

# 人參養栄湯が秘める 可能性を科学的に 解明する

～食欲/摂食低下を改善する  
人參養栄湯の可能性～

## ▶ プロフィール 矢田 俊彦 先生 関西電力医学研究所 統合生理学研究センター長 神戸大学大学院医学研究科 客員教授

|            |                                         |
|------------|-----------------------------------------|
| 1983年      | 京都大学大学院医学研究科 博士課程修了(生理学)                |
| 1983～1984年 | 東京医科歯科大学医学部 生理学第二講座 助手                  |
| 1984～1987年 | 米国マイアミ大学、米国コーネル大学 研究員(生理学、薬理学)          |
| 1987～2000年 | 鹿児島大学医学部 生理学第一講座 助教授                    |
| 1991～1993年 | 米国チューレン大学 客員助教授(内科学)                    |
| 1996～2000年 | 岡崎国立共同研究機構生理学研究所 客員助教授(細胞内代謝研究部門)       |
| 2000～2018年 | 自治医科大学医学部 生理学講座 統合生理学部門 教授              |
| 2009～2015年 | 自然科学研究機構 生理学研究所 客員教授(環境適応機能発達研究部門)      |
| 2018年～     | 関西電力医学研究所 統合生理学研究センター センター長 統合生理学研究部 部長 |
| 2018年～     | 神戸大学大学院医学研究科 客員教授                       |
| 2018年～     | 自治医科大学 客員教授                             |
| 2018年～     | 鹿児島大学 客員教授                              |

フレイルは食欲低下、体重減少、筋力低下、疲労感、うつ様症状などの心身活動の低下を含む複合的な病態であり、高齢化が急速に進行する現代社会において深刻な問題である。

「フレイル漢方薬理研究会」の世話人のお一人である関西電力医学研究所 統合生理学研究センター センター長の矢田俊彦先生は、一見すると複雑に見えるフレイル病態の最上流に『食欲/摂食低下』があることから、食欲不振を改善する人參養栄湯はフレイルの有効な予防・治療手段であるとの視点に立ち、食欲調節メカニズムにおける人參養栄湯の作用を中心に、人參養栄湯のフレイルに対する作用メカニズムについて検討を進めておられる。

「フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く」の第4回は、矢田俊彦先生にご自身の研究成果と、現在進行している検討から示唆されることを踏まえ、人參養栄湯のフレイルに対する作用メカニズムと臨床的な可能性について伺いました。

### フレイルの病態の最上流に位置する 食欲/摂食低下

― フレイルと食欲/摂食低下との関係について、先生のお考えをお聞かせください。

矢田 食事を摂取することは、身体や脳機能など全身機能

のすべてにおいて不可欠であることは言うまでもありません。したがって、食事が十分に摂取されないことと全身のあらゆる機能が低下する、すなわちフレイルが引き起こされることが容易に予想されます。

フレイルの病態は、骨格筋の量と機能の低下などの身体的な機能低下やうつ様症状、認知機能の低下といった脳機能の低下など多岐にわたっており、一見すると非常に複雑

## 人參養栄湯が秘める可能性を科学的に解明する～食欲/摂食低下を改善する人參養栄湯の可能性～



な病態です。しかし、私はそこに共通のメカニズムがあると考えました。それが『食欲/摂食低下』です。

そして、食欲/摂食低下を改善することによって、低下した心身の機能を回復することができるのではないか、という考えに基づいて現在、検討を進めています。

### ― 食欲/摂食低下とフレイルの関連について解説をお願いします。

**矢田** 食欲/摂食低下により、第一に、アミノ酸・グルコースの不足を招き、その結果インスリン不足をきたします。そして、インスリンとアミノ酸の不足は筋萎縮をきたし、身体的フレイルを招きます。また、グルコース・インスリンの不足に加えて微量栄養素の不足は脳機能の低下、すなわち精神的フレイルを招くと考えられます。第二に、食

