予防や神経活動の改善などにもつながる可能性が考えられます。

III 人參養栄湯の間質液pHに及ぼす影響について

― 人參養栄湯のご検討結果について、解説をお願いします。

丸中 われわれは、人參養栄湯が糖尿病モデルにおける間質液pHに対し、さらにインスリン抵抗性に対してどのように影響するかを検討しました。

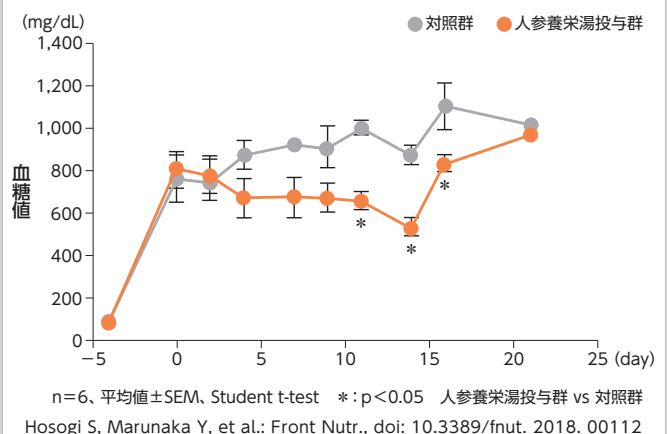
4週齢のSlc:ICRマウスにストレプトゾシン(STZ: 200 mg/kg BW)を尾静脈より投与し、インスリン分泌を低下させた糖尿病モデルを作成しました。STZ投与による糖尿病モデルというと1型糖尿病をイメージされるかもしれませんが、完全に β 細胞を破壊していない、2型糖尿病のかなり進行した状態とお考えください。



STZ投与後4日目から25日目まで人參養栄湯(1.6g/kg BW/day)を摂取させた群(人參養栄湯投与群)と摂取させない群(対照群)において、空腹時血糖値、間質液pH、呼吸商を検討しました。

空腹時血糖値は、人參養栄湯投与1、2日目では両群間に有意差はありませんが、それ以降は人參養栄湯投与群の血糖値は対照群に比べて有意に低値でした。21日目(STZ投与25日目)では両群間に差はありませんが、この時点で β 細胞が疲弊し、インスリンが枯渇した可能性が考えられます(図3)。さらに、人參養栄湯が体重と食餌摂取量に及ぼす影響を検討しましたが、いずれも人參養栄湯投与による影響はなく、減量やカロリー制限によって血糖値が低下したわ

図3 | 人參養栄湯の血糖値に及ぼす影響



人參養榮湯が高齡者医療にもたらす可能性～人參養榮湯が糖尿病の病態に与える影響と今後の期待～

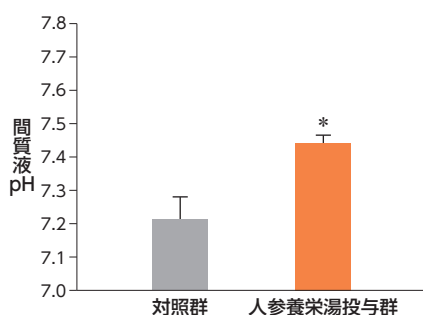
けではないことを確認しました。次に、人參養榮湯の間質液pHに及ぼす影響を検討したところ、対照群で低下していた間質液pHは人參養榮湯の投与で有意に回復しました(図4)。

これらの結果から、間質液pHの低下によって低下していたインスリンの受容体結合能は人參養榮湯投与で改善し、“インスリンの効きが良くなった”ことが想像できます。しかも、人參養榮湯投与21日目では人參養榮湯が血糖値に何ら影響を与えなかったことから、人參養榮湯はインスリン分泌には影響を与えないこと、また人參養榮湯はインスリン様作用を有していないと考えられます。

