▶ Special Interview
フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く（第6回）

海外でも注目されつつある人参養栄湯の新たな可能性

～がん支持療法における人参養栄湯の位置づけと役割～

▶ プロフィール 上園 保仁 先生
東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座 特任教授
国立がん研究センター東病院 支持・緩和研究開発支援室 特任研究員

1985年　産業医科大学医学部 卒業
1989年　産業医科大学博士課程 修了
1991年　米国カリフォルニア工科大学生物学部門 留学
1994年　産業医科大学医学部 講師
2000年　長崎大学医学部 講師
2004年　長崎大学医学部 助教授
2009年　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
2015年　国立がん研究センター先端医療開発センター 支持療法開発分野 分野長兼任
同　　年　国立がん研究センター中央病院支持療法開発センター 主任研究員兼任
2020年　東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座 特任教授
同　　年　国立がん研究センター東病院 支持・緩和研究開発支援室 特任研究員

1981年からわが国における死亡原因の第一位はがんであり、現在もがん患者数及びがん死亡者数は増加を続けていることから、がん対策は今後の医療において重要な課題である。国立がん研究センター研究所はがん撲滅の中核拠点として、わが国のがん研究を牽引している。同研究所 がん患者病態生理研究分野では、がん悪液質の症状ならびに抗がん剤による副作用を軽減するための新規処方の開発をミッションの一つに、漢方薬を用いたがん患者QOL改善の試みとして人参養栄湯を取り上げている。
「フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く」の第6回は、同研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長の上園保仁先生にご自身の研究成果を踏まえ、人参養栄湯のがん支持療法における可能性についてお伺いした。

Ⅰ わが国の“がん対策”の現状と国立がん研究センターの取り組みについて

―わが国のがん対策の歴史的変遷と現状を教えてください。

上園　わが国では1981年にがんが死亡原因の第一位となり、これを機にがん撲滅の国家プロジェクトが開始されました。具体的には、1984年の「対がん10カ年総合戦略」から始まり、1994年に「がん克服新10か年戦略」、2004年に「第3次対がん10ヵ年総合戦略」、そして2014年に「がん研究10か年戦略」が策定されました。

さらに、2006年にはがん対策の法律である「がん対策基本法」が成立し、翌年に施行されました。本法は、がん対策を総合的に実施するための画期的な法律であり、わが国のがん対策における法制化の意義は非常に大きいといえます。

一方で患者さん目線での施策が不十分、小児がんや希少がんへの配慮が足りないなどの問題点が指摘されたことから、2016年に「改正がん対策基本法」が施行されました。

－がん対策基本法、改正がん対策基本法に基づいてどのような施策が推進されていますか。

上園　がん対策基本法に基づいて2007年に「第1期がん対策推進基本計画」が、そして2012年には「第2期がん対策推進基本計画」が策定されました。第2期がん対策推進基本計画ではがんによる10年間の年間調整死亡率を20%減少させることを目標に掲げていましたが、実際には達成が困難であったことから、厚生労働省は2015年12月に「がん対策加速化プラン」を打ち出しました。さらに「改正がん対策基本法」に基づいて2017年に「第3期がん対策推進計画」が策定され、現在は本計画に沿ってがん対策が進められています。

第3期がん対策推進計画のいわば“一丁目一番地”は「がんゲノム医療」です。

－がんゲノム医療について教えてください。

上園　がんゲノム医療は、がん遺伝子パネル検査の結果に基づいたゲノム診断で個々の患者さんを最適な治療薬につなげる医療です。2019年には遺伝子検査が保険適用となりました。ところが、遺伝子検査を受けても最適な抗がん剤にたどり着く患者さんは現時点で全体の約14%であり、さらにたどり着いた薬剤がわが国では未認可であったり、他の組織・臓器のがんにしか適用されない薬剤であったりというケースもあることから、現行の保険診療下で最適な抗がん剤にたどり着き、治療を受けることができる患者さんはまだ6～8%程度と言われています。

ただ、検査を受けた患者さんの臨床・ゲノム情報は国立がん研究センター内に設置された「がんゲノム情報管理センター（C-CAT）」に集積されており、それらのデータは新たな治療法の開発につながることから、将来のがん患者さんに福音となります。

