

クロトー欠損マウスにおける補剤の寿命延長効果

乾 明夫¹⁾、高橋 隆二²⁾

1) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座

2) クラシエ製薬株式会社 漢方研究所

はじめに

高齢化の進むわが国や欧米において、予防医学の立場から注目されているのが、サルコペニアを基礎としたフレイル(frailty)である。フレイルは漢方で言う未病病態であり、フレイルを予防、治療することによる健康寿命の延長や持続ある社会の発展が大きな課題になっている。このような状況の中で、西欧医学の大きな動きはGeroprotector(老化防止薬)の開発である¹⁾。加齢に伴う多くの疾患に対し、細胞老化という観点から、共通の治療・予防法を開発しようというものである。漢方薬、とりわけ補剤は、その一角を担うものと期待されている^{2,3)}。

昨年末、中国に端を発したコロナウイルス感染症(COVID-19)は、瞬間に世界を席卷し、感染症の重要性を改めて認識させることになった。COVID-19の重症化例は高齢者に多く、例え回復しても長期にわたるディスアビリティが問題となる⁴⁾。フレイルそのものも、COVID-19の重症化や予後予知因子であることが報告された。免疫強化を行うことは、Geroprotectorの目的の一つでもあり、ラパログやメトフォルミンの開発・応用が進められている。

クロトー欠損マウスと人参養栄湯

老化モデル研究には、正常加齢モデル動物の他、病的な老化促進モデル動物が用いられてきた。クロトー欠損マウスはその一つで、通常2年内外とされる寿命が、2ヵ月に満たないほどの短命なマウスである(図1A)。クロトーとは、運命の糸を紡ぐギリシア神話の女神の名前に由来している。クロトー蛋白はカルシウム代謝に深く関与し、クロトー欠損マウスは心肥大、肺気腫、異所性石灰化、サルコペニア、精巣・リンパ組織の萎縮など、早発性老化の表現型を呈する。クロトー蛋白はヒトにも存在し、この蛋白が多い家系(クロトーバリエーション)は長寿で、アポE4のアルツ

ハイマー病発症に抑制的に作用すると報告されている⁵⁾。ヒトの老化を反映するモデル動物であるが、ヒトとの違いはあまりにも短命すぎるためか、がんが見られないことである。

人参養栄湯は既報^{2,3)}のごとく、クロトー欠損マウスの老化病態を改善し、30%近い寿命延長効果が認められた(図1B)。人参養栄湯はサルコペニアを軽減し、骨密度の低下を改善した。人参養栄湯は消化管の幹細胞を増加させ、絨毛構造の異常を軽減した。また肺気腫(肺胞腔の拡大)や小脳の萎縮(原因不明)を改善し、ブルキンエ細胞の増加傾向を示した。人参養栄湯は心重量の増加を抑制し、一方精巣萎縮を軽減し、その重量を増加させた。また、胸腺や二次リンパ組織の老化に伴う萎縮を改善し、T細胞、NK細胞、B細胞を増加させ免疫機能を強化した(図2:次頁参照)。これら多くの臓器・組織への人参養栄湯の作用は、幹細胞の増加やテロメア短縮の有意の抑制などからも、若返り効果であることが推測された^{2,3)}。

人参養栄湯の効果は、混餌量として1%、3%、5%の用量で検討したが、3%が最も強い効果を発現する可能性が考えられた(図1B)。高用量の人参養栄湯投与は摂食量をやや低下させたため、これがベルシェイブの用量反応性であるかどうかは、なお検討が必要である。

クロトー欠損マウスにおける補剤の効果比較成績

十全大補湯、補中益気湯、人参養栄湯は、がん緩和医療・支持療法の領域をはじめ、臨床で汎用される補剤である。伝統的には、十全大補湯は「補気血」、補中益気湯は「補気」、人参養栄湯は「補気血」で多彩な心身の症状に使用されてきたと言える。これら補剤は、作用機構を中心とした現代医学的な解析が進みつつあり、今後は伝統的な使い方に加え、エビデンスのレベルから明らかにされてゆくものと期待される。

