

漢方薬の作用には最新の創薬概念が含まれている

東京理科大学 薬学部 薬学科 教授 いそはま 儀濱 よういちろう 洋一郎

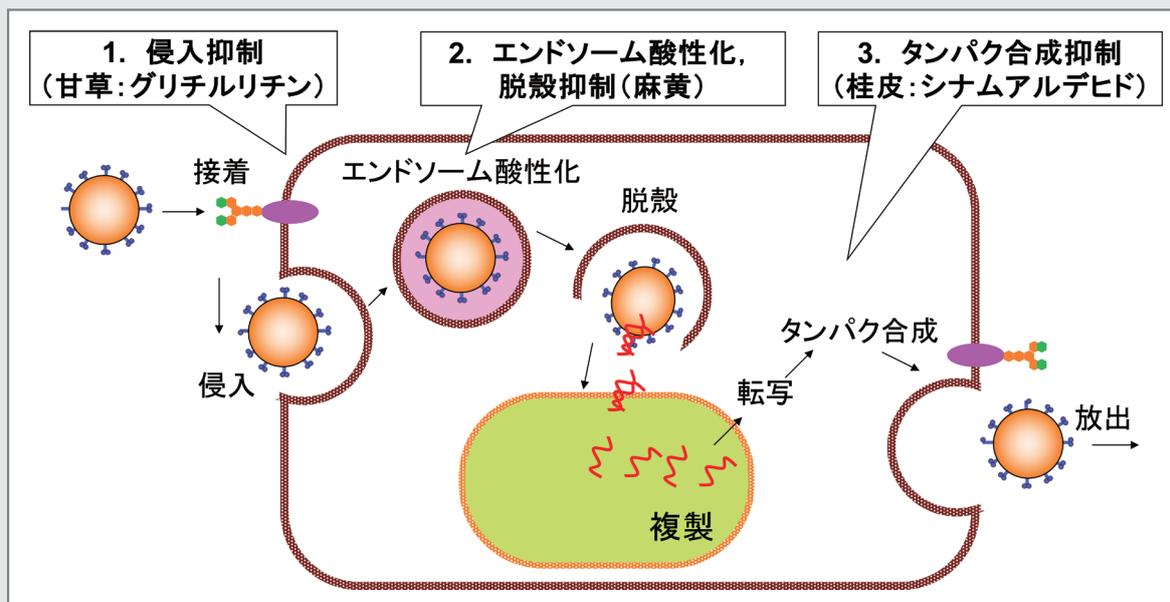
■ 1. はじめに

我が国は、西洋薬と漢方薬の両方を保険薬として認めている数少ない国の一つであり、多くの医師が治療手段の一つとして漢方薬を利用しています。漢方薬は現代のような科学的な評価ができない時代に病気の治療に用いる薬として確立したもので、約2千年の長い歴史の中で淘汰されずに使い続けられているものです。複数の生薬を混ぜ合わせ、これらを煎じて調製される漢方薬には、ユニークな作用を持つものも多く、現代医療の中で西洋医学的な治療が奏功しない患者で優れた効果を示すことも少なくありません。つまり、漢方薬の作用の中には、難治性の疾患の治療を考える上での多くのヒントが隠れているのです。しかし、漢方薬のユニークで優れた作用を現代医療の中で安全かつ有効に活用するためには、漢方薬の薬理作用を現代科学的に解明することが重要です。本稿では、これまでに明らかにされている漢方薬の作用機序を紹介し、それらが実は現在の薬物治療にも応用されている優れた概念を含んでいることをお示しします。

■ 2. 麻黄湯の抗インフルエンザ作用は多段階的

麻黄湯は麻黄、桂皮、杏仁、甘草という4種類の生薬を混ぜ合わせたもので、1,800年前の「傷寒論」という書物に掲載されています。「太陽病（感染症などの初期状態）、頭痛、発熱、身疼腰痛、骨節疼痛、悪風、無汗而喘者、麻黄湯主之」と記され、熱があって寒気がして関節が痛い、インフルエンザの初期症状にそっくりな状態の時に使うべき薬とされています。これまで漢方医の中では、この麻黄湯は発汗を促し、これに伴って熱を下げるものと理解されてきました。しかし、それだけの作用ではただの解熱剤と同じです。麻黄湯の薬理作用を詳細に調べた研究成果を参照すると、この薬物はインフルエンザウイルスが感染を獲得するプロセスに対して複数の段階で阻害する抗ウイルス作用を持つことがわかってきました。

