

人參養栄湯による幹細胞調節
— 骨髓間葉系幹細胞を中心に —乾 明夫¹⁾、勝浦 五郎²⁾

1) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学共同研究講座

2) 上記同 次世代GcMAF創薬学共同研究講座

はじめに

日本は世界に冠たる超高齢化社会となり、種々のレベルでのパラダイムシフトが必要とされている。このような中で、とりわけ健康寿命と寝たきりを含む生物寿命の10年内外の相違が、克服すべき急務の課題となっている。脳・心血管疾患や代謝疾患、悪性腫瘍などの治癒を目指し、健康寿命の延長を図るという従来の考え方から、老化(エイジング)機構そのものをターゲットとするアプローチが取られるようになってきた¹⁾。老化関連疾患を個々に予防・治療するだけでなく、老化の体内時計を逆回しにすることにより、老化関連疾患をまとめて予防・治療しようというものである。幹細胞研究はその一つであり、神経変性疾患、糖尿病からCOVID-19の肺障害の治療まで、様々な臨床応用が模索されてきた。

人參養栄湯と幹細胞制御

若さを保つ長寿(Youthful Longevity)には、視床下部の幹細胞の存在が重要であり、視床下部幹細胞の減少が老化に深く関わるという²⁾。視床下部は成長・生殖・食欲や代謝の中枢であるが、ゴナドトロピン放出因子(GnRH)が若返り因子であるとも報告された³⁾。加齢に伴う炎症やストレスにより視床下部ミクログリアが活性化され、腫瘍壊死因子 α (TNF- α)、NF- κ Bを介してGnRHニューロンが傷害され、GnRH分泌が低下することにより加齢性変化が促進されるという³⁾。われわれの暦を刻む体内時計を備えた老化中枢は、視床下部に存在するのであろうか。

人參養栄湯及びその構成生薬成分は、造血系幹細胞や神経幹細胞を始めとする多様な臓器組織の幹細胞を刺激することが知られている⁴⁾。とりわけ、骨髓幹細胞の分化・増殖を促進する作用を有することが、古くから知られてきた。人參養栄湯は造血幹細胞に作用し、赤血球、白血球、血小板の増殖・分化を促進し、貧血や抗癌剤投与などの血球減少病態、骨髓異形成症候群などを改善させる。最近われわれは、人參養栄湯がヒトの間葉系幹細胞の増殖を促進し、その老化を抑制することを報告した⁵⁾。人參養栄湯は

ヒト脂肪由来幹細胞において、老化因子(p21)や炎症性因子(IL-6)、インスリン様成長因子結合蛋白(IGFBP4)などを抑制し、増殖を促進する⁵⁾。人參養栄湯の構成生薬の単味投与や12の構成生薬の1味抜き(11生薬)の検討から、この人參養栄湯の幹細胞有効成分は茯苓・白朮・甘草・黄耆などであろうと推測される。脂肪由来間葉系幹細胞は、NSAIDsによる胃潰瘍(ブタ)を急速に治癒させることも報告された⁶⁾。

われわれはまた、人參養栄湯の個性をなす生薬ともいえる遠志、五味子や人参などに、ヒト骨髓間葉系幹細胞の増殖と分化を促進することを見出した。人参の主成分であるギンセノシド(Rb1)は、ヒト骨髓由来間葉系幹細胞の分化を促進し、ニューロンやシナプスのマーカーを発現させ、神経細胞に変化させる(図)。ラット骨髓細胞を用いた系でも、多様なギンセノシドが標識チミジンの取り込みを増加し増殖を促進することや、ラット骨髓由来間葉系幹細胞の増殖(MTT法)とミネラル化を促進することが報告されている^{7, 8)}。人參養栄湯は造血系幹細胞に加えて間葉系幹細胞をも増殖・分化させ、臓器組織の修復・再生に関わると考えられる。骨髓由来細胞は骨髓移植(BMT)後、ミクログリアとして室傍核(PVN)にホーミングし、摂食行動を調節する⁹⁾。骨髓間葉系幹細胞の一部は視床下部に入り、内在性の神経幹細胞とともに、老化を制御しているのであらうか。

