

▶ Special Interview
フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く (第3回)

人参養栄湯がこれからの 高齢者医療を変える

～がん悪液質の病態に及ぼす
人参養栄湯の影響と今後の期待～



▶ プロフィール **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

- 1994年 星薬科大学薬学部薬学科 卒業
- 1996年 星薬科大学大学院薬学研究科 博士課程前期修了
- 1999年 星薬科大学大学院薬学研究科 博士課程後期修了、博士(薬学)授与
- 1999年 ウィスコンシン医科大学麻酔科 博士研究員
- 2001年 東テネシー州立大学医学部薬理学講座 Assistant Professor
- 2003年 九州保健福祉大学薬学部 講師
- 2007年 星薬科大学 講師
- 2010年 名古屋市立大学大学院薬学研究科 准教授 現在に至る

がん悪液質は、がんの進行にともない出現する栄養不良状態であり、筋肉の著しい萎縮を特徴とする病態である。筋肉の萎縮は、タンパク質の分解と合成のバランスが不均衡になるためとされるが、その詳細な機構は不明であり、現在のところ治療介入の方法はない。

「フレイル漢方薬理研究会」の世話人のお一人である名古屋市立大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野 准教授の大澤匡弘先生は、骨格筋量の減少に対する人参養栄湯の影響を、がん悪液質モデルを用いてさまざまな角度から研究を続け、人参養栄湯ががんでみられる日常活動性の低下を改善する可能性を秘めた漢方薬であることを示唆する結果を導き出しておられる。

「フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く」の第3回は、大澤匡弘先生にご自身の研究成果から、人参養栄湯の効果と臨床的な可能性についてお伺いした。

Pre-cahexiaの段階で進行を食い止めることが悪液質治療の重要なポイント

ー フレイルとサルコペニアはどのように関係しているのですか。

大澤 高齢になると精神機能や運動機能が低下する状態であるフレイルがみられます。フレイルにはいくつかのトリガーが挙げられますが、中でも重要と考えられているのがサルコペニアです。

サルコペニア(Sarcopenia)は、ギリシャ語のSarco(筋肉)とPenia(減少)の造語で、「筋肉量の減少」を表します。サルコペニアの原因は加齢だけではなく、肥満やがん、糖尿病などの疾患にもみられます。

サルコペニアは、筋肉量の減少によって身体の脆弱化をきたすことから、運動量は減少します。そうすると、必要なエネルギー量が減少することで食欲が低下し栄養障害が生じるため、さらにサルコペニアの悪循環がフレイルを引き起こすと考えられています。

人參養栄湯がこれからの高齢者医療を変える～がん悪液質の病態に及ぼす人參養栄湯の影響と今後の期待～



— 先生は骨格筋量の減少を、がん悪液質モデルで検討されています。

大澤 私たちは、骨格筋量の減少と人參養栄湯の効果を検討するために、短期間で評価可能ながん悪液質モデルを作製しました。がん悪液質モデルは、他の代謝障害や加齢モデルとは異なり、骨格筋量の減少が早期にみられるという特徴があります。

がん悪液質をわかりやすくご紹介すると、テレビにもしばしば出演されるような有名な方ががんの宣告後わずかの期間で痩せ細った状態になる姿をご覧になることがあると思います。これががん悪液質の状態です。

— 栄養による介入で悪液質の病態は改善しないのですか。

大澤 がん細胞は自身が増殖するために多くのエネルギーを必要としますが、それを宿主である患者さんから奪います。ですから、患者さんに栄養を供給しても、がん細胞に供給してしまうという悪循環に陥り、その結果、がん細胞は増殖を続け、一方で患者さんの身体はエネルギーを使えないために筋肉の萎縮が進行します。

悪液質は、「従来の栄養サポートにより改善することが困

難であり、さらに進行性の機能障害を引き起こす(脂肪組織の減少の有無に関わらず)著しい筋組織の減少を特徴とする複合的な疾患群を指す。病態生理学的には、経口摂取の減少と代謝異常による蛋白とエネルギー平衡の破綻を特徴とする。](European Palliative Care Research Collaborative)と定義されています。しかも、悪液質はがんの進行とともにPre-cachexiaから次第に死をもたらす栄養不良の状態へと進展し、高度の代謝障害により栄養状態の改善の余地がない末期の状態であるRefractory cachexia(不応答性悪液質)に進行します。