人參養榮湯投与16日目(STZ投与20日目)においては血糖値が再度上昇に転じました(図3)。このことより、この時点で膵β細胞が疲弊してインスリン分泌量が低下したと考えられます。この状況下でのインスリン感受性を検証するために、人參養榮湯投与16日目にインスリン(0.6 units/kg BW)を投与したところ、人參養榮湯投与群では非投与群に比しインスリン投与30分後に血糖値の有意な低下が認められました(図5)。つまり、膵β細胞が疲弊した状態でもインスリンを投与することで人參養榮湯は血糖降下作用を発揮しました。この結果から、人參養榮湯は間質液pHを改善することでインスリンが有効に働く環境を整備したと考えられます。呼吸商については、対照群では低下したのに対して人參養榮湯投与群では有意な回復が認められました。糖尿病では糖質代謝の低下に伴い呼吸商は低下しますが、人參養榮湯投与により糖質代謝が改善されたと考えられました。

以上の結果から、人參養榮湯を服用することで少量のインスリンでもその効果を発揮できる場が整備された、すなわちインスリン抵抗性が改善されたと考えられます。

図4 | 人參養榮湯の間質液pHに及ぼす影響



n=6, 平均値±SEM, Student t-test *: p<0.05 人參養榮湯投与群 vs 対照群
Hosogi S, Marunaka Y, et al.: Front Nutr., doi: 10.3389/fnut. 2018. 00112

Ⅰ— 従来の糖尿病治療とはストラテジーが異なります。

丸中 たとえば糖尿病治療において、スルホニル尿素(SU)薬などインスリン分泌を促進する薬剤が使用されることが多いと思いますが、SU薬は膵β細胞に過剰な負担をかけている可能性があります。血糖値を厳格にコントロールすることは血管保護の観点からは非常に重要であることは言うまでもありませんが、フレイルの観点から考えると危険性を伴います。

それは、利用されるべき糖が細胞内に取り込まれないことを助長するからです。細胞内への糖の取り込みが抑えられる上に、血糖値が低い状態では筋肉で利用されるべきグルコースがさらに利用できないことになります。その結果、活動量も低下し、ひいてはフレイルの発症につながってしまいます。このように、ご高齢で進行した糖尿病患者さんに対して血糖値を下げる治療を行うことはフレイルを助長してしまうことになります。

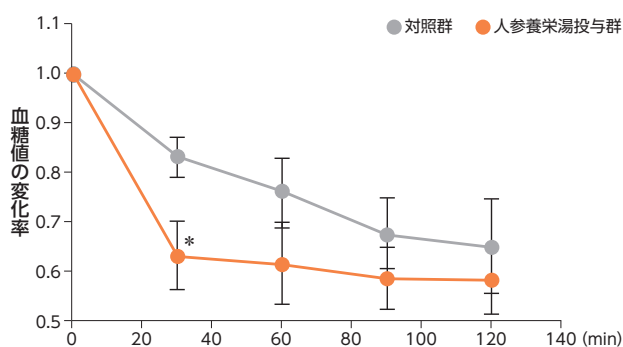
一方で人參養榮湯は体内のイオン環境を改善してインスリン抵抗性を根本的に改善することで、利用できる糖を細胞内へ取り込ませることから、エネルギー源をきちんと取り込むことができる、すなわち筋肉の活動量の回復につながります。

このように人參養榮湯によるインスリン抵抗性の改善は、現在の糖尿病治療の考え方とはまったく異なります。

Ⅰ— 人參養榮湯の作用メカニズムについて解説をお願いします。

丸中 人參養榮湯がなぜ間質液pHを改善するのか、ということについてはまだ検討中ですが、作用メカニズムの一つにSodium-coupled monocarboxylate transporter 1 (SMCT1)をはじめとしたカルボン酸輸送体の発現に対する

図5 | 人參養榮湯の血糖値に及ぼす影響
— 人參養榮湯投与16日目にインスリン投与 —



n=6, 平均値±SEM, Student t-test *: p<0.05 人參養榮湯投与群 vs 対照群
Hosogi S, Marunaka Y, et al.: Front Nutr., doi: 10.3389/fnut. 2018. 00112

