

## 4. 漢方薬における辛味生薬配合意義の科学的解明

小林 義典

Key words : 漢方, 生薬, 辛味, TRPV1

北里大学 薬学部 生薬学教室

### 緒 言

漢方は体性感覚を重視し、生薬や処方分類法においても四気（寒涼温熱）や五味（酸苦甘辛鹹）、温裏、清熱、辛温解表や辛涼發表、苦燥など、感覚や味覚との関連が深い。しかし、その科学的な根拠は十分に得られているとは言い難い。本研究で、漢方における経験則を現代薬学的に翻訳して、より効率的に漢方を活用するための情報を提供することを目的とし、先ず第一段階として、痛覚や温度の受容に関連するイオンチャネル型受容体 TRPV1（辛味と 43℃ 以上の熱刺激を受容）を介した作用も漢方的な分類とリンクするという仮定の下で、個々の生薬ではなく、実際に臨床で使用されている医療用漢方エキス製剤自体を評価対象として、種々の生理活性データを取得し、漢方的な分類や効能効果と関連づけて解析を行った。

TRPV1 は消化管全般で発現しており、その生理的な役割は充分解明されている訳ではないが、消化管運動や粘膜の保護、過敏症の発症に関与することが明らかになりつつある。大腸がんなどの術後の腸閉塞（イレウス）の予防に有効であることが知られている大建中湯は現在最もよく用いられる漢方薬の 1 つであるが、その腸管機能改善作用にも山椒成分の TRPV1 受容体を介した作用の関与が報告されている。また、香辛料（トウガラシ、コショウ、ショウガ）や個々の生薬（生姜）の TRPV1 に対する作用の評価報告はあるが、漢方処方自体を研究対象として、漢方薬における TRPV1 刺激すなわち辛味刺激の生理的意義について明らかにした例はほとんどない。

我々は、約 20 年前から当時バニロイド受容体と呼ばれていた TRPV1 に着目し、薬用・食用植物約 500 素材、約 5,000 試料を対象に、バニロイド受容体活性化物質・阻害物質の探索を行ってきた。結果、活性化物質として漢方処方に散寒薬として配合されるミカン科の生薬“呉茱萸”からエボジアミン（漢方処方に配合される生薬成分としては最強の TRPV1 活性化を有す）、阻害物質として感冒や腹痛に用いられるキク科の生薬“ジャーマンカモミール”からピサボロールオキサイド A を見出し、これらの脂質代謝、産熱、放熱、腸管運動等に及ぼす作用を明らかにしてきた<sup>1)</sup>。また、ヒト TRPV1 発現細胞を利用した漢方処方活性評価の予備的な検討を終え、TRPV1 を介した効果が注目されている大建中湯と同等以上の強い TRPV1 活性化作用を有する医療用漢方エキス製剤 12 処方を見出し、第 29 回和漢医薬学会学術大会にて発表している<sup>2)</sup>。本研究では、この 12 方と大建中湯を併せた計 13 処方を主たる研究対象とした。

### 方 法

漢方処方の試料は、医療用ツムラ漢方製剤エキス顆粒全 128 品目をツムラより購入し、培養細胞系およびマウス摘出腸管における実験では、最終濃度が標準的な煎剤の 1/50 程度（50 mg/ml、大建中湯は 100 mg/ml）になるように調製した。また、マウス *in vivo* 試験では、漢方製剤エキス顆粒を蒸留水溶解し、経口投与（500 mg/kg）した。

ヒト TRPV1 発現 Flp-In293 細胞株の細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度変化を指標として漢方製剤の TRPV1 活性化能を評価した。Ca<sup>2+</sup>濃度の測定には FLIPR Calcium 5 Assay Kit を用い、蛍光強度を経時的に FlexStation 3 で測定した。漢方製剤は、最終濃度が標準的な煎剤の 1/50 程度になるように調製し既に TRPV1 活性化能が知られている大建中湯 (TJ-100) を対照として、活性を評価した。

実験動物は、ddY 系雄性マウス（5～7 週齢）を日本 SLC より購入して用いた。なお、動物実験の取り扱いに関しては「学校法人北里研究所及び北里大学が定める実験動物取扱安全衛生規定」を遵守した。

摘出した腸管（空腸・回腸）は、 $37 \pm 1$  °C に保った Tyrode 液（5 ml）を満たしたマグヌス管内に懸垂し、95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub> 混合ガスを下方から通気、10 分毎に Tyrode 液を交換し、約 20 分間安定させ、実験を行った。なお、収縮力は、カプサイシン 10 μM による収縮を 100%とし、また、TRPV1 受容体特異的阻害剤カプサゼピンの前処理によって収縮作用の TRPV1 特異性を確認した。マウスの深部体温及び末梢温度へ及ぼす評価では、ペントバルビタール麻酔下で腹腔内にワイヤレス温度感知センサーを挿入・固定し、術後 1 週間後に実験を行った。末梢温度は赤外線画像解析装置で、尾根部皮膚温を測定した。