詳細な実験データは示しませんが、麻黄湯に含まれる生薬の一つである甘草は、培養細胞を使った *in vitro* の実験で、インフルエンザウイルスが細胞内に取り込まれるのを阻害する作用があることが示されて



【図1】麻黄湯の多段階的インフルエンザウイルス感染抑制作用

インフルエンザウイルスは、①宿主細胞に接着、②細胞内に侵入、③エンドソームの酸性化に伴って脱殻、④核内でDNA複製、転写・翻訳、および⑤分泌機構によって細胞外へ、という段階を経て感染を確立します。麻黄湯は、これらのプロセスのうち、②、③および④の段階を阻害し、抗ウイルス作用を表します。

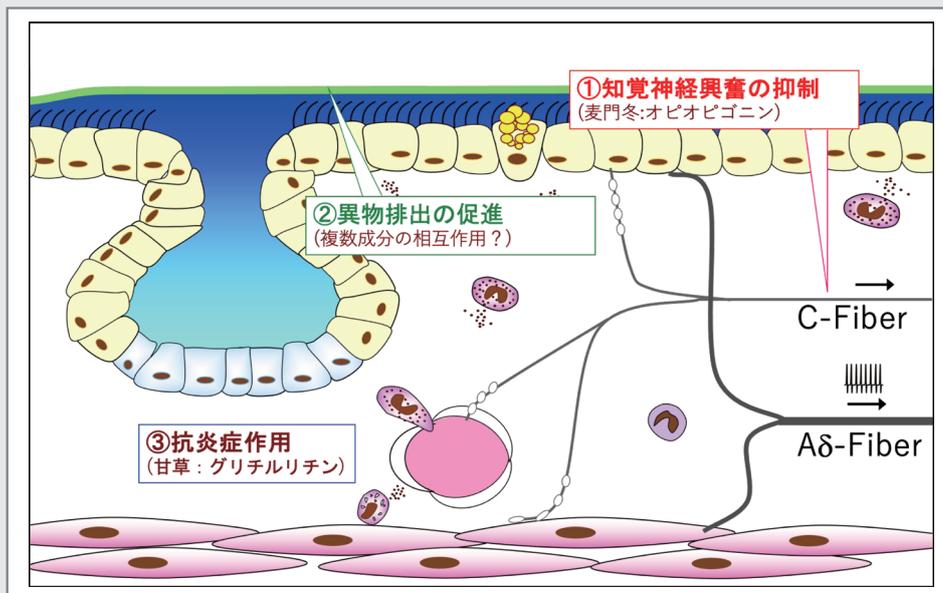
います¹⁾。また、麻黄についての報告では、ウイルスが脱核し細胞内に自身のDNAを拡散するのに必要なエンドソームの酸性化を阻害する作用があることが示されています²⁾。さらに桂皮については、ウイルスのタンパク質合成を阻害する作用があることがわかっています³⁾。すなわち、麻黄湯は複数の構成生薬の作用によって少なくとも3段階でインフルエンザの感染経路を阻害するのです【図1】。

このようなウイルスの感染を多段階的に阻害するという概念は、現在、HIV（エイズウイルス）感染症の治療において逆転写阻害薬とプロテア

ーゼ阻害薬を合わせて用いるカクテル療法（多剤併用療法）としてよく知られていて⁴⁾、かつて死の病だったエイズの平均余命を大幅に延長することに貢献しました。この多段階的な抗ウイルス作用のアドバンテージは効果を高めるだけではありません。インフルエンザなどのウイルスは頻繁に変異を生じることで、薬剤耐性を獲得します。現に、インフルエンザではノイラミニダーゼ阻害作用薬であるオセルタミブル（商品名タミフルとして知られる抗インフルエンザ薬）に耐性を獲得したウイルス株が世界中で発見され問題視されています。しかし、多段階的な阻害作用を持つ麻黄湯ではこの耐性を生じ難く、1,800年の長きにわたって使用され続けていることも面白いところです。

