

第37回和漢医薬学会学術大会 スポンサー・シンポジウム

# フレイルと漢方薬 —高齢者疾患を中心として—

## オーガナイザー

東京理科大学薬学部 応用薬理学研究室 教授

礒濱 洋一郎 先生

### 講演 I

## 人參養栄湯による食欲中枢活性化と 摂食・体重低下の改善

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 糖尿病・内分泌内科学 客員教授 矢田 俊彦 先生

### 講演 II

## がんに見られる痩せに対する人參養栄湯の影響

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 大澤 匡弘 先生

### 講演 III

## COPD患者のフレイルに対する 人參養栄湯の臨床応用と考察

昭和大学病院長／昭和大学 医学部内科学講座  
呼吸器・アレルギー内科学部門 教授

相良 博典 先生

## オーガナイザーご挨拶

東京理科大学薬学部 応用薬理学研究室 教授

礒濱 洋一郎 先生



高齢化が急速に進むわが国において、フレイルは大きな問題となっている。さらに近年では、COPD、認知症や心不全などさまざまな疾患においても、フレイルはQOLの低下や生命予後に密接に関係していることが明らかにされている。

東洋医学においてフレイルは虚証の範疇に入ることから、補剤を中心とした漢方薬が有効であるとの報告、さらにこれからはフレイルに対する漢方薬の効果を科学的に解明することが求められている。

本シンポジウムではフレイルに対する人參養栄湯の可能性に着目し、先駆的な研究をされている3人の先生方にご講演いただく。人參養栄湯がフレイルに対する有用な介入手段として、広く応用されることを期待したい。

# 人參養栄湯による食欲中枢活性化と 摂食・体重低下の改善

関西電力医学研究所 統合生理学研究所センター長

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学 客員教授 矢田 俊彦 先生



## フレイルにおける食欲不振のメカニズム

われわれはフレイルの最上流にある食欲不振に注目し、適切な介入手段としての人參養栄湯の可能性について検討を続けている。

食欲は、グレリンが視床下部弓状核に存在するNPY/AgRPニューロンを活性化することで促進される。しかし、加齢や疾患などによってNPY/AgRPニューロンの活性の低下、グレリン分泌の低下が食欲不振をきたし、フレイルを招くと考えられる。

## 人參養栄湯によるNPY/AgRPニューロンの活性化

シスプラチンの腹腔内投与で作製した食欲不振モデルマウスを用いて検討したところ、人參養栄湯は低下した摂食量と体重減少を改善することを確認した。さらに、視床下部弓状核から単離したニューロンにおける細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の変化を指標に検討したところ、グレリンに対して細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の増加を示すNPYニューロン(グレリン応答性NPYニューロン)を人參養栄湯も活性化することを明らかにした。

一方、高齢者ではグレリン抵抗性を示すことが知られている。われわれは、アダルトマウスにおいてグレリン応答性NPYニューロンとグレリン非応答性NPYニューロンの割合が約6:4であることを確認したが、加齢に伴うグレリン非応答性NPYニューロンの増加は高齢者における食欲不振の原因の一つと考えられる。そこで、グレリン非応答性NPYニューロンに対する人參養栄湯の効果を検討したところ、人參養栄湯はグレリン非応答性NPYニューロンにおいても $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の増加を惹起し、人參養栄湯はグレリン応答性NPYニューロンだけでなく、グレリン非応答性NPYニューロンを活性化することを明らかにした。

## 標的ニューロンにおける $\text{Ca}^{2+}$ チャネル関連

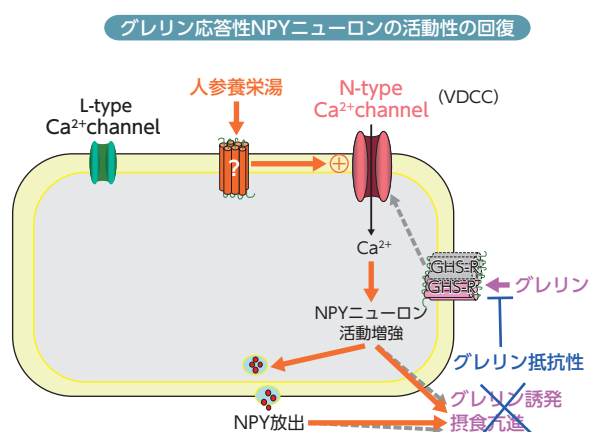
どのようなチャネルで $\text{Ca}^{2+}$ が流入するかを検討したところ、グレリン応答性NPYニューロンでは、N型 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル阻害剤( $\omega$ -Conotoxin)の存在下で人參養栄湯による $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の増加は消失したが、L型 $\text{Ca}^{2+}$ チャネル阻害剤(Nitrendipine)の存在下では人參養栄湯は $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の増加を惹起した。一方、グレリン非応答性NPYニューロンでは、 $\omega$ -Conotoxinの存在下で $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の増加が惹