## 結果

研究対象は、ツムラ医療用漢方製剤 128 処方の中で、特に TRPV1 安定発現細胞株において特に強い TRPV1 刺激活性を示す 13 処方を対象とした（表 1）。

表 1. 評価試料とした漢方処方のリスト

No.	Kampo prescription	crude drug with V1 stimulating activity
TJ-100	Daikenchuto 大建中湯	steamed ginger 5.0g, zanthoxylum fruits 2.0g
TJ-27	Maoto 麻黄湯	ephedra herb 5.0g
TJ-28	Eppikajutsuto 越婢加朮湯	ephedra herb 6.0g
TJ-31	Goshuyuto 呉茱萸湯	evodia fruit 3.0g, ginger 1.5g
TJ-38	Tokishigyakukagoshuyushokyoto 当帰四逆加呉茱萸生姜湯	evodia fruit 2.0g, ginger 1.0g
TJ-55	Makyokansekito 麻杏甘石湯	ephedra herb 4.0g
TJ-61	Tokakujokito 桃核承気湯	rhubarb rhizome 3.0g
TJ-62	Bofutsushosan 防風通聖散	rhubarb rhizome 1.5g, ephedra herb 1.2g
TJ-84	Daiokanzoto 大黃甘草湯	rhubarb rhizome 4.0g
TJ-89	Jidabokuippo 治打撲一方	rhubarb rhizome 1.0g
TJ-124	Senkyuchachosan 川芎茶調散	
TJ-126	Mashiningan 麻子仁丸	rhubarb rhizome 4.0g
TJ-127	Maobushisaishinto 麻黄附子細辛湯	ephedra herb 4.0g

漢方処方の八綱分類は、「腹証図解 漢方常用処方解説」<sup>3)</sup>を、中医学的薬能は「活用自在の処方解説」<sup>4)</sup>から引用した。

TRPV1 刺激活性の強い 13 処方は、いずれも煎剤として服用する濃度よりも 1/50 程度希薄な濃度域で、マウス摘出腸管において強い平滑筋収縮作用を示した。TRPV1 刺激と腸管平滑筋収縮の作用強度の比例関係から、麻黄、大黄、あるいは呉茱萸を配合する 3 つのタイプに分類できた（図 1）。

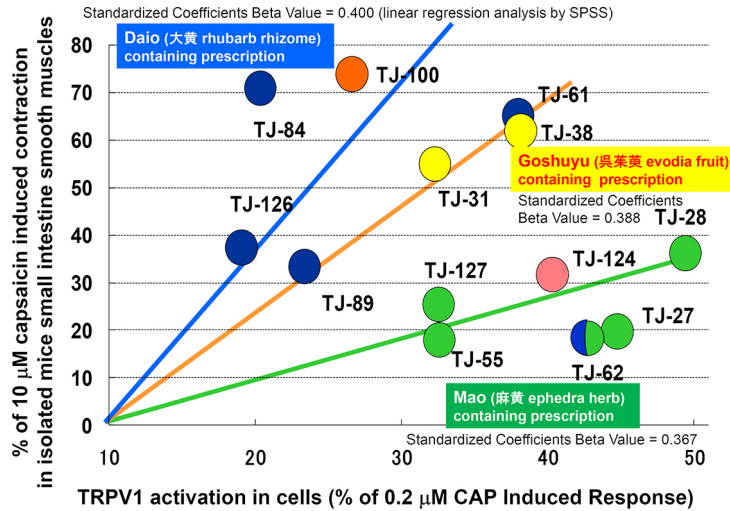


図1. 漢方処方 の TRPV1 活性と平滑筋収縮作用.

青は大黃配合処方, 緑は麻黄配合処方, 黄色は呉茱萸配合処方, 橙は山椒配合処方.

