

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究(C)  
研究期間：2007～2008  
課題番号：19590693  
研究課題名（和文） 防風通聖散およびその生薬成分の肝脂肪化抑制機構の研究  
研究課題名（英文） The effect of Herbal medicine Bofu-tsusho-san (TJ-62) and the Crude Drugs with hepatic steatosis  
研究代表者  
内田 耕一 (UCHIDA KOICHI)  
山口大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：80397992

研究成果の概要：我々は漢方薬・防風通聖散(TJ-62)および大柴胡湯(TJ-8)の非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)に対する治療効果の検討のため、ラットコリン欠乏性脂肪性肝炎・肝硬変モデルを用いて実験を行なった。防風通聖散投与群および大柴胡湯投与群は肝線維化を有意に改善した。肝星細胞の活性化を有意に抑制した。また肝発癌については前癌性病変のマーカーであるGSTP蛋白の発現が、防風通聖散投与群と大柴胡湯投与群では有意に抑制した。これらの漢方薬での結果を2008年11月米国、サンフランシスコで開催された第95回アメリカ肝臓病学会でそれぞれ発表した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：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：漢方薬、非アルコール性脂肪性肝炎、薬理学。

## 1. 研究開始当初の背景

近年生活様式の欧米化に伴い、生活習慣病が増加し、肥満が問題視されている。さらに、肥満に高頻度に合併する脂肪肝特に非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は肝線維化、肝硬変の原因として注目され、NASHからの肝発癌も報告されている。近年肥満改善薬として漢方

薬である防風通聖散(TJ-62)が注目され始めている。臨床的にも脂肪肝を改善することが報告されているが詳細なメカニズムについてはわかっていない。

これらの臨床効果に対して個々の生薬効果を、ラット、マウスに比べ薬剤のスクリーニングに適しているメダカを用いた脂肪肝モデ

ルを用いて検討したい。これにより生薬の組み合わせを検討し、あらたにNASHに効果のある薬剤の開発が可能であると考える。

## 2. 研究の目的

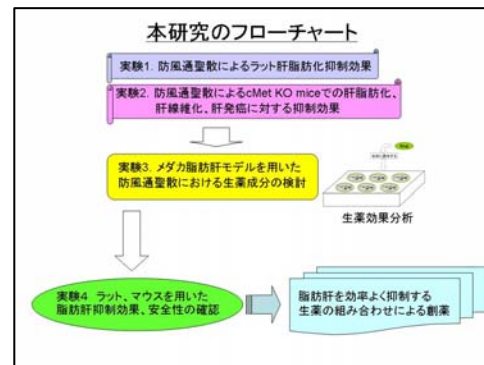
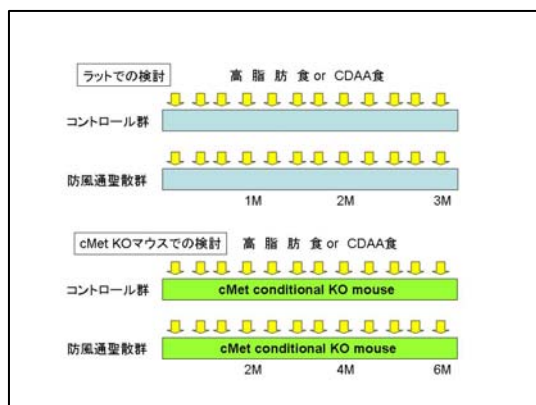
近年肥満改善薬として漢方薬である**防風通聖散 (TJ-62)** が注目され始めている。多くの基礎研究から褐色脂肪細胞の機能低下が肥満の成因の一つとされているが、防風通聖散はこの褐色脂肪組織での熱産生を促進して体脂肪を低下させ肥満を改善すると考えられている。また、臨床的にも脂肪肝を改善することが報告されているが詳細なメカニズムについてはわかっていない。以上より、脂肪肝、NASH のメカニズムの解明および、防風通聖散の脂肪肝改善の詳細な解明を行なうため、本申請期間中に防風通聖散の各生薬における肝脂肪化抑制についてまず検討する。そして作用の強いものからそのメカニズムを検討する。

## 3. 研究の方法

(平成19年度)

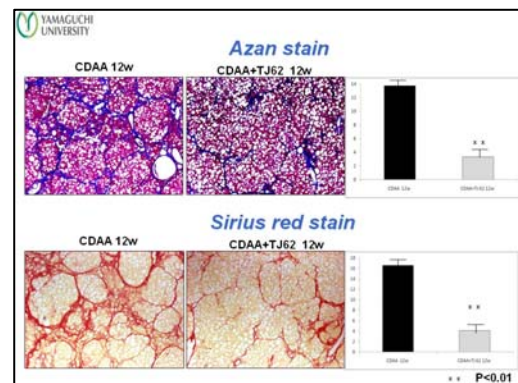
防風通聖散の効果検討：ラット脂肪肝モデルを用いて、防風通聖散の効果を検証する。  
 実験1. ラット脂肪肝モデルを用いて防風通聖散の脂肪化抑制効果を検討する。  
 実験2. 防風通聖散の効果検討2：cMet conditional KO マウスでの防風通聖散の肝脂肪化、肝線維化、発癌の阻害効果について

