

未病のトランスレーショナルリサーチ  
—未病医療の確立に向けた薬理基盤—

宮田 健<sup>a,b</sup>

Novel Approach to Curatives of Mibyou (Presymptomatic Diseases)

Takeshi MIYATA<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Department of Presymptomatic Medical Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sojo University, 4-22-1 Ikeda, Kumamoto 860-0082, Japan, and <sup>b</sup>Institute of International Kampo Co. Ltd., 21-1 Terasawa-Ota, Nihonmatsu, Fukushima 964-0111, Japan

(Received May 12, 2011)

The traditional Oriental medicine and health supplement have been empirically practiced but most of them have not come through objective examination to prove their efficacy. From pharmacological aspect, we have been investigating the medical benefits of traditional Oriental medicines and health supplements as curatives and their varied actions and mechanisms. The study on airway inflammation has shown that even a Kampo preparation, Bakumondo-to, has anti-inflammatory, anti-allergic, immunomodulatory, secretory-modulating and metabolic regulatory actions. The base of all its actions is founded on the restoration of normal molecular and cellular functions through DNA transcriptional regulation. In other previous studies, we showed that a health supplement, royal jelly (RJ) has weak estrogenic activity. RJ competes with 17 $\beta$ -estradiol for binding to the human estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$ , though it is much weaker than diethylstilbestrol in binding affinity. Treatment of MCF-7 cells with RJ enhances proliferation, and concomitant treatment with tamoxifen blocked this effect. A reporter gene assay showed that RJ enhanced transcription of the luciferase gene through the estrogen-responsive element in MCF-7 cells. Furthermore, subcutaneous injection of RJ restored the expression of vascular endothelial growth factor gene in the uteri of ovariectomized rats. We suggest that the diverse pharmacological functions of RJ can be ascribed, in part, to its estrogenic effects. We hypothesize that polyherbal medicines and health supplements, which have multiple actions, may be better than Western medicine of single component to treat various diseases including 'Mibyou' (presymptomatic disease). Our findings provide us with a new idea on the nature of disorder and disease-state development which involve complicated mechanisms and will contribute to novel principles to prevent diseases and establish new treatment. Adoption of means of translational research should provide objective background for efficacy and stimulate broader application and usage of traditional medicines and health supplements as curatives of Mibyou.

**Key words**—Mibyou (presymptomatic disease); traditional medicine; Kampo; health supplement; steroidal hormone-like action

はじめに

従来の薬学における「薬」の定義は、「生体になんらかの反応を起こさせる——薬理作用を持つ——(化学)物質で、基本的には病気治療等に有益であるが、使い方(用法、用量)によっては生体に有害な影響を与え毒物と明確な区別はつけがたい物質」とされている。すなわち、薬と毒は表裏一体の関係

にあり、クスリはリスクなのである。健康時には使用を避ける方がよい。

一方、近年「健康と病気とは連続している」とするWHOの健康の定義が定着するに伴い「未病(Mibyou)」という概念が広く浸透してきた。

未病とは2000年以上前に中国で生まれた言葉であり、文字どおり、「未だ病にあらず」ということで、病気としての症状はないが身体の中では「気」、「血」、「水」のバランスに異常がある状態を指していた。現代医学的には未病は“健康と病気の間の状態”を意味し、西洋医学的未病(自覚症状はないが検査で異常がある時期)と東洋医学的未病(軽微な

<sup>a</sup>崇城大学薬学部未病薬学研究室(〒860-0082 熊本市池田4-22-1), <sup>b</sup>国際漢方研究所(〒964-0111 福島県二本松市太田字寺沢21-1)

e-mail: tmiyata@ph.sojo-u.ac.jp

本総説は、平成22年度退職にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

自覚症状はあるが検査では異常がない時期)に分類される。未病の範囲にはメタボリック・シンドロームを始め生活習慣病や、東洋医学的未病にはしびれや冷え、肩こりなどの症状も入る。

したがって、未病とは生体の恒常性を維持する仕組み、つまり、生体に備わった生命力、自然治癒力としての神経系・内分泌系・免疫系の仕組み、あるいは、「気」、「血」、「水」の仕組みが、病気に至るほど極端ではないが、軽度に低下したまま推移している非健康的状態である。特に、老化が未病の蓄積過程であることは留意されるべきである。

筆者が、ODA 予算による JICA 研修プログラム「医薬品の効果判定セミナー」のコースリーダーを務めた経験等を基に、高齢社会におけるグローバル保健・医療という視点から実践している未病薬学においては、「薬」を「生体恒常性を維持し、自己修復プロセス（生命力・自然治癒力）を自動的に活性化するもの」と考える。恒常性の維持に重要な免疫系・内分泌系・神経系の情報を備える種々の遺伝子(DNA)の発現と情報伝達を巧みに操作することにより、心身にあまり害を及ぼすことなく、生命力・自然治癒力を促すものが該当する。当然、自然環境と不二の関係にある天然型伝統医薬食品を重視し、環境や伝統文化、宗教や哲学などの要素も加味される。もともと“自分”とは“自”然の“分”身という意味であり、自然にあるものを摂取することで、体のバランスを整えるのは理にかなっている。区分性・規律性に乏しく曖昧な存在であると言えなくもないが、人が本源的に希求するリスクの少ないものであることは間違いない。<sup>1,2)</sup>

世界中が高齢化社会を迎えつつある中で、伝統医薬品やヘルスサプリメントの利用が急増しているが、先進国における健康の自己管理やその啓発意識の高まりに加え、開発途上国では長年の経験的な信頼性と経済性も相俟って医療ケア・ニーズの変容をもたらしていると言えよう。誰も「健康を保ちたい」「病気になるたくない」「(もっと)元気になる」と願っているのである。そのために、生命力・自然治癒力を総合的、効果的に促すという視点からの「養生・養命のためのくすり」を求める。このような「くすり」は自然環境や生きる力(生命力)をもたらす食物などとともホルモンや酵素など生体内在性活性物質を一体として考えなければならな