事に伴う口腔や消化管への化学的な刺激や機械的な刺激も全身機能の維持には非常に重要です。

したがって、食欲/摂食低下はフレイル病態の最上流にあり、食欲/摂食低下を改善することがフレイルの改善につながると考えられます(図1)。

### ― ストレスも食欲/摂食低下をきたすことから、高齢者だけの問題ではないと思います。

**矢田** 年齢にかかわらず、多くの方はストレスを受けることで食欲不振をきたします。また、癌患者さんのように、癌による食欲不振だけでなく、癌であることの悩みによる精神的なストレスも食欲不振につながります。その際、ストレスに伴う食欲不振を改善できれば、たとえ疾患そのものは治せなくても、患者さんのQOL低下を改善できると思います。

たとえば、癌患者さん、うつ病患者さんの多くは食欲不振をきたし、そのために全身状態が悪化してQOLが低下しますが、食事摂取の観点から介入することで身体の状態はかなり改善する可能性があります。

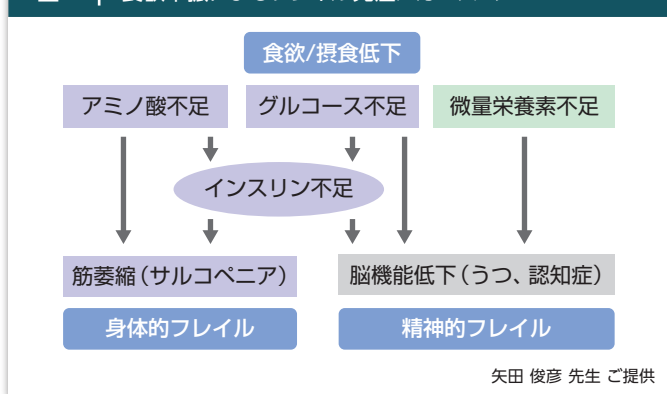
このように食欲不振を改善することは、高齢者はもちろんのこと、若年者も含めていろいろな病態の改善に有効であると思います。

### ― 今までは食欲不振を改善するための治療手段がありませんでした。

**矢田** 今までは食欲を改善する手立てがなく、食欲不振に介入することが必要であることは“わかっている”のだけでも、有効な方法がなかったのです。

しかし、私たちは今、漢方薬、そして人參養栄湯という治療手段を手にかけています。それを有効に利用して食欲/摂食低下に介入することで、フレイルはもちろん、種々の疾患や病態へのアプローチが可能となりました。

図1 | 食欲不振によるフレイル発症メカニズム



## II

### 食欲のメカニズム

#### ― 摂食中枢における食欲促進系と食欲抑制系 ―

### ― 食欲のメカニズムについて解説をお願いします。

**矢田** 食欲は、視床下部に存在する摂食中枢により調節されています(図2)。空腹時にはグレリンや低血糖などが、視床下部弓状核のNPY(Neuropeptide Y)とAgRP(Agouti related peptide)という2つの神経ペプチドを発現するニューロン(NPY/AgRPニューロン)を活性化します。NPY/AgRPニューロンは、末梢の種々の情報を受け取る「一次中枢」であり、さらにその情報は「二次中枢」である室傍核



への投射を介して摂食行動を引き起こします(食欲促進系)。

一方、食欲抑制系については一次中枢にPOMC(Pro-opiomelanocortin)ニューロンがあり、高血糖やインスリン、レプチン、あるいはストレス負荷によって産生されるセロトニンなどで活性化されます。さらにその情報は室傍核に投射され、食欲抑制系の役者であるNesfatin、Oxytocin、CRHなどのニューロンに伝えられて摂食は抑制され、食欲は低下します。

