



2018年3月7日放送

「インフルエンザ治療と漢方薬」

外房こどもクリニック 院長 黒木 春郎

はじめに

今日はインフルエンザ治療と漢方について、お話いたします。

東アジア伝統医学は中国大陸を発祥の地とし、その集大成である『傷寒論』は張仲景によって編集され後漢時代に成立しました。そこに、「太陽病、頭痛、発熱、身疼、腰痛、骨節疼痛、悪風し、無汗にして喘するは麻黄湯之を主る」とする記載があります。同書「太陽病編」によると、「傷寒」とは、「急性熱性疾患で、悪寒があるが、いまだ発汗がなく、関節痛、身体の痛み、喘ぐような呼吸を伴うもの」と定義されています。これはまさしく、influenza like illness (ILI) といえます。また、張仲景はこの「傷寒」により自分の親類縁者の数多くが死亡したと記載しています。「傷寒」は急性熱性疾患で急激に流行した重症 ILI であることを考えられます。当時の多くの人間がその疾患に対する免疫を有していない「新型」インフルエンザ、それも強毒株の流行であったと推測できます。この傷寒に対しては、麻黄湯の適応とされています。

麻黄湯の有用性

麻黄湯は四つの生薬から構成されている方剤です。その構成生薬は、杏仁、麻黄、桂皮、甘草です。生薬にも多数の成分が含まれており、漢方薬は多成分薬剤と言われます。なお、インフルエンザの初期への保険適応も認められています。インフルエンザに対する麻黄湯の作用機序に関して、多くの研究がなされています。麻黄湯の主たる作用は、宿主免疫応答の増強と考えられます。臨床から、多くの検討で麻黄湯は NA 阻害剤と同等の臨床効果と報告されています。1986 年以来、本邦での臨床研究は蓄積しています。成人での麻黄湯のインフルエンザに対する臨床研究を紹介【黒木春郎1】。麻黄湯、NA 阻害剤のタミフル、リレンザでの効果を比較しています。患者体温の経過は、各 3 群はほぼ同等で麻黄湯はタミフルよりやや良好な傾向があります。

図1 成人インフルエンザにおける麻黄湯の有用性

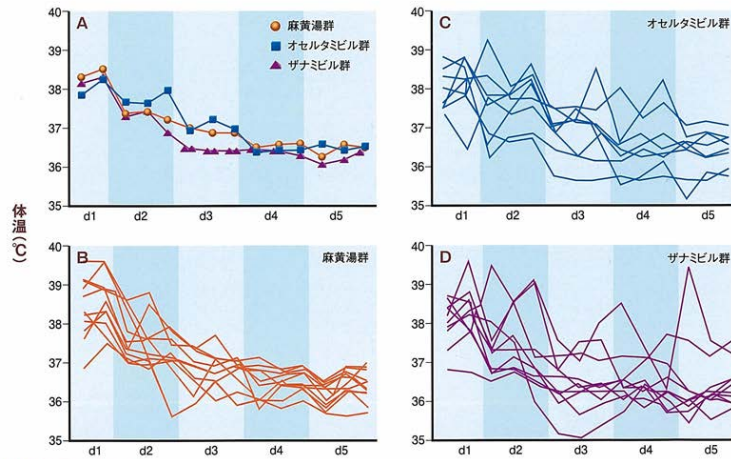
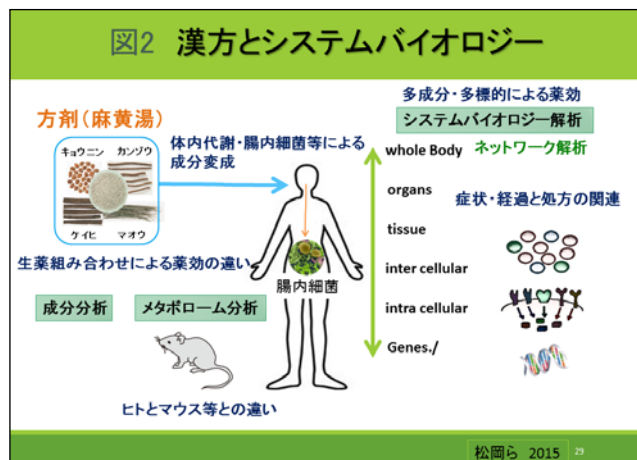


図1 患者体温の経時変化
 A: 各群の患者体温の中間値の経時変化(○麻黄湯群, ■オセルタミビル群, ▲ザナミビル群), B: 麻黄湯群, C: オセルタミビル群, D: ザナミビル群
 (Nabeshima, S. et al. J Infect Chemother. 2012; 18(4), p.534より引用, 改変)