い。そして健康(恒常性)維持に係わる生命体の中の薬である神経系・内分泌系・免疫系機能の情報のすべては遺伝子のDNA内部に備わっている。薬食同源の考え方に立脚した多成分型天然薬物としての伝統医薬品やヘルスサプリメントはこれらの種々の遺伝子情報を巧みに操作することによって、心身にあまり害を及ぼすことなく、生命力・自然治癒力を総合的、効果的に促すであろう。一方で、伝統医薬品やヘルスサプリメントの効能は元来経験的なものであり客観性に乏しい面があるため、根拠に基づいた「効能・効果、安全性情報」を提供することが、現代の国際社会における責任及び義務(アカウントビリティ)となる。

これらの薬食物が生命力・自然治癒力を総合的、効果的に促すということについての証拠(エビデンス)が必要である。さらに、その裏付けあるいは担保として「なぜそのような効能・効果をあらわすことができるのか」という作用機序についても十分に説明できなければならない。その正体をはっきりしていて薬理活性や有効成分についての情報が得られていることが重要である。筆者らは伝統医薬品(漢方薬)やヘルスサプリメントの効能効果の特徴と作用の発現機序を明確にできれば、現代科学的に裏付けられた新しい視点からの「人生の質(QOL)」を重視した保健医療が可能になると考えて研究を進めてきた。

### 1. 麦門冬湯の総合的気道クリアランス改善作用

漢方薬、麦門冬湯は麦門冬、半夏、甘草、大棗、人參及び粳米の6種類の構成生薬からなり、滋潤効果を持つとされ、高齢者や妊婦を始めとして痰の切れ難い咳(乾性の咳)を伴う気管支炎や咽頭炎の治療に広く用いられている。

**1-1. 鎮咳作用の特徴** 麦門冬湯の正常動物モデルに対する作用、特に気管粘膜の器械的刺激により誘発した咳に対する抑制は非常に弱い。一方で麦



宮田 健

熊本大学薬学部卒、熊本大学助教授、教授、カロリンスカ研究所客員研究員、メリーランド大学、テキサス大学客員教授、崇城大学教授等を経て、現在、崇城大学特任教授、富山大学客員教授、熊本大学、カイロ大学、南京中医薬大学、哈爾濱医科大学各名誉教授、国際漢方研究所特別顧問、NPO 日本グローバルグリーン協会理事長。

門冬湯は気管支炎を起こした動物モデルの咳を強く抑制する。代表的な中枢性鎮咳薬であるコデインの場合、気管粘膜の器械的刺激により誘発した正常動物モデルの咳に対する抑制作用は非常に強く、一方で気管支炎を起こした動物モデルの咳に対する抑制作用は弱い。麦門冬湯は気管支炎を起こした動物モデルにおいて選択的に鎮咳作用を発現する。<sup>3)</sup>

これらの知見を基に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) で誘発される咳に対する麦門冬湯の効果を調べた。ACE 阻害薬は優れた降圧薬で高血圧やうっ血性心不全の患者に処方されるが、連用により副作用として乾性の咳を発現するケースが多い。咳嗽反射は呼吸時に著しい血圧上昇を伴うことから、循環器障害を持つ患者にとっては見過ごせない副作用として注目されている。ACE 阻害薬による乾性の咳は臨床において、コデインのような中枢性鎮咳薬に対して抵抗を示すことが知られており、薬理的に難治性咳嗽の新しいモデルの1つとして位置づけることができる。ACE 阻害薬による咳に対する麦門冬湯の作用を調べたところ、ACE 阻害薬で前処置した動物モデルの咳の増強は麦門冬湯投与で完全に抑制されたが、コデインではほとんど効果がなかった。<sup>4,5)</sup>

**1-2. 鎮咳作用のメカニズム** 咳は、ふつう気道粘膜に存在する侵害受容器 (irritant receptor) や C 線維末端にある咳受容体が化学物質により、あるいは物理的に刺激を受けることによって発現する。その刺激は求心性神経の有髄の A<sub>δ</sub> 線維あるいは主に気管支・細気管支領域に含まれる無髄の C 線維を介して延髄の孤束核に入り、以後、延髄の咳反射の統合回路を経て、各種の遠心性神経に伝えられる。器械的刺激は主に irritant receptor に作用し A<sub>δ</sub> 線維の興奮を起こし、一方、サブスタンス P などの内因性炎症メディエーター (タキキニン) は主に咳受容体に作用し C 線維の興奮を起こす。タキキニンは気道に存在するニュートラルエンドペプチダーゼ (NEP) により分解不活化される。タキキニンによる咳反射は、NEP 阻害薬で増強されるが、気管支炎動物に NEP 阻害薬を投与すると咳反射の増強がみられた。麦門冬湯及び麦門冬から抽出精製したステロイドサポニン構造を持つオフィオポゴニンはタキキニン誘導性の咳を抑制し、一方、コデインは抑制しなかった。気管支炎動物においては

気管及び気管支の NEP 活性は、正常動物の 1/8-1/9 に低下したが、麦門冬湯を投与した気管支炎動物では、NEP 活性の低下はみられなかった。さらに麦門冬湯は気道炎症時の C 線維の興奮を有意に抑制し、逆にコデインは C 線維の興奮を増大させた。それゆえ、気道炎症時において麦門冬湯はタキキニンの咳受容体への結合を拮抗的に阻害し、また、NEP 活性を回復させてタキキニンを分解不活化することにより、鎮咳作用を示すと推定される。<sup>4-6)</sup>

**1-3. 気道粘液分泌促進作用** 多くの慢性肺疾患において、特徴的に気道粘液の異常形成と過剰分泌がみられる。それらの疾患における咳嗽は粘性の痰が除かれると止まることが多い。本来、鎮咳・去痰という場合にはあくまでも去痰に主眼がおかれなければならない。異常咳嗽は気道内異物排除という生体防御反射としての咳の役割を損わない程度に緩和することが大事であり、気道のクリーニングを促進させることに意を注ぐべきである。従来の合成鎮咳・去痰薬にはこのような考えが十分採り入れられているとは言い難い。これらの薬理的観点からわれわれは麦門冬湯の気道分泌に及ぼす効果を評価した。