起されたが、Nitrendipineの存在下では $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の増加は抑制された。つまり、人參養栄湯はグレリン応答性NPYニューロンを主としてN型 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルを介して活性化し(図1)、グレリン非応答性NPYニューロンを主としてL型 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルを介して活性化していた(図2)。以上の結果から、人參養栄湯は2つの経路を介して食欲を惹起する可能性が考えられた。

また、マウスにおける人參養栄湯による摂食量の増加は、人參養栄湯の投与時刻に関わらず、齧歯類の生理的な食欲の開始時刻(18時~20時)であったことから、人參養栄湯は生理的な食欲開始時に食欲を増加させることを見出した。

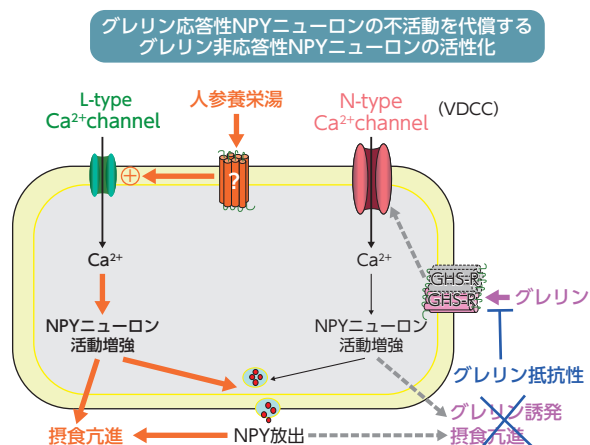
人參養栄湯はこれらの作用によって食欲不振を改善し、フレイルの予防・改善効果を発揮すると考えられた。

図1 グレリン抵抗性における人參養栄湯の役割<仮説1>



矢田 俊彦 先生 ご提供

図2 グレリン抵抗性における人參養栄湯の役割<仮説2>



矢田 俊彦 先生 ご提供



## がん悪液質形成のメカニズム

われわれは、がん悪液質モデル(C57BL/6JマウスにB16BF6メラノーマ細胞接種)を用いて、がん悪液質発症の分子メカニズムの解明と人參養栄湯の効果について検討を行っている。

がん細胞は、種々のサイトカイン類を遊離し、脂肪組織や骨格筋、肝臓などの代謝系の臓器の機能に影響を及ぼす。また、がん細胞は生存のために大量のグルコースが必要であるため、宿主のグルコース代謝にも影響を与える。

“蛋白質の貯蔵庫”である骨格筋における蛋白質維持機構ではインスリンが重要であり、インスリン抵抗性状態では蛋白質の分解が促進されている。そこで、がん悪液質モデルにおけるインスリンシグナルについて検討したところ、インスリンシグナルが低下しており、蛋白分解が促進していた。これまでに脂肪組織の機能を正常化すると骨格筋の萎縮が改善することが報告されていることから、がん細胞の増殖による脂肪組織の萎縮がインスリン抵抗性を招き、蛋白分解を亢進し筋萎縮が発現すると考えられる(図1)。

さらに、がん悪液質と脂質代謝について検討し、がん悪液質モデルにおいて褐色脂肪細胞を介したエネルギー産生の亢進を確認した。また、がん細胞から放出される何らかの因子が中枢神経系機能に影響を与え、比較的早期にインスリン抵抗性が生じている可能性が示され、がん悪液質の病態は2型糖尿病の病態に酷似していると考えられた。

## インスリン抵抗性の改善による悪液質改善の可能性

人參養栄湯は、インスリン抵抗性改善作用を有することが示唆されている。われわれは、人參養栄湯の構成生薬のPPAR $\gamma$ 活性化作用をLuciferase Assayで検討し、インスリン抵抗性改善効果を有する生薬の存在を確認した。

