



私の研究

漢方薬はなぜ効くの？

—漢方薬の薬効発現機序の 解明を目指して—



松本 司 (まつもと つかさ)

いわき明星大学薬学部 教授

いわき明星大学大学院理工学研究科 教授

1. はじめに

漢方薬は複数の生薬が配合された処方として用いられ、主に神経系、内分泌系、免疫系などでの乱れたバランスを整え、自己の修復力を引き出す事により病態を改善すると考えられていますが、詳細は不明です。漢方薬は、そのほとんどが経口的に摂取されます。すなわち、生体と漢方薬に含まれる成分が最初に相互作用する場は消化管と云えることから、私は腸管をキーワードとした研究を行っています。

本稿では、漢方薬である十全大補湯じゅうぜんたい ほうとうや補中益気湯ほちゅうえっき とうの腸管免疫系に対する調節作用と、その作用成分について筆者らの研究を紹介します（北里大学北里生命科学研究所、山田陽城教授および清原寛章教授との共同研究）。

2. ユニークな特徴を有する不思議な臓器

—腸管—

腸管は極めてユニークな特徴を有しています。

その例を挙げると、1) 広大な面積：腸管粘膜は襞、絨毛、微絨毛からなり、その表面積は単純計算で340㎡以上です。これは体表面積の200倍にも相当し、およそテニスコート1面半もの広さの小宇宙がお腹の中にあると云えます。2) 脳腸ホルモンの存在：ある種のホルモンはなぜか脳と腸管にのみ存在します。脳と腸が深い関係にあることが伺えます。3) 多数の神経細胞：末梢神経細胞の半数が腸管に存在し、これは脊髄に匹敵する数です。4) 多数の免疫細胞：腸管にしか存在しない特殊なリンパ球を含め、何と全身の半数の免疫担当細胞が腸管に集まっています。5) 多種、多数の腸内細菌：約60兆個からなる我々人間の体細胞よりも多く、約100兆個もの腸内細菌が腸内に生息していることがわかっています（図1）。

このようなことから腸管は、極めてユニークな特徴を有する臓器であることがわかりいただけると思います。

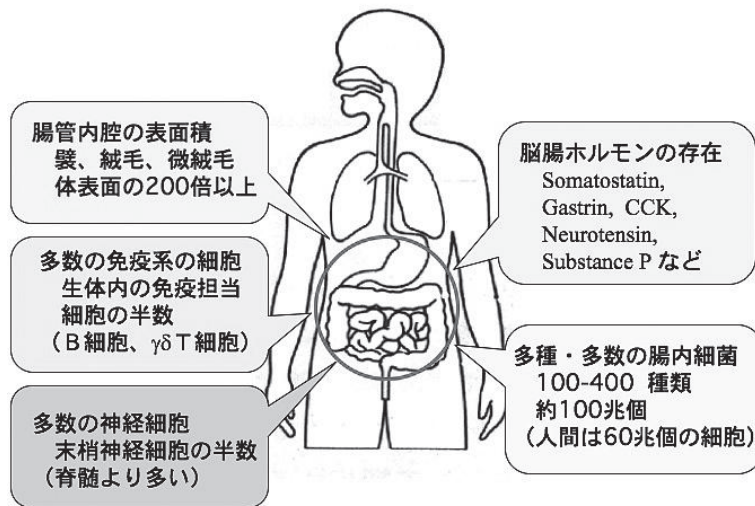


図1 ユニークな特徴を有する不思議な臓器—腸管—

3. 漢方薬は腸管免疫系に作用する —腸管のリンパ球の活性化—

まず、腸管のリンパ組織であるパイエル板の細胞を培養し、その上清中のサイトカイン類を調べました。漢方薬の一種である十全大補湯のエキスを飲ませたマウスの腸管からパイエル板細胞を採取し、その培養上清を調べるとサイトカイン類の濃度が増加していました。未処置のマウスから調製したパイエル板細胞を十全大補湯エキス存在下に培養したところ、サイトカイン類の増加が観察されました。