■ 3. 麦門冬湯の鎮咳作用は多面的（プレイオトロピック）効果による

高コレステロール血症の治療薬として知られるスタチン類に属する薬物は、体内でのコレステロール生合成酵素（HMG-CoA還元酵素）を阻害してコレステロール値を下げる作用を持つと考えられてきました。しかし近年では、スタチン類がそのほかに血管弛緩作用、血小板の活性化抑制作用および抗炎症作用など多面的な有用作用を併せ持ち、それらが総合的に働くことで動脈硬化の進行を阻害することがわかってきました⁵⁾。このスタチン類の多面的効果（プレイオトロピック効



【図2】 気道炎症に伴う咳に対して麦門冬湯は多面的な治療効果を示す

気道に炎症を生じると、気道液の粘稠化や線毛運動の低下によって、異物の排出能が低下して二次的な感染を起こしやすくなります。またそれに伴い、気道内の異物や、増加した炎症性のメディエーターが気道粘膜で知覚神経を過剰に活性化させることで、咳が頻発するようになります。麦門冬湯は、この知覚神経の過剰な興奮を抑制するだけでなく、異物排出能を高め、さらに基礎となる炎症を鎮めることで多面的に気道疾患を治療します。

果）は、1980年代以降の常識とされてきた標的とする作用に対する特異性の追求による副作用の軽減という創薬の概念に一石を投じるものでした。現在では、高コレステロール血症以外の慢性疾患の治療にこの多面的効果（プレイオトロピック効果）の概念の重要性が外挿されつつあります。

一方、麦門冬湯という漢方処方方は、麦門冬、半夏、大棗、甘草、人参、粳米の6種類の生薬を混ぜ合わせたもので、長引く難治性の咳によく効く漢方薬として臨床の現場でもよく用いられます。咳は気道粘膜に生じた刺激を引き金として、知覚神経、咳中枢および遠心性神経を介した反射として生じる生体反応で、ほとんどの西洋医学的な鎮咳薬は、この反射経路の中の咳中枢を抑制するものです。一方、麦門冬湯は、この咳中枢に対する抑制作用はなく、知覚神経の過剰な興奮を抑制する末梢性の機序によってこの咳反射を抑制することがわかっています⁶⁾。また、これだけでなく、麦門冬湯は咳の発生の基礎となる気道の炎症を抑制する抗炎症作用⁷⁾、さらに気道内に侵入した異物の排出を促進する作用を併せ持っており⁸⁾、気道疾患の治療を行う上で、スタチンと類似の有用で多面的な効果すなわちプレイオトロピック効果を持っていると考えられます【図2】。この麦門冬湯の多面的作用は慢性の疾患に対する創薬科学の最新の概念が漢方薬で先取りされているとも考えられ、興味深いことです。

■ 4. 五苓散の尿量増加および抗浮腫作用はア クアポリン機能の阻害による

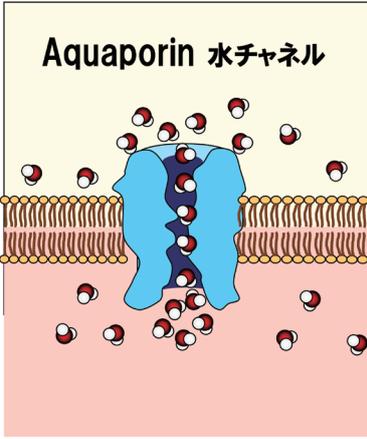
漢方薬の作用の中で、体内の水分代謝の異常（水毒）の是正すなわち利水作用は、最も特徴的なものの一つです。代表的な利水剤である五苓散は、沢瀉、猪苓、茯苓、蒼朮（または白朮）および桂皮で構成される方剤です。本方剤は尿量増加作用を持つことが知られ、西洋医学的な利尿薬と類似のものと考えられてきましたが、その治療目標は実に幅広く、むくみすなわち浮腫だけでなく、二日酔、下痢、悪心、嘔吐、めまい、頭痛などに用いられます。著者らは、この五苓散の作用が水チャネルであるアクアポリン（AQP）と密接な関係にあることを見出しました。