Refractory cachexiaの状態にまで進展すると元に戻すことは困難です。そこで、Pre-cachexiaの段階で悪液質の進行を食い止めることが重要なのです(図1)。

II | がん悪液質の発症メカニズムと病態

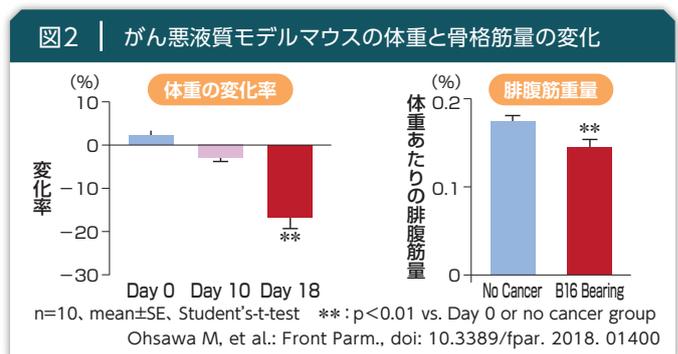
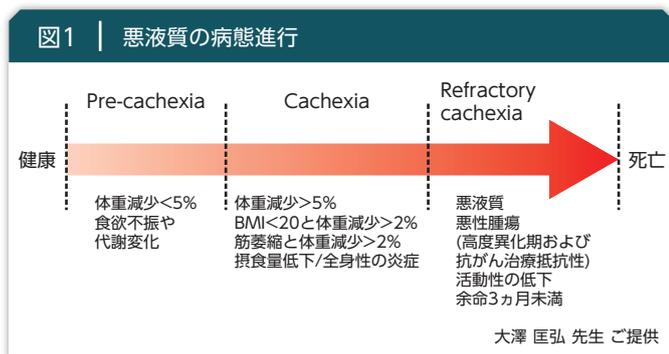
— がん悪液質の動物モデルはどのように作製されたのですか。

大澤 私たちは、12週～16週齢のC57BL/6J系雄性マウスの側腹部皮下にメラノーマ細胞(B16BF6)を移植することで、がん悪液質モデルの作製を試みました。

移植18日目には非常に大きな腫瘍が形成されたのですが、腫瘍重量を除いたマウスの体重は有意に減少しました。さらに、骨格筋量を腓腹筋で評価したところ、同様に移植18日目で有意に減少しました。この結果から、メラノーマ細胞の移植によって骨格筋量が著しく低下することがわかりました(図2)。

— 骨格筋量はどのようなメカニズムで維持されているのですか。

大澤 骨格筋のタンパク質量は、さまざまなシグナルによって調節されます。骨格筋にはタンパク質を維持するための細胞内情報伝達機構がいくつか存在し、ネットワークを形成していますが、その中でもインスリンがアミノ酸の合成



と分解を調節するという重要な役割を果たしていることが知られています。

そこで、腓腹筋におけるインスリンシグナルや、それに影響を及ぼす分子の発現について検討したところ、がん患者さんでみられるインスリン抵抗性の状態ではインスリンによりリン酸化されることで活性化する細胞内シグナルであるリン酸化Aktの発現量が移植18日目には有意に低下し、その結果、タンパク分解が進行します(図3)。

サイトカインシグナル分子でインスリンの細胞内情報伝達系を抑制するSTAT3のリン酸化は、移植10日目からすでに有意に亢進していました。ということは、移植10日目には筋萎縮の進行が始まっていたことがわかります(図3)。

さらに、骨格筋の構成タンパク質量を反映するミオシン重鎖(MyHC)の発現は、移植10日目には大きな変化はないものの、18日目には有意な減少が認められ、骨格筋中のタンパク量が減少していることを確認しました(図3)。

また、STAT3は筋肉系には非常に厄介なシグナルで、がんから放出される様々な炎症性の因子により活性化されます。それが活性化されたということは、インスリン抵抗性の状態に炎症性サイトカインが関わっている可能性が考えられます。

