

Medical Science Digest

MSD

Vol.32

No.9

2006

通巻414号

8

メディカル・サイエンス・ダイジェスト 「組織培養工学」改題

特集 腸内細菌と疾患

特集編輯 辨野 義己

(理化学研究所バイオリソースセンター)

総論:腸内常在菌叢の多様性解析とその必要性

辨野義己(理化学研究所バイオリソースセンター)

腸内細菌と潰瘍性大腸炎

大草 敏史 他(順天堂大学医学部消化器内科)

腸内細菌と発癌

石川 秀樹(京都府立医科大学分子標的癌予防医学
兼 大阪中央病院消化器科)

腸内細菌と過敏性腸症候群(IBS)

福土 審(東北大学大学院医学系研究科行動医学)

腸内細菌と漢方薬の薬効発現

渡辺賢治(慶應義塾大学医学部漢方医学講座)

Digestシリーズ

ビタミンDの開発、誘導体の歴史

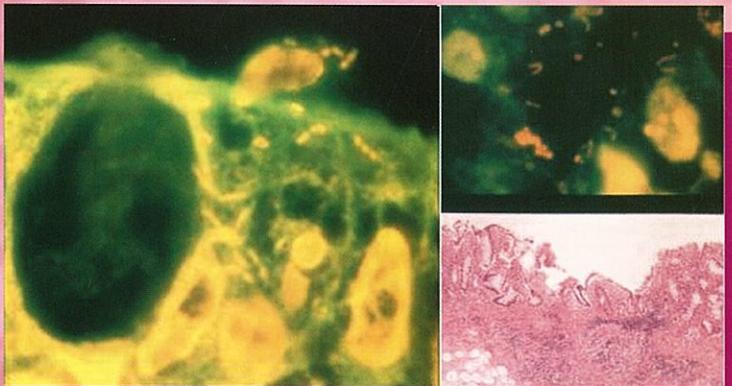
西井易穂(人・健康・医の研究所)

Cutting Edge

神経幹細胞の

エピジェネティックな分化制御機構

大野 誠 他(奈良先端科学技術大学院大学
バイオサイエンス研究科)



腸内細菌と漢方薬の薬効発現



渡辺 賢治 (わたなべ けんじ)
1984年慶應義塾大学医学部卒業 内科学教室入局。1991年スタンフォード大学留学。1995年北里研究所東洋医学総合研究所。2001年慶應義塾大学医学部東洋医学(現漢方医学)講座助教授

The Effect of Kampo Medicine and Intestinal Flora

渡辺賢治

慶應義塾大学医学部漢方医学講座

⇒Key Words:
Kampo medicine, intestinal flora, glycoside, polysaccharide

Abstract

漢方薬は経口で服用するものがほとんどである。漢方薬の服用により腸内環境が整備されるというのは古来言われていることであり、建中湯(お腹を建て直す薬)など漢方薬の名前にも胃腸を表すものは多い。漢方薬の免疫賦活作用の機序として、腸管免疫を活性化することはよく知られている。また、経口で服用した漢方薬の成分の中には配糖体があり、腸内細菌によって活性化型になった後、はじめて吸収されるものがある。このような成分は人体の腸内細菌の状態によって血中濃度の上昇の度合いが異なり、漢方医学でいうところの「証」を表す指標の一つと考えられている。さらに漢方薬そのものが腸内細菌に対して影響することにより、生体の遺伝子発現に影響を及ぼすことも分かりつつある。このように漢方薬の薬効発現には腸内細菌の存在は欠かせないものである。

■お腹を丈夫にするのが漢方治療の基本

漢方薬は古代中国にその起源は発しているが、わが国独自の伝統医療として発展を遂げてきた。現在では保健医療システムの中に取り入れられており、医師の70%が日常診療で漢方薬を用いている¹⁾。漢方治療の中には症状を取る対症療法もあるが、むしろ真骨頂は本治療法と呼ばれる体質改善を図る治療である。例えば気管支喘息の治療にしても症状を取るのには西洋薬の方が確実であるが、