AQPとは、細胞膜で水分子選択的な通過孔を形成するタンパク質であり【図3】、ほ乳類では、13種類のアイソフォームが同定されています⁹⁾。各AQP類の欠損マウスの表現型の解析も進み、腎臓に多く存在するAQP類の欠損では尿量の著明な増加、脳型のAQP4の欠損では脳浮腫の形成抑制を生じることが示されるなど、AQP類が生体内の水代謝と生理学および病態生理学的に密接な関係にあることが分かっています【図3】。また近年では、AQP類は水の輸送のみならず、細胞の増殖、遊走およびサイトカイン応答など、様々な機能と関連することも明らかになってきています¹⁰⁾。すなわち、AQP類の機能を調節する医薬品には利尿作用を始め、様々な応用が期待できるものの、未だそのような西洋医学的な医薬品は開発されていません。

五苓散を投与したマウスでは血液中の電解質濃度に影響なく尿量増加作用を示すことや、抗利尿ホルモン投与下に体重の20%の蒸留水を腹腔内に投与して引き起こした水中毒モデルに生じる脳浮腫の形成が抑制され、マウスの生存率が改善するなど【図4】、AQP類の中でも特にAQP4の欠損マウスの表現型と同様の作用を示します^{11,12)}。そこで、アフリカツメガエルの卵母細胞に種々のAQP類を発現させ、そのAQP活性に対する作用を調べると、五苓散は少なくともAQP3、AQP4およびAQP5を介した水輸送を著明に抑制することがわかりました¹²⁾【図5】。また、アフリカツメガエル卵母細胞の実験だけでなく、哺乳類の細胞であるHEK293細胞にAQP4遺伝子を導入し調製したAQP4過剰発現細胞でも、五苓散は処理濃度依存的に細胞膜水透過性を抑制するため¹²⁾、五苓散によるAQP4阻害作用は哺乳細胞でも生じると推定できます。上述のようにAQP類を阻害する西洋医学的な医薬品は未だ開発されておらず、五苓散は世界初のAQP機能阻害薬であることがわかりました。

■ 5. 五苓散による脳内抗炎症作用はAQP4に よる炎症反応亢進の阻害による

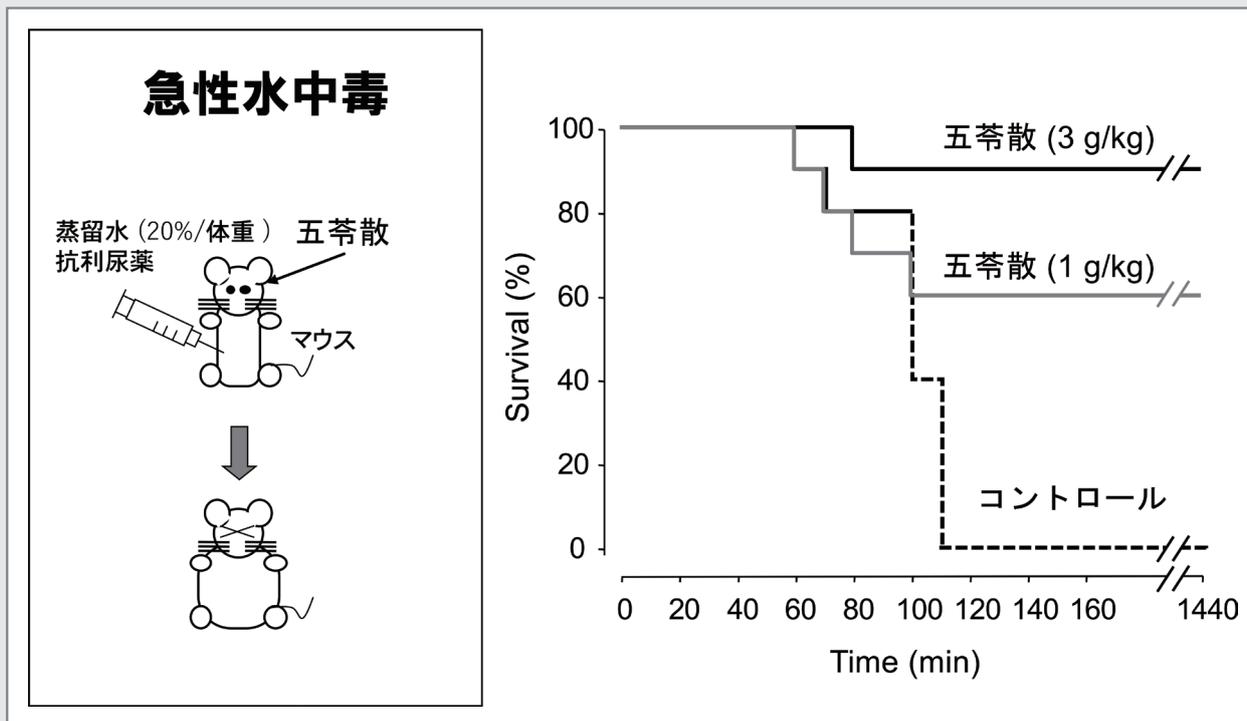
近年、AQP類は細胞膜を介した水の移動を促進するだけでなく増殖、遊走能などの基本的な細胞機能を亢進するいわゆる新機能を持つことが明らかにされています¹⁰⁾。さらに、AQP4を含む複数のAQP類は炎症性刺激によって生じるケモカイン産生すなわち炎症応答を亢進する機能をも併せもつことがわかってきま

