

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19590698
 研究課題名 (和文) 皮膚バリア機能に対する漢方薬の作用機序解明と評価システムの構築
 研究課題名 (英文) The effect and evaluation of Kampo medicines on skin barrier
 研究代表者
 小林 裕美 (KOBAYASHI HIROMI)
 大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
 研究者番号：10221243

研究成果の概要：皮膚バリア機能について、皮膚科学的な知識に基づいた測定法を駆使し、漢方薬の内服前後における角層水分量、経表皮水分喪失量を測定し、背景因子および症状の推移と比較した。また、マウスを用いた皮膚バリア機能障害モデルを作成し、漢方薬の評価に役立てることができることを示した。さらに、非観血的に皮膚機能进行评估する新たな方法にも取り組み、研究をすすめている。本法は、皮膚疾患治療や皮膚老化対策における漢方療法の意義を明らかにする評価システムの構築に寄与すると考えられる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般 (含心身医学)

キーワード：東洋医学、皮膚、漢方

1. 研究開始当初の背景

漢方療法は、現代医学においても幅広い疾患領域における有用性が認められ、世界的に注目を集めている。これは、単一の成分の作用や、ミクロレベルのみに重点をおいたこれまでの現代西洋医学一辺倒の考え方のみでは、実際の医療現場において十分な効果が得られないことが明らかになってきたという背景にもとづくものと考えられる。

近年、米国では補完代替医療の研究機関が設立され、この領域の研究に投入される諸資

本の伸びは年々著しく (適切な代替医療、鈴木信孝編著、日本医療情報出版、東京、2001)、英国で 2004 年に創刊された補完代替医療の国際誌 (Oxford University Press, evidence-based complementary and alternative medicine) は、既に高い impact factor が獲得されている。

我々は、これまで難治のアトピー性皮膚炎をはじめとする皮膚の慢性疾患に対して、種々の漢方方剤を西洋医学に加え補完する形で治療効果向上に役立ててきた。さらにその有用性については、臨床および実験系の両方において検討を重ね報告してきた。

特に、最近の我々の成果については、国際的な関心の高まりを示すがごとく、国際誌にも掲載されるようになってきた (An alternative approach to atopic dermatitis, Kobayashi H et al, eCAM 1(1):49-62, 1(2): 145-156, 2004, The effect of Hochu-ekki-to in patients with atopic dermatitis resistant to conventional treatment, Kobayashi H et al, Int J Tissue React, 26:113-117, 2004, Diet and Japanese herbal medicine for recalcitrant atopic dermatitis: Efficacy and safety, Kobayashi H et al, Drugs Exp Clin Res, 30:197-202, 2004.)。

このような皮膚に対する効果は、漢方の複数の薬理作用の中に、皮膚の諸機能の改善作用が含まれることによると考えられる。皮膚の諸機能のなかでも、バリア機能は、生体の大部分を占める水分の保持と調整に直接かかわる重要な機能である。皮膚保湿能の測定はこれまで機器の問題もあり、ばらつきが多く、季節変動、発汗の影響、皮膚の部位による差異などの配慮を行った信頼できるデータは殆ど見当たらなかった。すなわち皮膚バリア機能について明確な評価基準がなかったが、バリア機能を経表皮水分喪失量と角層水分量の両面から評価することで、比較検討したデータが蓄積されつつある。これは、最新の測定機器を用いることにより、これまでより安定した測定が可能となり、客観的評価を加えることができるようになってきたという背景によるものである。

2. 研究の目的

漢方の薬理作用については、これまで本邦の薬理学分野を中心にレベルの高い研究が積み重ねられてきたが、ヒト以外の種や *in vitro* のデータは、必ずしもヒトの臨床の実際とは一致しない部分があった。そのため、東洋医学の臨床に役立つ情報は、もっぱら症例報告が主とならざるを得なかった。一方、世界的ニーズの高まりとともに、ヒトを対象とした漢方の作用のメカニズムの解明が望まれるようになり、現在の医学技術を駆使し発展させる段階にきたといえる。

本研究においては、最新の測定機器を用い、皮膚科学的知識に基づいた測定を行うことにより、角層内水分量と経表皮水分喪失量の両者を、皮膚バリア機能の指標として測定し、漢方製剤の皮膚に及ぼす影響を、機能的に評価する。さらに、実験モデルを用いた検討を行い、臨床と基礎の両面から漢方療法が皮膚バリア機能に及ぼす因子を明らかにする。こ

れらの結果を、科学的根拠にもとづいた医療の提供に役立てるとともに、皮膚バリア機能という視点からみる漢方療法の評価システムを確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ヒト皮膚バリア機能に及ぼす漢方製剤の作用の客観的評価

健康人および皮膚の乾燥を自覚する成人を対象に、説明と同意を得た上で、無作為に割付を行い、漢方製剤（ヨクイニン）の非内服期間、内服期間を設定し、それぞれの前後における角層水分量、経表皮水分喪失量を一定の条件下で SKICON-200EX、閉鎖性経表皮水分喪失測定器により定点計測を行い、自覚症状との比較、経時的検討、測定値に及ぼす因子の検討を行った。

(2) 動物実験モデル皮膚バリア機能に及ぼす因子の検討と漢方薬の作用機序に関する研究

マウスモデルにおける皮膚バリア機能障害に及ぼす外的因子の検討や、漢方薬の作用について、病理組織学的検討をはじめとする種々の評価を行い、その機序を解明した。

① アトピー性皮膚炎モデルとして用いられてきた特殊飼料飼育によるマウスモデルにおける皮膚バリア機能に及ぼす因子を明らかにするため、特殊飼料の成分を詳細に検討しつつ、皮膚の変化をマクロおよびミクロの両面から検討し、不足成分の補充による回復の有無を調査した。