健全な気道は高分子多糖体で覆われており、それはコアタンパクとしてセリン、スレオニンに富む反復配列ドメインを持ち、O-グリコシド型でオリゴ糖が結合している。気道粘液多糖タンパクは気道粘膜の保湿・潤滑作用だけでなく、線毛輸送による異物の捕捉と除去を含む多様な防御機能を持つ。しかしながら、過剰な粘液産生は慢性気管支炎、喘息、嚢胞性線維症、気管支拡張症などの気道疾患の特徴である。これらの疾患において、気道への多形核白血球の浸潤と1次感覚神経終末からのサブスタンス P の遊離がみられる。サブスタンス P は多形核白血球の活性化を通して気道上皮細胞の粘液分泌に影響していると考えられる。この観点からわれわれは気道炎症の状態を再現するためにハムスター気管上皮細胞の培養系及びサブスタンス P 又は他の刺激剤により活性化した多形核白血球と気管上皮細胞の混合培養系を用いて麦門冬湯の粘液調節作用を評価した。麦門冬湯のろ過液、フラボノイドとサポニンを含む疎水性画分と糖とペプチドを含む親水性画分において、単独培養した気管上皮細胞の通常の高分子多糖体の分泌には影響しなかったが、気管上

皮細胞と多形核白血球の混合培養系において麦門冬湯のろ過液はサブスタンス P 誘導性の高分子多糖体の分泌を有意に抑制した。<sup>6-8)</sup>

肺サーファクタントは肺胞 II 型上皮細胞により合成・分泌され、肺胞上皮表面に単分子膜を形成する。それにより直径 200  $\mu\text{m}$  内外の大小の球形を呈するテニスコートの広さにも匹敵する肺胞表面をわずかに約 20 ml で被い、肺胞自体の弾性と界面の表面張力による収縮作用、特に肺胞気-液界面の表面張力を低下させ、肺胞の虚脱による無気肺化を防ぎ、安定した換気能力を維持する。この役割に加えて、肺サーファクタントは粘液線毛クリアランスに重要であり、炎症性メディエーターは粘液線毛輸送を抑制するが、肺サーファクタントはこの粘液線毛輸送の抑制に対して保護効果があることを明らかにした。<sup>8-10)</sup>

麦門冬湯のろ過液で肺胞 II 型上皮細胞を処理すると肺サーファクタントの基礎分泌率は有意に増強した。その作用は  $\beta_2$ -アドレナリン受容体の刺激薬に似ている。分泌の増強効果はプロテイン A キナーゼ阻害剤である H-89 の前処理によって阻害されたが、 $\beta$ -アドレナリン受容体のアンタゴニストであるプロプラノロールでは阻害されなかった。われわれはまた、麦門冬湯のろ過液が有意にまた連続的に細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を増加させることを見出した。炎症状態を再現し、肺サーファクタントの過剰分泌における麦門冬湯とその主要活性成分の 1 つであるステロイドサポニンのオフィオポゴニンの効果を調べるために肺胞 II 型上皮細胞とサブスタンス P で活性化した多形核白血球の混合培養系を用いた。麦門冬湯とオフィオポゴニンは過酸化水素で惹起した過剰分泌を抑制した。これらの結果は麦門冬湯が肺サーファクタントに対して特徴的な基礎分泌増強効果を持ち、気道炎症時の過剰分泌を正常化することを示唆している。<sup>10)</sup>

#### 1-4. 気道上皮細胞の遺伝子発現に及ぼす効果

肺胞 II 型上皮細胞の  $\beta_2$ -アドレナリン受容体 mRNA 発現量はデキサメタゾン処理により増加する。対称的に  $\beta_1$ -アドレナリン受容体 mRNA 発現量はデキサメタゾン処理により有意な影響を受けない。デキサメタゾンとは異なり麦門冬湯のろ過液では、肺胞 II 型上皮細胞の  $\beta_2$ -アドレナリン受容体 mRNA 発現量は影響を受けないが、 $\beta_1$ -アドレナリ

ン受容体 mRNA 発現量は有意に増加する。

麦門冬湯による  $\beta_1$ -アドレナリン受容体遺伝子発現の選択的作用のメカニズムはまだ不明であるが、その効果は慢性気道疾患における麦門冬湯の有効性に寄与するだろう。なぜなら、 $\beta_1$ - $\beta_2$ -アドレナリン受容体はともに肺サーファクタントの分泌を仲介するからである。われわれはさらにグルココルチコイドに特定した系を用いて遺伝子発現に及ぼす麦門冬湯の効果を調べた。グルココルチコイド感受性 MMTV プロモーターを含むルシフェラーゼレポータープラスミドを A549 ヒト肺腺がん細胞にトランスフェクトした。この系においてデキサメタゾンは明らかにプロモーター転写を活性化した。その効果はグルココルチコイド受容体のアンタゴニスト RU486 の同時添加により完全に阻害された。この系において麦門冬湯単独では転写を活性化しなかったが、麦門冬湯とデキサメタゾンを合わせて処理することにより、転写活性はデキサメタゾン単独よりも有意に強くなった。同様な転写活性の増強が、甘草とその主成分であるグリチルリチンにみられた。これらの知見から麦門冬湯はグルココルチコイド依存性プロモーターの活性化によってグルココルチコイドの効果を増強しており、またグリチルリチンの効果もグルココルチコイド依存性プロモーターの活性化によることが示唆される。<sup>11-16)</sup>

グリチルリチンはグルココルチコイドの不活化酵素であるタイプ II  $11\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ ( $11\beta$ -HSD2) を阻害することが報告されている。 $11\beta$ -HSD2 はグルココルチコイドを NAD 依存的に不活性な 11-ケト体に変換する。それゆえ、 $11\beta$ -HSD2 の阻害がグリチルリチンのデキサメタゾン効果の増強の原因かもしれない。 $11\beta$ -HSD2 は肺の気管、気管支、肺胞の上皮細胞のみに発現している。この局所的発現は他のグルココルチコイド感受性細胞に影響せずに上皮細胞のみに作用することを示唆している。グリチルリチンを含有する生薬は気道上皮細胞の  $11\beta$ -HSD2 を阻害し、結果的に GM-CSF の遊離を増加させ、粘液産生を減少させていると考えられる。