	AQP アイソフォーム	欠損マウス表現型	想定される機能調節薬 の作用
	AQP1	尿量増加 血管形成低下	利尿薬（阻害薬）
	AQP2	尿量増加	利尿薬（阻害薬）
	AQP3	尿量増加 創傷治癒遅延	利尿薬（阻害薬） 創傷治癒促進薬（活性化薬）
	AQP4	脳浮腫形成抑制	脳浮腫治療薬（阻害薬）
	AQP5	唾液分泌減少 汗分泌減少 気道液分泌減少 肺胞-血管間水透過性低下	鼻汁分泌抑制薬（阻害薬） 乾燥症状緩和薬（活性化薬）

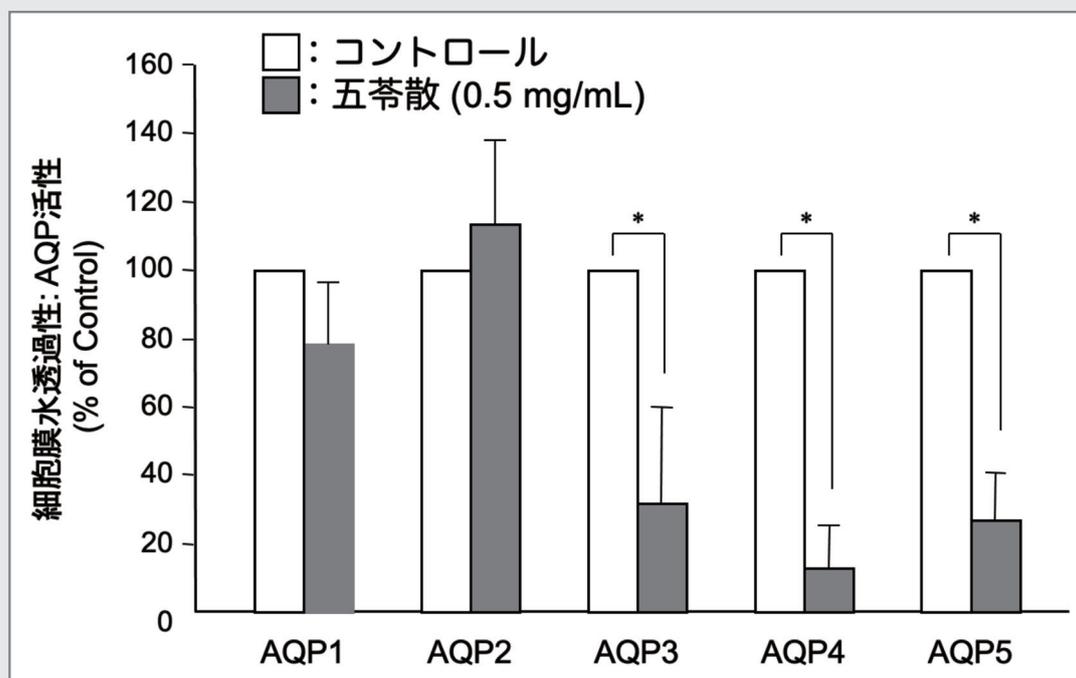
【図3】 AQP類の欠損マウスで生じる表現型と機能調節薬に想定される薬理作用

AQP類は細胞膜を貫通して存在し、その構造内に水分子が1列になって通過できる細い孔を持っています。これが通常、4量体を形成して全身に分布することで、生体内のダイナミックな水の動きを支えています。

