



2020年5月21日放送

漢方薬の薬理作用解説シリーズ②

六君子湯について 前編

国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長

東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座 特任教授

上園 保仁

消化器症状の緩和作用、すなわち食欲不振を改善し、嘔気・嘔吐などを抑える漢方薬、六君子湯のがん患者への対応、特に抗がん剤の副作用で食欲不振に陥った患者さんに対する六君子湯の改善効果のメカニズムについて前、後半の二部構成でお話いたします。

がん患者に用いられる抗がん剤にはいろいろな種類があります。例えばシスプラチンという抗がん剤は、細胞分裂の盛んながん細胞に作用し、がん細胞の増殖を抑えることで抗がん効果を示しますが、その一方で細胞分裂の盛んな消化管粘膜組織、爪、髪の毛などにも障害を与えます。そのため体の各部に副作用として爪の形の変化や脱毛、そして消化管機能の低下がみられます。さらに、消化管機能に焦点を絞りますと、シスプラチンの投与で消化管に存在するエンテロクロマフィン細胞にシスプラチンが働き、細胞からセロトニンというアミンが分泌されます。分泌されたセロトニンは、たくさんの種類が存在するセロトニンが結合するセロトニン受容体の中でセロトニン type 3 受容体に結合すると受容体が活性化され、その結果シグナルが中枢に伝わります。そうすると嘔吐中枢が刺激され嘔気・嘔吐が起こります。

また末梢組織に発現している別のタイプのセロトニン受容体であるセロトニン type 2 受容体も同様に活性化されます。このセロトニン type 2 受容体が活性化されると、胃から分泌される食欲促進ホルモンであるグレリンの分泌が減少します。食欲促進ホルモンの分泌が減るわけですから、シスプラチンによる食欲不振が同時に起こります。このようにして抗がん剤はセロトニン受容体を介して食欲不振を起こさせ、また嘔気・嘔吐を起こすわけです。食欲促進ホルモングレリンの作用については、後ほど詳しく説明いたします。

さて、六君子湯について説明いたします。六君子湯は8つの生薬、蒼朮、人參、半夏、茯苓、大棗、陳皮、甘草、生姜より構成されている漢方薬です。六君子湯の効果および作用機序について大きな発見が2008年にありました。それは、六君子湯が末梢組織の中で唯一食欲亢進作用を持つホルモン、グレリンの分泌を増すことがわかったことです。

先ほどもご紹介しましたが、グレリンは胃から分泌される食欲促進ホルモンです。グレリンはグレリン受容体に結合することで、その活性を発揮します。グレリンが結合する受容体そのものは1996年にすでに見つかっていたのですが、何が結合するのかわからない、すなわち内因性の結合物質がまだ見つかっていませんでした。つまり、受容体に何が付くかがわかっていなかったわけです。その内因性作用物質として、グレリンと名付けられるホルモンが胃から見つかったのが、受容体発見からおけること3年の1999年です。このホルモンは日本人の手によって発見されました。このグレリンは約90%が胃で作られ、胃から全身に分泌されます。また残りの10%は中枢で作られます。

食欲調節に関わる消化管ホルモンはこれまでも数多く見つかっていますが、その中で末梢組織の中で食欲亢進作用を持つホルモンというのは、現在のところこのグレリン以外は見つかっていません。つまり、末梢組織ではグレリンが唯一の食欲促進ホルモンなのです。六君子湯はこのグレリンの分泌を増すということが確かめられたということで、六君子湯の持つ食欲促進作用は、このグレリンシグナルを介しているであろうことは容易に想像できるかと思います。

私たちの行った動物実験によりますと、抗がん剤であるシスプラチンを投与されたラットはグレリンが低下し食欲不振に陥ります。このラットに六君子湯を与えるとグレリン濃度が上がり、また食欲が回復することがわかりました。この食欲回復作用はラットにグレリン受容体の阻害薬を前もって投与しておくとならないことから、六君子湯による食欲改善効果はグレリン受容体を介していることが考えられたわけです。