さらに、がん悪液質モデルマウスに人參養栄湯を投与したところ、白色脂肪組織量の減少が回復していたことから、インスリン抵抗性が改善していると考えられた。また、インスリンが関わる細胞情報伝達系では、インスリンの反応を抑制するSTAT3のリン酸化の上昇およびSOCS3の発現上昇が抑制されることを確認した。

これらの結果より、人參養栄湯はインスリン抵抗性状態の改善によって蛋白分解を改善し、悪液質を改善することが示唆された。

## 骨格筋蛋白の維持機構における人參養栄湯の効果

AMPKは細胞内エネルギー量が減少すると活性化し、蛋白質合成系であるmTORシグナルを抑制的に制御するが、人參養栄湯の投与でAMPKのリン酸化は有意に抑制された。さらに蛋白合成を司り、がん処置で活性が低下する4E-BP1のリン酸化は、人參養栄湯投与によって改善した。また、がんによって低下したミオシン重鎖の発現量も改善し、骨格筋の構成蛋白質量の減少が改善した。

つまり、人參養栄湯は脂肪組織の萎縮の改善、インスリンシグナルを抑制するSTAT3の活性亢進と蛋白質合成を低下するAMPKの機能上昇を正常化することで、筋萎縮を改善する可能性が示唆された(図2)。

以上の結果から、人參養栄湯はがん患者にみられる栄養不良の状態を改善すると考えられた。

図1 悪液質の分子メカニズム

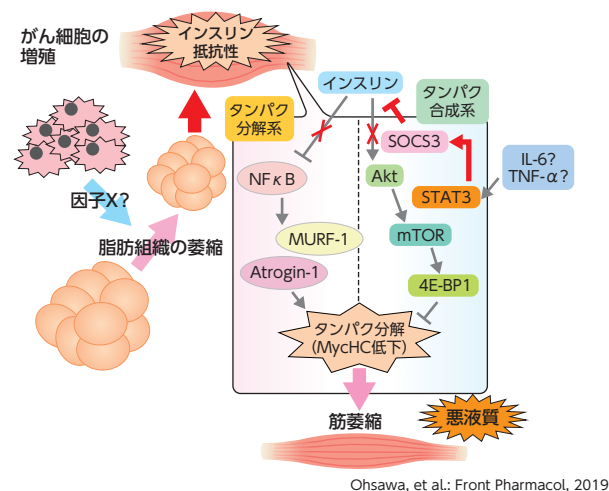
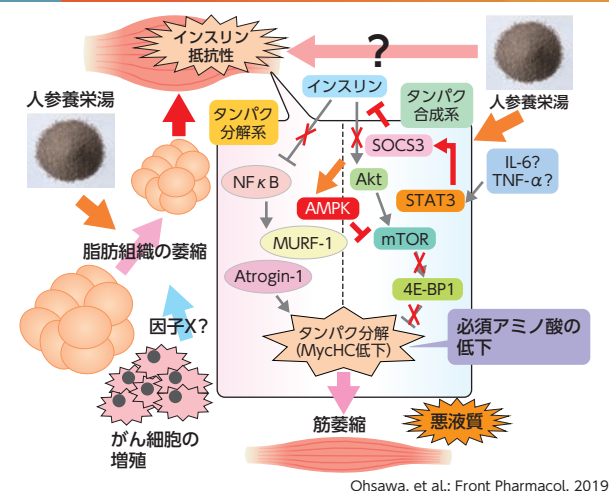


図2 想定される人參養栄湯のメカニズム





## COPDにおけるフレイルの問題

COPD (Chronic obstructive pulmonary disease:慢性閉塞性肺疾患) はフレイル・プレフレイルとの合併率が高いことから、COPD治療においてフレイルへの介入が重要である。

COPDの病態において生じる動的肺過膨張のため労作時息切れをきたし、それが活動性低下、運動能力低下、ひいては骨格筋の廃用性萎縮を招くという悪循環に陥る。しかも、フレイルの合併例では再入院率や死亡率が高いことなどが報告されていることから、COPDの早期治療に加えフレイルへの介入が重要となる。