これらの結果から、十全大補湯は腸管免疫系の組織の一つであるパイエル板のリンパ球を活性化し、腸管免疫系の調節作用を有することが示唆されました。

4. 腸管免疫調節活性には複数の成分が関与する

次に、上記のサイトカイン類の産生促進作用を指標に十全大補湯エキス中の作用成分について調べました。まず、十全大補湯のエキスをメタノー

ルで直接抽出し、メタノール可溶画分および不溶画分、さらに水可溶性画分、透析性画分などに分画してその作用を検討した結果、水溶性透析性画分 (F-3) および多糖画分 (F-5) に腸管免疫調節作用が観察されました。

この結果から、腸管免疫系に作用する成分は、低分子性のもの (F-3) と高分子性 (F-5) のものが存在することがわかりました。

5. 生薬を混ぜて煎じることには意味がある

水溶性透析性画分 (F-3) の活性は十全大補湯の十種の構成生薬のいずれに由来するのか、それぞれの生薬について調べましたが、いずれの構成生薬の F-3 画分にも活性は認められませんでした。さらに、生薬を別々に煎じて調製したエキスを後から混ぜ合わせたものでも活性は全く認められませんでした。これらの結果から、混ぜて煎じたエキスのみには活性があることがわかりました。

このように、漢方薬には生薬を混ぜて一緒に煎じることにより初めて発揮される薬効があることもわかりました (図2)。



図2 生薬を混ぜて一緒に煎じる漢方薬

6. 薬効発現には生薬の必須の組み合わせがある—生薬の複合効果—

十全大補湯は四物湯（当帰、芍薬、川きゅう、地黄）と四君子湯（蒼朮、人參、茯苓、甘草）を合わせた処方に黄耆、桂皮が加わった漢方薬と考えられます。そこで四物湯と四君子湯の各処方に黄耆、桂皮を各々組み合わせ煎じたものから F-3 画分を調製し、活性を検討しました。その結果、四君子湯に黄耆を加えた漢方薬の F-3 のみが有意な活性を示し、四君子湯に桂皮を加味したものでは活性を示す傾向が認められました（図3A）。さらに、四君子湯に黄耆および桂皮を加えた漢方

薬の F-3 画分は十全大補湯と同程度の活性を示すことがわかりました。一方、四君子湯加黄耆から、人參、甘草、蒼朮、茯苓のいずれかの一種類の生薬を除去した場合においては、いずれもその活性は完全に消失しました（図3B）。

以上の結果より、蒼朮、人參、茯苓、甘草および黄耆の組み合わせが、腸管免疫調節活性発現に必須であることがわかりました。

7. 漢方薬で活性化された腸管の免疫細胞は、遠く離れた鼻腔でも働く

抗原を含んだ微粒子を経口投与してマウスを免疫し、腸管での免疫応答（抗原特異的な分泌型 IgA 抗体）に及ぼす補中益気湯の作用を調べました。その結果、抗体量は補中益気湯により増加することがわかりました。さらに、腸管から遠く離れた鼻腔での抗体量も補中益気湯により増加することがわかりました。また、この機序にはパイエル板や鼻腔粘膜に存在する末梢リンパ節および粘膜下組織への B 細胞のホーミングの関与が示唆されました。

