

第25回和漢薬研究所特別セミナー

和漢薬の薬理学的実証性と研究の新展開  
— 一個の医療の創生をめざして —

講演要旨集

主催 国立大学法人 富山医科薬科大学和漢薬研究所  
日時 平成16年10月23日(土) 8:55~17:40  
場所 富山県民会館304号会議室

# 目 次

## 和漢薬の薬理学的実証性(1)：脳血管性痴呆と和漢薬

1. 釣藤散—その有効性の臨床的・基礎的背景— ..... 1  
嶋 田 豊 (富山医科薬科大学・医学部)
2. 事象関連電位による血管性軽度認知障害例に対する釣藤散の臨床薬理学的検討 ..... 4  
小 林 祥 泰 (島根大学・医学部)
3. 脳血管性痴呆病態モデル系における釣藤散の薬理作用 ..... 6  
松 本 欣 三 (富山医科薬科大学和漢薬研究所)

## 和漢薬の薬理学的実証性(2)：気分障害と和漢薬

4. 不定愁訴と和漢薬治療—柴胡加竜骨牡蛎湯を中心に— ..... 9  
喜 多 敏 明 (千葉大学・環境健康フィールド科学センター)
5. 脳・内分泌連関に見出された柴胡加竜骨牡蛎湯の新規抗うつ作用 ..... 12  
溝 口 和 臣 (株式会社ツムラ研究本部医薬評価研究所)

## 和漢薬の薬理学的実証性(3)：糖尿病性神経障害と和漢薬

6. 糖尿病合併症に及ぼす漢方薬・牛車腎気丸の影響 ..... 15  
佐 藤 祐 造 (愛知学院大学心身科学部)
7. 糖尿病性神経障害と漢方—牛車腎気丸の有効性を中心として— ..... 19  
亀 井 淳 三 (星薬科大学・薬物治療学)

## 和漢薬研究の新展開：和漢薬バイオインフォマティクス

8. 網羅的遺伝子発現解析による漢方薬の薬効評価 ..... 22  
渡 辺 賢 治 (慶應義塾大学・医学部)
9. 漢方処方クラスタ分析—バイオインフォマティクスの応用 ..... 25  
中 田 英 之 (自衛隊仙台病院産婦人科)
10. 漢方医学における「証」のプロテオミクス解析 ..... 27  
済 木 育 夫 (富山医科薬科大学和漢薬研究所)

## 網羅的遺伝子発現解析による漢方薬の薬効評価

慶應義塾大学医学部 東洋医学講座

渡辺 賢治

### 【緒言】

漢方医学は長年の歴史を有し、経験的に臨床上有効であることは認められているが、その作用発現機序に関しては不明な点が多い。

その理由としてまず、漢方薬の選択が西洋医学的な薬効解析では不可能であり、誰にも同等の効果を期待するというよりも個人個人の薬物に対する反応性を重んじる、という特長にある。すなわち薬の標的が一つの分子ではなく、生体全体である点である。

次に漢方薬は複数の生薬から成り、さらに一つ一つの生薬が多成分から成るため、複数の分子が標的となり、かつ成分同士の相互作用もそこに加味されるという複雑な薬効となっている。第3に、その薬効成分が腸管での腸内細菌叢や体内の酵素により代謝を受けて有効成分となるため、元の薬物中に含まれる成分だけでは説明不能であり、in vitroの実験方法が妥当ではなく、必ずvivoの系が必要となる。

このようなことから漢方薬の研究は、単一成分である西洋薬の研究とは大いに異なり、研究の焦点を絞り込むことが困難である。よって漢方薬の薬効を評価する上で、一つ二つの指標を追跡しても漢方薬の薬効全体像を理解することは不可能であり、漢方研究の進歩の妨げとなっていた。