— 悪液質の定義では、脂肪組織の減少は関係ないとされています。

大澤 実は、悪液質の病態において脂肪組織も重要です。この点については、悪液質モデルでは骨格筋の減少だけでなく、脂肪量の減少についても報告されており、脂肪組織の機能変化が骨格筋の萎縮に関わっていることがわかってきました。

III がん悪液質モデルの骨格筋量減少に及ぼす人参養栄湯の効果とメカニズム

— 人参養栄湯のご検討結果について解説をお願いします。

大澤 次に私たちは、がん悪液質モデルの骨格筋減少に対して人参養栄湯がどのような影響を及ぼすかを検討するために、がん悪液質モデルマウスに人参養栄湯(1.0g/kg, p.o.)を1日1回14日間、経口投与しました。

その結果、体重・腓腹筋量には有意な影響はなかったのですが、メラノーマ細胞移植による白色脂肪組織量の減少を人参養栄湯が抑制していることを確認しました(図4)。

図3 | がん悪液質モデルマウスの腓腹筋における各種細胞内タンパク質の経時的変化

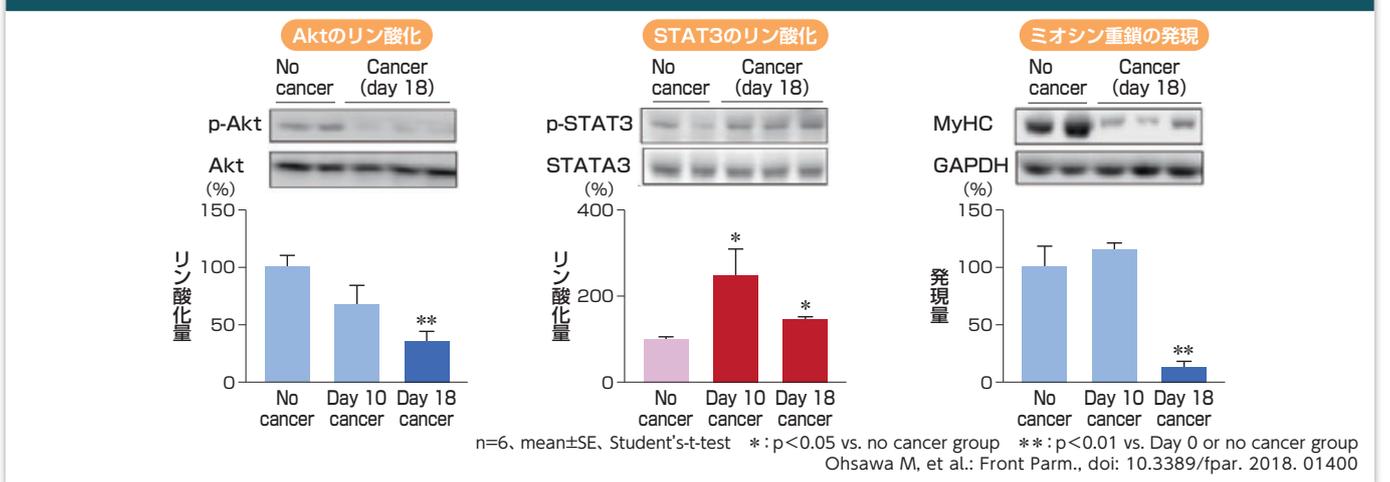
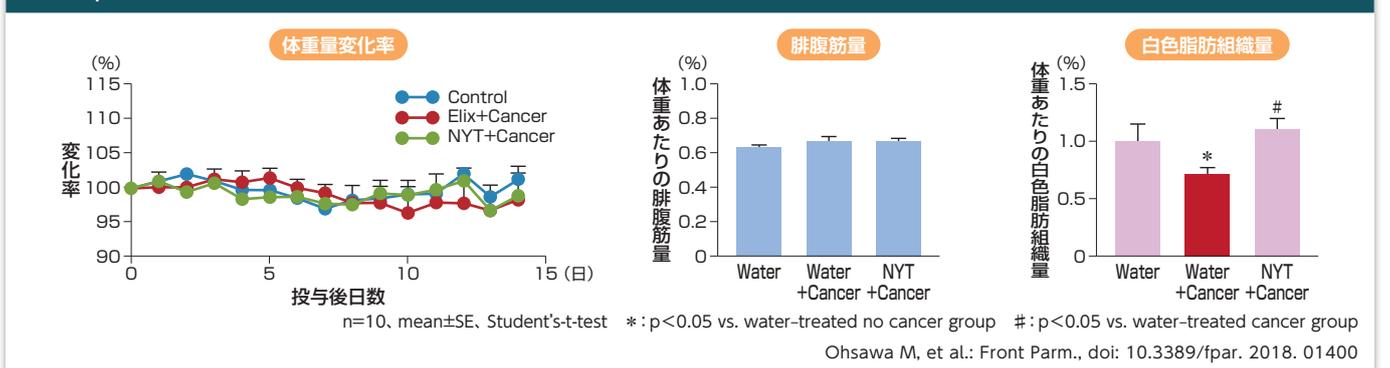


