

基礎研究からみた 人參養栄湯の抗フレイル作用



座長 大澤 匡弘 先生

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

演者 武田 宏司 先生

社会医療法人社団カレスサポロ
時計台記念病院・クリニック 内科



フレイルへの介入における人參養栄湯

フレイルは生物学的時間経過(エイジング)によって基本的に起きる現象と考えられるが、実際の患者においては、慢性疾患(慢性炎症(悪液質)・臓器機能不全・ポリファーマシー)、低栄養を中心とする栄養障害、サルコペニアを引き起こすような低活動の3つが上乘せされている状態と考えられる。したがって、これらのターゲットポイントに有効な方法論・薬剤があれば良いと思われる。漢方は経験的にこれらの病態にある程度の効果があることが示されており、エビデンスも急速に蓄積されつつある。

Friedらが提唱したフレイルサイクルを見ると、フレイルサイクルの悪循環の過程において、「サルコペニア」と「低栄養・摂食低下」は2つの大きなアクセルになっている。そして、人參養栄湯のこれらの作用点に対する効果の可能性が明らかにされつつある(図1)。

サルコペニアに対する 人參養栄湯の効果とメカニズム

フレイルの中核をなす身体的フレイルは、サルコペニアの概念とオーバーラップしており、骨格筋量・質の低下が運動能力の低下だけでなく、フレイルの主要な自覚症状である全身倦怠感・疲労感を引き起こすことはよく知られている。人參養栄湯の抗サルコペ

ニア効果については、すでにSakisaka Nらによって臨床的に裏付けられている¹⁾。

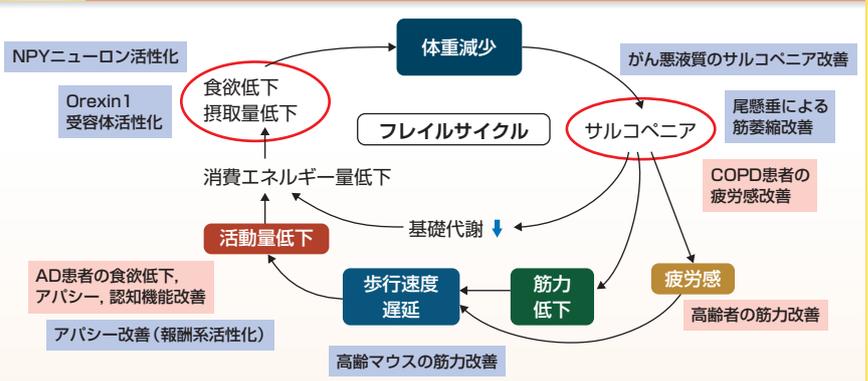
筋肉の萎縮は筋蛋白の分解と合成のバランスが崩れることによって起きる。しかも、筋蛋白分解と筋蛋白合成は萎縮の原因によって異なるが、サルコペニアは筋蛋白の分解と合成のいずれもが原因となっている。

筋萎縮に対する人參養栄湯の効果を検討したデータを紹介する。

● 廃用性筋萎縮モデルマウス²⁾

廃用性筋萎縮モデルマウスではヒラメ筋(遅筋)の萎縮が顕著だが、人參養栄湯投与によってヒラメ筋湿重量の有意な増加が確認されている。そのメカニズムについて、筋蛋白分解系には効果はみられなかったが、筋蛋白合成系ではmTORが有意に活性化され、さらに筋蛋白合成経路の最

図1 フレイルサイクルと人參養栄湯の作用点



Xue QL, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 63: 984-990, 2008 (改変)

上流のIGF-1濃度を有意に上昇することが確認されている。

●シスプラチン誘発筋萎縮³⁾

シスプラチンは筋萎縮を起し、疲労感・倦怠感の一因となっていることが指摘されている。シスプラチン誘発筋萎縮モデルでは主に腓腹筋の萎縮が顕著だが、人參養榮湯はその萎縮を有意に抑制することが確認された。そのメカニズムについては、筋蛋白合成系に関して人參養榮湯が4E-BP1のリン酸化を促進していることが確認されているが、より顕著なのは筋蛋白分解系であり、人參養榮湯はAtrogin-1の発現量を有意に抑制した。オートファジーについてもLC3-I、LC3-IIの発現量を有意に抑制した(表1)。