#### 2. マイルドステロイドとしての漢方薬と新規治療法への応用

気管支喘息や慢性閉塞性呼吸器疾患 (COPD) 等では気道に慢性的な炎症があることが共通の特徴で

あり、気道上皮傷害、気管支平滑筋の過敏症、気道粘膜の浮腫や粘膜下腺の過形成及びそれに伴う気道分泌物の充進と気道クリアランス障害などの多様な病態が原因となり、ほとんどが難治性である。グルココルチコイド製剤を用いると一定の効果は挙がるが、副作用が問題となる。漢方薬を併用すると、グルココルチコイド依存性の喘息患者でグルココルチコイドの減量あるいは離脱が可能であることが示唆されている。このような背景から、われわれは、奏効確実で副作用の少ない新しい治療法の開発を目的として、漢方薬及びその成分のステロイド様抗炎症作用を病態モデル動物を用いて評価するとともに、転写調節作用をグルココルチコイド感受性のプロモーター遺伝子を導入した細胞を用いて分子薬理的に調べた。<sup>1,17,18)</sup>

**2-1. 病態モデル動物における作用** LPS 及び IL-4 により気道炎症モデルマウスを作製し、それら病態モデルの粘液細胞過形成に対するグリチルリチンの作用及びそのメカニズムについて検討した。LPS を気道内へ投与したマウスでは、投与直後から一過性の好中球性気道炎症が惹起され、その後に粘液産生細胞数が徐々に増加し、7日後に最大値を示した。また、IL-4 を気管内へ投与したマウスでは好酸球性の炎症は誘導されなかったものの、投与後1日目に粘液産生細胞が過形成された。

これら病態の特徴から、それぞれのモデルを急性気道炎症様及びアレルギー性気道疾患様の病態モデルとみなし、以降これら2つの病態モデルマウスに対するグリチルリチンの作用について調べた。グリチルリチンは、LPS によって惹起された粘液産生細胞の過形成を、その用量依存的に抑制した。また、デキサメサゾンもグリチルリチンと同程度に粘液産生細胞の過形成を抑制したが、去痰薬 S-カルボキシメチルシステインは抑制しなかった。さらにグリチルリチン及びデキサメサゾンは、LPS 惹起モデルにおける一過性の好中球性気道炎症を顕著に抑制した。一方グリチルリチンは、IL-4 によって惹起された粘液産生細胞の過形成を顕著に抑制した。またデキサメサゾン及び S-カルボキシメチルシステインも粘液産生細胞の過形成を著明に抑制したが、その作用はグリチルリチンよりも弱かった。これらからグリチルリチンは、既存の呼吸器疾患治療薬と同等、若しくはそれ以上に急性気道炎症及び

アレルギー性気道疾患における顕著に亢進した粘液産生を抑制することがわかった。また、グリチルリチンが気道内への炎症性細胞の浸潤を抑制するとともに気道上皮細胞に対して直接作用することにより粘液産生細胞の過形成を抑制することが示唆された。<sup>17,18)</sup>

**2-2. ステロイド様転写調節作用** グルココルチコイド感受性 MMTV プロモーターを含むルシフェラーゼレポータープラスミドを A549 ヒト肺腺がん細胞にトランスフェクトした。この系においてデキサメタゾンは明らかにプロモーター転写を活性化した。その効果はグルココルチコイド受容体のアンタゴニスト RU486 の同時添加により完全に阻害された。この系において柴朴湯及び麦門冬湯単独では転写を活性化しなかったが、デキサメタゾンを合わせて処理することにより、転写活性はデキサメタゾン単独よりも有意に強くなった。同様な転写活性の増強が、柴朴湯と麦門冬湯に共通の構成生薬である甘草とその主成分であるグリチルリチンにみられた。これらの知見から麦門冬湯はグルココルチコイド依存性プロモーターの活性化によってグルココルチコイドの効果を増強しており、またグリチルリチンの効果もグルココルチコイド依存性プロモーターの活性化によるものと推定される。<sup>17)</sup> グリチルリチンはグルココルチコイドの不活化酵素であるタイプ II  $11\beta$ -HSD2 を阻害することが報告されている。 $11\beta$ -HSD2 はグルココルチコイドを NAD 依存的に不活性な 11-ケト体に変換する。われわれの検討の結果でも、グリチルリチンによる  $11\beta$ -HSD2 阻害作用が重要であることが確認された。 $11\beta$ -HSD2 は肺の気管、気管支、肺胞の上皮細胞のみに発現している。この局所的発現は他のグルココルチコイド感受性細胞に影響せず上皮細胞のみに作用することを示唆している。さらにこれらの結果と相関して、グリチルリチンはデキサメサゾンによる粘液産生細胞 (NCI-H292 cell) の粘液遺伝子 MUC2 及び MUC5<sub>AC</sub> mRNA の抑制を著明に充進し、グルココルチコイド依存性及び非依存性転写調節作用の充進が内因性の遺伝子でも生じることが分かった。<sup>17-21)</sup>

グルココルチコイドは、グルココルチコイド応答エレメント (GRE) との結合を介した直接の転写促進作用と、NF- $\kappa$ B や AP-1 などの炎症を惹起する転写因子の作用を核内で抑制する転写抑制作用を

有している。そこで、麦門冬湯はグルココルチコイドと類似した転写調節作用機序を持つのではないかと考え、種々の検討を行った。

まず、NF- $\kappa$ B 依存的な IL-8 プロモーター遺伝子を A549 肺上皮細胞に導入し、TNF- $\alpha$  による IL-8 プロモーターの活性化に及ぼす影響を調べると、デキサメサゾンに活性を抑制したが、麦門冬湯も用量依存的に IL-8 プロモーターの活性化を抑制することが認められた。前述したように、麦門冬湯は単独では GRE モチーフを有する MMTV プロモーターの A549 細胞における転写活性を促進しないが、デキサメサゾンに添加すると、デキサメサゾン単独のほぼ 2 倍の転写活性を示す。これらの成績を総合すると、麦門冬湯はグルココルチコイドの転写促進作用を増強するとともに、直接的な転写抑制作用を示すという特性を有すると考えられる。<sup>17)</sup>