漢方とシステムバイオロジー

麻黄湯の作用機序のシステムバイオロジーによる解析をご紹介します。生命現象、あるいは疾患の病態をシステムとしてみるとはどういうことでしょうか。ここで電気回路図を考えてみましょう。電気回路に入力があり、その結果として何らかの出力があります。回路には個々の要素があります。入力からの結果としての出力を解析するのに、回路内の個々の要素を探求することでは、十分ではありません。回路全体の作用・各要素のつながりを見る必要があります。これは工学系の発想であり、この発想を生物医学に導入したものがシステムバイオロジーといえます。システムバイオロジーとは、システム工学の考え方や解析手法を生物学に導入し、生命現象をシステムとして理解する学問分野です。ハリソンの教科書に、すでにシステムバイオロジーは紹介されています。ここでは、「従来の生物医学的方法（還元主義）では、要素個別の役割は解析できるが、各要素がどのようにつながるかはわからない。Systems biologyにより、生命現象、疾患の全体像の解明が可能となる。」とされています。図2に多成分薬剤である漢方薬をシステムバイオロジーにより研究する際のイメージをします。生体と漢方薬の作用を多方面から総合的に解析することが求められます[黒木春郎2]。



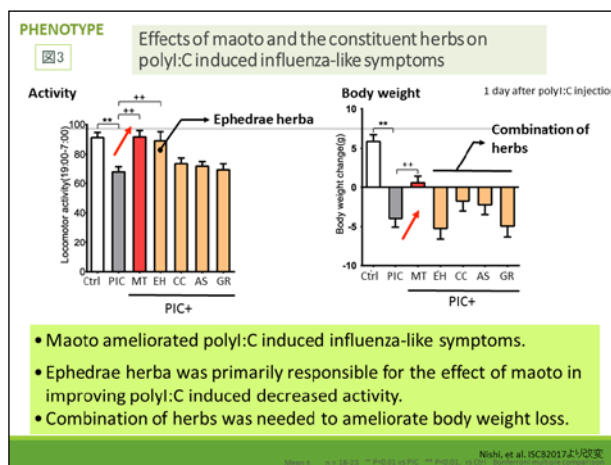
漢方薬の多成分と生体の多因子の連関の解析

さて、漢方薬は多成分薬剤です。一つの方剤（今回は麻黄湯）は複数の生薬で構成され、その生薬には多成分が含まれます。生薬は英語では crude drug と訳されます。見た目も茶色い粉で、溶かせば泥の様であり、いかにも crude なものです。この crude drug の作用機序を解析するためには、通常は単一の成分を精製して、その機序を解析する方法を取ります。例えば、麻黄湯の生薬には麻黄があり、麻黄の主成分は ephedrine, pseudoephedrine です。では ephedrine の作用と麻黄湯の作用は同等でしょうか。そうではありません。ephedrine の作用を解析しても、多成分薬剤である麻黄湯の作用を十分に解析することはできません。すなわち、単独成分の要素還元的方法では限界があるわけです。こうした場合は、複数成分の作用解析とともに、その相互連関を見る必要があります。システムバイオロジーの方法によりその解析が可能となります。近年、遺伝子や代謝物を網羅的に解析する手法が発展してきています。このような手法を取り入れ漢方薬の薬理作用の解明が進められています。漢方薬の多成分の作用を解析するために、網羅的解析 (Non target analysis)、生体因子の Metabolome analysis を行い、これらの情報を元に漢方薬の多成分と生体の多因子の連関を解析しました。

その手順として、まず、Poly(I:C)投与による ILI (Influenza like Illness) ラットの作成しました。次に、ILI ラットへの麻黄湯投与による血液中生体一次代謝物と炎症性脂質メディエーターの網羅的測定を行います。さらに、これらの情報をアラキドン酸カスケード・生体パスウェイへ統合しました。

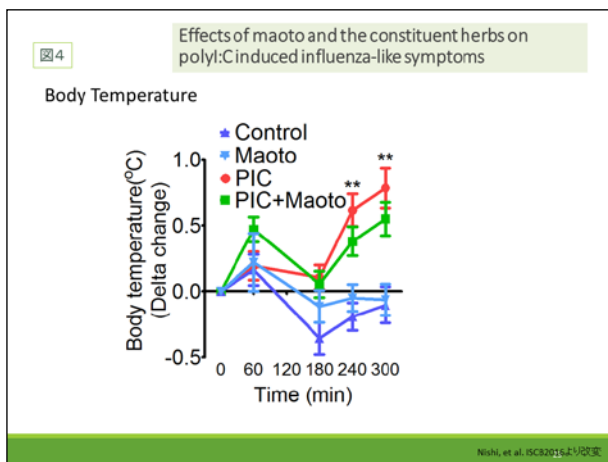
活動性と体重の変化

Poly I:C 投与ラットの、活動性と体重の変化を見ました[黒木春郎3]。Poly I:C を投与すると活動性が減少します。ここに麻黄湯を投与すると回復します。麻黄湯構成生薬の一つである麻黄（エフェドリンが主成分）単独投与でもほぼ同様に回復しています。一方、体重の変化を見てみますと、Poly I:C 投与により体重は減少し、麻黄湯（MT）を投与すると体重は回復します。ここでは生薬の一つである麻黄（EH）単独投与では体重は回復しません。ほかの主要成分単独投与でも体重の回復は見られません。体重減少への効果と活動性への効果が、方剤としての麻黄湯と主要生薬成分単独では異なるわけです。このことは、麻黄湯の作用機序を考えるうえで興味深いものです。