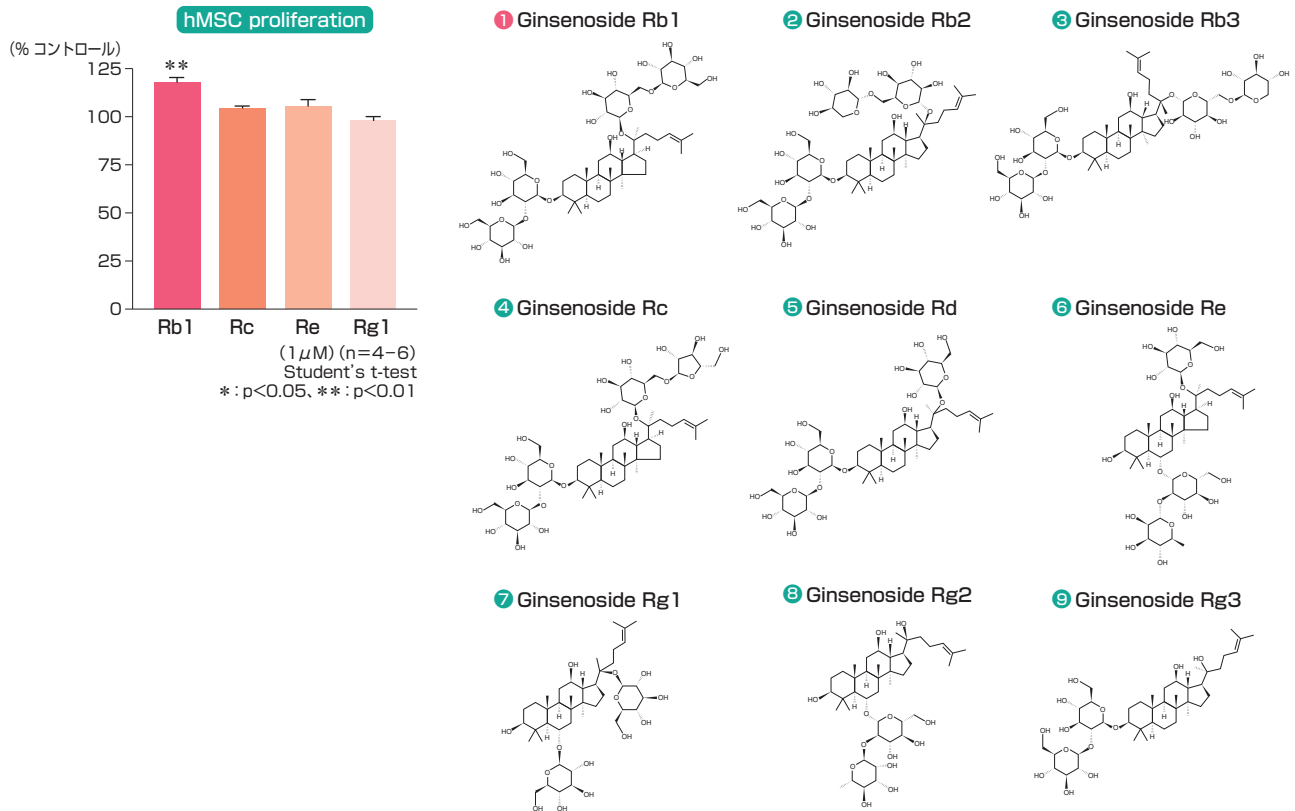
以前から骨髓移植により、副腎白質ジストロフィー(ALD)患者の治療が試みられてきた¹⁰⁾。骨髓中の白血球系細胞が脳内に入り、グリア細胞に分化して正常ALD蛋白を産生し、神経障害や歩行障害を改善する。また最近わが国で世界に先駆けて、脊髄損傷患者への骨髓間葉系幹細胞静脈内投与による治療が報告された。ダブルブラインド法ではないが、一部の症例に知覚や運動の回復が認められたという¹¹⁾。