図4 | がん悪液質モデルマウスの身体パラメータの変化と人参養栄湯の効果



人參養栄湯がこれからの高齢者医療を変える～がん悪液質の病態に及ぼす人參養栄湯の影響と今後の期待～

さらに細胞のネットワークについて検討したところ、Aktとその下流に存在するGSK3βに変化はなく、Aktシグナルに対する影響はありませんでした。ところが、メラノーマ細胞の移植で亢進したSTAT3と、さらにその下流にあるSOCS3の発現上昇は人參養栄湯投与によって抑えられました(図5)。

次に、どのような経路が活性化しているかを検討するために、骨格筋が飢餓状態になることで発現が上昇するAMPキナーゼ(AMPK)に注目したところ、人參養栄湯の投与によって有意に抑制されました。また、骨格筋のアミノ酸合成を調節するmTORシグナルにより活性化される4E-BP1は、がん悪液質モデルでは抑制されましたが、人參養栄湯の投与によって、その抑制は解除されました(図6)。

これらの結果から、人參養栄湯の投与によってタンパク合成シグナルの低下を回復することが明らかとなりました。さらに驚いたことは、MyHCの結果です。MyHCはがん悪液質モデルでは有意に減少していましたが、人參養栄湯の投与

によって完全に回復しました。これは、人參養栄湯がアミノ酸分解を抑制し、タンパク量を維持したことを意味しています。

— 現在、考えられる人參養栄湯のメカニズムについて解説をお願いします。

大澤 がん悪液質においては、AMPKシグナルを介してmTORシグナルが抑制され、さらに4E-BP1シグナルが抑制されることでタンパク分解系が亢進して必須アミノ酸が減少し、これによって骨格筋の萎縮は進行する、と考えられます。一方で、インスリンはタンパク分解系を抑制するシグナルも持っているのですが、これを亢進しているのはいか、さらにタンパク分解系がどのような影響を受けるかということも、今後検討が必要です。さらに、がん細胞から何らかの因子が放出されて脂肪組織に影響を与え、これがインスリン抵抗性を引き起こしているのではないかと、つまり脂肪の変化が骨格筋に影響していると考えています。