同様の特性は麦門冬湯の構成生薬である甘草の主成分グリチルリチンにも認められる。グリチルリチンは単独では転写促進作用を示さないが、デキサメサゾンの転写促進作用を用量依存的に増強することや、TNF- $\alpha$  で惹起した IL-8 プロモーターの活性化を用量依存的に抑制する転写抑制作用を示すことが確認されており、麦門冬湯の作用の一部がグリチルリチンによる可能性が示唆される。そこで、IL-8 プロモーターの活性化抑制が NF- $\kappa$ B の抑制によるかどうかを明らかにするために、NF- $\kappa$ B コンセンスのモチーフのみを有するプロモーターの活性化に及ぼす影響を調べると、グリチルリチンはデキサメサゾンと同じように抑制することが認められた。Real time PCR 法での検討では、グリチルリチンは TNF- $\alpha$  で惹起した IL-8 mRNA の発現をデキサメサゾンと同様に抑制することも確認された。<sup>17,18)</sup>

以上、麦門冬湯は気道系に対してグルココルチコイド様の多岐・多彩な作用をあらわし、タキキニン制御作用、ラジカルスカベンジング作用による粘膜の被刺激性亢進抑制、肺サーファクタント分泌促進、粘液線毛輸送促進、平滑筋の過敏性収縮抑制、血管透過性亢進抑制などの、西洋薬にはみられない、総合的な気道クリアランスの改善効果をもたらす。麦門冬湯の構成生薬の各成分による複合作用が総合的な気道クリアランス促進薬としての位置づけを可能にしているのである。そのため、最も強力な麻薬性鎮咳薬であるコデインでも効かないような難治

性咳嗽にもよく奏効する。麦門冬湯の薬能・薬効スペクトルからみて、麦門冬湯は咳と痰の原因となっている気道病変そのものに対する修復を促し、さらなる感染増悪を防止する薬であると言えよう。この成績は、多彩な病態を持つ炎症性気道疾患の治療や特に高齢者の感染増悪の防止には、マイルドステロイド様の複合的な作用を持つ多成分型の漢方薬が、単一成分型の西洋薬より明らかに優れていることを示している。

最近の臨床研究によれば、肺がん術後遷延性咳嗽の抑制のみならず、術後患者の QOL 評価において全体的健康感、日常役割機能（精神）、心の健康の 3 項目で改善がみられ、心理面での改善に明らかな有用性が認められており、独特な作用機序とともに幅広い治療可能性を持つユニークな薬剤として今後の臨床応用への展開が期待されている。

### 3. ローヤルゼリーのエストロゲン様作用

エストロゲンは男女の生殖器系の生育、分化等多くの機能に重要な役割を担っている。また、エストロゲンは骨量の維持、心血管系及び中枢神経系の保護作用などの多様な薬理機能を持つ。閉経前の女性又は同年の男性と比べると閉経後の女性は心血管系の疾患や骨粗鬆症などの多くの健康上の問題が生じるリスクが高い。<sup>22)</sup> この原因は閉経後の女性において女性ホルモン、特にエストロゲンが不足するためである。

そのようなエストロゲン関連疾患を抑えるためにホルモン補充療法がよく処方されている。有益な効果が実証される一方で、ホルモン補充療法は乳がんや冠状動脈の疾患になるリスクが高くなるために、最近、その功罪が論議されている。<sup>23,24)</sup>

豆製品などの植物性エストロゲン含有食品に富む食餌はエストロゲン関連疾患を予防し、又は軽減する。植物性エストロゲンはホルモン補充療法の自然代替品としての使用が次第に増加している。<sup>25)</sup>

ローヤルゼリーは健康を増進する大衆向けの伝統的な食品として知られている。ローヤルゼリーはタンパク質、遊離アミノ酸、脂質、ビタミン、糖を多量に含み、ステロイドを少量含んでいる。ローヤルゼリーは栄養的な機能に加え、血管拡張作用、降圧作用、抗高コレステロール血症作用、抗腫瘍作用などの多様な薬理機能を持つ。<sup>23)</sup> 閉経期の症状の改善もまたローヤルゼリーの有益な効果の 1 つである。

ローヤルゼリーが閉経期の女性の自律神経失調症を軽減するかについての臨床研究ではその有益な効果を示している。<sup>25)</sup> これらのことから、ローヤルゼリーはエストロゲン活性を持つと考えられるが、ローヤルゼリーのエストロゲン様作用を示す生化学的、薬理的なエビデンスに関する情報はあまり報告されていない。

**3-1. エストロゲン受容体との相互作用と内在性遺伝子の発現** 多様な *in vitro*, *in vivo* のアッセイ系を用いて、ローヤルゼリーのエストロゲン活性を評価した。酵素免疫競合法によるエストロゲン受容体結合性試験において、ローヤルゼリーは  $17\beta$ -エストラジオールのヒトエストロゲン受容体  $\alpha$ ,  $\beta$  への結合に競合的拮抗作用を示したが、その親和性はジエチルスチルベステロールや植物性エストロゲンと比べると弱かった。エストロゲン感受性の ERE プロモーターを含むプラスミドを MCF-7 ヒト乳がん細胞株に導入したレポーター遺伝子アッセイにおいて、ローヤルゼリーは濃度依存的に ERE プロモーターによるレポーター遺伝子の転写活性を促進したことから、ローヤルゼリーはエストロゲン受容体を活性化することがわかった。さらに MCF-7 細胞の内在性のエストロゲン応答遺伝子 pS2 と血管内皮成長因子 (VEGF) の mRNA 発現を亢進したことから、ローヤルゼリーはエストロゲン受容体のアゴニストとして作用し、転写促進作用を持つことが明らかとなった。また、ローヤルゼリーは MCF-7 細胞の増殖を促進し、その作用はエストロゲン受容体阻害薬であるタモキシフェンによって阻害された。 *In vivo* の実験系では卵巣を摘出したラットを用いて、 $17\beta$ -エストラジオールを投与すると子宮と脳において VEGF mRNA の発現が回復したが、ローヤルゼリーを投与した場合、VEGF mRNA の発現は子宮でみられたが、脳ではみられなかった。したがって、ローヤルゼリーの活性成分は血液-脳関門を通過しないと推定される。これらの知見から、ローヤルゼリーはエストロゲン受容体との相互作用を介する内在性遺伝子の発現により、エストロゲン活性を持つことが明らかになった。<sup>26,27)</sup>