－最適な治療薬にたどり着けなかった患者さんにおける支持療法・緩和療法の重要性は高いと思います。

上園　がんゲノム医療の開始に合わせて、車の両輪として「がん支持・緩和療法」を進展させることが重要です。がん患者さんの5年生存率は現在では6割を超えています。もちろんがんが治癒した患者さんもいらっしゃいますが、抗がん剤などによる治療を継続している“がんサバイバー”の方が確実に増加しています。したがって、このような患者さんのケアが必要であり、支持・緩和療法の重要性が叫ばれるようになったのです。

－わが国のがん対策において国立がん研究センターの果たす役割は大きいと思います。

上園　国立がん研究センターは1962年にわが国のがん医療・がん研究の拠点となる国立の機関として創設され、国のがん対策の推進役としての役割を担っています。さらに「がん対策基本法」を基盤に、2009年に「がん対策病態研究部」（現在は、がん患者病態生理研究分野）が設置され、私は初代の部長（分野長）として、難治性の痛みに悩むがん患者さんのQOL向上、がん悪液質の症状ならびに抗がん剤による副作用を軽減するための新規処方の開発などを進めています。そして、その両方のミッションに漢方薬が応用できると考えています。

II　がん支持療法における漢方薬の位置づけについて

－がん支持・緩和療法では漢方薬の出番も多いと思います。

上園　漢方薬は長年、漢方治療をご専門とされる医師らの経験に基づいて使用されてきましたが、近年では多くの基礎・臨床の科学的なエビデンスが蓄積されています。実際に抗がん治療に伴う嘔気・嘔吐、食欲不振、全身倦怠感などの症状に対する改善効果が期待でき、その有用性に関する報告は多数あります。しかし、それらは“one of them”であり、医師の誰もが必ずしも納得して使用されていたわけではなかったと思います。ところが、「がん対策加速化プラン」では、実施すべき具体策の一つに「漢方薬を用いた支

持療法に関する研究の推進」と、初めて“漢方薬”が記載されたのです(図1)。

もう一つ大事なことは、2017年3月に「国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会」(会長 髙久史麿先生)が、漢方薬が国民にとって何に役立つかを考えようということで、がん患者さんの支持療法、高齢者医療に漢方薬を使用することの必要性を提言されたことです。

ーがん支持療法において漢方薬は具体的にどのように使用されますか。

上園　がん治療は外科手術、放射線療法、抗がん剤による治療、さらに近年では免疫チェックポイント阻害剤による免疫療法が行われますが、患者さんの全身状態に大きな負担がかかります。そのため、全身倦怠感や食欲不振、体力低下などの症状改善に人参養栄湯や補中益気湯、十全大補湯などの補剤、食思不振や嘔気・嘔吐の症状改善に六君子湯が従来から使用されています。また、抗がん剤の投与に伴う手足の冷感やしびれ、痛みなどの症状に牛車腎気丸や芍薬甘草湯、口腔粘膜炎や下痢に半夏瀉心湯、興奮状態を抑える抑肝散や抑肝散加陳皮半夏などが使用されます。

ーがん悪液質症状にも漢方薬は有用性が期待できますか。

上園　がん悪液質の克服はがん患者さんのQOLを改善するための重要な課題です。がん悪液質は進行性がん患者さんの約8割に起きるのですが、食欲不振、体重減少、脂肪・筋肉組織の消耗を主徴として、予後、化学療法の反応性、患者さんのQOLに多大な影響を与えるだけでなく、がん死因の約20%を占めています。

漢方薬の中でがん悪液質の研究が最も進んでいるのが六君子湯です。六君子湯が末梢で産生される唯一の食欲促進ホルモンであるグレリンの分泌を促進させることで食欲を亢進することが明らかにされました。しかも、その研究成果が消化器領域のトップジャーナルに掲載されたことはまさに漢方におけるエポックメイキングでした[1)]。実のところ私はその報告を目にするまでは漢方薬にはまったく関心がありませんでした。薬理学者として“1成分1ターゲット”の考え方が基本にありましたので、多成分からなる漢方薬がいろいろなターゲットに同時に効くなどということはまったく考えていなかったのです。

図1 ｜ がん対策加速化プラン(2015年12月)

❶ 予防 ～がんになる患者を減らす～
❷ 治療・研究 ～がん死亡者を減らす～
❸ がんとの共生 ～がんと共に生きる～
(1)就労支援
(2)支持療法の開発・普及
(3)緩和ケア

