



2020年10月15日放送

## 漢方薬の薬理作用解説シリーズ⑦

### 大建中湯について 後編

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**

本シリーズでは漢方薬、大建中湯の効能・効果に関する研究を紹介しています。

大建中湯の効能・効果をみると、腹部の冷えによる痛み、腹部膨満感のあるものに効くとなっ  
ています。私たちは、大建中湯が温覚や触覚を司っている機能を調節しているという仮説にの  
っとり、大建中湯を構成する生薬の成分が腸管の血流を増加させ腸の運動を亢進するのに、温  
覚、触覚に関するトリップチャンネルが関与していることを見出してきました。今回はそのうち  
のひとつ、大建中湯による腸管運動の亢進作用について、そのメカニズムの解明に関するお話  
をいたします。

実は、大建中湯を構成する生薬である山椒と乾姜が、これらが合剤であるが故に相加・相乗  
効果をもつことも基礎研究でわかってきました。つまり、漢方薬が合剤である大きな理由の一  
つが明らかになったわけです。前回、腸管での血流の増加には[6]-ショール、そしてヒド  
ロキシ- $\alpha$ -サンショールがとても重要な働きを担っていると話ししました。実は腸管運動亢進  
にもこの2つの成分が大きな働きをしています。

現在わかっている腸管運動の亢進作用として、前回にも話ししましたが、陽イオンチャネ  
ルであるトリップ A1 チャンネルが関与していることがわかりました。大建中湯の乾姜の成分で

ある[6]-ショーガオールがトリップ A1 チャンネルを活性化すると、腸管上皮細胞にあるエンテロクロマフィンという細胞からセロトニンが分泌されます。分泌されたセロトニンは、腸管内の内在性感覚神経細胞にあるセロトニン受容体を刺激します。このセロトニン受容体の刺激により運動神経が活性化され、そこからさまざまな神経伝達物質が放出されることにより腸管平滑筋が収縮します。つまり、大建中湯は血流増加作用と同じように、トリップ A1 チャンネルを活性化することで腸管平滑筋の運動を促進していることがわかったのです。さらに面白いことは、山椒の成分であるヒドロキシ- $\alpha$ -サンショールは、細胞に発現している K チャンネルのひとつ、*KCNK9* という種類の K チャンネルの活性を抑制することがわかりました。

それではトリップ A1 チャンネルと、この *KCNK9* チャンネルの関係はどうなっているのでしょうか。一つの神経細胞を思い浮かべながら考えてみましょう。神経細胞には興奮に働く陽イオンチャンネル、すなわち細胞外からプラスチャージを持ったナトリウムやカルシウムを流入させるチャンネルが発現しています。たとえば先ほどから話に出てきているトリップ V1 チャンネル、そしてトリップ A1 チャンネルのようなものが神経細胞あるいは平滑筋細胞などに存在し、活性化されることで細胞外から  $\text{Na}^+$  や  $\text{Ca}^{2+}$  などの陽イオンが流入し、神経細胞が活性化されることがわかっています。

その一方で、神経細胞を静かにさせるチャンネルもあります。それが K チャンネルです。K チャンネルも陽イオンチャンネルなのですが、陽イオンの動きが逆です。つまり、このチャンネルには細胞内の陽イオンである  $\text{K}^+$  イオンを外に汲み出す作用があります。そうすると細胞内の K イオンは少なくなる、つまり細胞内に+(プラス)にチャージされたイオンが減ります。K チャンネルが活性化されると細胞の中は+イオンの少ない過分極側に働き、細胞活動は抑制されます。逆に、K チャンネルが抑制されると今度は細胞の中に  $\text{K}^+$  イオンが溜まってくるので、細胞内には+チャージが増え、脱分極側にシフトし、細胞は興奮しやすくなります。