**3-2. 骨代謝に及ぼす影響** エストロゲンは特に女性において骨代謝の重要な役割を担っている。エストロゲンの欠如が、閉経期の骨量減少と閉経後

の骨粗鬆症の進展の主な要因となっている。

植物性エストロゲンを食餌としてとることは、骨粗鬆症を予防するための考えられるオプションと思われる。<sup>28,29)</sup> MC3T3-E1 マウス骨芽細胞様細胞を用いた *in vitro* の実験では、クメステロール、ゲニステイン、ダイゼインはアルカリフォスファターゼ活性を上げ、恐らくそれらのエストロゲン様活性によってミネラル化を増強した。ラット、マウスの動物モデルにおいて大豆イソフラボン及びゲニステインを経口投与すると卵巣切除により起こった骨量減少が回復した。同様にエストロゲン様化合物を含むザクロの抽出液は卵巣切除マウスの骨の性状を改善することが推定されている。

ローヤルゼリーは多様な生理学的・薬理的活性を持つが、筆者らは緩和なエストロゲン活性を持つことを見出した。骨に及ぼすローヤルゼリーの効果に関する研究ではマウス骨芽細胞様 MC3T3-E1 細胞の増殖を促進し、その効果は特異的なエストロゲン受容体アンタゴニストである ICI 182780 によって阻害された。一般的にローヤルゼリーの添加は培養培地中でのコラーゲンの産生を増強する。正常雌マウスに 9 週間、ローヤルゼリーを経口投与すると脛骨の灰量は増加した。さらに、DNA マイクロアレイ分析からローヤルゼリーを与えたマウスの大腿骨において細胞外マトリックス形成に関連した遺伝子の発現の有意な変化が明らかとなった。定量 RT-PCR 分析により、プロコラーゲン  $\text{I}\alpha 1$  遺伝子発現の促進が明らかとなった。これらのことから、ローヤルゼリー及びその成分が骨芽細胞において I 型コラーゲンの産生を促進し、その作用によって骨形成に関する他の活性が促進されることが示唆される。<sup>30)</sup>

**3-3. エストロゲン活性成分** エストロゲン受容体  $\beta$  に対するリガンド結合アッセイを指標にローヤルゼリーからエストロゲン活性を示す 4 種の化合物を分離した。これらの化合物を 10-ヒドロキシトランス-2-デセン酸、10-ヒドロキシデカン酸、トランス-2-デセン酸、24-メチレンコレステロールと同定した。これらの化合物は  $17\beta$ -エストラジオールのエストロゲン受容体  $\beta$  への結合を阻害したが、阻害活性はジエチルスチルベステロール又は植物性エストロゲンより弱かった。しかしながら、 $17\beta$ -エストラジオールのエストロゲン受容体  $\alpha$  への

結合をほとんど阻害しなかった。レポーター遺伝子アッセイにおいて、これらの化合物は ERE プロモーターによるレポーター遺伝子の転写活性を促進したことから、エストロゲン受容体を活性化することがわかった。また、MCF-7 細胞の増殖を促進し、エストロゲン受容体阻害薬であるタモキシフェンによって阻害された。これらの化合物を未成熟ラットに皮下投与すると子宮内膜に軽度の肥厚がみられたが、子宮重量の増加はみられなかった。これらの知見は 4 種の化合物がローヤルゼリーのエストロゲン様作用に貢献しているというエビデンスを提供する。<sup>31)</sup>

#### 4. 美露仙寿（生薬型サプリメント polyherbal supplement）の作用

ゲーテは「若いときに望んだものは老年においてみつかる」、さらに、「人は希望とともに若く、絶望とともに老い朽ちる」と述べている。72 歳のときに 17 歳の娘ウルリーケに真剣な恋をしたことは有名である。不老長寿は皇帝に限らず古今東西を通じて万人の究極の願望と言える。

加齢に伴う気力、体力の低下、生理機能の低下を補うために、滋養強壮、抗疲労、性能力向上などの機能を持つ医薬品やサプリメントの使用は一般的になっている。当然、これらの効能・効果と安全性に対する評価が大きな問題になる。医薬品は毒物と明確な区別はつけ難く、滋養強壮薬の過剰摂取など不適切な使用で死亡した人、死なないうまでも心臓・脳循環障害を起こした人は数多い。サプリメントは、一般的に有害性は少ないと考えられがちであるが、残留・混入物等、場合によって安全性に不安が生じ、効能・効果についての願望・期待が確実に叶えられることは多くない。宮部みゆきはベストセラーとなった「模倣犯」の中で「まやかしの希望は絶望よりも邪悪である」と記しているが、すべての事象に通じる。

当然、ヘルスサプリメントについても「QOL の維持・向上」、「養生・養命」の観点からの「科学的根拠に基づいた情報」が不可欠である。

1985 年に北京医科大学（現北京大学医学部）が開発した「美露仙寿（めいるせんじゅ）」は、枸杞子、山楂子、余甘子、菊花、大棗、靈芝、薏苡仁の 7 種の生薬から構成される多成分型天然健康飲料である。長期の服用によって免疫機能の増進、自律神