本研究結果では、クロトー欠損マウスの寿命を有意に延長したのは、人參養榮湯のみであった(図1C)。しかし、本研究はプレリナリーであり、十全大補湯や補中益氣湯に関しては、なお検討が必要である。ただこの解析結果は、人參養榮湯が江戸以前より、今でいうフレイル病態に長年使われてきた歴史を支持する成績であろう。

医聖と称され、足利将軍家や織田信長、豊臣秀吉らの治療を行った曲直瀬道三は、その著書「衆方規矩」に「一按ずるに気血虚して、諸症に変わる者は、証を問わず、脈を論ぜず、但、此の湯を用いて諸症悉く退く、その効、甚だ多し」と記載している。またその中で、数年来のフレイルと思われた症例に人參養榮湯を投与し、抜け落ちた睫毛や杖が必要であった病状が完全に回復した例が報告されている。江戸時代は煎じていたため、今の人參養榮湯の2～3倍の量まで投与していたことであろう。

昭和期の漢方復権に尽力した矢数道明は、「漢方と漢薬」誌に「腫瘍の壊症、悪液質の傾向あるものに用ゆ」と述べているが、最強の補剤としての位置づけが伺われる^{6,7)}。矢数はまた、諸家による人參養榮湯の処方をもとめている。江戸時代の名医津田玄仙はその著書「療治経験筆記」

に、①毛髪墮落(毛髪の脱落)、②顔色無沢(顔色に艶がない)、③忽々喜忘(集中力がなくなり健忘する)、④只淡不食(口がまずく味がせず食欲がない)、⑤心悸不眠(動悸がして眠れない)、⑥周身枯涸(全身の皮膚がかさつく)、⑦爪枯筋涸(爪が固くなって割れる・筋肉に潤いがなくて攣る)をその適応と記し^{6,7)}、人參養榮湯はエイジングも含めた多彩な症状に好んで用いられてきたようである。

コロナの時代の漢方補剤

最近、日本東洋医学会より、COVID-19に対する漢方薬の臨床研究プランが発表された⁸⁾。それによると、漢方薬投与の実態調査のみならず、COVID-19感染者への治療効果およびCOVID-19に対する健康者の予防効果の解明を目的とした前向き研究である。予防効果および治療効果は、T細胞を中心とする免疫活性化による発症および重症化の予防と、サイトカインストームの抑制による臓器障害の軽減・死亡率の低下であると思われる。中国では、中医薬が早期のウイルス陰性化と重症者の死亡率低下に有用であるとされてきたが、安全性と有効性のエビデンスが不

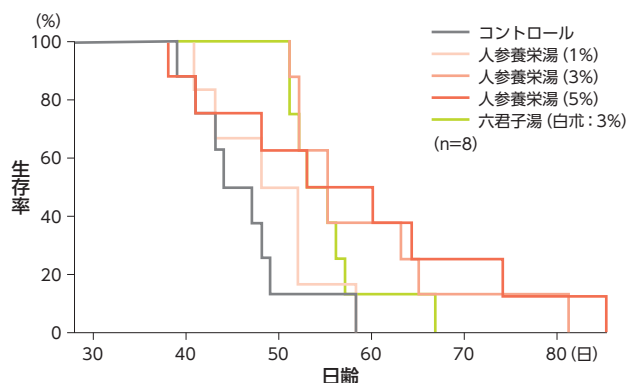
図1 補剤 十全大補湯・補中益氣湯・人參養榮湯のクロトー欠損マウスにおける寿命延長効果

A クロトー欠損マウス
(大きな野生型マウスに対し、
半分ほどの大きさを示す病的
老化促進マウス)



B 人參養榮湯の寿命延長効果

クロトー欠損マウスは極めて脆弱で、実験環境に十分に配慮しながら、ストレスを与えないために混餌として漢方薬を投与した。1、3、5%は餌に混合した人參養榮湯の量を示す。六君子湯(白朮)も寿命延長効果が認められた。



C 十全大補湯・補中益氣湯・人參養榮湯の寿命延長効果の比較

人參養榮湯の用量反応効果の解析から、補剤の比較は最も効果の強い3%の混餌量を用いて行った。人參養榮湯は有意な寿命延長効果をもたらしたが、十全大補湯にはその作用は認められなかった。補中益氣湯は寿命延長傾向が認められたが、統計学的には有意ではなかった。