作用が考えられています。SMCT1は、 Na^+ とカップリングするカルボキシル基を吸収するトランスポーターの一つです。

一般にアルカリ化食品というと、梅や酢などを思い浮かべられると思います。これらはカルボン酸ですが、腸管内で電離して H^+ は便中に排泄されます。一方でカルボキシル基は Na^+ とカップリングして腸管の細胞内に吸収され、体内で産生された H^+ と結合します。つまり、カルボキシル基が間質液pHのbufferとなっています。

われわれの検討から、人参養栄湯はSMCT1の発現を上げる可能性が示唆されています。つまり、人参養栄湯の服用でSMCT1をはじめとしたカルボン酸輸送体の発現を上げることで、通常の食事で摂取するモノカルボン酸からより多くのカルボキシル基を体内に吸収し、pH bufferとしての作用が増強されることで間質液pHを改善するのではないかと考えています。

Ⅳ 糖尿病治療における人参養栄湯の可能性

Ⅰ 食事療法との関係について、お考えをお聞かせください。

丸中 BMIが高い方では、インスリン抵抗性があってもある程度は細胞中に栄養素が取り込まれているので、さらに人参養栄湯の服用によって過剰の栄養素の取り込みがあるかもしれません。インスリンの枯渇を防ぐという面からは人参養栄湯は効果的と思いますが、“諸刃の剣”の可能性も否定できず、今後の臨床研究が必要と思います。

一方で、BMI低値の高齢患者さんにおいては、インスリン抵抗性を改善しないと必要な栄養素が筋肉に取り込まれません。さらに薬物療法による厳格な血糖コントロールが行われると、細胞外の糖濃度を低下させ筋肉内に取り込まれる糖が減少するため、エネルギー不足から重篤な状態を招くことも考えられます。したがって、フレイル傾向の高齢患者さんは人参養栄湯によるインスリン抵抗性の改善が重要と考えられます。

Ⅱ 運動療法との関係について、お考えをお聞かせください。

丸中 運動療法は、体内の酸の排出を促進することにつながると考えられます。体内で産生された CO_2 、不揮発酸などの酸は基本的にはすべて体外に排泄されますが、何らかの病態においては徐々に蓄積している可能性も考えられます。たとえば、血清 Cl^- （クロールイオン）は実臨床においてはそれほど重要視されていませんが、われわれの検討では加齢に



伴い低下しています。その背景には、 CO_2 の蓄積による重碳酸イオンの増加があります。

さらに運動療法で呼吸器機能を改善することは、酸(CO_2)の体外への排出促進効果につながります。しかも、呼吸器機能は鍛えることができます。われわれは運動療法によって呼吸器機能を鍛え、体内で産生された酸の体外への排泄を促すことが、間質液pHの改善につながるのではないかと考えています。

これはあくまでも仮説ですが、運動療法は減量効果を期待するよりも、呼吸器機能を鍛えることによる効果の方が重要ではないかと考えられます。慢性閉塞性肺疾患(COPD)では明らかに CO_2 の排泄能が低下しているケースが多く、このような観点からの検討も必要と考えています。

ということは、人参養栄湯は呼吸器疾患にも有効な可能性も考えられ、原典の記載ともつながります。フレイル漢方薬理研究会では人参養栄湯のCOPDに対する効果についての検討も行われており、その結果の公表が待たれます。

Ⅴ フレイルに対する人参養栄湯の可能性

Ⅰ フレイルに対する人参養栄湯の可能性についてお考えをお聞かせください。

丸中 たとえ話として不適切かもしれませんが、わかりやすく野球を例にお話します。

現在の医学においてはタンパクなどの体内で活躍するプ

人參養栄湯が高齢者医療にもたらす可能性～人參養栄湯が糖尿病の病態に与える影響と今後の期待～

プレイヤーばかりが注目されています。もちろん、これらのプレイヤーがそれぞれのポジションで活躍することが重要であり、不可欠であることは言うまでもありませんが、もう一つ重要でありながら、ほとんど手付かずの状態だったのがプレーの場であるグラウンドです。たとえ一流プレイヤーが揃っていても、石ころだらけでろくに整備されていないグラウンドでは十分なプレーができません。