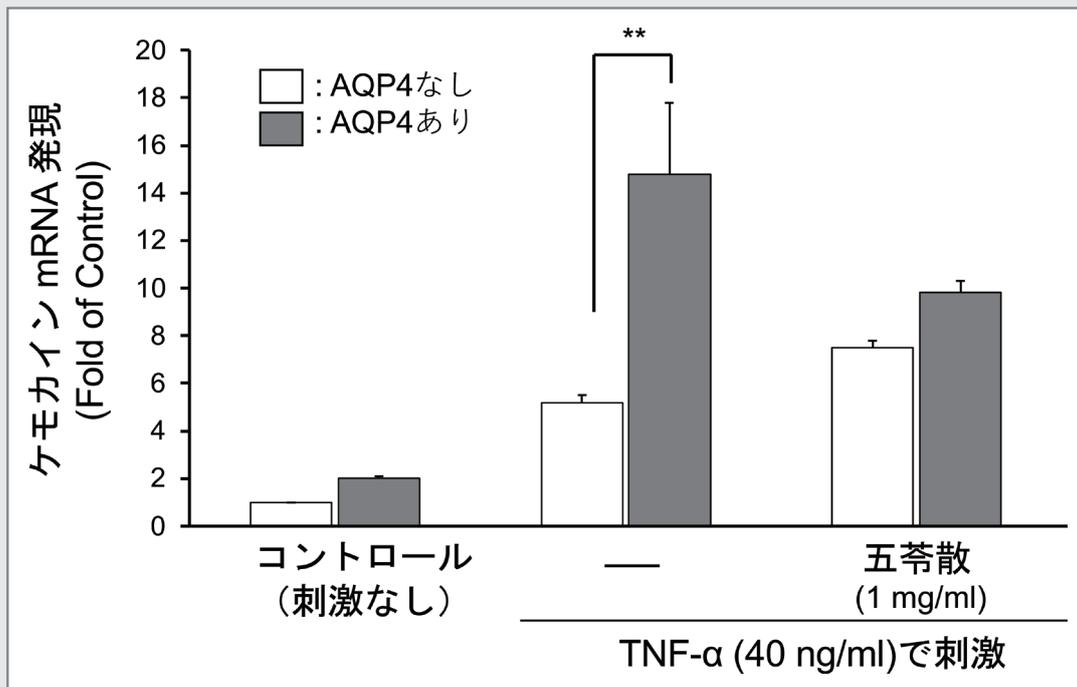
AQP類の欠損マウスも作成されており、原尿の濃縮効率の低下（AQP1、AQP2、AQP3）による尿量増加や脳浮腫形成の抑制（AQP4）などが認められ、AQP機能阻害薬は新たな利尿薬や浮腫治療薬となることが予想されています。



【図 4】五苓散は急性水中毒を起こさせたマウスの生存率を改善し、AQP4 欠損マウスの表現型と同様の作用を示した。マウスの腹腔内に抗利尿ホルモンのデスマプレシンと体重の 20% 相当の蒸留水を投与すると、脳浮腫を起こして全ての動物が死亡したが、五苓散 (1 または 3 g/kg) を 30 分前に飲ませておくと、この浮腫の形成が抑制され、生存率が改善されます。



【図 5】アフリカツメガエル卵母発現系で示された五苓散による AQP 水チャネル機能阻害作用。アフリカツメガエル卵母細胞に AQP1~AQP5 の cRNA を注入すると、細胞膜の水透過性が著明に亢進して、低浸透圧刺激した際の細胞容積の増加速度が速くなります。これらの卵母細胞に五苓散を前処理すると、少なくとも AQP3、AQP4 および AQP5 による水透過性は抑制されました。(平均値 \pm SE, $n=3$, *: $p<0.05$ vs control with Dunnett's test)