漢方治療で治った場合には再発しにくい、という特長がある。このような場合には生体免疫機能が変化したと考える。

漢方治療において、脾胃(胃腸機能)を建て直すことは第一優先に考える治療法である。胃風湯、平胃散など胃(消化機能)を表す漢方薬や、小建中湯、大建中湯など中(胃腸機能)を建て直す薬、補中益気湯のように中を補う薬など、漢方薬には胃腸の働きを改善することを第一義的にしたものが数多く存在する。しかし、胃腸機能を高めることは、単に消化・吸収をよくするだけでなく、体全体を活性化する働きがある。

例えば小児のアトピー性皮膚炎で、胃腸が弱く、冷えると下痢をするようなタイプに黄耆建中湯という漢方薬を用いる。この薬剤はその名の通り、中(胃腸機能)を建て直す建中湯の一つであるが、この薬を飲んでいながら皮膚のバリア機能が回復し、アトピー性皮膚炎が治っていく。皮膚と大腸、肺は五行説から言うと共に「金」に属す。皮膚の表皮層と消化管の上皮層はともに外界からの傷害に直接さらされている組織である。そうした意味では気管支、肺も然りである。近年、皮膚と腸管との共通の分子などが話題になっているが、

■Kenji Watanabe
Department of Kampo Medicine, Keio University School of Medicine

表1 漢方薬の成分

<p>【低分子成分】 そのままの形で吸収される成分 血中濃度のピークは1時間以内に迎え8時間でほぼ消失する。 ■エフェドリン(麻黄) ■ペオニフロリン(芍薬) ■ショウガオール(生姜)</p>
<p>【配糖体成分】 胃酸耐性で腸に達した後、腸内細菌によって代謝を受けた後はじめて吸収される天然のプロドラッグ 血中濃度のピークは6から12時間と低分子成分に比し長い。 ■センノシド(大黄) ■グリチルリチン(甘草) ■バイカリン(黄芩) ■ゲニポシド(山梔子)</p>
<p>【多糖成分】 漢方薬を煎じた後に沈殿物として認められるもの。漢方薬の10-15%を占める。作用機序の詳細は不明であるが、免疫賦活作用が強い。</p>

こうした人類の知恵に基づいた五行説が見直される時代がくるかもしれない。

いずれにしても、漢方治療で、皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎の治療に胃腸機能の改善が期待される黄耆建中湯が用いられることは非常にユニークである。西洋医学では、薬物は臓器または分子特異的であり、こうしたところにも漢方薬と西洋薬との相違が出ているかもしれない。

癌患者の緩和治療目的で漢方薬が用いられる機会も多いが、漢方薬で食欲が増し、元気になったと喜ばれることが多々ある。漢方薬の胃腸機能改善効果により、食欲が出てきて、それが生きる喜びをもたらす効果が大きいこれも漢方薬もしくは食事摂取により、腸管免疫が活性化することが重要と考えられる。

■漢方薬の免疫賦活作用

漢方薬が免疫を賦活化することは古くより知られている。漢方治療の適応として、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患が挙げられるが、その作用機序についてもかなり詳細に検討が行われている²⁻⁴⁾。一方、生体のリンパ球の6割が腸管に存在していることを考えると、腸管免疫に対する漢方薬の作用は

大きいものであることが予想される。実際に漢方薬の成分がパイエル板リンパ球を活性化することなどが知られている⁵⁾。われわれの研究室で行っている、ジーンチップによる網羅的遺伝子解析でも免疫関連の遺伝子が漢方薬によりかなり変動することが分かっている。このような腸管免疫の活性化が生体防御能の強化につながっているものと考えられる。

