

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08929

研究課題名(和文) 抗炎症作用に着目した新しい消化器疾患治療用漢方処方の創製

研究課題名(英文) New Kampo (Japanese herbal traditional medicine) prescription for digestive disorder against anti-inflammatory action

研究代表者

遠藤 真理 (ENDO, MARI)

北里大学・東洋医学総合研究所・研究員

研究者番号：60296829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：大建中湯は消化管運動遅延改善作用を目的として術後腸管麻痺(POI)を始めとする消化管疾患に用いられてきた。これまでに、POIモデルマウスを用いて、大建中湯が消化管の運動改善作用だけでなく、マクロファージ浸潤と好中球浸潤の抑制を介して抗炎症作用が発揮することを明らかとし、この作用は大建中湯の構成生薬の乾姜に由来することを発見した。本研究では、乾姜の抗炎症作用機序を解明し、乾姜を増量した大建中湯を用いて検討し、既存の乾姜の割合が抗炎症作用に対しては最適であることを示唆した。また、大建中湯に他の生薬や他の処方を加えて煎じた処方を投与し、大建中湯よりも抗炎症作用を増強する新たな処方を明らかとした。

研究成果の概要(英文)：Daikenchuto (DKT) has been used for gastrointestinal diseases including postoperative ileus (POI) as gastroprokinetic agent. We clarified DKT improve POI not only by the prokinetic action but also through inhibition of macrophage infiltration and neutrophil infiltration, using POI model mice. We also discovered that the action is derived from the constituent crude drug Zingiberis Siccatur Rhizoma of DKT. In this study, we elucidated the mechanism of anti-inflammatory action of Zingiberis Siccatur Rhizoma, examined using DKT, which increased the amount of Zingiberis Siccatur Rhizoma, and showed that the proportion of existing Zingiberis Siccatur Rhizoma is optimal for anti-inflammatory action we suggested. In addition, we administered a prescription brewed by adding other herbal medicines and other prescription to DKT, and revealed a new prescription that enhances the anti-inflammatory effect more than DKT.

研究分野：漢方医学

キーワード：漢方薬 抗炎症作用 消化器疾患

1. 研究開始当初の背景

漢方薬は臨床では古典をより所に経験的に用いられてきた処方の治療に用いるばかりで、これまでに薬理作用の解析から新たな処方が生み出されたことはない。基礎研究では既存の漢方処方の作用機序解析やその有効成分を特定する為の研究が主流である。しかし、漢方薬は構成成分や代謝産物間の複合効果、複数の作用点への作用により総合的な全身の異常の修復を行う特徴を持つことから、標的薬や法的成分の探索だけでは十分とは言えない。そこで、漢方の特徴を考慮したこれまでになかった生薬や処方を組み合わせる方法を用いて研究することで、新たなあるいは、より強い効果が見いだされる可能性があると考えた。

2. 研究の目的

我々はこれまでに、大建中湯と六君子湯がそれぞれ異なる作用機序により抗炎症作用と消化管運動促進作用を示すことを報告している。本研究では、大建中湯、六君子湯をはじめとした漢方薬に認められる運動促進作用と抗炎症作用、またはそのどちらの作用も最強となるような生薬の組み合わせを検討し、それぞれの長所を取り入れた新たな消化管疾患用漢方処方を創製することを目指した。

3. 研究の方法

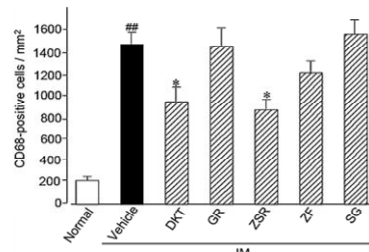
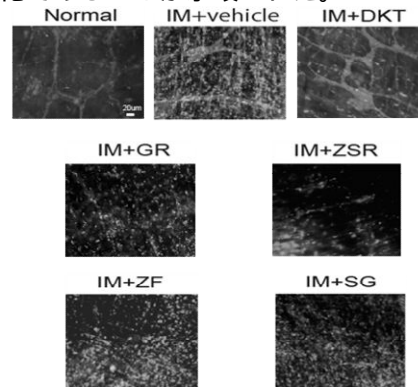
大建中湯の構成生薬単位での術後腸管麻痺 (POI) モデルにおける抗炎症作用の検討； POI モデルに処方中の構成生薬をそれぞれ投与した場合の抗炎症作用を筋層間マクロファージ数及び好中球浸潤数の増加の改善を指標に検討した。有効性が得られた生薬または主成分を投与した場合の POI モデルにおける抗炎症作用を検討した。加えて、有効生薬を用いた抗炎症作用の詳細なメカニズムについて、セロトニン受容体拮抗薬、7ニコチン性アセチルコリン受容体拮抗薬、各欠損マウスを用いることで検討した。