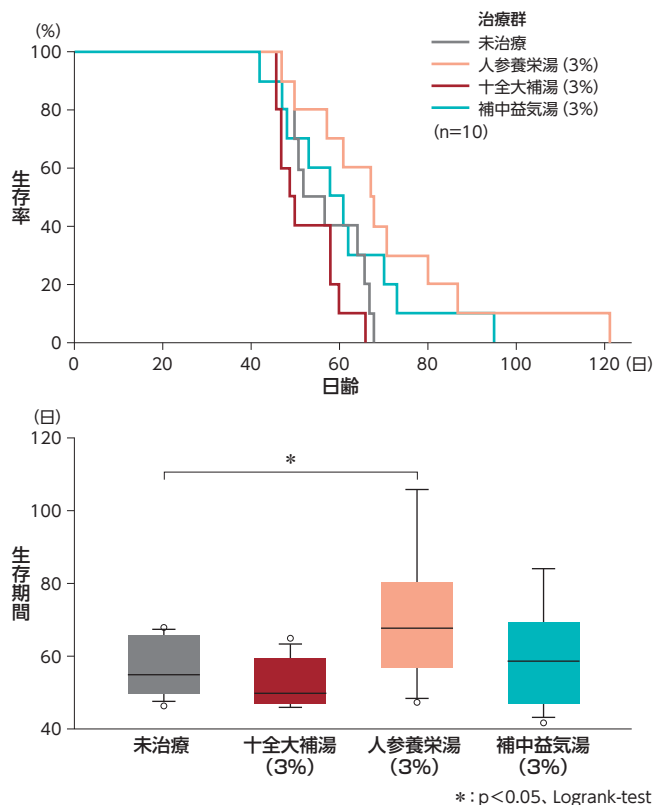
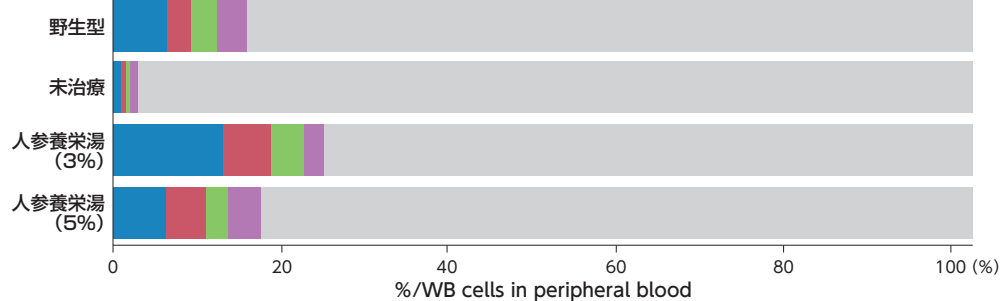