●Klotho/Jclマウス^{4, 5)}

人參養榮湯は、非常に短命なモデルであるKlothoマウスの生存期間を用量依存的に延長し、さらに筋萎縮を軽減する効果を有することも確認している。そのメカニズムについては、蛋白合成の促進効果が認められたが、むしろAtrogin-1の発現抑制が強く、オートファジーへの影響では人參養榮湯3%群でより強く見られ、主に蛋白分解を抑制する機序が強く働いていると考えられた(表2)。

このように人參養榮湯は筋蛋白の合成系・分解系に作用することが確認されている(図2)。

SIRT1に対する人參養榮湯の効果

SIRT1は長寿遺伝子の一つであり、SIRT1の視床下部に特異的な過剰発現マウスでは寿命の延長が認められ⁶⁾、一方で欠損マウスではカロリー制限による寿命延長効果が消失することから⁷⁾、寿命との関係が明らかにされている。

ターゲットは明らかにされていないが、候補としてFOXO3a、PGC-1 α 、NF- κ B、p53のいずれも脱アセチル化することは明らかにされており、機能的にも変化させることが確認されている。

SIRT1を活性化して寿命を延長させるものとして、カロリー制限や運動、レスベラトロールや六君子湯などがある。

骨格筋については、老化骨格筋ではSIRT1 mRNAが低下していること、SIRT1の活性化は老化骨格筋の機能を改善することなどが指摘されているが、十分には解明されていない。

そこでわれわれは、ストレプトゾトシン糖尿病モデルにおけるSIRT1を介した筋萎縮に対する人參養榮湯の効果について検討を進めており、新たな知見が得られつつある。

表1 シスプラチン誘発筋萎縮に対する人參養榮湯の薬理作用

		シスプラ vs コントロール	シスプラ+人養 vs シスプラ
筋蛋白 合成	p70 S6 Kinase (リン酸化)	→	→
	4E-BP1 (高リン酸化)	→	↑↑
筋蛋白 分解	MURF-1	→	→
	Atrogin-1	↑	↓↓
	LC3-I	↑↑	↓↓
	LC3-II	↑↑	↓

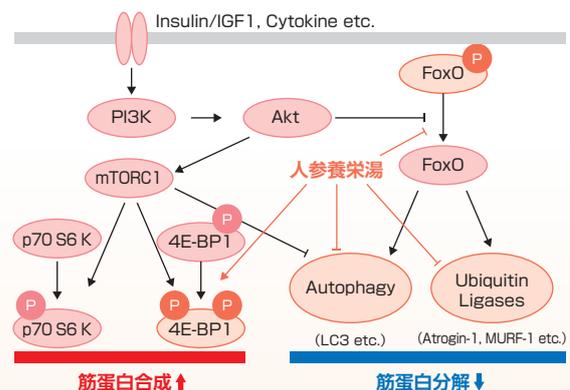
※↑・↓：傾向、↑↑・↓↓は有意差あり
竹本梨紗 ほか: 日本薬学会第138年会, 2018

表2 Klotho/Jclマウスの骨格筋に対する人參養榮湯の薬理作用

		未治療 vs 野生型	人養3% vs 未治療	人養5% vs 未治療
筋蛋白 合成	リン酸化 p70 S6 Kinase	↓↓	→	→
	高リン酸化 4E-BP1	↓↓	→	↑↑
筋蛋白 分解	Atrogin-1	↑↑	↓↓	↓↓
	MURF-1	→	→	→
	リン酸化 FoxO1	↓↓	→	↑↑
	LC3-I	↑↑	↓	→
	LC3-II	↑↑	↓↓	→

※↑・↓：傾向、↑↑・↓↓は有意差あり
道原成和 ほか: 日本薬学会第138年会 2018

図2 人參養榮湯の作用機序



道原成和 ほか: 日本薬学会第138年会 2018

【参考文献】

- 1) Sakisaka N, et al.: Front Nutr 2018 Sep 24; 5: 73
- 2) Takemoto R, et al.: Neuropeptides 90: 102199, 2021
- 3) 竹本梨紗 ほか: 日本薬学会大38年会, 2018
- 4) 高橋隆二 ほか: 日本心療内科学会誌 22: 16-19, 2018
- 5) 道原成和 ほか: 日本薬学会大38年会, 2018
- 6) Satoh A, et al.: Cell Metab 18: 416-430, 2013
- 7) Mercken EM, et al.: Aging Cell 13: 193-196, 2014