新規消化管漢方処方の創製に関する検討；有効性が得られた生薬の処方中における構成比を増加させ、既存の構成比よりも効果が増強されるのか否かを検討した。また、六君子湯などの他処方に、大建中湯中の有効生薬を加味した処方を投与して POI における抗炎症作用について検討を行った。

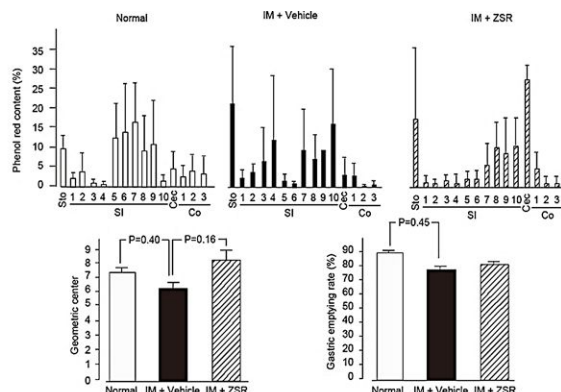
消化器運動機能に影響を与える可能性がある漢方薬の探索；消化管領域で応用できる漢方薬を知る足掛かりのひとつとして、医療用エキス製剤が利用でき、かつ消化管疾患に保険適応病名のある、六君子湯・大建中湯を除いた 46 種類の漢方薬を対象に、それらが消化管運動機能に与える影響の記載の有無を文献的に検索・抽出し解析した。

4. 研究成果

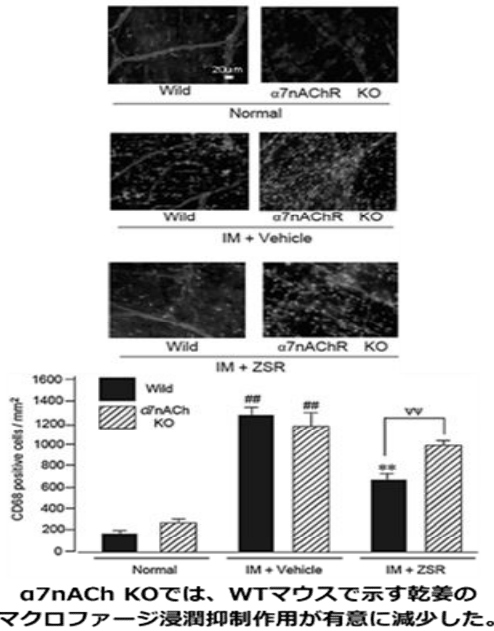
大建中湯の構成生薬単位での術後腸管麻痺 (POI) モデルにおける抗炎症作用の検討； IM を施行した回腸筋層部では CD68 と MPO 陽性細胞数が増加し、マクロファージと好中球の浸潤が認められた。乾姜は IM によるマクロファージ浸潤を抑制し、好中球浸潤細胞数を減少させた。MLA の投与は、乾姜のマクロファージ浸潤と好中球浸潤の抑制効果を解除し、5HT4R KO マウスにおいては、乾姜による抗炎症作用が消失した。以上の結果より、乾姜の POI に対する抗炎症作用は、直接の 7nAChR 活性化ではなく、5HT4R を介した神経叢のコリン作動性神経からの ACh 分泌促進によるマクロファージ細胞膜上の 7nAChR の活性化であることが示唆された。