カロリー制限と幹細胞制御

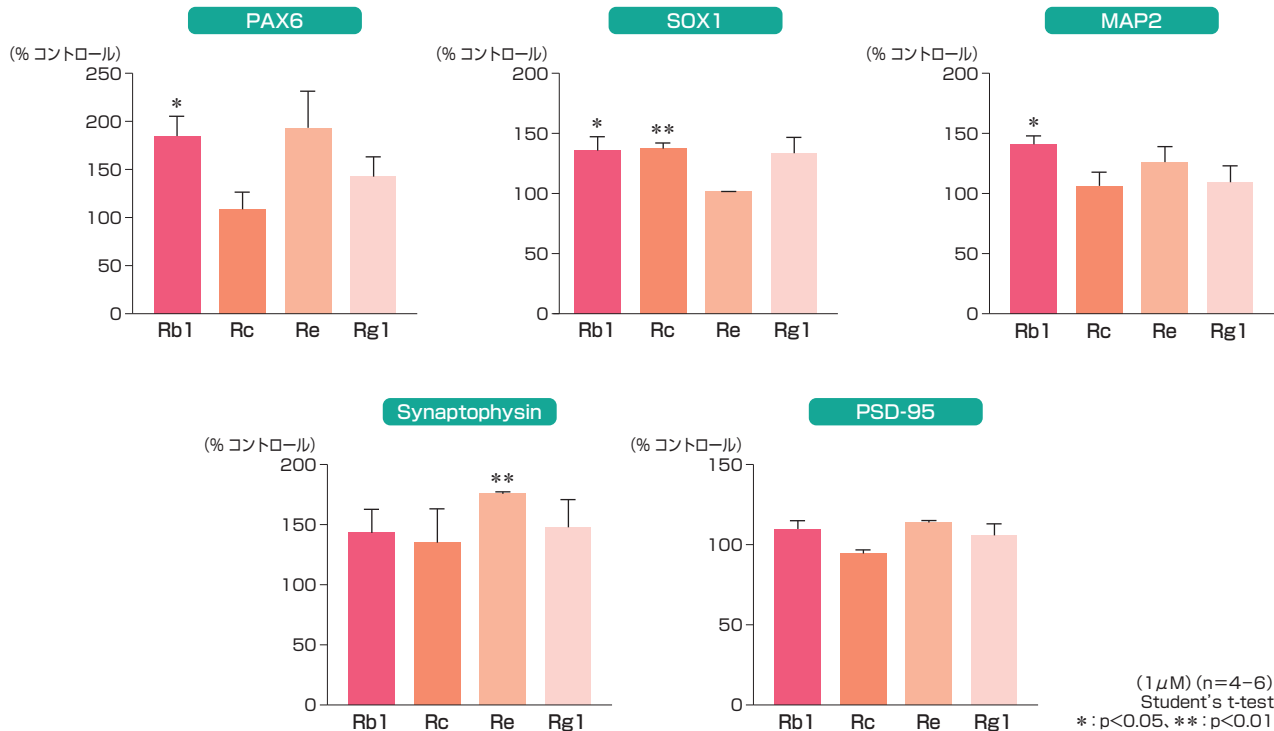
健康寿命を延長しうる臨床的手段として、カロリー制限が注目されてきた³⁾。飽食・過食を避けて、腹八分で生き

図 骨髓間葉系幹細胞に対するギンセノシドRb1の作用

A ギンセノシドRb1は、ヒト骨髓由来間葉系幹細胞 (hMSC) の増殖を促進する。Cell counting kit-8を用いて、細胞増殖効果を検討した。



B ギンセノシドRb1はニューロンおよびシナプスのマーカーを発現させ、ヒト骨髓由来間葉系幹細胞の神経細胞への分化を促進する (培養5日目)。



るというものであり、DNA修復増加や酸化ストレス軽減作用を併せ持つ。カロリー制限により、線虫からハエ、マウス、さらにはサルを含めた多くの動物種において、健康寿命が延長する。ヒトにおいても、カロリー制限(15%)による代謝異常や炎症反応の軽減が報告されている¹²⁾。

カロリー制限(CR)は、癌の予防効果を有することも知られている。大腸癌(ポリープ)の予防効果は、カロリー制限により腸の正常幹細胞が増加し、遺伝子変異した異常幹細胞を減少させることによるという¹³⁾。またカロリー制限は、抗癌剤や放射線療法の抗腫瘍効果を増大することも知られている¹⁴⁾。

カロリー制限で増加するのがグレリン-神経ペプチドY(NPY)であり、サーチェイン1が健康寿命延長作用を介在する。サーチェイン1は、細胞の生存やDNA修復に関わるヒストン脱アセチル化酵素であり、赤ワインの機能性成分レスベラトロールの作用点でもある。サーチェイン1は脳、心臓、筋肉などに分布するが、グレリンによる視床下部サーチェイン1の活性化が重要であり、カロリー制限による健康長寿の根幹をなすメカニズムと考えられる¹⁵⁾。

グレリンが作用するNPYニューロンには、グレリン応答性及び非応答性ニューロンがほぼ半分ずつ存在する¹⁶⁾。人參養榮湯はグレリン応答性・非応答性両者のNPYニューロンを活性化するが、このNPYがカロリー制限による健康長寿・腫瘍抑制・ストレス耐性の根幹をなすと考えられ

ている^{16, 17)}。NPYノックアウトマウスは、カロリー制限によるこれらの作用が消失し¹⁷⁾、逆にNPY過剰発現トランスジェニックマウスは、通常食の条件でも長寿である¹⁸⁾。NPYの下流にはまた、骨髄幹細胞から神経幹細胞まで、NPY受容体を介する多様な幹細胞調節機構が存在する¹⁹⁾。生体では、人參養榮湯による幹細胞刺激作用に、NPYを介するメカニズムが含まれているに違いない。

終わりに

人參養榮湯は、グレリン-NPY系を強力に駆動する。この空腹系は、健康寿命延長の手段と考えられてきたカロリー制限の根幹をなす系でもある。人參養榮湯によるこの作用が、クロトーマウスをはじめとする老化モデル動物で、健康寿命延長をもたらした要因であろう⁴⁾。

