

人参養栄湯のオレキシン受容体を介した食欲、意欲への影響



座長(大阪会場)

加島 雅之 先生
熊本赤十字病院 総合内科 部長



座長(東京会場)

磯濱 洋一郎 先生
東京理科大学薬学部
応用薬理学研究室 教授



演者

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/
鹿児島大学 客員教授

食欲促進シグナルと食欲抑制シグナル

視床下部には、食欲を促進する中枢シグナルであるグレリン受容体、Neuropeptide Y(NPY)1、5受容体およびオレキシン1、2受容体と、一方で食欲を抑制する中枢シグナルであるPro-opiomelanocortin(POMC)受容体とMelanocortin(MC)4受容体が存在する(図1)。

われわれは、食欲不振の改善効果を有する人参養栄湯が食欲中枢シグナルを増強するか、さらに人参養栄湯のどの構成生薬および成分がその作用を担っているかを、各々の受容体を安定発現した細胞を用いて、受容体活性をインピーダンスの変化でとらえるCellKeyアクセスシステムおよびCa²⁺イメージングによる詳細な解析を行った。

オレキシン1受容体に対する人参養栄湯(生薬、成分)の作用

— 陳皮の作用 —

人参養栄湯はオレキシン1受容体を発現させた細胞で反応し、さらにオレキシン1受容体のアンタゴニスト(SB-674042)で反応が抑制されることから、人参養栄湯がオレキシン1受容体を活性化していることがわかった(図2)。

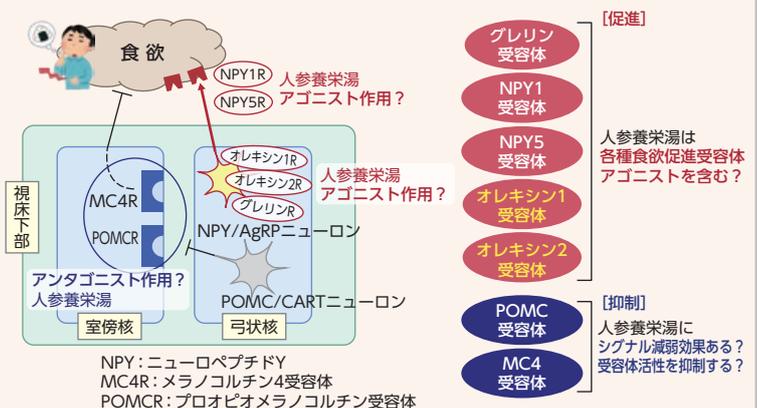
次に、人参養栄湯の構成生薬から一生薬を抜

いた“一味抜き製剤”で解析を行ったところ、陳皮を抜いた製剤のみで人参養栄湯の作用が大きく消失した。そこで、各生薬がオレキシン1受容体を活性化するかどうかを検討したところ、陳皮のみがオレキシン1受容体を活性化し(図3)、SB-674042でその作用は抑えられた(図4)。

— 陳皮含有成分の検討 —

陳皮が食欲を増進することはよく知られている。そこで、陳皮に多く含まれる精油成分(リモネン、テルピネオール、リナロール)とフラボノイド類(ノビレチン、ヘスペリジン、ナリンギン)のどれが有効成分かを同様の方法で検討した。