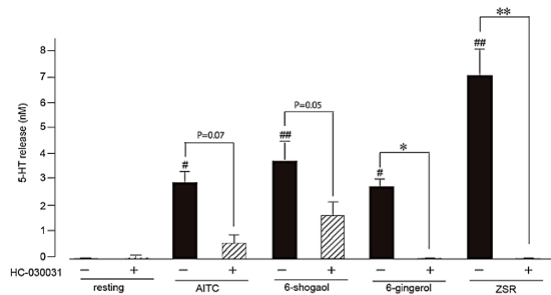
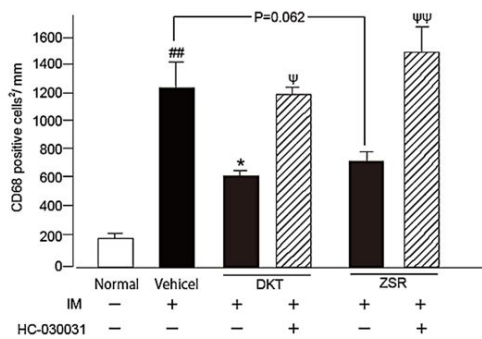
乾姜は大建中湯と同程度に、POIによるマクロファージ浸潤を有意に抑制した。他の構成生薬ではマクロファージ浸潤抑制効果を示さなかった。



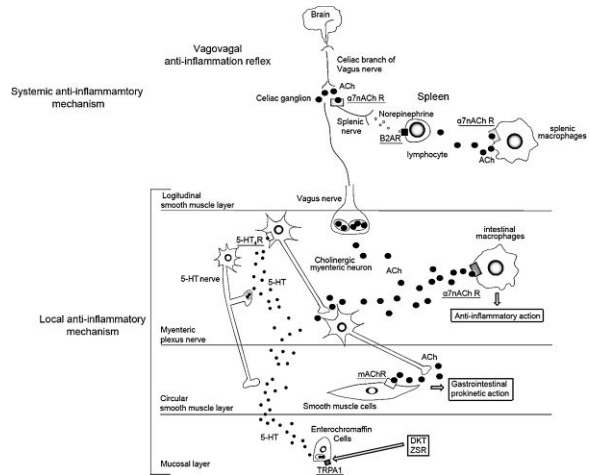
乾姜の投与により、POIによる消化管運動の遅延が改善された。



さらに、乾姜の抗炎症作用の詳細な機序を検討したところ、 $7nAChR$ 阻害剤 (メチルリカコニチンクエン酸塩; MLA) および TRPA1 阻害剤 (HC-030031) の投与は、乾姜のマクロファージ浸潤の抑制効果を解除し、 $7nAChR$ KO および 5HT4R KO マウスにおいて、乾姜による抗炎症作用が消失した。乾姜、6-シヨウガオール (6S)、6-ジンゲロール (6G) の刺激で、エンテロクロマフィン (EC) 細胞から 5-HT が放出された。その作用は、HC-030031 により減少した。この結果から乾姜の POI に対する抗炎症作用は、TRPA1 を介した EC 細胞からの 5HT 分泌により、5HT4R が活性化され、筋層間神経叢のコリン作動性神経からの ACh 分泌を促進し、この ACh が炎症により活性化したマクロファージ細胞膜上の $7nAChR$ を活性化する可能性が示唆された。



6-シヨウガオール、6-ジンゲロール、乾姜でRIN-14細胞を刺激すると、セロトニンが分泌され、その分泌はTRPA1阻害剤で抑制または消去した。



一方、好中球浸潤抑制作用に対しては、乾姜以外の構成生薬についても有効性を示した。乾姜の好中球浸潤抑制作用機序の詳細を検討したところ 5-HT4R ノックアウトマウス及び HC-030031 の投与で有効性が消失した。しかしながら、 $7nAChR$ ノックアウトマウスではその作用を維持していた。ムスカリン受容体拮抗薬であるアトロピンの投与では好中球浸潤抑制作用が减弱したことから、大建中湯の好中球浸潤抑制作用に乾姜の好中球浸潤を介した作用が関与し、その作用機序の一部として TRPA1 を介した EC 細胞からの 5-HT の放出と筋層間神経叢のコリン作動性神経からの ACh 分泌が、ムスカリン受容体を刺激することで消化管運動のみならず抗炎症作用を発揮している可能性が示唆された。