■漢方薬の成分と腸内環境

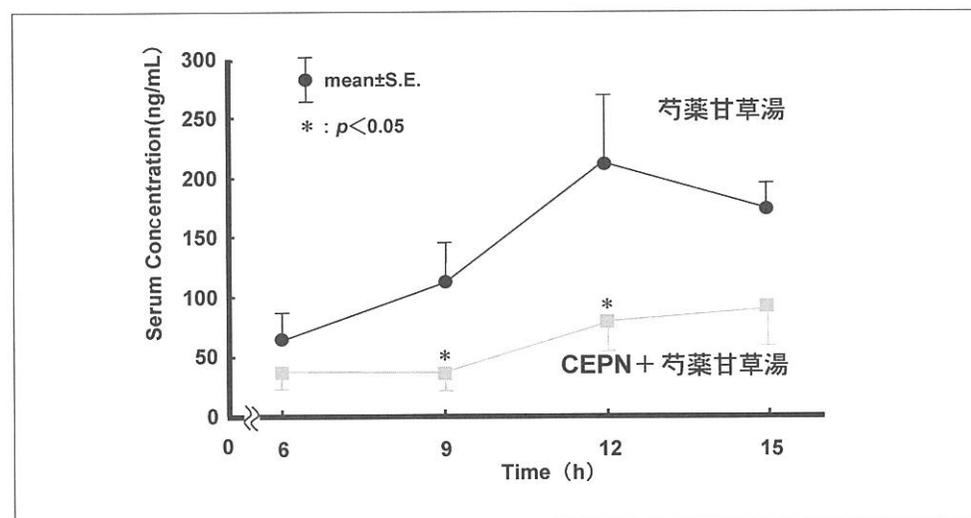
漢方薬と腸管との関係は漢方薬が腸管免疫を賦活するだけでなく、逆に漢方薬の方も腸内細菌を巧みに利用している。漢方薬の成分は大きく分けて三つに分類することができる(表1)。一つは低分子成分と呼ばれるもので、そのままの形で吸収される。血中濃度のピークは1時間以内に迎え、8時間ではほぼ血液中から消失してしまう。漢方薬は即効性がない、というのは間違いで、小青竜湯が花粉症の症状に対して短時間で効くのは麻黄に含まれるエフェドリンがすぐに吸収されて効果を現すからである。

2番目は配糖体といわれる成分である(表2)。これらは糖がつくことで胃酸に分解されにくくなり、腸に達してから細菌によって糖成分がはずれ

表2 各生薬に含まれる配糖体

生薬	配糖体	代謝物	酵素	細菌
大黄	センノシド	レインアンスロン	β グルコシダーゼ	Bifidobacterium
甘草	グリチルリチン	グリチルレチン酸	β グルクロニダーゼ	Eubacterium
黄芩	バイカリン	バイカレイン	β グルクロニダーゼ	広く分布
山梔子	ゲニポシド	ゲニピン	β グルコシダーゼ	Klebsiella Pneumoniaなど
人參	ジンセノシド Rb1	コンパウンドK	β グルコシダーゼ	Eubacterium
柴胡	サイコサポニン	サイコサポゲニン	フコシダーゼ	Eubacterium
地黄	アウクピン	アウクビゲニン	β グルコシダーゼ	Bifidobacterium

表3 芍薬甘草湯服用時の血中グリチルレチン酸濃度に及ぼす抗生剤の影響



て吸収されるので血中濃度のピークは6から12時間である。いわば天然のプロドラッグに当たる。代表的なものは、甘草のグリチルリチンだが、細菌の持つグルクロニダーゼによってグリチルレチン酸に代謝され、初めて吸収される。よって抗生剤により腸内細菌が変化を受けると血中濃度も影響を受ける(表3)⁶⁾。このように腸内細菌の影響を受けずに安定して漢方薬の薬効を期待するために、

意図的に腸内細菌叢を変化させるプロバイオティクスを投与する試みも行われている⁷⁾。

3番目は多糖体といわれる成分である。キノコ類に含まれる β グルカンもこの類である。分子量が100万にも達することもあり、免疫を活性化するためには欠かせない成分である。医薬品として使用されているキノコ製剤や、最近話題になっている健康食品としてのキノコ類には確かに免疫活性化

用が証明されている。しかし分子量が時に100万にも達するような多糖類が、どのように生体に作用するのかは詳細な機序は不明である。配糖体同様に腸内細菌により低分子の成分となり吸収されるのか、もしくは吸収されずに腸管上皮に存在する免疫担当細胞を介して生体に作用するのか、今後の研究の進展を待ちたい。