### — なぜ高齢者で食欲不振が起こり、それがフレイルにどのように影響するのですか。

矢田 加齢によってNPY/AgRPニューロンの活性自身が低下し、加えてこのニューロンに作用して活動を上げる末梢のグレリンの分泌や作用が低下することでさらにNPY/AgRPニューロンの活性が低下し、二重に食欲の低下が起こります。また、NPY/AgRPニューロンは食欲促進系の神経回路を作動するだけでなく、食欲抑制系の神経回路を抑制していますが、そのブレーキが十分にかかりません。このように、高齢者では食欲促進系が低下し食欲抑制系が上昇することによって食欲不振が起こります。

さらに、食欲不振が起こることによって摂食量が低下することは、グルコースやアミノ酸の摂取量の低下につながり、さらにインスリン分泌の低下をきたし、フレイルにつながるということになります。

### — NPY/AgRPニューロンを活性化することがフレイルへの介入につながります。

矢田 お示したように、グレリンの分泌が十分でない、あるいはグレリンは分泌されていても十分に効かない状態になるとグレリンはNPY/AgRPニューロンを十分に活性化できません。

ということは、グレリンとは別の何らかの方法でNPY/AgRPニューロンを活性化することが有効な介入ポイントとなります。そして、人參養栄湯がその一つであることが明らかとなってきたのです。

## III 食欲不振に対する人參養栄湯の作用メカニズムについて

### — 食欲/摂食低下に対する人參養栄湯の作用メカニズムについて解説をお願いします。

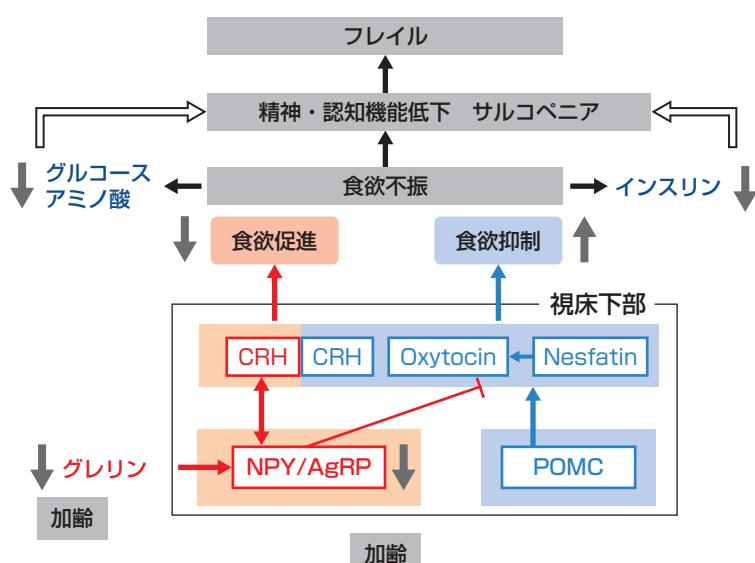
矢田 まず、私たちは抗がん剤のCisplatin(Cisp)を投与することで作製した食欲不振モデルマウスを用いて、人參養栄湯の効果を検討しました。Cisp(8mg/kg)を0日目と4日目に腹腔内投与し、さらに人參養栄湯投与群では人參養栄湯(1g/kg/日)を連日経口投与しました。対照群(人參養栄湯非投与群)では摂餌量は有意に低下しましたが、人參養栄湯投与群ではCispにより低下した摂餌量を完全に回復しました。また、体重も対照群では有意に低下しましたが、人參養栄湯投与群では有意に改善しました(図3: 次頁参照)。

この目覚ましい摂食の回復の結果から、人參養栄湯は摂食中枢に作用している可能性が示唆されたので、さらにその作用メカニズムを解明するために、まずはグレリンに応答するNPY/AgRPニューロンに対する人參養栄湯の効果を検討しました。