75歳未満のがんの年齢調整死亡率を10年間で20%減少させる

- 治療に伴う副作用・合併症・後遺症の実態の把握。それを踏まえた支持療法に関する研究を進める。
- 術後の合併症・後遺症軽減のため、栄養療法、リハビリテーション療法、漢方薬を用いた支持療法に関する研究を進める。
- 患者視点の評価を重視し、支持療法に関するガイドライン作成の研究を進める。

厚生労働省 がん対策加速化プラン(平成27年12月)より作図

ー六君子湯にはがん悪液質にどのような効果がありますか。

上園　がん悪液質モデルを用いて六君子湯の効果を検討したところ、六君子湯による食欲低下の改善効果と体重低下の抑制効果を確認しました。さらにわれわれは、CellKey™システムという薬物処置による細胞内シグナルの変化を電気抵抗値(impedance)として捉える、簡便で高感度のアッセイ方法を用いて検討したところ、六君子湯はグレリンの分泌増強だけでなくグレリン受容体活性を増強し、さらにグレリン受容体分解酵素を抑制することを明らかにしました。しかも、六君子湯の8つの構成生薬のうちの5つが協働して作用していることを見出しました[2-3)]。

抗がん剤による治療において予定のプロトコルから脱落した患者さんよりも治療計画を完遂できた患者さんの方が生存率は高いことは言うまでもなく明らかです。六君子湯を含め漢方薬によって抗がん治療を完遂できる可能性があることから、漢方薬を使用することの意義は非常に大きいと思います。

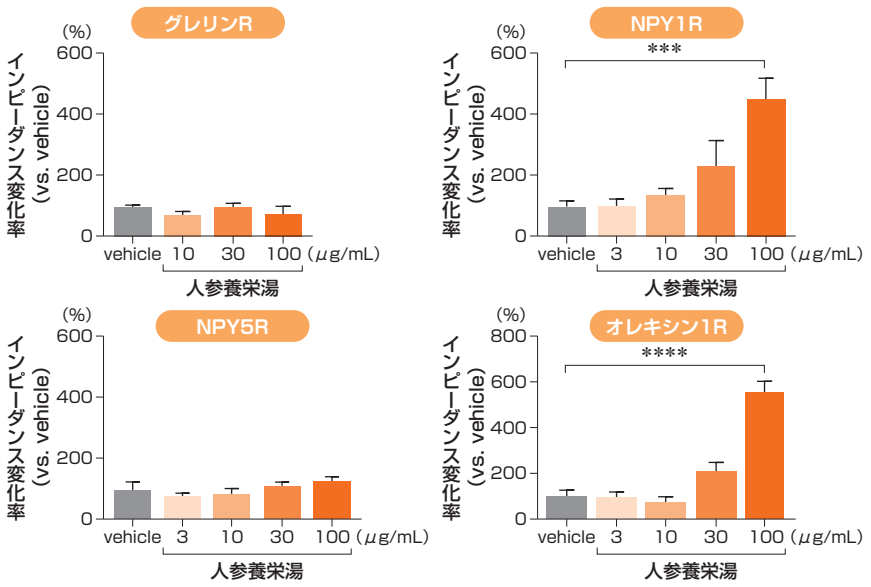
III　がん悪液質症状に対する人参養栄湯の可能性

ーがん悪液質への介入には補剤も有用と思います。

上園　がん患者さんの全身倦怠感や食欲不振などの症状改善を目的に従来から補剤が使われ、その効果に関する報告も数多くあります。中でも人参養栄湯は12種類の生薬で構成されている漢方薬で、効能・効果が「病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血」であり、食欲不振の改善に加えて全身倦怠感、貧血の改善など六君子湯にはない効果を有している代表的な補剤です。しかも、構成生薬を見ると興味深いことに抗炎症作用を有する生薬として当帰、人参、桂皮、遠志、陳皮、甘草、五味子と多く配合されていることからもがん悪液質に対する有用性が期待されます。