また, ワイヤレス温度感知センサーと赤外線画像解析装置を活用して, マウスにおける深部体温や末梢皮膚温へ及ぼす影響を漢方処方 500 mg/kg 経口単回投与 30 分後で評価したところ, 発汗発表薬 (辛温解熱薬) に分類され発汗させることで体表の寒邪を駆逐して発熱や悪寒を治すとされる麻黄を配合する処方群 (TJ-27, 28, 55, 62, 127) は深部体温あるいは末梢皮膚温のいずれかを上昇させ, 瀉下薬・瀉火凉血薬に分類され清熱作用を持つとされる大黃を配合する処方群 (TJ-61, 62, 84, 89, 126) および疏散清熱剤の川芎茶調散 (TJ-124) は深部体温および末梢皮膚温を共に低下させ, 陽気を補い身体を温める温補薬に分類される呉茱萸を配合する温裏散寒剤で冷え症に用いられる当帰四逆加呉茱萸生姜湯 (TJ-38) は深部体温および末梢皮膚温を共に上昇させた. 一方, 温裏去寒剤で冷えを伴う頭痛に適用される呉茱萸湯 (TJ-31) は, 逆に深部体温および末梢温度を共に低下させたが, より低用量では上昇, 高用量では低下させることが示唆された (図2).

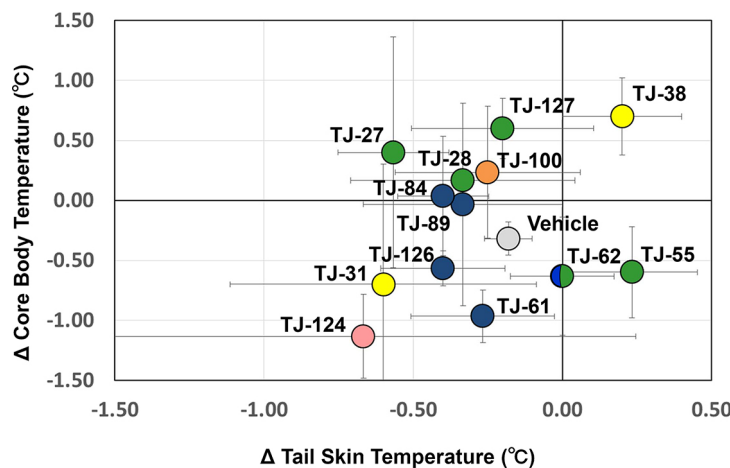


図2. 漢方処方 の体内深部温と末梢温 (尾根部) に及ぼす影響.

青は大黃配合処方, 緑は麻黄配合処方, 黄色は呉茱萸配合処方, 橙は山椒配合処方. 灰は蒸留水のみを投与した対照群.

## 考 察

以上の結果から、漢方処方、生体内外の環境変化を捉えるセンサーの1つである TRPV1 刺激を介して、腸管運動や体温産生・放熱などの生体反応を制御していることが示唆された。また、その作用のベクトルは構成生薬や用量によって変化することが示唆された。代表的な TRPV1 活性化物質であるカプサイシンやエボジアミンでも、低用量では体温産生の増強による体温上昇作用および末梢血管の拡張による末梢温度上昇作用を示すが、高用量では逆に強い血管拡張作用による過度の熱放散を生じるために体温を低下させることが知られており<sup>1)</sup>、漢方でも同様の機作が考えられる。

今後、効果が認められた処方や生薬に関して、エバンスブルー法や活性炭法等により、消化管内容物移動速度に及ぼす効果を詳細に検討し、さらにストレス負荷マウス<sup>5)</sup>、薬剤誘発性消化機能障害モデルマウス等における腸管運動や体温、末梢温度、血流に及ぼす効果などをより詳細に評価し、本研究で得られた知見の意義を検証する。

また、古典における記載のテキスト分析、漢方処方エキス製剤の NMR や MS 等による機器分析データと組み合わせ、オミクス解析の手法を応用し、TRP チャンネル作動/阻害/修飾活性化化合物など、活性に関与する化合物群を効率的に予測・同定できる評価系の構築を目指したい。

## 共同研究者

本研究の基礎となる漢方処方の TRPV1 刺激環性評価に関する研究は、国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部の神野秀人、香川（田中）聡子との共同研究である<sup>2)</sup>。本稿を終えるにあたり、本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) 小林義典：カプサイシン受容体に作用する薬用ハーブ成分の生理活性. *Aromatopia*, **20** : 28-32, 2011.
- 2) 小林義典, 千葉弘太郎, 中森俊輔, 池田香, 杉本豊明, 金田麻衣, 白畑辰弥, 香川（田中）聡子, 神野秀人：TRPV1 活性化能を有する医療用漢方製剤. *J. Trad. Med.*, **29** (Supplement) : 82, 2012.
- 3) 高山宏世：「腹証図解 漢方常用処方解説」, 新樹社書林, 東京, 1988.
- 4) 秋葉哲生：[活用自在の処方解説], ライフサイエンス, 東京, 2009.
- 5) Kobayashi, Y., Narita, K., Chiba, K., Takemoto, H., Morita, M. & Morishita, K. : Effects of L-citrulline diet on stress-induced cold hypersensitivity in mice. *Pharmacognosy Res.*, **6** : 297-302, 2014.