発熱の経過

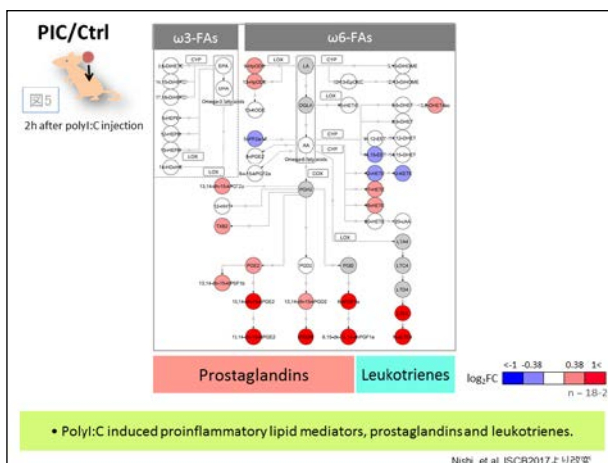
発熱の経過を見てみます [黒木春郎4]。Poly I:C 投与により体温は上昇します (赤のグラフ)。麻黄湯単独でも体温は上昇します (青のグラフ)。Poly I:C 投与後に麻黄湯を投与すると、さらに体温は上昇しその後低下傾向がみられます。(緑のグラフ) 臨床上、麻黄湯投与の経過では、最初に体温が上がりその後発汗して解熱します。あたかもそれを追試しているかのように見えます。



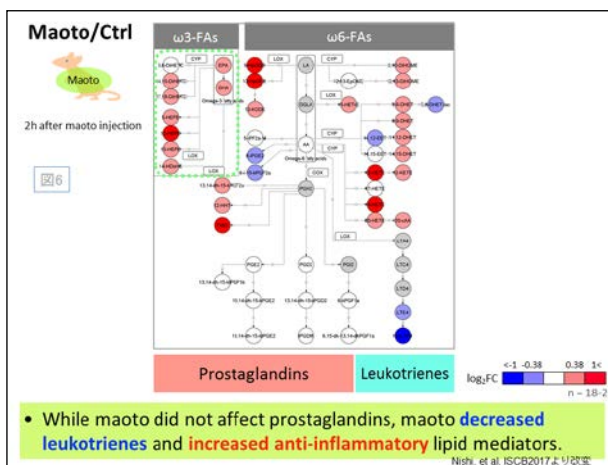
血液中脂質代謝メディエーターの解析

次に、血液中脂質代謝メディエーターを網羅的に解析しました。LC-MS/MSにより Arachidonic acids, EPA, DHA 由来の代謝産物など 158 成分を測定し、ロイコトリエン系とプロスタグランジン系などの代謝経路上での変化について pathway map を作成し統合的に解析しました。

Poly I:C 投与により活性化された成分を見てみます。Poly I:C 投与により control と比して増加した成分を赤字、減少した成分は青字で示されています。アラキドン酸を中心として、プロスタグランジン系とロイコトリエン系の炎症物質の増加を認めます [黒木春郎5]。

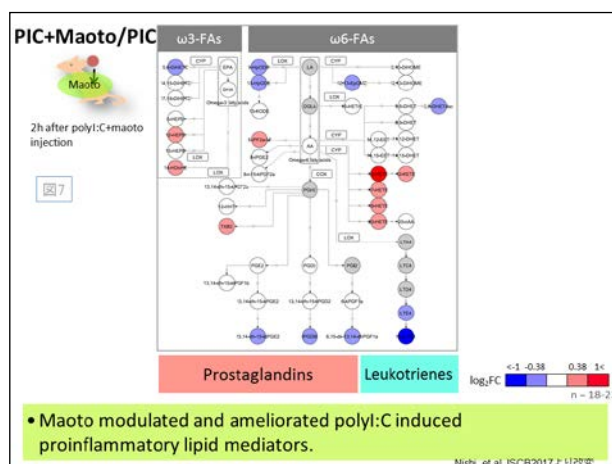


一方、麻黄湯投与により、ロイコトリエン系の炎症物質は低下、プロスタグランジン系には影響を与えていません。一方で EPA や DHA 由来の ω -3 脂肪酸代謝産物のいくつかが増加しています [黒木春郎6]。