視床下部弓状核から単離したニューロンの、細胞内Caイオン濃度( $[Ca^{2+}]_i$ )を指標に検討しました。グレリン投与によって $[Ca^{2+}]_i$ が上昇したグレリン応答性ニューロンにおいて、人參養栄湯の投与によって $[Ca^{2+}]_i$ が上昇しました。さらに免疫染色によって、このニューロンはNPYを発現していたことから、人參養栄湯はグレリン応答性のNPYニューロンを活性化することがわかりました。しかも、人參養栄湯はNPYニューロン全体の約32%をも活性化することを確認しました(図4: 次頁参照)。

一方で、末梢のグレリンに応答するNPY

図2 | 食欲不振によるフレイルのメカニズム



矢田 俊彦 先生 提供

## 人參養榮湯が秘める可能性を科学的に解明する～食欲/摂食低下を改善する人參養榮湯の可能性～

ニューロンはNPYニューロン全体の約40%であり、残りの60%はグレリン非応答性のニューロンであることを見出しています。そこで、グレリン非応答性のNPYニューロンに

対する人參養榮湯の効果を検討したところ、末梢性グレリンに非応答でありながら人參養榮湯で活性化されるNPYニューロンの存在を見出しました(図5)。

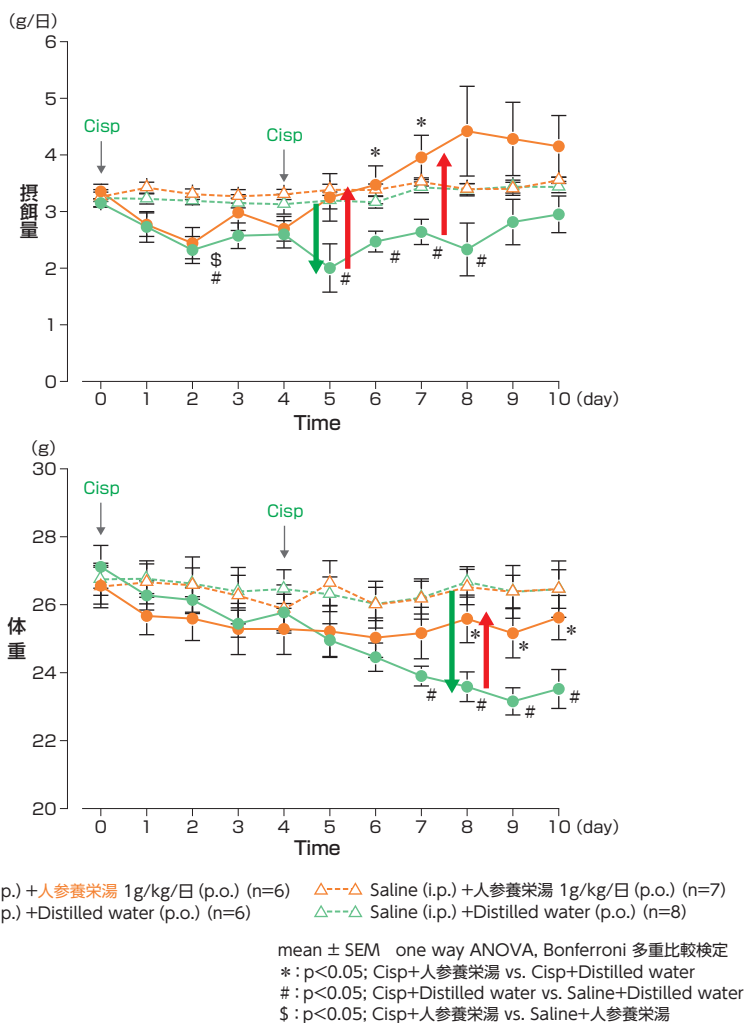
つまり、人參養榮湯はグレリン応答性のNPYニューロンと非応答性のNPYニューロンの両方を活性化することが明らかになりました(図6：次頁参照)。