先ほどもお話しいたしましたが、六君子湯は8種類の生薬で構成されております。これらのグレリンシグナルの改善促進作用に8つのどの生薬が関与しているのか、それについて詳しい分析が行われました。その結果、8つの生薬のうち陳皮、甘草に含まれるフラボノイド類が胃からのグレリンの分泌を増すことがわかりました。その作用機序としては、六君子湯を構成する生薬である陳皮および甘草のフラボノイド成分の中にセロトニン type 2 受容

体を阻害するものがあり、セロトニン type 2 受容体の活性が抑制される結果、セロトニンによって抑えられていたグレリンの分泌が増えることがわかりました。

また、六君子湯はその固有の受容体であるグレリン受容体に働くことでもグレリンシグナル促進作用を発揮することがわかりました。六君子湯を構成する 8 種類の生薬のうちの一つである蒼朮に含まれる中心成分であるアトラクチロジンがグレリン受容体にはたらいでその感受性を上げることがわかってきました。つまり少ないグレリンでもグレリン受容体の感受性がアップする結果、グレリンを介する多くの作用が引き起こされるという効果を持つことがわかってきたのです。

さらに今度はグレリンの代謝活性に焦点を当てた研究で、六君子湯を構成する 8 つの生薬のうち 3 つ、茯苓、生姜、甘草に含まれる各々の成分が、活性化グレリンを分解する酵素であるグレリン脱アシル化酵素を阻害することがわかりました。つまり、六君子湯の 3 成分がグレリンの分解経路を阻害することで、その結果活性のあるグレリンが血中に高いままで維持されているということがわかったわけです。

さらにヒトを用いた研究では、六君子湯を服薬させることで活性化グレリンが血中に有意に増えることが明らかになりました。この研究は、健康成人に六君子湯を服薬してもらい、活性化グレリンが血中で増えるかどうかの試験を行ってわかったものです。加えて、健康成人に 2 週間六君子湯を服薬してもらうと、徐々に血中の活性化グレリン濃度が有意に上昇し、服薬をやめた 3~4 週目でもその濃度の上昇がキープされていることも別の実験でわかりました。これはおそらく六君子湯によってグレリン分泌が増強されると同時に血中のグレリン脱アシル化酵素も阻害されるため、結果的に服薬をやめても活性化グレリン濃度が高値を保ったままであると考えられました。

また、六君子湯の構成生薬の中でグレリンシグナルを促進させることがわかった蒼朮、陳皮、甘草、茯苓に含まれるアトラクチロジン、ヘスペリジン、パキマ酸などの成分がきちんと血中に吸収されるのかを確認するために行われた実験では、六君子湯を服薬した直後からこれらの成分が血中に吸収され、30 分から 1 時間で血中での最大濃度を示し、それらは徐々に低下していくことも明らかになりました。つまり、六君子湯を服薬するとこれらの成分が吸収されて血中に入り、血流を介して体内の各部に運ばれ、グレリンシグナルが総合的に活性化されるというメカニズムが明らかになったわけです。

これらの研究で見えてきたのは、体に良いことをしているホルモンであるグレリンシグナルを維持・増強することのできる生薬が、六君子湯に巧妙に組み合わせて入っていることです。六君子湯の各生薬成分がさまざまな受容体や脱アシル化酵素といった別々のタンパク質を制御することでグレリンシグナルが相加・相乗的に活性化しているという結果をみると、六君子湯の例を一つ取ってみても、漢方薬はおそらく長い経験から積み重ねられた知

識を総合的に利用することで、同じよい方向へ向かう生薬が選択されてきたのだなという仮説が成り立つと思いました。そうしますと、漢方薬がなぜ合剤かということに納得がいくと思います。

次回、後半は、六君子湯の基礎研究の結果を得て行われた、「六君子湯を用いて行われた臨床試験等」についてのお話をいたします。