経系バランスの是正、高次脳機能の改善（抗うつ、抗不安）、抗腫瘍、アンチ・エイジングなどの効果があるとされる。特に免疫力が低下した患者や老年者に有効で、IL-2、IL-6 産生誘導に伴う細胞性免疫の活性化作用や脳機能の活性化も報告されている。

これらの報告を基に、筆者らは動物及び細胞を用いた検証基礎実験を実施している。

**4-1. 体力低下・易疲労改善効果** 強制的に運動させて疲れさせた状態の動物（疲労負荷マウス、rota-rod 法及び強制水泳試験法）に美露仙寿を 1 日 1 回（人の常用量に相当する量）経口投与すると、短期間の投与では効果が認められないが、長期（30 日間以上）投与により食欲や体力の増進、また、耐久運動能力の向上や抗疲労効果をもたらした。

ここで注目すべきは、ビタミンなど一般の滋養強壮薬では 1 回の投与だけでも抗疲労効果が認められるが、耐久運動能力は長期投与によっても向上しないのに対し、美露仙寿の場合はすぐには効果が認め難く、長期投与によって抗疲労効果とともに耐久運動能力の明らかな向上がもたらされることである。

厚生労働省の調査では、日本人の約 6 割が日常的になんらかの疲労を感じているという。生命活動の過程で生じる活性酸素はマクロファージや好中球などの食細胞による異物消化作用にはなくてはならないものであるが、過剰な活性酸素は、血管内皮細胞や心筋細胞にダメージを与えて動脈硬化や心筋梗塞の原因となる。生体内には抗酸化酵素として、カタラーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ (SOD)、グルタチオン (GSH)、ペルオキシダーゼなどが存在し、通常過剰な活性酸素を無毒化しているが、高齢者や慢性疲労状態ではこれらの抗酸化酵素の機能が低下していることが報告されている。

美露仙寿の原料生薬の有効成分中には抗酸化物質として知られるものが数種存在する。枸杞子にはカロチノイド、山楂子と菊花にはフラボノイド、余甘子にはビタミン C やタンニン、大棗にはサポニンなどの抗酸化物質が含まれている。美露仙寿の耐久運動能力の向上や抗疲労効果の作用機序の 1 つには抗酸化作用が考えられる。美露仙寿の抗酸化作用が体内のどこの部位に特異的に作用しているのかを調べるために、美露仙寿を投与したマウスの血液や各臓器を取り出し、各組織抽出物の抗酸化活性を各種定量キットを用いて定量した。



その結果、上記の効果が認められたマウスでは脾臓と精巣において SOD 活性、及び、肝臓において GSH 濃度が増加していた。したがって、美露仙寿の耐久運動能力向上や抗疲労効果に抗酸化作用が一部関与していることが示唆される。<sup>32,33)</sup>

#### 4-2. 分子シャペロンと抗腫瘍・抗ヘルペス活性

従来報告されている免疫機能の増進、自律神経系バランスの是正、高次脳機能の改善（抗うつ、抗不安）、抗腫瘍、アンチ・エイジングなどの多彩な効果には、自己修復プロセス（生命力・自然治癒力）を活性化する BRM としての作用が関係していると考えられた。そこで、生体防御因子として寿命・老化制御に係わる分子シャペロンを標的として細胞・分子薬理学的手法を用いて検討した。その結果、美露仙寿は低濃度で細胞の機能賦活・寿命延長に係わる分子シャペロン（HSP72, GRP78）を誘導し、構成生薬である枸杞子、山楂子、薏苡仁、余柑子に活性成分が含まれることが分かった。抗腫瘍活性及び抗ヘルペス活性についても調べたところ、美露仙寿には活性は認められなかったが、構成生薬中、余柑子、菊花、薏苡仁に抗腫瘍活性、余柑子、菊花、山楂子に抗ヘルペス活性が認められた。<sup>32)</sup>

上記の成績から、美露仙寿の免疫機能の増進を始めとする種々の効果は、主として分子シャペロンの誘導に由来するとも考えられるが、長期に服用した場合により有効であり、作用が緩和であることから、複数の生薬成分が多分子機能制御物質として作用し、生体反応調節物質（biological response modifier, BRM）としての総合的効果をあらわすものと推定される。有効成分についても若干の知見が得られているが、いまだ多くの検討が残されており、特に、分子シャペロン誘導効果を含めた種々の転写因子制御物質としての特徴の解明とともに、構成生薬に含まれる活性成分についての作用機序の統合解析が必要である。

#### おわりに

未病薬学における効能・効果はホメオスタシスの調節過程での作用（BRM）を重視するという原理（治未病）に立脚しているが、これを現代科学的に裏付けられるような作用機序を見い出せれば、特に高齢者における QOL を重視した新しい視点からの保健・治療や安全性を重視した新規医薬品の創製も可能になると考えられる。厚生労働省の長寿科学研

究においてもこの観点が重視されており、これからの薬学教育・研究や臨床での実務においては未病治療という視点も重要になってくるであろう。筆者らは 2006 年に「未病薬学」を標榜する初めての研究室を立ち上げ、未病の治療へ向けてのトランスレーショナルリサーチを開始した。東洋医学的な「未病」の概念全体を科学的に解明することは難しい。しかし、「未病を治す」という概念とよく一致する薬物の効果の詳細を科学的に解明し、生体防御に係わる調節機構の機能低下や障害の発生機序を明らかにして、リスクを予見するマーカーとして応用することにより、医療の中に本概念を根づかせることは可能であろう。このような視点から、伝統医薬品や天然型ヘルスサプリメントの効能・効果とその裏付けとなる機序を調べるだけでなく、効能を担う主成分の作用部位すなわち受容体を分子レベルで解明し、同定した受容体の分布や下流シグナルを基に未病を特徴付けるための新規バイオマーカーの開発や治療の薬理学的コンセプトの確立を目指している。特に、「抵抗力の弱った」と表現される高齢者の感染防御に関する未病では、病原微生物に対する易感染性が問題となる。筆者らは、基礎研究の中で見出した自然免疫系の調節因子 MUC1 及び抗 MUC1 抗体が易感染の原因に関与していると推定している。<sup>34,35)</sup> これからの研究の主体となる共同研究者とともに、特に、易感染に関する新規未病マーカーとしての確立を中心に、「未病」治療に関する科学基盤の構築という現代医学におけるブレークスルーへ挑戦できればと考えている。

**謝辞** 本総説執筆の機会を与えて頂いた國枝武久先生を始め編集委員の先生方にお礼申し上げます。共同研究者の皆様方のご協力、ご支援に深く感謝致します。

#### REFERENCES

- 1) Miyata T., *J. Pharmacol. Sci.*, **103**, 127-131 (2007).
- 2) Miyata T., “Mibyō Igaku Nyumon,” ed. by Japan Mibyō System Association, Kinpodo Inc., Kyoto, 2006, pp. 32-36.
- 3) Takahama K., Wakuda I., Fukushima H., Isohama Y., Kai H., Miyata T., *Eur. J. Pharmacol.*, **329**, 93-97 (1997).