今回の検討でわれわれは、人參養栄湯が間質液pHを改善することでインスリン抵抗性を改善することを確認しました。すなわち、インスリンというプレイヤーが十分に効果を発揮するために、人參養栄湯がイオン環境の整備というグラウンド整備の役割を担ったと考えることができます。

— 人參養栄湯は医療において大きな可能性を秘めているのではないですか。

丸中 人參養栄湯は『健康長寿の薬』となりうる可能性を十分に秘めていると思っています。西洋薬は、疾患に対してピンポイントで作用を発揮します。もちろん、これも重要なことなのですが、人參養栄湯は間質液pHを改善するということによって体内環境を正常化する、プレイヤーが最大のパフォーマンスを発揮することができるグラウンドを整備することから、疾患の治療だけでなく発症予防、さらには健

康維持とあらゆるところに効果があると考えられます。

ひょっとして人參養栄湯は、現代医学のベースを根本から変える可能性さえも秘めているのではないかと期待しています。

— 人參養栄湯も含めた漢方への期待についてお考えをお聞かせください。

丸中 少々言い過ぎかもしれませんが、漢方は今までの薬の概念を超えた、われわれの生命の営みを整える、体内環境を整備してくれる、というように現代医学とはまったく異なる医学ではないかと思います。それだけに、漢方という医学を見直すことで、われわれ人類の生命の営みのベースになりうる医学としての可能性を見いだしたいと思っています。

フレイル漢方薬理研究会ではいろいろな分野のスペシャリストが人參養栄湯を中心に漢方の可能性を検討しています。それらの成果は人參養栄湯の新たなメカニズムの解明に留まらず、現在の西洋医学とは異なる、新たな時代へ突入することにもつながると思っています。私は、多くの先生方と一緒に漢方の、さらには医学の新時代を築いていきたいと思っています。

COMMENT



フレイル漢方薬理研究会 代表世話人
鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科
漢方薬理学講座 特任教授

乾 明夫 先生

肥満・糖尿病は、フレイルの重要な基礎疾患である。糖尿病はインスリンの分泌不全と作用不全が根幹をなすが、とりわけ後者のインスリン抵抗性が重要と考えられてきた。インスリン抵抗性改善薬としては、チアゾリジン誘導体やビッグアナイド剤が知られているが、糖尿病性網膜症・腎症・神経障害など、QOLや予後を悪化させる慢性合併症の克服には、新たなアプローチが必要である。

丸中先生はこの長年の懸案に、生体内の間質液pHという新たな角度から、インスリン抵抗性治療を可能にする素晴らしい研究成果を示された。OLETFラットやストレプトゾシン誘発糖尿病マウスにおいて、筋肉や脳内の間質液pHは大きく酸性に傾き、これがインスリンの受容体結合親和性や細胞内シグナリングを低

下させ、インスリン抵抗性の根幹をなすことを明らかにされた。さらに、最強の補剤とも称せられる人參養栄湯が、この糖尿病に伴う間質液アシドーシス・インスリン抵抗性と血糖コントロールを改善することを示された。人參養栄湯の抗糖尿病効果に関する臨床論文も散見されるが、このメカニズムの根底をなすものと思われ、長期投与効果の解析が待たれる。

アルツハイマー病は3型糖尿病とも称され、その関連性が注目されている。海馬を含む脳内間質液のアシドーシス・インスリン抵抗性の是正は、アミロイドβ分解酵素ネプリライシンやインスリン分解酵素 (IDE) 活性増加による脳内アミロイドの低下や、多様な神経伝達機能・神経活動の改善に繋がる可能性が期待される。