山椒の成分であるヒドロキシ- $\alpha$ -サンショールは、この  $\text{K}^+$  チャンネルを抑制することで細胞を脱分極しやすくすることがわかってきました。そうするとどういうことが起こるのでしょうか。細胞の K チャンネルが抑制されるため、細胞自身に陽イオンが溜まり細胞は脱分極しやすくなります。すなわち興奮しやすくなるわけです。乾姜成分の[6]-ショーガオールがトリップ A1 チャンネルを刺激し、山椒成分のヒドロキシ- $\alpha$ -サンショールが *KCNK* チャンネルを抑制すると細胞は大変興奮しやすくなり、低濃度の[6]-ショーガオールであってもトリップ A1 チャンネルが活性化されるようになります。

大建中湯には乾姜と山椒の両方が入っているので、細胞側から見ると、山椒の成分により K チャンネルが抑制され、その結果、乾姜の成分ショーガオールによりトリップ A1 チャンネルがより反応しやすくなり、細胞が興奮しやすくなります。その結果、細胞そのものが興奮しやすくなり、エンテロクロマフィン細胞からのセロトニンも分泌されやすくなります。このように、

大建中湯の2つの生薬の成分が全く違うタンパク質に働いて相乗的に作用し、腸管運動を促進させていることがわかってきたのです。

このように考えていきますと、漢方薬は経験知に基づいて合わせる生薬の選択が行われてきましたが、実は複数の生薬に含まれるそれぞれの成分が複数のタンパク質へ作用し、その合計として細胞の反応や腸管の収縮などが起こりやすくなるというように、たとえ成分の濃度が薄かったとしても足し算、かけ算が行われることで大きな効果が得られるように生薬が組み合わせられているのではないかということが考えられるわけです。薄い濃度でも効くということは、大量に服用する必要がないということ、つまり大量服用による副作用の出現が少なくなるということになります。

これまで大建中湯を構成する生薬でありながら、ここまで全く登場していないものがあります。それは人参です。人参は多くの漢方薬の構成成分として用いられています。大建中湯による腸管血流増加および腸管運動の促進にはトリップ A1 チャンネルと *KCNK9K+*チャンネルが関与することがわかり、その両者の活性化に乾姜の[6]-ショーガオール、そして山椒のヒドロキシ- $\alpha$ -サンシオールが関与していることがわかりました。人参はこれらのチャンネルのどちらにも働いておらず、また人参単独では腸管血流も増やしませんし、腸管運動も促進しません。ところが乾姜と山椒で得られる腸管運動の促進作用に人参を足すと、腸管運動はさらに促進されることが明らかとなりました。

そのメカニズムについてはまだ完全には明らかになっていませんが、人参に含まれるサポニン成分が乾姜および山椒成分のターゲットタンパクへのアクセスを促進していると考えられています。現在さまざまな可能性について実験を行っているところです。もちろん人参の有効成分であるジンセノサイドなどがいろいろな作用を有していることは基礎研究では明らかになっていることなのですが、多くの漢方薬に人参が含まれている一つの理由は、他の生薬成分を有効に使うためである可能性もあります。生薬の機能に焦点を絞った研究、そして生薬と生薬の組み合わせ、相互作用による研究もまだまだ必要であると感じています。

大建中湯は乾姜、山椒、人参という3種の生薬と膠飴という組み合わせであったので、なんとか今回ある程度解析できたものの、例えば10種を超える生薬で構成された漢方薬ではさらに複雑な生体反応が起こっている可能性があり、科学の進歩を待たないと明らかにならないことも多いのかなと思います。ただ、多くの臨床データの蓄積、そして「いにしえ」からの先人の教え、口訣(くけつ)などを総合的に考え合わせて、また近年その有用性が注目されている膨大なデータを効率よく解析してくれるAI (artificial intelligence) の力を借りることで、さらには血液、唾液、尿、便などに含まれる活性物質を一気に明らかにできるメタボローム解析を合わせて行うことで「なぜこの漢方薬はこの組み合わせなのか」「なぜこの漢方薬はこの症状の改善に有効なのか」「なぜこの漢方薬はこのような病態の人によく効くのか」などが明らかになってくるのではと期待し、心を躍らせているところです。

異分野の研究分野の人々が力を合わせて、古くから現在まで連綿と用いられてきたこれらの漢方薬の素性を明かそうと取り組んでいくと、さらにいろいろと驚くようなことがつまびらかになるのではと思っています。