■漢方薬の腸内細菌に及ぼす影響

漢方薬が腸内細菌叢そのものを変化させていくであろうことは以前より推察されていた。しかし、明らかな証明が為されなかったのは、従来の培養法による腸内細菌の同定では培養できる菌種に限界があり、腸内細菌叢全体が把握できなかったためである。しかし近年の分子生物学的アプローチにより、腸内細菌叢全体の変化を観察できるようになった。terminal restriction fragment length polymorphism (T-RFLP)はそれらの手法の一つであるが、われわれはT-RFLPにより漢方薬による腸内細菌叢の変動を観察している。その結果、比較的短期間の漢方薬の服用により、腸内細菌叢が変化することを見出した。また、germ freeマウスを用いた実験により、腸内細菌存在下でしか変動しない生体遺伝子情報を見出している。このことより、漢方薬の作用機序の一つとして、腸内細菌を介した生体遺伝子発現制御作用があるものと推察している。

■漢方医学の「証」の解明と腸内細菌

このように見てくると漢方薬と腸内環境とは密接な関係があることが分かる。特に配糖体成分は腸内細菌叢によって代謝されて初めて吸収されるものであるからその吸収の程度はその人固有の腸内細菌叢によって異なることになる。腸内細菌は個人差がかなりあることが知られている。漢方医学でも個人差を重視した治療体系を有しており、「証」と呼ばれている。漢方薬は個人差を考慮した「証」に随って個別に選択される。

例えば関取のような人は食欲も旺盛で体力もあ

り、「実証」である。それに比し、胃腸虚弱の人は食が細く、体力もない「虚証」の人が多い。実証の人と虚証の人では腸内細菌叢が異なることが想定される。また、腸内細菌が異なれば漢方薬の薬効発現も異なることは既に述べた通りである。このように考えると、腸内細菌叢の組成の違いが漢方治療における「証」の違いを説明できるかもしれない。この仮説を証明するためには大規模な臨床研究が必要となるが、漢方に限らず個別化治療の展開に、腸内細菌の組成が大きく影響する可能性もあり、今後の検討課題と考える。

文献

- 1) 渡辺賢治：漢方薬の国際性を目指して 日本東洋医学雑誌56(1) 90-95, 2005
- 2) Gao XK, Fuseda K, Shibata T, Tanaka H, Inagaki N, Nagai H. Kampo Medicines for Mite Antigen-Induced Allergic Dermatitis in NC/Nga Mice. Evid Based Complement Alternat Med 2(2):191-199, 2005
- 3) Kobayashi H, Mizuno N, Teramae H, Kutsuna H, Ueoku S, Onoyama J, Yamanaka K, Fujita N, Ishii M : Diet and Japanese herbal medicine for recalcitrant atopic dermatitis: efficacy and safety. Drugs Exp Clin Res 30(5-6):197-202, 2004
- 4) Naito A, Satoh H, Sekizawa K : Asthma as well as anxiety improved by the Kampo extract Saiboku-to Eur J Intern Med Dec;16(8):621, 2005
- 5) Kiyohara H, Matsumoto T, Yamada H : Intestinal immune system modulating polysaccharides in a Japanese herbal (Kampo) medicine, Juzen-Taiho-To. Phytomedicine 9(7):614-24, 2002
- 6) 村松博, 矢野一馬, 新井賢, 池谷修, 山吉康子, 早川智久, 森田邦彦, 渡辺賢治, 谷川原祐介: 抗生物質併用投与による漢方薬配糖体成分の体内動態変動とその対策 臨床薬理34 (2)号 259-260, 2003
- 7) 長谷川秀夫: プロバイオティクスの機能と作用 漢方とプロバイオティクス 医学のあゆみ別冊 プロバイオティクス 51-55, 2005

News (学会情報)

第5回日本婦人科がん分子標的研究会
 開催年月日 2006年8月6日
 代表者 坂本 優(佐々木研究所附属杏雲堂病院婦人科部長)
 会場 都市センターホテル
 別講演: 国立がんセンター研究所 化学療法部・腫瘍プロテオミクス 山田哲司先生
 「プロテオーム解析による発がんの分子機構解明と新しいがんの診断法の開発」
 招請講演: MD Anderson Cancer Center R.C.Bast先生
 「Present status and future of the molecular markers in ovarian cancer-From cancer screening to individualized care for patients with cancer-」(仮題)
 事務局連絡先 佐々木研究所附属杏雲堂病院婦人科
 TEL:03-3292-2051 (内2928)
 FAX:03-3292-1470
 ※バックナンバーを会場で販売予定です。お立ち寄り下さい。