図5 | がん悪液質モデルマウスの腓腹筋の各種細胞内タンパク質の変化と人參養栄湯の効果

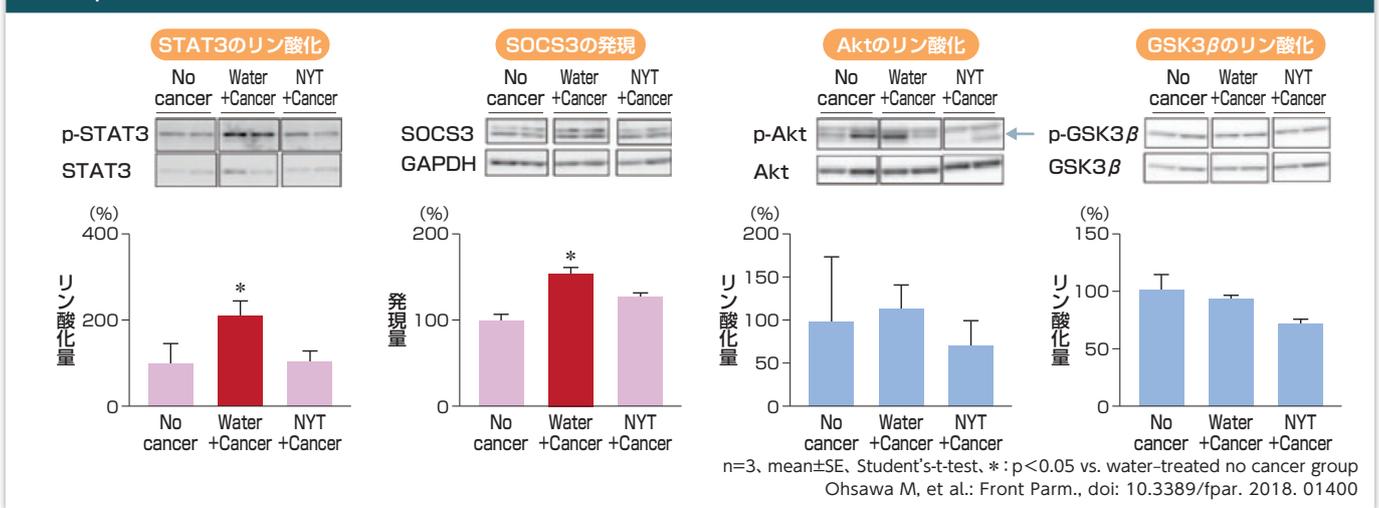
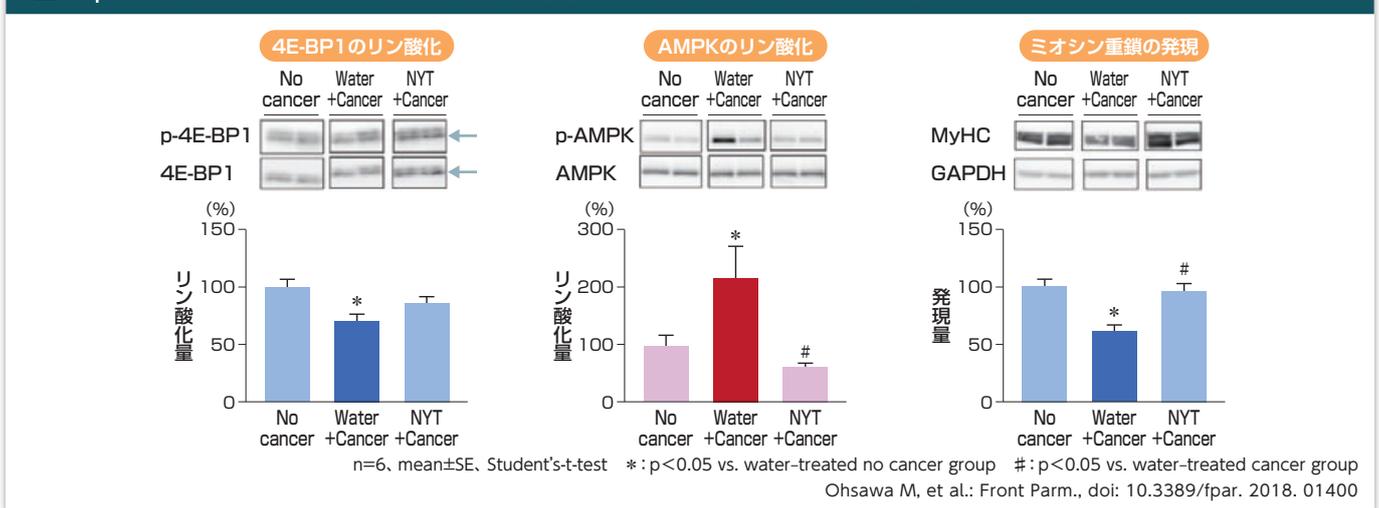


図6 | がん悪液質モデルマウスの腓腹筋の各種細胞内タンパク質の変化と人參養栄湯の効果



そして、人参養栄湯はこの機能的な変化とSTAT3シグナルの抑制、AMPKの改善を介してタンパク合成系を回復し、骨格筋萎縮を改善すると考えています(図7)。

一方で、人参養栄湯がタンパク分解系に及ぼす影響についての検討も必要です。たとえば、ユビキチンプロテアソーム系といわれるいわゆる一般的なタンパク分解系、さらにはオートファジーなどいろいろな分解系もあるので、それらについても検討が必要だと考えております。