この結果より、漢方薬で活性化された腸管の免

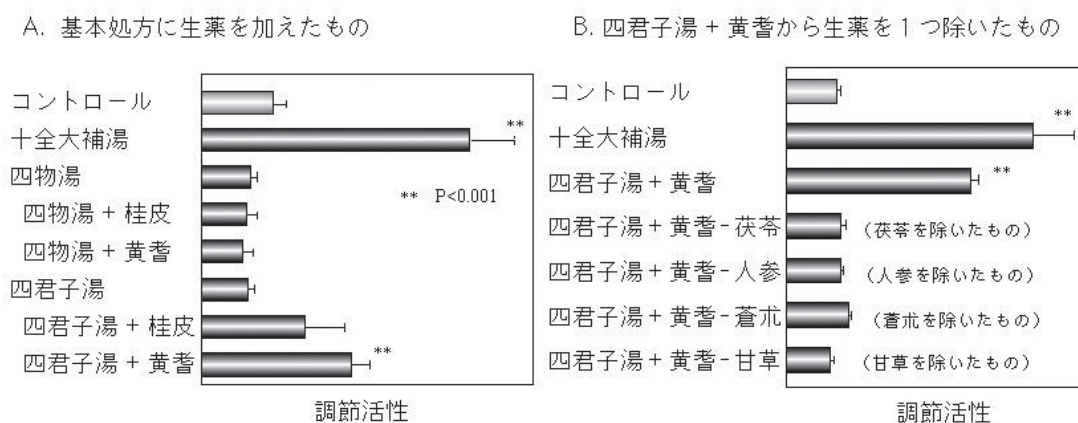


図3 生薬の複合効果—必須の組み合わせ—

疫細胞は、遠く離れた鼻腔でも働くことがわかりました。

8. 漢方薬は腸管の内表面を覆う腸上皮細胞にも作用する

腸管の内表面を広く覆う腸上皮細胞の役割は、従来、栄養物の吸収の観点から論じられてきましたが、近年、腸上皮細胞は重要な免疫担当細胞の一つであることがわかってきました。そこで、サイトカイン類発現に及ぼす作用について腸上皮細胞株を用い検討を行った結果、補中益気湯エキスが granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) の産生を促進することが明らかとなりました (図4)。

この結果より、腸上皮細胞は漢方薬が作用する標的細胞の一つであることがわかりました。

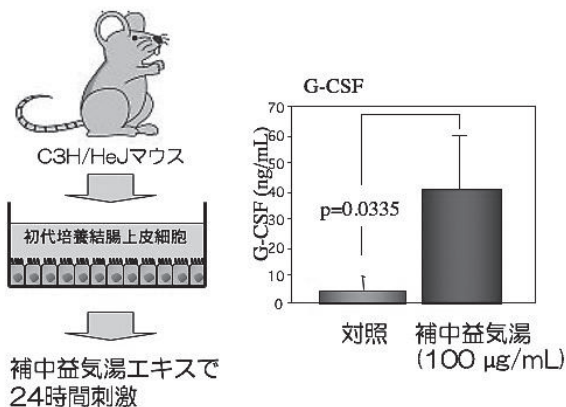


図4 腸上皮細胞に対する作用

9. 吸収されない多糖成分は腸管の中から働きかける

次に、上記の腸上皮細胞に作用する活性成分を調べたところ、高分子の多糖成分による活性であることが示されました。

通常、医薬品は腸管から吸収され血中に移行することにより作用を示します。一方、多糖成分が漢方薬の薬効に関与することは知られていましたが、体内に吸収されないことから、その理由が説明できませんでした。腸上皮細胞を用いた我々の研究により、高分子の多糖成分は腸上皮細胞に直接作用し、腸管の中から働きかけることが分かってきました。

10. おわりに

生薬含有成分の単独の作用とともに、種々の成分の協力的あるいは拮抗的な作用による複合効果によって、はじめて漢方薬としての薬効が発揮されることがわかってきました。また、本稿で紹介したように、新薬とは異なり、体に吸収されない多糖成分も漢方薬の効果の一翼を担っていることもわかってきました。今後も漢方薬の薬効発現機序の解明を目指して研究を進める予定です。

現在、福島県を東北地方における漢方研究の拠点とすべく、孤軍奮闘中です。

<プロフィール>

1960年、茨城県生まれ。1994年博士 (薬学、北里大学)。

1983年北里大学薬学部卒業。同年、北里研究所附属東洋医学総合研究所入所。北里大学北里生命科学研究所 (和漢薬物学) を経て、2008年いわき明星大学薬学部へ。2013年より現職。