そこでわれわれは、人参養栄湯のがん悪液質に対する可能性を検討し、その結果を2019年12月にベルリンで開催された第12回国際悪液質学会で紹介しました[4)]。

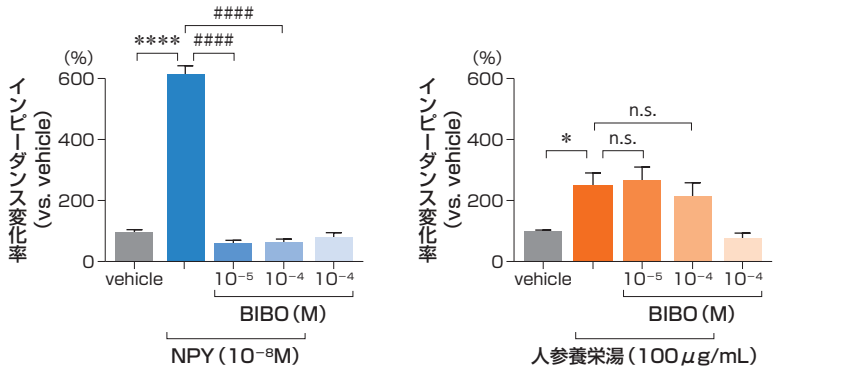
図2 | 人参養栄湯の食欲増進因子の受容体に及ぼす影響



mean ± S.E.M. (n=6-12)
: p<0.001、*: p<0.0001 vs. vehicle.
ANOVA (Bonfferoni法による多重性補正)

Miyano K, Ohshima K, Uezono Y, et al. Front. Nutr.doi:10.3389/fnut.2020.00005

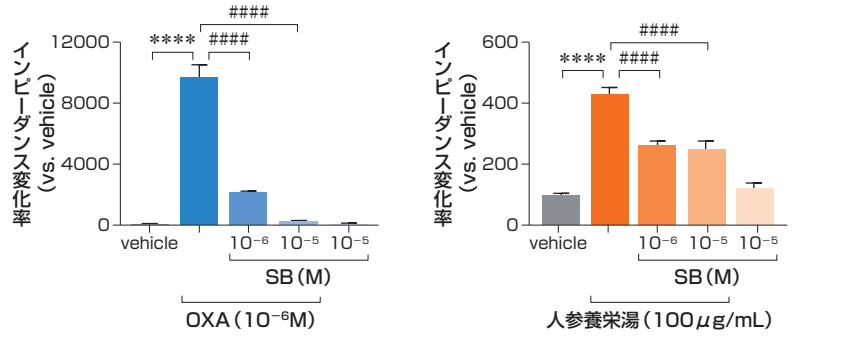
図3 | 人参養栄湯のNPY1受容体に対する作用



mean±S.E.M (n=6-12)
*: p<0.05、****: p<0.0001 vs. vehicle、####: p<0.0001 vs. 人参養栄湯・BIBO
ANOVA (Bonfferoni法による多重性補正)

Miyano K, Ohshima K, Uezono Y, et al. Front. Nutr.doi:10.3389/fnut.2020.00005

図4 | 人参養栄湯のオレキシン1受容体に対する作用



mean±S.E.M (n=6-12)
*: p<0.05、****: p<0.0001 vs. vehicle、####: p<0.0001 vs. 人参養栄湯・SB
ANOVA (Bonfferoni法による多重性補正)

Miyano K, Ohshima K, Uezono Y, et al. Front. Nutr.doi:10.3389/fnut.2020.00005

－人参養栄湯の検討結果のご紹介をお願いします。

上園　われわれがまず注目したのは、人参養栄湯が食欲に及ぼす効果です。がん悪液質の患者さんの介入でまず考える必要があるのは“食べられるようになる”ことです。そこで、食欲増進因子であるneuropeptide-Y（NPY）1受容体、NPY5受容体、オレキシン1受容体およびグレリン受容体を発現した培養細胞を用いて検討しました。それぞれの活性は、G蛋白質共役受容体の活性化による細胞内インピーダンスの変化（ΔZ）を先ほどご紹介したCellKey™ システムを用いて測定しました。

人参養栄湯はグレリン受容体およびNPY5受容体を発現した細胞ではΔZは増加せず、これらの細胞に人参養栄湯は作用しなかったのですが、NPY1受容体とオレキシン1受容体に作用することがわかりました（図2）。さらに、その作用がアンタゴニストで抑えられないと受容体を介した作用とは言えないことから、選択的NPY1受容体阻害薬のBIBO3340を投与したところ、NPYによるΔZの増加は抑制されず、NPY1受容体を介した作用は確認できませんでした（図3）。

一方、人参養栄湯はオレキシン1受容体にも作用していますが（図2）、オレキシン1受容体発現細胞では選択的オレキシン1受容体阻害薬であるSB674042を投与したところ、人参養栄湯によるΔZの増加は抑制されたことから、オレキシン1受容体を介して作用していることが明らかとなりました（図4）。