― 現在は、どのような検討を進めておられますか。

大澤 がん患者さんはインスリンの反応性が低下しており、動物モデルにおいてインスリン抵抗性を改善するPPAR γ 活性化薬(ロシグリタゾン)の投与によって体重と脂肪組織量の減少を軽減することが報告されています。

私たちは、PPAR γ の活性化作用を有する人参養栄湯の構成生薬・成分の探索を目的にLuciferase Assayを行い、すでにPPAR γ の活性化作用を有するいくつかの生薬成分を確認しています。

― 人参養栄湯がタンパク分解系にも作用していると、サルコペニア・フレイルの強力な治療薬と位置づけることができます。

大澤 タンパク合成系だけでなくタンパク分解系にも影響を及ぼすことが明らかになれば、人参養栄湯は加齢に伴うサルコペニア・フレイルの改善効果を強く謳うことができます。



さらに、人参養栄湯は抗炎症作用を有することが言われています。現在は、種々の疾患において炎症性サイトカインや炎症性細胞が原因になっていると指摘されていることから、人参養栄湯は加齢に伴う疾患や慢性疾患の大半にも有効ではないかと注目しています。

その他にも、人参養栄湯の構成生薬にはいろいろな効果があり、それらが絶妙に配合されている処方です。現在の科学技術では見ることができない現象などが見えるようになれば、人参養栄湯の新たな可能性が期待できると思います。

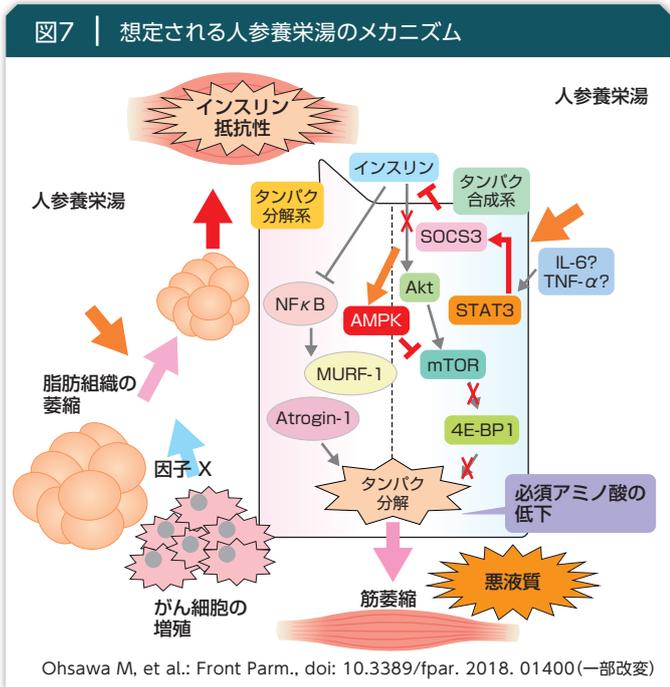
IV 人参養栄湯の臨床における可能性について

― 人参養栄湯の臨床における可能性について、先生のお考えをお聞かせください。

大澤 人参養栄湯は、筋肉をかなり良い状態に維持することが期待できると思っています。骨格筋にはいろいろな役割があります。たとえば、横隔膜も骨格筋ですが、人参養栄湯の服用は呼吸機能が低下した患者さんの呼吸の改善と基礎代謝量の上昇にもつながりますし、筋肉が維持されることでより活発かつ健康な状態を維持できます。

また、うつ病の原因として、活動量の低下によって筋肉が刺激を受けないために脳に刺激が入らないから元気がなくなってくる、という考え方もできると思います。

ですから、筋肉量が維持されるということは、脳神経系の疾患の予防や治療にも好影響を及ぼすのではないかと考えています。さらには、末梢の筋組織の機能を高いレベル



人參養栄湯がこれからの高齢者医療を変える～がん悪液質の病態に及ぼす人參養栄湯の影響と今後の期待～

で維持し、運動によって筋肉を健康にすることでフレイルの改善も期待できます。

— 現在、フレイル漢方薬理研究会では各先生のご研究とも関係してきます。

大澤 フレイル漢方薬理研究会の世話人でいらっしゃる相良博典先生を中心に、人參養栄湯のCOPDに対する検討が行われており、好感感が得られているとお聞きしています。その背景には、人參養栄湯の骨格筋に対する作用が影響している可能性があると思っています。