図 2 人参養栄湯による免疫強化：クロトー欠損マウス

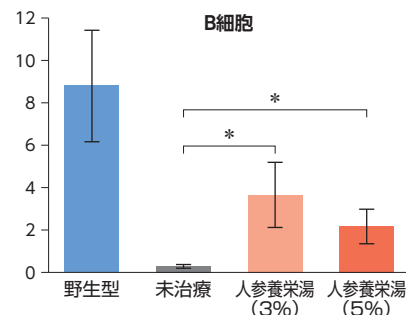
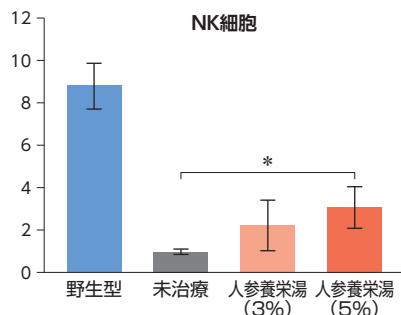
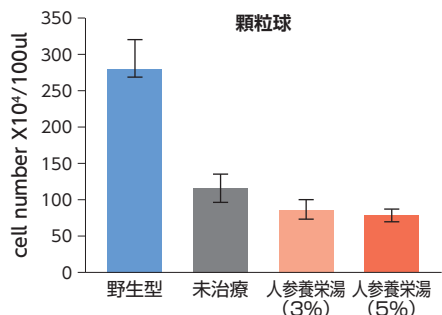
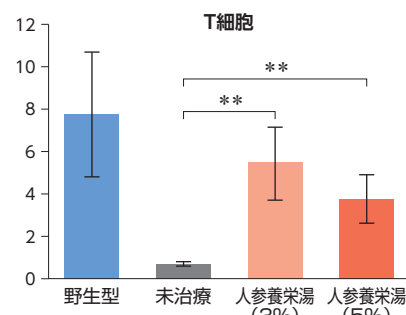
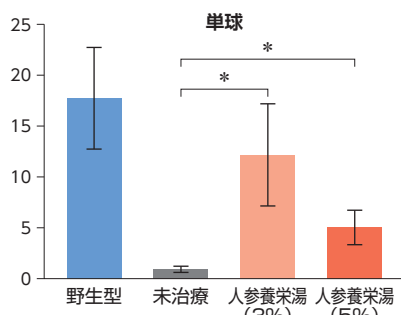
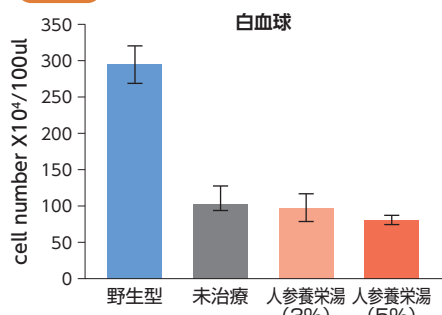
人参養栄湯はクロトー欠損マウスの単球やリンパ球（T・B・NK細胞）を増加させ、胸腺や脾臓など二次リンパ組織の萎縮を軽減した。

単球およびリンパ球の構成比を維持

■ 単球 ■ B細胞 ■ T細胞 ■ NK細胞 ■ 顆粒球

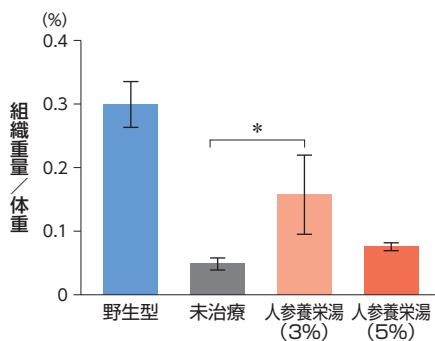
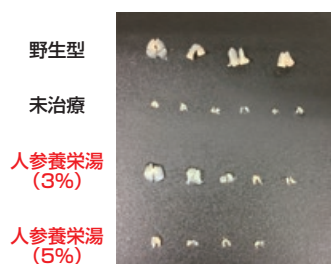


白血球

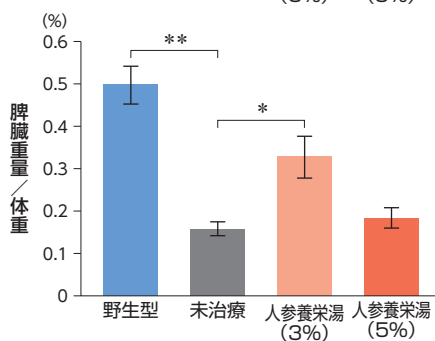
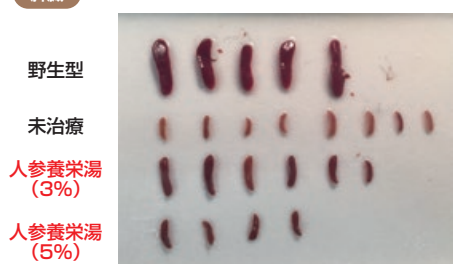