【図6】 AQP4はケモカインの産生（炎症性の応答）を亢進し、五苓散はこの亢進を抑制した。AQP類を持たないNIH-3T3細胞にAQP4遺伝子（■）を導入して、炎症性サイトカインのTNF- α で刺激後のケモカインKC mRNA発現量を調べました。AQP4をもつ細胞ではKC mRNA量は著明に増加しましたが、五苓散はAQP4をもつ細胞だけでこの反応を抑制しました。（平均値 \pm SE, n=3, *: p<0.05 vs control with t-test）

した¹³⁾。例えば、脳型のAQP4を強制発現させた細胞に、炎症反応の引き金となるサイトカインであるTNF- α (Tumor Necrosis Factor- α)を処理すると、ケモカインKC (Keratinocyte Chemoattractant: マウス型IL-8)のmRNA発現がコントロール細胞(AQPをもたない細胞)の約2倍と著明に亢進されます。一方、五苓散をTNF- α と共処理すると、本方剤はAQP4を発現させた細胞でだけでKC発現を低下させ、コントロール細胞での反応には影響を与えません【図6】。五苓散には、抗炎症作用の強い生薬は含まれておらず、五苓散がAQPの存在する部位で選択的に抗炎症作用を持つと考えられます。また*in vivo*の実験系でも、五苓散はLPSを脳内に注入して惹起した脳内炎症を著明に抑制しました。前項の脳浮腫抑制作用を併せて考えると、五苓散によるAQP機能の抑制は、脳内で浮腫および著明な炎症反応を生じる虚血性の脳傷害などの治療に本方剤を用いることで一定の治療効果が得られることが期待できます。

これらの結果は、五苓散がAQPを標的分子として、水輸送だけでなくマルチな機能をも抑制できることがわかります【図7】。AQPの発見者のP. Agre博士は2002年にノーベル化学賞を受賞しています。1,800年前から使用されている漢方薬の五苓散に21世紀のノーベル賞テクノロジーが含まれていることは、驚く