－人参養栄湯のどの生薬が作用しているのですか。

上園　人参養栄湯の構成生薬から1種類ずつを除いた11種類の生薬で構成された処方で検討したところ、陳皮を除いた場合にのみオレキシン1受容体に

対する活性化作用は反応が低下することがわかりました(図5)。次に、生薬だけで活性が上昇するかを検討したところ陳皮だけが活性を上昇させましたが(図6左)、選択的オレキシン1受容体阻害薬のSB674042の投与によって活性は消失しました(図6右)。この結果から、陳皮が中枢神経系のオレキシン1受容体発現ニューロン活性化を介して食欲を増進する可能性が確認されました。

ー人参養栄湯はがん支持療法として有用ですか。

上園　今までの検討から、人参養栄湯の食欲増進効果は陳皮がオレキシン1受容体を介している可能性が示唆されました。一方で、POMC受容体、MC4受容体を刺激することで食欲は低下しますが、人参養栄湯の効果についてはまだ検討していません(図7：次頁参照)。第12回国際悪液質学会で発表した際の質疑応答でいくつも質問を受けましたので、ひょっとしたら今後世界的に注目されるかもしれません。

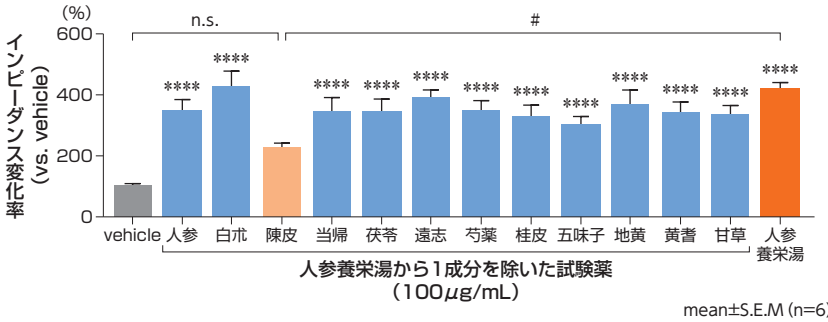
　また、人参養栄湯には貧血・骨髄抑制、抑うつや寝汗の改善などいろいろな作用があり、さらに抗炎症作用を有する生薬が多く配合されていることから、がん支持療法において広く使用できる漢方薬だと思います。

Ⅳ　フレイル漢方薬理研究会・世話人として

ーフレイル漢方薬理研究会世話人としてのコメントをお願いします。

上園　漢方薬の今後の活用が期待される領域として、がん支持療法と高齢者のフレイルがあり、人参養栄湯が注目されています。フレイル漢方薬理研究会では、これらの領域に対する人参養

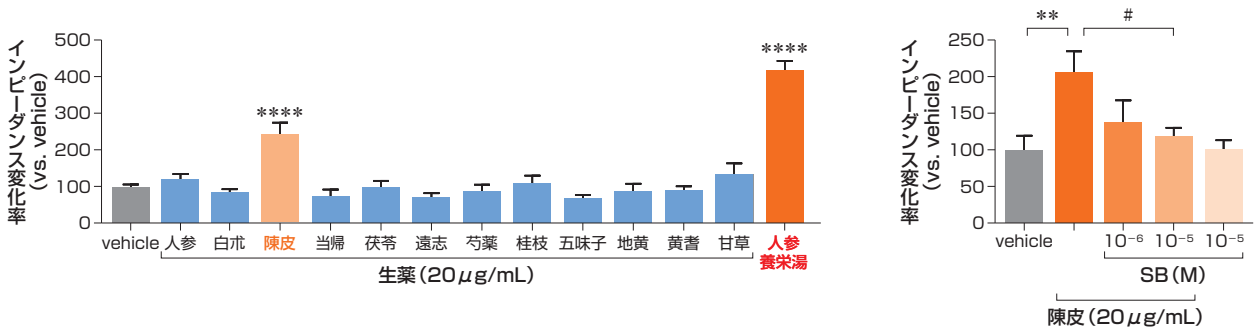
図5　人参養栄湯から1成分を除いた試験薬のオレキシン1受容体への作用



mean±S.E.M (n=6)
****：p<0.0001 vs. vehicle. #：p<0.05 vs. 人参養栄湯
ANOVA (Bonfferoni 法による多重性補正)