新規消化管漢方処方の創製に関する検討；大建中湯の乾姜の用量を 0.5 倍、1.5 倍、2 倍、3 倍と増減して投与した場合の POI モデルに対するマクロファージ浸潤と好中球浸潤に対する有効性の違いを検討したところ、既存の乾姜配合比が最も有効性が高いことが明らかとなった。

六君子湯を構成する生薬に生姜があるが、大建中湯の構成生薬中の乾姜に抗炎症作用が認められたことから、六君子湯の生姜を乾姜に変更してその配合割合別に検討したところ、生姜を乾姜に換えると六君子湯の好中球浸潤とマクロファージ浸潤抑制作用が消失した。生姜を 0.5 倍量の乾姜に変更した場合

では有効性を示した。
加えて、大建中湯にその他の漢方処方を含む加味方を投与したところ、マクロファージ浸潤と好中球浸潤に対する作用を指標とした抗炎症作用が単独処方よりも増強する新たな組み合わせの処方が明らかとなった。これらの成果については現在データ解析し、発表論文にまとめているところである。

消化器運動機能に影響を与える可能性がある漢方薬の探索；検討した46種類の処方中15種類に、計17報の消化管運動機能に関する文献記載を認めた。このうち、臨床研究論文が6報、基礎研究論文が11報であった。処方別では、半夏瀉心湯は7報に記載を認め、以下半夏厚朴湯4報、桂枝加芍薬湯3報、小柴胡湯2報の順であった。これらのうち、4処方においては消化管運動もしくは腸管平滑筋収縮を促進し、6処方では抑制した。また、実験系により消化管運動機能に対する作用が異なる処方も認められた。46種類のうち31処方においては、該当する論文記載を認めなかった。以上の結果から、消化管運動に及ぼす影響の記載がある処方を中心に、これまで注目されてこなかった漢方薬の中にも、機能性ディスペプシアなどの消化管疾患に対して治療効果を期待できる処方が存在する可能性が示唆された。しかし多くの漢方薬については、消化管運動に及ぼす影響の有無が検討されていないことも明らかとなった。今後、動物実験系を中心に消化管運動能に及ぼす影響を評価し、これらの漢方処方のスクリーニングにより大建中湯、六君子湯より有効性が高い作用があるのか否か、また、その処方の抗炎症効果の有無についての検討する必要がある。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計5件)

及川哲郎、遠藤真理、堀 正敏、尾崎 博、小田口 浩、花輪壽彦、大建中湯の構成生薬・乾姜のマウス術後腸管麻痺改善効果～マクロファージ浸潤抑制効果とその作用機序について～、第59回消化器病学会総会、2017.10.12、福岡 博多

遠藤真理、堀 正敏、尾崎 博、及川哲郎、小田口 浩、花輪壽彦、大建中湯の構成生薬・乾姜の術後腸管麻痺に対する抗炎症効果の作用機序、第34回和漢医薬学会大会、2017.8.27、福岡 博多

及川哲郎、遠藤真理、星野卓之、堀 正敏、尾崎 博、松本 司、小田口 浩、花輪壽彦、消化管運動機能に影響を与える可能性

がある漢方薬の探索～六君子湯・大建中湯以外の漢方薬に関する文献的な調査研究～、第18回日本神経消化器病学会、2016.9.9、北海道 札幌

堀 正敏、遠藤真理、及川哲郎、尾崎 博、モサプリドクエン酸塩と大建中湯による抗炎症作用機構、第44回日本潰瘍学会、2016.9.2、北海道 旭川

遠藤真理、堀 正敏、及川哲郎、尾崎 博、小田口 浩、花輪壽彦、大建中湯の構成生薬・乾姜の抗炎症作用によるマウス術後腸管麻痺改善効果、第33回和漢医薬学会大会、2016.8.27、東京 品川

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者
遠藤 真理 (ENDO, Mari)
北里大学・東洋医学総合研究所・研究員
研究者番号：60296829

(2) 研究分担者
なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者
及川 哲郎 (OIKAWA, Tetsuro)
北里大学・東洋医学総合研究所・副所長、
臨床准教授

研究者番号： 10370165

(4)連携研究者

堀 正敏 (HORI, Masatoshi)
東京大学・大学院農学生命科学研究科獣医
薬理学教室・教授
研究者番号：70211547

(5)研究協力者

なし ()