— 人參養榮湯による食欲/摂食低下に対する新たな作用が見出されました。

矢田 ヒトにグレリンを投与すると摂食量は増加するのですが、加齢に伴ってその効果は徐々に減弱し、消失していきます。この現象を、“グレリン抵抗性”と言いますが、細胞レベルにおける詳細なメカニズムについて、高齢者におけるグレリン抵抗性の責任細胞などについては明らかになっていません。

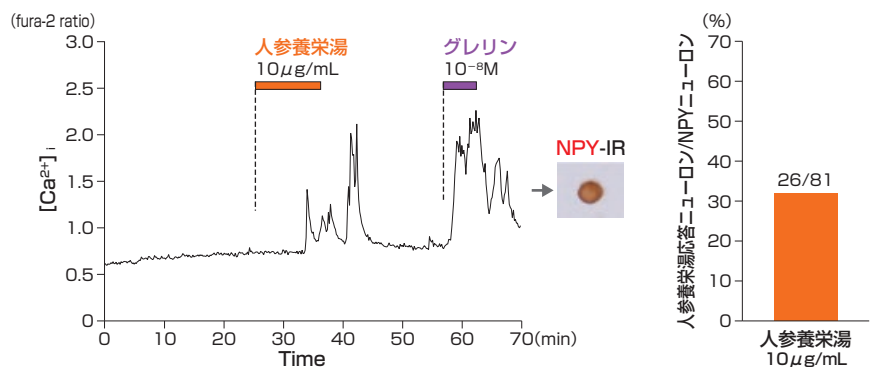
しかし、グレリン非応答性のNPYニューロンは責任細胞の一つである可能性が考えられます。すなわち、グレリン非応答性のニューロンが高齢者におけるグレリン抵抗性の責任機序ではないか、そしてこのニューロンを人參養榮湯が活性化することから、グレリン抵抗性の少なくとも一部は改善でき、そして食欲が回復するのではないかと仮説を立てています(図6：次頁参照)。

図3 | 人參養榮湯の連日投与は抗がん剤Cisplatinによる摂食・体重低下を軽減



Goswami C, Inui A, Yada T et al.: Neuropeptides 75, 58-64, 2019 (一部改変)

図4 | 人參養榮湯によるグレリン応答性NPYニューロン活性化



Goswami C, Inui A, Yada T et al.: Neuropeptides 75, 58-64, 2019 (改変)

— NPY/AgRPニューロンにおいてグレリン応答性と非応答性の割合は、加齢に伴って変化しますか。

矢田 私の仮説を立証する上で、非常に重要な検討課題ですが、可能性はあると思います。通常年齢のマウスでは、その比率は40：60であることをお示ししましたが、加齢に伴ってグレリン応答性ニューロンの割合が低下することが考えられます。グレリン非応答性NPYニューロン

は、グレリンによる食欲とは関係しませんが、他の因子により誘導される食欲に関係していると推定されます。

たとえば、グレリンはNPYニューロンを活性化しますが、低血糖も活性化します。しかも両者に応答するニューロンがある一方で、グレリンと低血糖のどちらかにしか応答しないニューロンがあります。人參養栄湯についても、人參養栄湯応答性と非応答性ニューロンの比率はおおよそ3:7であることはご紹介したとおりです(図4)。

今後は、高齢マウスにおいてグレリン非応答性のNPYニューロンの割合が増加するか、そのニューロンを人參養栄湯が活性化するかを調べる必要があります。

― 六君子湯も食欲促進作用が確認されていますが、作用メカニズムに違いはありますか。

矢田 六君子湯についても同様の検討を行い、グレリンによるNPY/AgRPニューロン活性化を増強することを見出しました。一方で、グレリン非存在下においては六君子湯単独による著明な活性化は確認されませんでした。この結果から、六君子湯は主としてグレリン応答性ニューロンを活性化し、グレリンと協働して食欲を促進します。しかし、人參養栄湯はグレリン応答性ニューロンだけでなくグレリン非応答性ニューロンも直接活性化し、これら2つの経路で効果を発揮します。