- 4) Takahama K., Fuchikami J., Isohama Y., Kai H., Miyata T., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **330**, 241–250 (1996).
- 5) Takahama K., Araki T., Fuchikami J., Kohjimoto Y., Miyata T., *J. Pharm. Pharmacol.*, **48**, 1027–1033 (1996).
- 6) Miyata T., *J. Trad. Med.*, **21**, 155–165 (2004).
- 7) Kai H., Yoshitake K., Hisatsune A., Kido T., Isohama Y., Takahama K., Miyata T., *Am. J. Physiol.*, **271**, L484–L488 (1996).
- 8) Miyata T., Isohama Y., Takahama K., Kai H., *Eur. Respir. J.*, **11**, 480–491 (1998).
- 9) Tai S., Kai H., Isohama Y., Moriuchi H., Hagino N., Miyata T., *Phytother. Res.*, **13**, 124–127 (1999).
- 10) Miyata T., Isohama Y., Tai S., Kai H., Takahama K., “Pharmacological Research on Traditional Herbal Medicines, Pathopharmacological evaluation of Bakumondo-to (Maimendongtang) as a curative for chronic inflammatory airway diseases,” eds. by Watanabe H., Shibuya T., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1999, pp. 121–147.
- 11) Kai H., Isohama Y., Takaki K., Oda Y., Murahara K., Takahama K., Miyata T., *Eur. J. Pharmacol.*, **212**, 101–103 (1992).
- 12) Isohama Y., Matsuo T., Kai H., Takahama K., Miyata T., *Biochem. Mol. Biol. Int.*, **36**, 561–568 (1995).
- 13) Isohama Y., Kurita K., Kai H., Takahama K., Miyata T., *J. Trad. Med.*, **18**, 8–14 (2001).
- 14) Isohama Y., Kurita K., Kai H., Takahama K., Miyata T., *J. Trad. Med.*, **18**, 15–19 (2001).
- 15) Isohama Y., Moriuchi H., Kai H., Miyata T., *Jpn. J. Orient. Med.*, **53**, 1–9 (2002).
- 16) Isohama Y., Kumanda Y., Tanaka K., Kai K., Takahama K., Miyata T., *Jpn. J. Pharmacol.*, **73**, 163–169 (1997).
- 17) Nagai T., Isohama Y., Miyata T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **354**, 579–584 (2007).
- 18) Takei H., Baba Y., Hisatsune T., Miyata T., Yokomizo K., Isohama Y., *J. Pharmacol. Sci.*, **106**, 460–468 (2008).
- 19) Kuwahara I., Lillehoj E. P., Lu W., Singh I. S., Isohama Y., Miyata T., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **291**, 407–416 (2006).
- 20) Kuwahara I., Lillehoj E. P., Koga T., Isohama Y., Miyata T., Kim K. C., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **289**, 355–362 (2005).
- 21) Koga T., Kuwahara I., Lillehoj E. P., Miyata T., Isohama Y., Kim K. C., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **37**, 691–698 (2007).
- 22) Rymer J., Wilson R., Ballard K., *Br. Med. J.*, **326**, 322–326 (2003).
- 23) Fernandez E., Gallus S., Bosetti C., Franceschi S., Negri E., La Vecchia C., *Int. J. Cancer*, **105**, 408–412 (2003).
- 24) Humphries K. H., Gill S., *Can. Med. Assoc. J.*, **168**, 1001–1010 (2003).
- 25) Mateescu C., Barbulescu D., *Roum. Biotechnol. Lett.*, **4**, 163–172 (1999).
- 26) Mishima S., Suzuki K.-M., Isohama Y., Kuratsu N., Araki Y., Inoue M., Miyata T., *J. Ethnopharmacol.*, **101**, 215–220 (2005).
- 27) Mishima S., Miyata T., Suzuki A., Araki Y., Akao Y., Isohama Y., *J. Trad. Med.*, **22**, 171–175 (2005).
- 28) Koya-Miyata S., Okamoto I., Ushio S., Iwaki K., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 767–773 (2004).
- 29) Spelsberg T. C., Subramaniam M., Riggs B. L., Khosla S., *Mol. Endocrinol.*, **13**, 819–828 (1999).
- 30) Narita Y., Nomura J., Ohta S., Inoh Y., Suzuki A., Araki Y., Miyata T., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 2508–2514 (2006).
- 31) Ohta S., Mishima S., Suzuki A., Isohama Y., Maruyama H., Yamada Y., Narita Y., Miyata T., *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **5**, 295–302 (2008).
- 32) Miyata T., Zhou J., Yokomizo K., *Journal of Japan Mibyou System Association*, **141**, 1–5 (2008).
- 33) Zhou J. R., Yokomizo K., Miyata T., Abstracts of papers, the 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology, Copenhagen, July 2010, p. 308.
- 34) Nishimoto Y., Hisatsune A., Katsuki H., Miyata T., Yokomizo K., Isohama Y., *J. Pharmacol. Sci.*, **113**, 76–83 (2010).
- 35) Hisatsune A., Lillehoj E. P., Isohama Y., Katsuki H., Miyata T., Kim K. C., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **388**, 677–682 (2009).