## COPD患者の実態調査と食欲低下のメカニズム

COPD患者368名(女性 15%、平均年齢 73歳±8.5、喫煙者 23%)を対象にCOPD患者の実態調査を実施したところ、喫煙者は禁煙者に比してSNAQ (Simplified Nutritional Appetite Questionnaire) が有意に低値であった。喫煙と食欲との関係について、タバコ中の食欲減退物質の存在や、食欲低下と血中グレリン濃度との関連が指摘されている。さらに、食欲不振は生命予後にも関わると考えられている(図1)。禁煙で食欲の改善が期待できると考えられ、COPD患者の食欲改善治療薬はないことから、適切な介入方法を見出す必要がある。

また、本調査では喫煙者の喫煙行動についても調査したが、減煙や軽いタバコ・加熱式タバコへの切り替えが良いと認識している傾向がみられたことから、COPD患者に対する適切な教育の重要性が示された。

## フレイル合併COPDに対する人參養榮湯の効果

COPDの管理目標は、現状の改善として症状およびQOLの改善、運動耐容能・身体活動性の向上および維持であり、将来のリスクの低減として、増悪の予防と全身併存症および肺合併症の予防・診断・治療である。全身併存症の一つにフレイルがある。COPD患者は、老化、喫煙、全身性炎症など複数のフレイルに至るリスク要因があるため、非COPD患者に比してフレイル患者が多い。

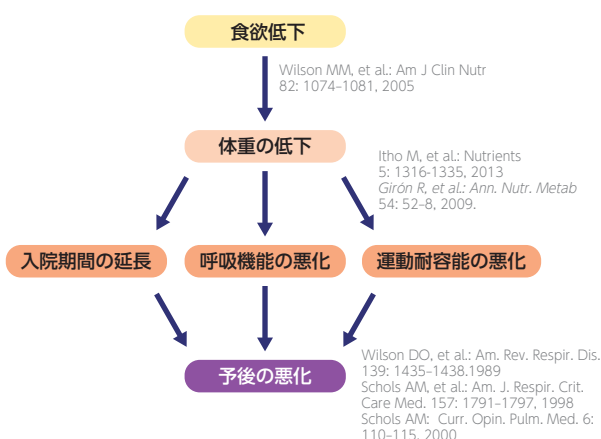
当院では、高齢の重喫煙COPD患者の身体的脆弱性、精神的脆弱性に対する治療介入に人參養榮湯を使用して有用性を確認した症例を報告した。さらに、人參養榮湯の効

果を客観的に評価するために、オープンラベルでの24週間の前向きランダム化比較試験(人參養榮湯投与群 31例、従来治療群 31例)を行い、主要評価項目の基本チェックリストの改善傾向と、副次評価項目のSNAQスコア、CATスコアおよびHADS-不安、HADS-抑うつスコアの有意な改善を確認した\*。

人參養榮湯の構成生薬において、陳皮による食欲増加に加え、陳皮・遠志・白朮は抗うつ作用、抗不安作用、人參による疲労倦怠の改善と五味子による喀痰や呼吸器系炎症の改善がQOL改善につながり、人參養榮湯はフレイルCOPD患者に散見される食欲・QOLの低下、気分障害など心身の問題に対して包括的な効果が期待できる(図2)。

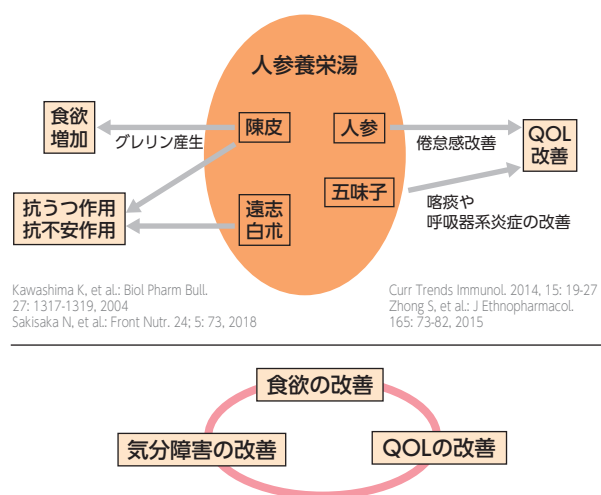
※詳細については、小誌p.3~p.8をご参照ください。

図1 食欲低下と生命予後



相良 博典 先生 ご提供

図2 人參養榮湯の抗フレイル作用



相良 博典 先生 ご提供