このように、両者の作用メカニズムは大きく異なります。しかも、加齢に伴うグレリン抵抗性も含めて考えると、高齢者・フレイルへの介入には人參養栄湯が有利である可能性が考えられます。

― 摂食サーカディアンとの関係についての検討も必要だと思います。

矢田 私たちは現在、摂食サーカディアンリズムと人參養



栄湯との関係について検討を進めています。たとえば、ラットは夜行性の動物ですから明期は休息してほとんど摂食しませんが、暗期になると摂食行動が起こります。

そこで、このような概日リズムを有するマウスに、いろいろな時間帯に人參養栄湯を投与することで摂食リズムに及ぼす人參養栄湯の影響について検討したところ、人參養栄湯の投与時間に関わらず摂食行動は暗期の時間帯から開始されました。このことから、人參養栄湯は生理的な食欲促進作用を有することが示唆されました。

たとえば、昼夜を問わずに食欲を亢進する物質であれば、明期(ヒトでは夜間)の摂食行動を刺激し、内臓脂肪の蓄積につながることは容易に想像できます。しかし、人參養栄湯は摂食リズムを乱さずに生理的な摂食を促進するわけですから、生活習慣病を引き起こすことはないということになります。

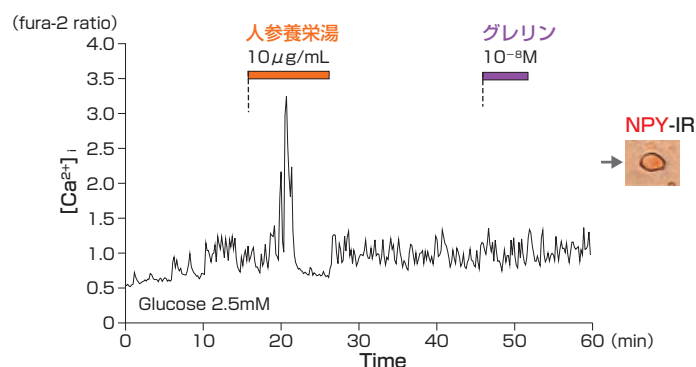
将来的には、フレイルの予防を目的にフレイル予備軍に対する人參養栄湯による介入も考える必要があると思いますが、その時に人參養栄湯はメタボを起こさずにフレイルを予防できる、というメッセージにもつながると思います。

#### IV フレイル漢方薬理研究会への想い

― 最後に、矢田先生のフレイル漢方薬理研究会に込める想いをお聞かせください。

矢田 フレイルの病態は複雑で、しかも多岐にわたります。しかし、そのような病態であっても、基礎・

図5 | 人參養栄湯によるグレリン非応答性NPYニューロン活性化



Goswami C, Inui A, Yada T et al.: Neuropeptides 75, 58-64, 2019 (改変)

## 人參養栄湯が秘める可能性を科学的に解明する～食欲/摂食低下を改善する人參養栄湯の可能性～

臨床、また様々な専門分野のエキスパートのメンバーがあらゆる側面から検討し、それぞれの局面をクリアにすることで、全貌が明らかになってくると思います。

私は、フレイルの最上流に位置する『食欲/摂食低下』からフレイルの病態にアプローチし、人參養栄湯による食欲/摂食低下の改善がフレイルの改善につながる経路を検証したいと思っています(図7)。人參養栄湯による食欲改善が次のようなフレイル症状の改善をもたらすのか、本研究会の諸先生と共同研究によって明らかにしていきたいと思っ

ています。

現在、フレイルの方は多くいらっしゃいますし、高齢化の急速な進展はフレイルの方の急激な増加につながります。そのような流れに“待った”をかける、さらにフレイルの治療だけでなく予防に有効な手立てとなる可能性のある人參養栄湯について、しっかりとしたエビデンスを構築し、その情報を広く提供できるようになれば、本研究会としての意義も非常に大きいものと思います。