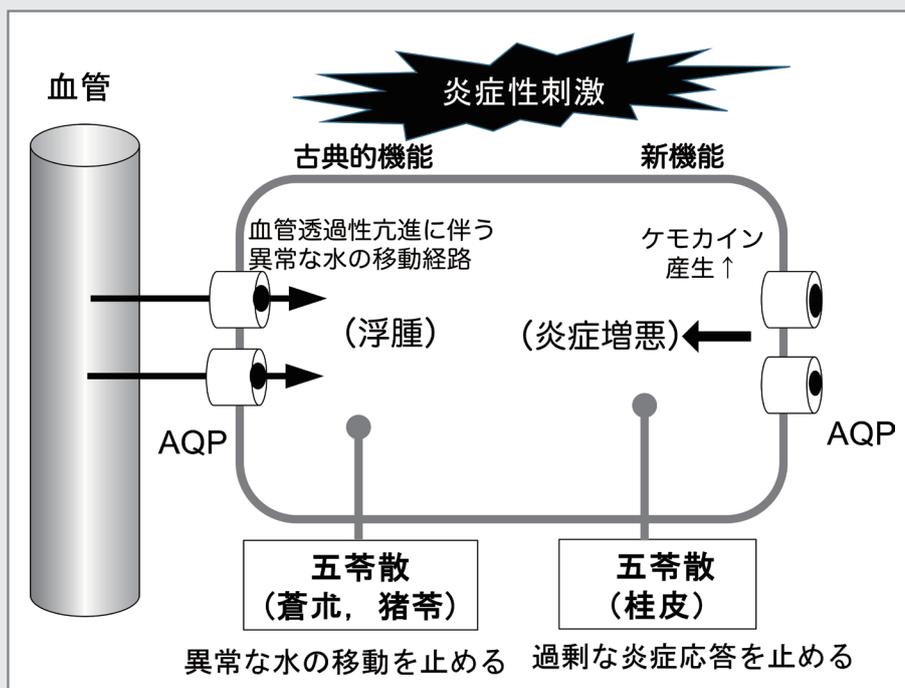
べきことです。

■ 6. おわりに

本稿で紹介したものの他にも、消化管イレウスの予防に用いられる大建中湯の作用部位として明らかになったTRP受容体は、その発見者のD. Julius博士が2021年のノーベル生理学医学賞を受賞しました。また、2018年のノーベル生理学医学賞の対象となった本庶佑博士の腫瘍免疫活性化機構とよく似た作用も十全大補湯や人参養栄湯などの補剤と呼ばれる漢方薬が有しています。漢方薬の作用を詳細に調べると、実に巧みな作用が含まれていることがよくわかります。今度は、漢方薬の作用が先行して新たな創薬の概念の構築につながるのではないかと期待しています。

参考文献

- 1) Wolkerstorfer A., et al. (2009), Glycyrrhizin inhibits influenza A virus uptake into the cell. *Antiviral Research* 83, 171-178, doi: 10.1016/j.antiviral.2009.04.012
- 2) Mantani N., et al. (1999), Inhibitory effect of *Ephedrae herba*, an oriental traditional medicine, on the growth of influenza A/PR/8 virus in MDCK cells. *Antiviral Res.* 44, 193-200, doi: 10.1016/s0166-3542(99)00067-4
- 3) Hayashi K., et al. (2007), Inhibitory effect of cinnamaldehyde, derived



【図7】五苓散はAQPによる水輸送と炎症応答の亢進の両機能を抑制する
 炎症時など浸透圧バランスに異常が生じるとAQP類は異常な水を運ぶ通過孔となり、浮腫を形成させます(AQPの古典的機能)。また、AQPはサイトカインに対する応答を亢進し、炎症を増悪します(新機能)。五苓散はこれらのAQPの機能をいずれも抑制しますが、水輸送は蒼朮と猪苓の2つの生薬が、炎症亢進の抑制には桂皮という生薬が重要であることがわかっています。

from Cinnamomi cortex, on the growth of influenza A/PR/8 virus in vitro and in vivo. *Antiviral Res*, 74, 1-8, doi: 10.1016/j.antiviral.2007.01.003

- 4) Tamamura H. (2012), Development of anti-HIV agents based on chemical biology. *Yakugaku Zasshi*, 132: 69-78, doi: 10.1248/yakushi.132.69.
- 5) Wang CY., et al, (2008), Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med*. 14, 37-44, doi: 10.1016/j.molmed.2007.11.004.
- 6) Miyata T., et al, (1989), Antitussive effects of Bakumondo-to and codeine in bronchitic guinea-pigs. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 27, 1157-62.
- 7) Isohama Y., et al, (2002), Glucocorticoid-like and Glucocorticoid-unlike Regulation of Gene Expression by Bakumondo-to (Mai-Men-Dong-Tang) in Airway Epithelial Cells. *Jpn J Orient Med.*, 53: 1-9.
- 8) Tai S., et al, (1999), The effect of maimendongtang on airway clearance and secretion. *Phytother Res*, 13: 124-127, doi: 10.1002/ (SICI) 1099-1573 (199903) 13:2 <124::AID-PTR400> 3.0.CO;2-F
- 9) Castle NA., (2005), Aquaporins as targets for drug discovery. *Drug Discov Today*, 10: 485-493, doi: 10.1016/S1359-6446 (05) 03390-8
- 10) Verkman AS., (2009), Knock-out models reveal new aquaporin functions. *Handb Exp Pharmacol*, 190, 359-81, doi: 10.1007/978-3-540-79885-9_18
- 11) Manley GT., et al, (2000), Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med*, 6, 159-163., doi: 10.1038/72256
- 12) Shimizu T., et al, (2023), Goreisan alleviates cerebral edema: Possibility of its involvement in inhibiting aquaporin-4 function. *Trad Kampo*

Med, 10, 168-176, doi: 10.1002/tkm2.1380

- 13) Sakamoto Y., et al, (2014), Aquaporin 5 increases keratinocyte-derived chemokine expression and NF- κ B activity through ERK activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 448, 355-360, doi: 0.1016/j.bbrc.2014.04.047