(平成20年度) ラット、マウスを用いた脂肪肝抑制効果、安全性の確認

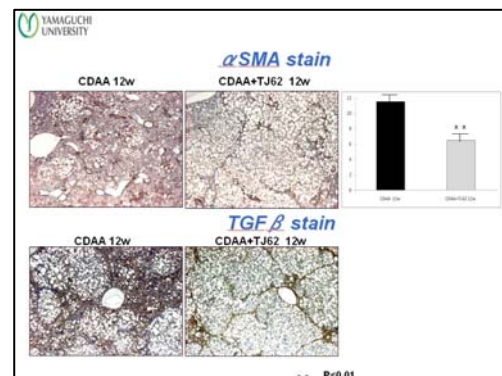


## 4. 研究成果

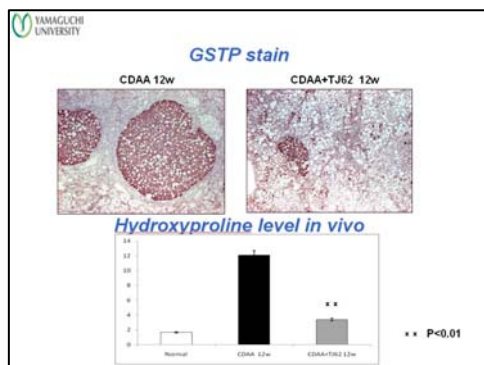
(1) 我々は漢方薬・**防風通聖散 (TJ-62)** の非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) に対する治療効果の検討のため、ラットコリン欠乏性脂肪性肝炎・肝硬変モデルを用いて実験を行なった。防風通聖散投与群では肝線維化を有意に改善した。



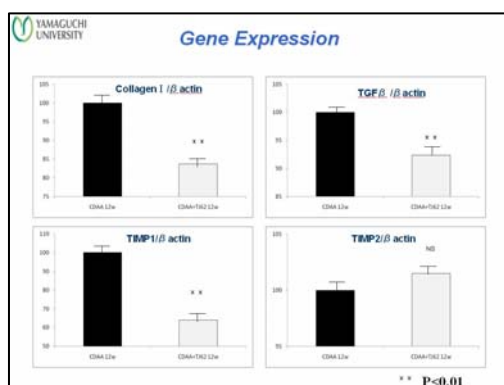
(2) 肝線維化の中心的役割を示す肝星細胞の活性化を  $\alpha$ SMA、TGF- $\beta$  の免疫染色を用いて検討し有意に活性化を抑制していることを認めた。



(3) 肝発癌については前癌性病変のマーカーであるGSTP蛋白の発現について免疫染色にて評価し、防風通聖散投与群では有意に肝発癌を抑制した。



(4) 遺伝子レベルにおいても線維化マーカーであるコラーゲン I、TGF-β の mRNA の発現も投与群において有意に抑制されていた。



(5) 血清データでは、TJ-62投与群において、ヒアルロン酸、T.bil, Albumin, Total proteinの改善を認めた。その効果は3ヶ月目においてさらに改善を認めた。

	Weight	Lene	TP	Albumin	T.bil	GOT	GPT	Total protein (n=4)
CDAA 2w	276.8±4.1	345.8	340.8±3.7	3.9±0.1	0.9±0.3	161.8±9.9	158.8±17.7	168.2±4.2
CDAA+TJ62 2w	288.1±3.1**	358.8**	345.8±3.1**	4.4±0.1**	0.8±0.1**	161.8±9.1	164.8±27.1	168.8±3.1**
CDAA 12w	280.8±1.4	342.8*	338.8±3.2	3.2±0.3	1.4±0.4	162.8±8.8	222.8±18.2	161.8±27.7
CDAA+TJ62 12w	288.2±2.1**	352.11**	342.8*	3.4±0.1**	0.2±0.1**	161.8±9.8**	222.8±9.8	162.8±9.8**

(6) また8種類の生薬からなる大柴胡湯 (TJ-8) についても同様の実験を行い、肝線維化及び肝発癌抑制効果を有意に持つことを実証した。以上の2つの漢方薬での結果を2008年11月米国、サンフランシスコで開催された第95回アメリカ肝臓病学会でそれぞれ発表した。漢方薬を使ったこの結果は代替医療の研究が進んだ米国でも注目されている。現在各生薬レベルでの肝線維化効果を検討するため、メダカを用いた脂肪肝・肝線維化モデルにおいて個々の生薬の作用機序について検討中である。

### 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2件)

①内田耕一、山本直樹、寺井崇二、水永裕子、岩本拓也、桑代紳哉、坂井田功 防風通聖散のコリン欠乏性ラット肝硬変モデルに対する肝線維化・肝発癌抑制効果についての検討第59回アメリカ肝臓病学会(AASLD) 2008年11月3日米国、サンフランシスコ

②内田耕一、山本直樹、寺井崇二、水永裕子、岩本拓也、桑代紳哉、坂井田功 大柴胡湯のコリン欠乏性ラット肝硬変モデルに対する肝線維化・肝発癌抑制効果についての検討第59回アメリカ肝臓病学会(AASLD) 2008年11月3日米国、サンフランシスコ

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

内田 耕一 (UCHIDA KOICHI)

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：80397992

(2)研究分担者

寺井 崇二 (TERAI SYUJI)  
山口大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号：00332809

山本 直樹 (YAMAMOTO NAOKI)  
山口大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号：90448283

飯塚 徳男 (IIZUKA NORIO)  
山口大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：80332807

坂井田 功 (SAKAIDA ISAO)  
山口大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80263763

(3)連携研究者 なし