図6 | 高齢者のグレリン抵抗性—人參養栄湯による食欲不振の改善

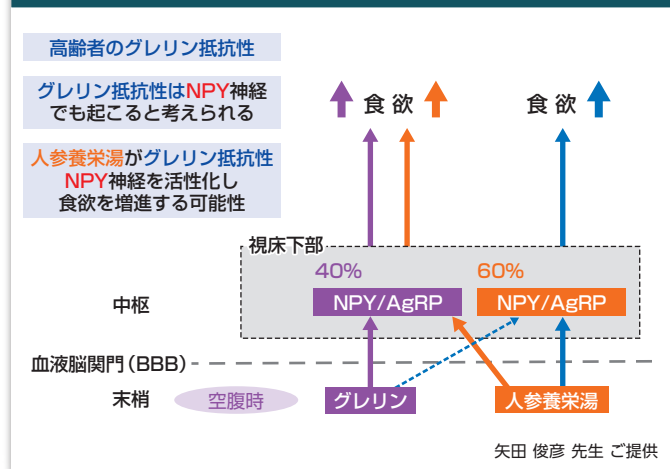
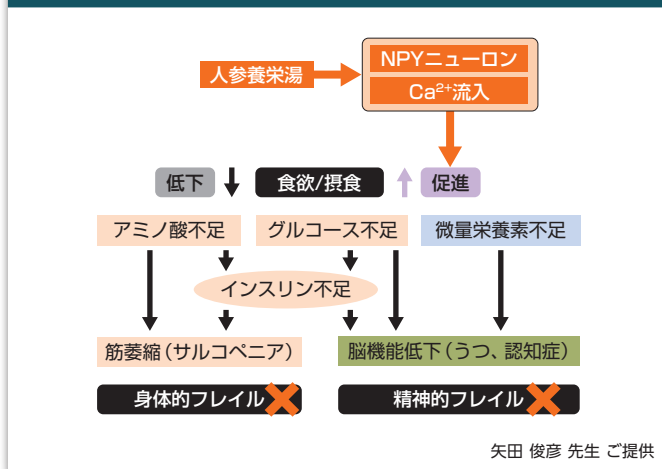


図7 | フレイルに対する人參養栄湯の可能性



取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真：山下裕之

### 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

グレリン-神経ペプチドY(NPY)系は、飢えに応答する空腹系であり、進化の長い歴史の中で種を維持させてきた、生命の根幹の位置するシステムの一つである。近年、このグレリン-NPY空腹軸の老化が、フレイルの発症に重要であることが示唆されている。人參養栄湯は食欲不振の第一選択薬の一つであり、がん悪液質の食欲不振やサルコペニア(骨格筋萎縮)の治療に長年用いられてきた。

矢田先生らは電気生理学的手法を駆使し、人參養栄湯がグレリン-NPY空腹軸を全体として活性化し、これが強力な人參養栄湯の作用機構の根幹をなすという重要な知見を報告された。すなわち、人參養栄湯はグレリンの分泌を増加するのみならず、グレリン応答性および非応答

性の両者のNPYニューロンを活性化する。これに対し、六君子湯はグレリン応答性NPYニューロンのみを活性化する。この相違が、人參養栄湯をして最強の補剤と称されてきた所以でもあろう。

神経ペプチドYは、カロリー制限による健康長寿の根幹をなすことが知られている。NPYは、カロリー制限による寿命延長、ストレス耐性(レジリエンス)のみならず、腫瘍(発がん)抑制効果を担うことが報告されている。最近、カロリー(糖質)制限やその模倣薬を用い、抗がん剤耐性腫瘍などに、新たながん治療として応用する試みがなされている。人參養栄湯は、がん緩和医療に広く応用されてきたが、その制がん作用に同じメカニズムが働いている可能性もあろう。