人參養榮湯の抗老化作用として、早期老化病態であるウエルナー症候群の細胞老化を改善させることが報告された²⁰⁾。人參養榮湯はウエルナー症候群の線維芽細胞のライフスパンを延長し、DNA合成を増加させる。人參養榮湯は抗老化薬として、フレイルを始めとする老化関連疾患の予防・治療に寄与するものと考えられるが²¹⁾、基礎及び臨床の両面からさらなる検討が必要であろう。現在、フレイル漢方薬理研究会を中心に、ダブルブラインド法を含めた多様な人參養榮湯の研究が進行中である。

【参考文献】

- 1) Kaeblerlein M, et al.: Healthy aging: The ultimate preventative medicine. *Science* 4; 350: 1191-1193, 2015
- 2) Reardon S.: Brain's stem cells slow ageing in mice. *Nature* 2017 Jul 26; 547: 389. doi: 10.1038/547389a. PMID: 28748953.
- 3) Gabuzda D, et al.: Physiology: Inflammation links ageing to the brain. *Nature* 9; 497: 197-198, 2013
- 4) 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
- 5) 隠岐勝幸 ほか: 人參養榮湯による間葉系幹細胞を介した老化抑制. *phil漢方* 84: 18-21, 2021
- 6) Xia X et al.: Mesenchymal stem cells promote healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcer through paracrine actions in pigs. *Sci Transl Med* 2019 Oct 30; 11: eaat7455. doi: 10.1126/scitranslmed.aat7455. PMID: 31666403.
- 7) 山本昌弘: 和漢薬の生化学的作用とその臨床応用に関する研究. *和漢医薬学雑誌* 13: 1-17, 1996
- 8) Li XD et al.: Panax notoginseng saponins promotes proliferation and osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells. *J Ethnopharmacol* 2011 Mar 24; 134: 268-274. doi: 10.1016/j.jep.2010.11.075. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21167926.
- 9) Urabe H, et al.: Haematopoietic cells produce BDNF and regulate appetite upon migration to the hypothalamus. *Nat Commun* 4: 1526, 2013
- 10) Jocelyn Kaiser.: Gene therapy halts rare brain disease in young boys. *Science News* May 6, 2016
- 11) Cyranoski D.: Japan's approval of stem-cell treatment for spinal-cord injury concerns scientists. *Nature NEWS* 24 January 2019
- 12) Redman, L. M, et al.: Metabolic Slowing and Reduced Oxidative Damage with Sustained Caloric Restriction Support the Rate of Living and Oxidative Damage Theories of Aging. *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4): 805-815.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.019. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29576535; PMCID: PMC5866711.
- 13) Emily J. Gallagher, Confetti illuminates the cryptic way calorie restriction protects from cancer. *Sci Transl Med* 05 Aug 2020;12, 555, eabd4765 DOI: 10.1126/scitranslmed.abd4765
- 14) O'Flanagan CH, et al.: When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med* 2017 May 24;15(1):106. doi: 10.1186/s12916-017-0873-x. PMID: 28539118; PMCID: PMC5442682.
- 15) Fujitsuka N, et al.: Increased ghrelin signaling prolongs survival in mouse models of human aging through activation of sirtuin1. *Mol Psychiatry* 2016 Nov; 21(11): 1613-1623. doi: 10.1038/mp.2015.220. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26830139; PMCID: PMC5078860.
- 16) Goswami N, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. *Neuropeptides* 2019 Jun; 75: 58-64. doi: 10.1016/j.nepe.2019.03.001. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30948035.
- 17) Chiba T, et al.: A key role for neuropeptide Y in lifespan extension and cancer suppression via dietary restriction. *Sci Rep* 2014 Mar 31; 4: 4517. doi: 10.1038/srep04517. PMID: 24682105; PMCID: PMC3970128.
- 18) Michalkiewicz M, et al.: Hypotension and reduced catecholamines in neuropeptide Y transgenic rats. *Hypertension* 2003; 41(5): 1056-62. doi: 10.1161/01.HYP.0000066623.64368.4E. Epub 2003 Mar 31. PMID: 12668588.
- 19) Peng S, et al.: Effects of Neuropeptide Y on Stem Cells and Their Potential Applications in Disease Therapy. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 6823917. doi: 10.1155/2017/6823917. Epub 2017 Oct 3. PMID: 29109742; PMCID: PMC5646323.
- 20) Uchiyama Y, et al.: The effect of Ninjinyoeito on Werner's syndrome skin fibroblasts. *Am J Chin Med* 1992; 20: 295-305. doi: 10.1142/S0192415X9200031X. PMID: 1471614.
- 21) 乾明夫 ほか: フレイルに対する補剤の作用機序、Part6漢方薬によるフレイル対策の実践、[漢方によるフレイル対策ガイドブック]、先端医学社、印刷中