PolyIC 投与後に麻黄湯を投与すると、Poly IC で活性化されていたプロスタグランジン系とロイコトリエン系の炎症部位が抑制されます

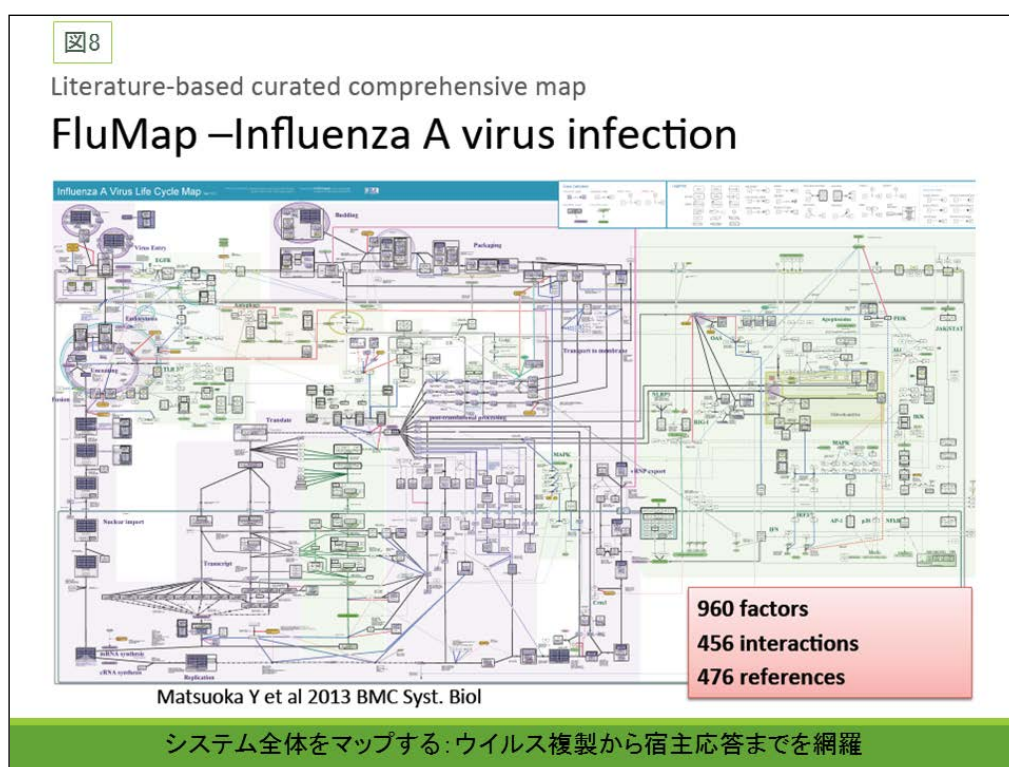
[黒木春郎7]。この結果から、Poly I:C によって惹起された炎症は、麻黄湯により抑制され、その特徴はロイコトリエン系、プロスタグランジン系双方の複数部位での抑制が見られたことにあるといえます。麻黄湯はある一点への作用ではなく、pathway の複数個所に作用し、全体として炎症を抑制しています。麻黄湯、さらには漢方薬全般の作用機序を考えるにあたり、示唆的な知見です。



また、先に麻黄湯で発熱することを示しましたが、この解析から Poly IC による発熱と麻黄湯による発熱とは、その質が異なることが示されました。

FLU MAP

これはインフルエンザウイルスが細胞に感染したときの事象を網羅したものです [黒木春郎8]。FLU MAP と言われ、500 ほどの文献を review して、1000 ほどの要因の連関を示しています。文章ではなく図によってあらわしたことで、これが「思考の図象化」です。この方法は、通称 Pathway Deep Curation といわれます。多数の要因の連関が、図に示すことで明快に表されます。こうしたデータベースが研究の基盤となります。



おわりに

今回発表した研究成果は “Deconstructing the traditional Japanese medicine (以下略) ---” というタイトルで論文化されました。npj systems biology and applications. という Nature group の online journal に受理されました。このタイトルの冒頭に “deconstruction” 「脱構築」という語を掲げています。従来の薬理学的発想・薬剤の作用機序解析の発想をいったん解体し、再構築したことを宣言したものです。伝統医学のシステムバイオロジーによる研究は世界的に開始されています。こうした先駆的な研究を刺激する可能性を、東アジア伝統医学は有しています。

インフルエンザ治療と麻黄湯

以下、npj Systems Biology and Applications
推奨コンテンツに掲載されています。

<https://www.natureasia.com/ja-jp/npjbsa/highlight/90350>

今回の発表はシステム・バイオロジー研究機構、北野宏明氏、松岡由希子氏、株式会社ツムラ 漢方研究開発本部 ツムラ漢方研究所 西明紀氏、李慶湖氏らとの共同研究です。