② マウスに拘束ストレスを負荷し皮膚テープストリップによるバリア機能低下モデルを作成し、非負荷群と比較し、漢方エキス製剤（補中益気湯）を投与した際の経表皮水分喪失量や皮膚病理組織像に及ぼす影響や、体内環境の変化を調査した。

4. 研究成果

(1) ヒト皮膚バリア機能に及ぼすヨクイニン内服の影響

健康人において、一定の条件下で経時的に皮膚保湿能、経表皮水分喪失量を測定した結果、全体として、年毎の気温、湿度、天候の推移の影響を受けていることが明らかにな

った。また、ヨクイニンの内服期と非内服期の比較の結果、内服により乾燥が高度でない環境下において皮膚水分量が改善する傾向が認められ、アンケート調査においても皮膚の乾燥に関する自覚症状の改善傾向がみられた。加えて、テープストリッピングにより、角層を採取し、抗酸化に働く酵素活性や形態学的変化を調査することにより、皮膚バリア機能障害にともなうこれらの因子の変化が示されることが判明した。

この研究成果は国内外において皮膚バリア機能障害に対する内からのトリートメントとしてのヨクイニン内服の意義を明らかにするものである。

今後の展望として、非観血的に皮膚の酸化ストレスを評価する新たな方法を加え、より詳細な作用メカニズムを明らかにしていくことができると考えている。

(2) マウスモデルにおけるバリア機能評価を用いた検討結果

① 特殊飼料飼育マウスを用いたアトピー性皮膚炎モデルにおける皮膚バリア機能低下メカニズム

ミネラル欠乏飼料を用いて重篤な皮膚バリア機能障害を発症させるマウスモデルにおいて、必須脂肪酸の欠乏が重要な発症因子である事を必須脂肪酸投与試験、および、飼料の栄養分析により明らかにした。

この成果は国内外の既存の研究結果を必須脂肪酸欠乏症の観点から再検討を行なう必要があることを指摘し、皮膚バリア機能低下のメカニズムに脂肪酸が重要な役割を有していることを示すものである。

今後の展望として、この実験系を必須脂肪酸欠乏症による皮膚バリア機能低下モデルと再定義することにより、皮膚バリア機能障害の治療研究に広く用いることができると考えられる。

② ストレス負荷マウス皮膚バリア機能障害に対する補中益気湯の作用

拘束ストレス負荷あるいは非負荷マウス皮膚のテープストリッピング後に経表皮水分喪失量を測定し、血清コルチコステロン濃度の推移、病理組織学的検討を行い、ストレスによるバリア機能回復遅延が生じることを明らかにした。この系を用い、補中益気湯の内服群、非内服群の比較を行ったところ、補中益気湯内服群において、バリア機能の修復が促進された。すなわち、補中益気湯はストレスによる表皮細胞の機能障害に対して抑制的に作用することを明らかにした。

この成果は、国内外で補中益気湯の皮膚バ

リア機能に対する作用を客観的指標によりはじめて明らかにしたものである。

今後の展望として、各生薬と方剤の比較、他剤との比較などにより、皮膚バリア機能に作用する漢方薬の詳細をより明らかにしていくことを予定している。

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 6 件)

- ① 小林裕美、各診療科からみたアンチエイジング 皮膚科、漢方と最新治療、査読無、18, 2009, 37-43
- ② Ishina K, Kobayashi H, Tsuruta D, et al. Latent essential fatty acid deficiency in a special diet deteriorates skin barrier, Osaka City Med J 査読有、54, 2008, 63-74
- ③ 小林裕美、石井正光、老化と対応、日本皮膚科学会雑誌、査読無、118, 2008, 7-16.
- ④ 小林裕美、アトピー性皮膚炎の漢方治療、MB Derma、査読無、131, 2007, 19-26.
- ⑤ 石井正光、小林裕美、皮膚科疾患に対する漢方治療のエビデンス、MB Derma、査読無、131, 2007, 7-12.
- ⑥ 小林裕美、水野信之、石井正光、女性の皮膚疾患、産婦人科の実際、査読無、56, 2007, 1069-1075.

[学会発表] (計 3 件)

- ① Kobayashi H, Oriental approach for skin aging, The 1st Pan-American Congress on Anti-Aging and Aesthetic Medicine, 2008.9.5. Montreal Canada
- ② 田宮久詩、小林裕美、水野信之、鶴田大輔、石井正光 拘束ストレスによる生体反応変化と皮膚バリア機能障害回復に対する補中益気湯の効果、第 24 回和漢医薬学会、2007.9.9、富山市
- ③ 小林裕美、食と漢方からみた皮膚の抗加齢、第 3 回加齢皮膚医学研究会、2007.6.17、大阪市

[図書] (計 1 件)

小林裕美、メディカルユーコン、漢方内科学、2007、673-742

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 裕美 (KOBAYSHI HIROMI)
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：10221243

(2) 研究分担者

石井 正光 (ISHII MASAMITSU)
大阪市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：70117927

水野 信之 (MIZUNO NOBUYUKI)
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：80271188

鶴田 大輔 (TSURUTA DAISUKE)
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：90382043

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

田宮 久詩 (TAMIYA HISASHI)
大阪市立大学大学院・医学研究科・後期研究医

石名 航 (ISHINA KO)
石切生喜病院・皮膚科・医員