図1 CellKey、Ca²⁺イメージングを用いた研究
— 食欲調節に関与する種々の受容体を安定発現させた細胞を用いて —



上園 保仁 先生 ご提供

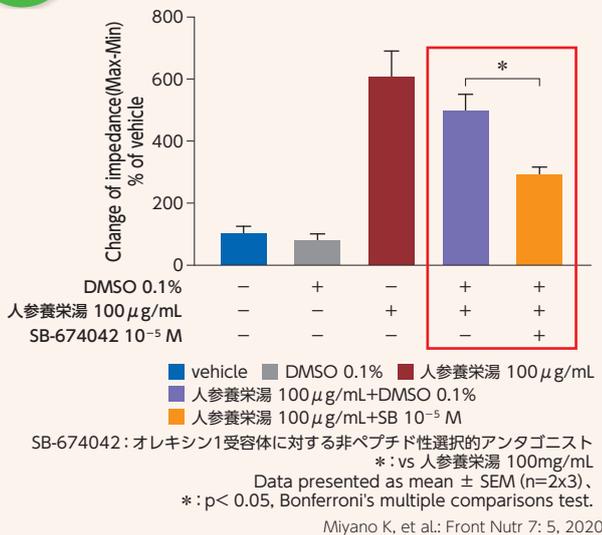
その結果、精油成分ではリモネン、フラボノイド類ではノビレチンが最も強力にオレキシン受容体を活性化することを見出した。さらに、リモネンとノビレチンを合わせ

て細胞に処置したところ、両者は協調的にオレキシン1受容体を活性化することがわかった。また、この作用はSB-674042で消失した。

しかし、オレキシン2受容体についても同様の検討を行ったが、人參養栄湯および陳皮はオレキシン2受容体を活性化せず、オレキシン1受容体とは薬理的な特異性があることが判明した。

われわれの検討の結果、人參養栄湯はNPY1R、NPY5Rには関与しておらず、オレキシン1受容体は人參養栄湯の構成成分である陳皮成分のリモネン、ノビレチンで活性化され、その結果、食欲は増進されることが考えられた。

図2 人參養栄湯によるオレキシン1受容体の活性化



食欲抑制系シグナル(MC4受容体)に対する人參養栄湯の効果

一方でわれわれは食欲の抑制系のMC4受容体(MC4R)に対する作用について、ヒトMC4安定発現細胞株を用いたCellKeyアッセイ系を用いて検討を行った。人參養栄湯がMC4Rシグナルを抑制できれば、食欲増進に寄与することになる。

しかしながら人參養栄湯の添加ではMC4Rを抑制する傾向は認められたものの有意ではなかった。

まとめ

食欲促進を司るオレキシン1受容体安定発現細胞を用いた実験から、人參養栄湯による食欲不振の改善は人參養栄湯に含まれる陳皮がオレキシン1受容体を活性化することが関与することが考えられた。さらに、陳皮に含有する精油成分(リモネン)とフラボノイド(ノビレチン)がオレキシン1受容体を協調的に活性化する可能性を見出した。

一方、食欲抑制を司るMC4受容体安定発現細胞を用いた検討では、高濃度の人參養栄湯はMC4Rシグナルを抑制する傾向があることから、食欲を抑制するシグナルを抑制することで結果的に食欲を促している可能性も示唆された。

人參養栄湯の食欲不振の改善には、人參養栄湯に含まれる生薬および、それに含まれる種々の成分が協働して貢献していることが考えられた。

オレキシンシグナルは、摂食に加え睡眠・覚醒・報酬系を促進する作用も有していることから、人參養栄湯によるオレキシンシグナルの活性化は高齢者の食欲亢進に加え、意欲(やる気)の推進に役立っている可能性がある。

参考文献

1) Miyano K, et al.: Front Nutr 7: 5, 2020

図3 人參養栄湯を構成する生薬によるオレキシン1受容体への効果

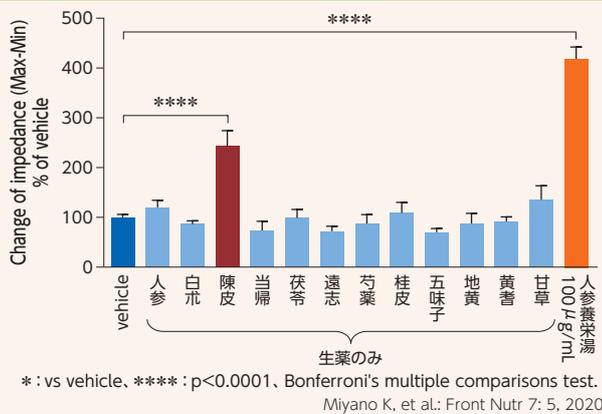


図4 陳皮はオレキシン1受容体を活性化する