Miyano K, Ohshima K, Uezono Y, et al. Front. Nutr.doi:10.3389/fnut.2020.00005

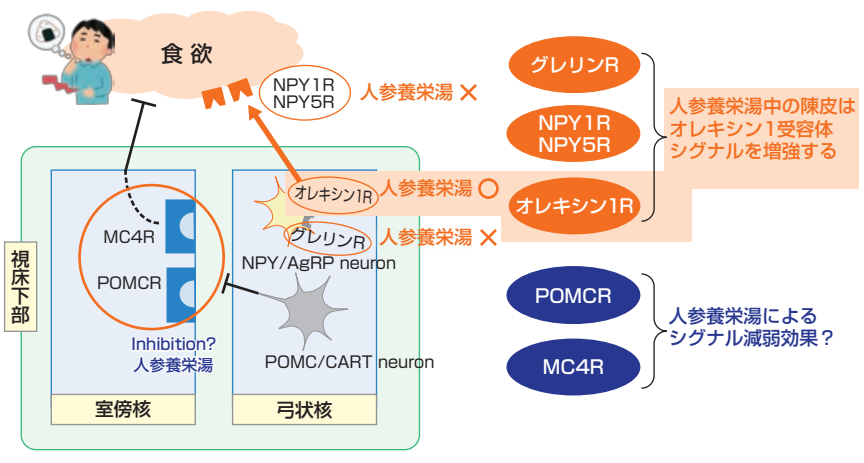
図6　オレキシン1受容体に対する陳皮の作用



mean±S.E.M
：p<0.001、**：p<0.0001　vs. vehicle
#：p<0.05 vs. 陳皮

Miyano K, Ohshima K, Uezono Y, et al. Front. Nutr.doi:10.3389/fnut.2020.00005

図7 | 人参養栄湯の作用メカニズム



上園 保仁 先生 ご提供

栄湯の作用メカニズムを各世話人の先生方の専門のお立場から解明を進めています。現在、私は人参養栄湯の食に対する効果をテーマに検討を進めていますが、人参養栄湯は免疫能を高める作用も有しているので、免疫のご専門の先生が人参養栄湯と免疫をテーマにアプローチされることも重要と考えています。

もう一つ大事なことは、臨床の専門家による評価です。たとえ基礎研究で成果が得られても、それが臨床につながらなければ意味がありません。

フレイル漢方薬理研究会は、基礎と臨床のそれぞれの専門家が参画されています。そして代表世話人の乾明夫先生が全体を見渡しながら研究会をコントロールしてくださっていますので、実際に世話人の一人として参画させていただきながら、研究会の成果に期待しています。本研究会が人参養栄湯のフレイル病態への応用という大きなテーマに対し、今後も継続しながらさらに深化させていくことが、これからの医療に大きく貢献するものと思い、私も是非その一翼を担ってまいりたいと思っております。

【参考文献】
1) Takeda H, et al.: Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. Gastroenterology 134: 2004-2013, 2008
2) Fujitsuka N, Uezono Y, Inui A, et al.: Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. Transl Psychiatry. 1; e23, 2011
3) Uezono Y, et al.: A review of traditional Japanese medicines and their potential mechanism of action. Curr Pharm Des. 18: 4839-4853, 2012
4) Miyano K, Ohshima K, Uezono Y, et al.: Japanese Herbal Medicine Ninjinyoeito Mediates its Orexigenic Properties Partially by Activating Orexin 1 Receptors. Front. Nutr.doi: org/10.3389/ fnut. 2020. 00005

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

がん患者には治療技術の進歩だけでなく、良いケアが必要（September 2017, Nature News）とされてきた。超高齢社会の到来とともに、高齢者がんやフレイル合併患者さんの治療など、支持・緩和療法としての漢方薬の出番が一層多くなるものと思われる。

上園先生は多成分系漢方薬の作用解析を、セルキーシステムを用いて独創的な成果を上げてこられた。今回、人参養栄湯がオレキシン1受容体を活性化させ、人参養栄湯の作用にオレキシンが関わることを明らかにされた。

オレキシンはヒポクレチンとも呼ばれ、グレリン－神経ペプチドY－オレキシンとして空腹系を構成する。オレキシンはまた、睡眠・覚醒リズムにも大きな影響を及ぼし、進化の歴史の中では摂食・捕食行動に関わってきたのであろうと考えられる。

陳皮を主体とする人参養栄湯成分は、オレキシンを介して食欲を促進するとともに、行動の活性化やアパシーの改善などにも関わっているのであろうか。オレキシンには1と2の二つの受容体が存在し、オレキシン2受容体はサーチュインによる健康長寿に深く関わると報告され、人参養栄湯による影響の検討が待たれるところである。