胸腺・脾臓の萎縮を軽減

胸腺



脾臓



野生型 n=5、未治療 n=8、
人参養栄湯 (3%) n=6
人参養栄湯 (5%) n=4

mean ± SE
student's t-test

*: p < 0.05, **: p < 0.01

足しているとの指摘がなされている⁹⁾。

われわれの免疫能は20歳前後をピークにして、還暦を迎えると20%にまで低下するとも言われている¹⁰⁾。それとともに、疾患がミラーイメージ的に増加する。リンパ球も緩やかに減少し、ここにCOVID-19のリスク因子が生ずるのであろう。人參養榮湯投与により、クロトー欠損マウスの著減したリンパ球は回復し、T細胞、B細胞、NK細胞の有意な増加が認められた(図2)。加齢に伴う胸腺や脾臓の萎縮も軽減し、免疫能の強化が強く示唆された。今後クロトー欠損マウスにおいて、感染症を含めた病理解剖学的検討を行う予定であるが、COVID-19の臨床研究における人參養榮湯の評価が待たれるところである。

終わりに

COVID-19の重症化の予知因子は、リンパ球数の低下とCRP(IL-6)の増加であり、T細胞が多いことは予後の良い兆候とされる。若い人達に不顕性感染・軽症例が多いこと

も、初期の免疫応答が奏効するからであろう。老化に伴う免疫機能低下、感染症の合併はよく知られているが、近年T細胞機能低下による炎症・老化の促進が、インフラメイジングとして知られるようになった¹¹⁾。T細胞の老化・炎症が個体の老化をも促進するわけである。Geroprotectorの標的には、心血管疾患、2型糖尿病、動脈硬化、肺線維症、肝硬変、腎硬化症、骨関節炎、サルコペニア、悪液質など多くの疾患に加え、感染症もその範疇に入ることであろう。ヒトにおいても、西欧薬(成長ホルモンGH・DHEA・メトフォルミン)投与による生物年齢や免疫の若返り効果も報告されるに至った¹²⁾。

ごく最近Science誌から、WHOはICD分類に老化・老化関連疾患をもっと系統的に入れ込むべきである、との提言がなされた¹³⁾。老化は調節しうるも正常なプロセスと考えたガレンから、老化そのものを疾患と捉えたギリシャ医学に戻るかのような動きである。これも超高齢社会の時代の流れであろう。人參養榮湯研究は、その先鞭をつけて行いたいものである。

【参考文献】

- 1) McHugh D and Gil J: Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. J Cell Biol doi:10.1083/jcb.201708092 2018
- 2) 高橋隆二 ほか: 人參養榮湯のマウス生存期間および老化表現型への影響. 心療内科学雑誌 22: 16-19, 2018
- 3) 乾 明夫 ほか: グレリン-神経ペプチドY空腹系と人參養榮湯-健康長寿に向けて. 自律神経 57: 1-7, 2020
- 4) Servick K: Survivors' burden. Science 24 Apr 2020: 368(6489): 359 DOI: 10.1126/science. 368. 6489. 359
- 5) Arking DE et al.: Association of human aging with a functional variant of klotho. Proc Natl Acad Sci USA. 2002 Jan 22; 99(2): 856-61. doi: 10.1073/pnas.022484299. Epub 2002 Jan 15. PMID: 11792841; PMCID: PMC117395.
- 6) 漢方後世要方解説: 矢数道明著(医道の日本社)
- 7) 平馬直樹、入江祥史: 人參養榮湯の基本的な考え方とフレイルへの臨床応用. phil漢方 67: 3-8, 2017
- 8) 日本東洋医学会 厚生労働記者会見 2020年10月7日(水)
- 9) Cyranoski D: Nature NEWS 06 May 2020 China is promoting coronavirus treatments based on unproven traditional medicines. Scientists say rigorous trial data are needed to show that remedies are safe and effective.
- 10) 廣川勝彦: 病気に強くなる免疫力アップの生活術-100歳まで生きる人の免疫力はどう違うのか- 家の光協会, 2008
- 11) Bossche JV: A brake on inflammaging. Science Transl Med 27 May 2020: Vol. 12, Issue 545, eabb7104 DOI: 10.1126/scitranslmed.abb7104
- 12) Abbott A: First hint that body's 'biological age' can be reversed. Nature NEWS 05 September 2019
- 13) Calimport RG: Policy Forum Aging To help aging populations, classify organismal senescence S. Science 01 Nov 2019: Vol. 366, Issue 6465, pp. 576-578 DOI: 10.1126/science. aay7319