一方、近年の科学の発展に伴い、網羅的な解析が可能となっている。漢方研究は複合系である生体に対する複合物である漢方薬の解析には適した方法と考える。

今回遺伝子発現の網羅的解析が漢方薬の薬効解析にどの程度有用であるかにつき検討したので、将来的展望も含め発表する。

### 【目的】

経口で投与された漢方薬の生体に対する作用を明らかにするために、マウスを用いて網羅的遺伝子発現の解析を行い、漢方薬が臓器にどのような影響を与えるか、また臓器間の関連を検討した。さらに腸内細菌を欠如した無菌マウスを解析することにより、漢方薬の生体に対する作用に及ぼす腸内細菌の役割を明らかにする。

### 【方法】

IQI germ free (GF)mice、specific pathogen free (SPF) miceを用いて小腸、大腸、肝臓、脾臓における遺伝子発現の差異につき包括的解析を試みた。また十全大補湯を2週間経口投与したマウスにおいてIQI GF mice、SPF miceにおける各臓器での遺伝子発現の相違につき比較をした。本報告では予備的検討として、小腸及び大腸における遺伝子発現レベルの相違をGene Chipにて網羅的に解析した結果を示す。

### 【結果】

大腸小腸とも、GF miceと比較してSPF miceでは発現が低下している遺伝子が上昇しているものより多かった(約2倍)。また、変化した遺伝子数は、小腸の方が大腸より多かった(約2倍)。SPF大腸で発現が増加していたのは、Paneth cellsのマーカースとされる数種のcryptodin等であった。減少していたのは、IRF7、IRF9他のtype I IFN関連遺伝子、数種のclass Ib MHC分子、補体系の一部等であった。SPF小腸で減少していたのはtype I IFN関連遺伝子、数種のcytochrome P-450、各種の代謝酵素であった。大腸でのtype I IFN関連遺伝子等の発現の変化はreal time PCRによっても確認された。

十全大補湯投与GF miceにおいて、IRF7、IRF9及び数個のtype I IFN inducible genes、数種のclass Ib MHC分子、多数のイムノグロブリン遺伝子の発現レベルの低下が認められた。一方、十全大補湯投与SPF miceにおいては、上述のtype I IFN関連遺伝子の発現レベルの上昇が認められた。Type I IFN関連遺伝子の発現の変化はreal time PCRによっても確認された。

### 【考察】

SPF大腸で変化が認められた免疫関連遺伝子は比較的タイプが限られており、腸内細菌に対する寛容の獲得も含めた生体防御システムの整備を反映していると推定された。また、SPF小腸で多数の代謝関連遺伝子が増加していたことは、腸内細菌によって供給される多様な代謝物が、SPF小腸での代謝生合成系の再編成/アダプテーションを誘導している可能性を示唆している。

GF miceにおいて十全大補湯投与によって発現が低下した遺伝子は、イムノグロブリン類を除いて、GF miceと比較してSPF miceで発現が低下していた遺伝子と共通しており、漢方薬の投与は、腸内細菌が惹起する遺伝子発現の変化の、少なくとも一部をミミックする可能性がある。また、十全大補湯がSPF miceにおいて、type I IFNの自体の発現に影響せずにIFN産生能の決定因子であるIRF7、IRF9の発現を増加させたことは、十全大補湯の感染防御能賦

活作用のメカニズムを示唆するものである。

#### 【今後の課題】

遺伝子発現解析は近交系の動物においては比較的安定した結果が出やすい。網羅的遺伝子解析の人への応用は既にいくつかの報告があるが、人のようなヘテロの集団においては母集団を増やし解析する必要がある。しかし現実的には費用の問題もあり、実現が困難である。しかし漢方医学が臨床の医学である以上、漢方薬が人の遺伝子発現に及ぼす影響を今後臨床の場で検討していく必要がある。その際に食事や運動といった漢方薬以外の環境因子によっても生体側の遺伝子発現が影響を受ける可能性もあり、条件を一定にする工夫が必要となるであろう。