この他、丸中良典先生らのインスリン抵抗性に及ぼす人參養栄湯の作用に関するご研究、武田宏司先生らのサーチュイン遺伝子のご研究など、私たちの研究の成果はこれらのご研究ともリンクすると思います。

— 人參養栄湯を含めた漢方薬の可能性や期待についてお考えをお聞かせください。

大澤 私は薬理学分野で西洋薬の薬理を研究しています。そのような観点から、漢方薬の薬理研究の報告を見ると、きちんと薬理を評価されている研究が必ずしも多くないように思っています。検討されている現象に限られているので、さらにグローバルに検討することが必要だと思います。その一つが、日本の漢方薬と中国の漢方薬の違いです。それぞれの漢方薬の良さが必ずあるはずで、日本の漢方薬の良さを世界に発信するためのエビデンスの構築と、情報を

発信したいと考えています。

さらに、急性期疾患を引き金にして慢性期に移行する疾患の中で漢方薬は重要な役割を果たす可能性があると思っています。

私は痛みの慢性化について研究しています。当初の痛みは「痛い！」という脳に対する警告ですが、それが残って慢性化し、痛くもないのに痛みを感じるようになるわけですが、それは脳の回路が痛みを感じやすいように再編されるからです。漢方薬はそのようなところをじわじわと改善してくれるのではないかと考えています。突然に現れる病態ではなく、その前の段階から漢方薬は徐々に効果を発揮することで、未病の段階からの服用の意義があると思っています。漢方薬は長期にわたって服用できるという、西洋薬にはない利点があります。西洋薬が受け入れられないような領域にも可能性を見い出したいと思えますし、そのためには、将来この病気になるということバイオマーカーなどで確実に見つけつつ、「こういう時にはこの漢方薬」といえるようになれば良いと思います。

— フレイル漢方薬理研究会への期待をお聞かせください。

大澤 代表世話人の乾明夫先生がおっしゃっておられるように、漢方薬によって健康寿命を延伸することのエビデンス作りに、本研究会世話人の中で薬学者の立場から貢献したいと思っています。さらに、現在は緩和医療などあまり漢方の出番がないような分野にも漢方の可能性があることをお知らせし、一人でも多くの先生に「漢方薬は効く」ことを実感していただきたいと思っています。

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真：上野英和

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 歯学総合研究科
漢方薬理学講座 特任教授

乾 明夫 先生

大澤先生はメラノーマ細胞(B16BF6)を移植した担がんモデルマウスを用い、悪液質・サルコペニア発症の分子メカニズムを明らかにされた。がんの進展とともに体重は減少し、腓腹筋(速筋：エネルギー代謝の影響を受けやすい)の減少が認められた。腓腹筋内Aktのリン酸化低下、STAT3のリン酸化亢進やミオシン重鎖の発現低下など、インスリン抵抗性の存在が示唆される所見であった。

人參養栄湯投与はSTAT3-SOCS3の亢進を抑制し、タンパク合成系4E-BP1のリン酸化やミオシン重鎖の発現低下を回復させた。人參養栄湯はまた白色脂肪重量の低下を改善し、サルコペニアに好影響を及ぼす可能性が考えられた。

がん悪液質とインスリン抵抗性の存在

は、サルコペニア肥満や糖尿病のがん合併例において、より大きな意義を有するものと考えられる。人參養栄湯の効果は大澤先生が示されたように、一部の構成生薬・成分がPPAR γ 様の作用を示すことや、丸中先生が明らかにされたように人參養栄湯が骨格筋間質液のアシドーシスを是正し、インスリン抵抗性を改善する作用などが根底にあるものと思われる。

悪液質の上流には、炎症性サイトカインの存在が示唆されている。これが骨格筋や脂肪組織の萎縮に重要であると考えられている。大澤先生のご指摘のように、人參養栄湯には白朮などに強力な抗炎症作用が認められ、がんをはじめとする悪液質の治療効果の一翼を担っている可能性があるだろう。