

Kracie



第4回 フレイル漢方薬理研究会学術集会

健康長寿と 人参養栄湯

～新たなエビデンスの構築～



2020年 **10/10** 土 14:00
17:30

会場

ホテルオークラ神戸 1階
「平安の間」
兵庫県神戸市中央区波止場町2-1



共催：フレイル漢方薬理研究会 / クラシエ 薬品株式会社

第4回 フレイル漢方薬理研究会学術集会 プログラム（神戸会場）

開会の挨拶

14:00~14:05

乾 明夫 先生（鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授）

基調講演 I

14:05~15:05

フレイルに対する人參養栄湯の作用機序

【座長】大澤 匡弘 先生（名古屋市立大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野 准教授）

1 人參養栄湯を構成する陳皮によるオレキシン受容体活性化機構の解析 ～受容体活性化を示す陳皮成分の同定をめざして～

上園 保仁 先生（東京慈恵会医科大学疼痛制御研究講座 特任教授、鹿児島大学 客員教授）

2 人參養栄湯による食欲不振の改善とNPY神経活性化の分子機構

矢田 俊彦 先生（関西電力医学研究所 統合生理学研究センター長、神戸大学大学院医学研究科 客員教授）

3 人參養栄湯による骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC) 分化抑制作用とその薬理学的意義

儀濱 洋一郎 先生（東京理科大学 薬学部 応用薬理学研究室 教授）

15:05~15:20

休憩 15分

基調講演 II

15:20~16:20

フレイルに対する人參養栄湯の臨床報告

【座長】加島 雅之 先生（熊本赤十字病院 総合内科 部長）

1 高齢がん患者への人參養栄湯による支持療法の可能性

青松 直撥 先生（大阪市立総合医療センター 消化器外科 医長）

2 間質性肺炎患者の疲労感等に対する人參養栄湯の影響

串間 尚子 先生（福岡大学 筑紫病院 呼吸器内科）

3 COPDとフレイルの現状と課題 ～人參養栄湯の取り組みも含めて～

相良 博典 先生（昭和大学 医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門 教授）

16:20~16:35

休憩 15分

特別講演 I

16:35~17:25

コロナの時代を生きる一免疫強化は若返りか？

【座長】櫻井 孝 先生（国立長寿医療研究センター もの忘れセンター長）

【演者】乾 明夫 先生（鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授）

特別講演 II

Healthy Aging - Ninjin' yoeito and its interaction with the NPY system

【座長】乾 明夫 先生（鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授）

【演者】Prof. Herbert Herzog (Garvan Institute of Medical Research)

閉会の挨拶

17:25~17:30

乾 明夫 先生（鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授）

フレイル漢方薬理研究会世話人



フレイル漢方薬理研究会とは

鹿児島大学の乾明夫教授を代表世話人とし、2016年11月に発足。先端的研究を一般臨床に普遍化し、人参養栄湯のフレイル病態への応用を進め、以って漢方製剤を用いた高齢者医療の更なる発展に寄与することを目的とする。

代表世話人

乾 明夫 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授

世話人

武田 宏司 北海道大学大学院薬学研究院 臨床病態解析学 特任教授

磯濱洋一郎 東京理科大学 薬学部 応用薬理学研究室 教授

上園 保仁 東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座 特任教授、鹿児島大学 客員教授

相良 博典 昭和大学 医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門 教授

寺山 靖夫 医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長、脳神経センター長

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター長

大澤 匡弘 名古屋市立大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野 准教授

丸中 良典 一財)京都工場保健会 代表理事、立命館大学 創薬科学研究センター チェアプロフェッサー

矢田 俊彦 関西電力医学研究所 統合生理学研究センター長、神戸大学大学院医学研究科 客員教授

加島 雅之 熊本赤十字病院 総合内科 部長

高橋 隆二 クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長

(敬称略)

1 人參養栄湯を構成する陳皮による オレキシン受容体活性化機構の解析 ～受容体活性化を示す陳皮成分の同定をめざして～



東京慈恵会医科大学疼痛制御研究講座 特任教授
鹿児島大学 客員教授

上園 保仁 先生

近年、補剤と呼ばれる六君子湯や人參養栄湯などの漢方薬が、がん患者および高齢者の筋肉増強や食思改善などQOL向上に貢献することが明らかとなってきた。

私たちは六君子湯ならびにその生薬成分が、末梢組織で唯一食思促進効果を有する「グレリン」のシグナルを増強することで食思改善に貢献することを明らかにした。加えて人參養栄湯の食欲不振改善効果について、中枢で食欲増進を司る神経への作用に焦点を当て、グレリン受容体、ニューロペプチドY受容体（NPY1R、NPY5R）およびオレキシン受容体（OX1R）を発現させた細胞を用い、人參養栄湯によるこれらの受容体への影響を解析した。

その結果、人參養栄湯はグレリン受容体およびNPY5Rシグナルには影響を与えないが、NPY1RおよびOX1Rを活性化することがわかった。またNPY1Rへの効果はNPY1R阻害剤で抑制されない非特異的なものである一方、OX1Rへの効果はOX1R阻害剤で有意に抑制されたことから、人參養栄湯の食欲促進効果にOX1Rの活性化が関与していることが考えられた。さらに12種類の生薬から一味を抜いた漢方製剤では陳皮抜き製剤でのみOX1Rの活性化が消失し、また陳皮単独でOX1Rが活性化され、それはOX1R阻害剤で抑制された。

以上より人參養栄湯の食欲促進効果には陳皮によるOX1Rの活性化が関与していることが考えられた。陳皮成分のどれがその効果を示すのか、現在スクリーニングを行っている。

略歴

- 1985年 産業医科大学 卒業、医師免許 取得
- 1989年 産業医科大学大学院 修了、医学博士 取得
- 1991年 米国カリフォルニア工科大学生物学部門 ポストドクトラルフェロー
- 2004年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓薬理学講座 助教授
- 2009年 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
- 2015年 国立がん研究センター先端医療開発センター支持療法開発分野 分野長 兼任
- 2015年 国立がん研究センター中央病院支持療法開発センター 主任研究員 兼任
- 2019年 鹿児島大学 客員教授
- 2020年 東京慈恵会医科大学疼痛制御研究講座 特任教授
国立がん研究センター東病院支持・緩和研究開発支援室 特任研究員 併任

2 人參養栄湯による食欲不振の改善と NPY 神経活性化の分子機構



関西電力医学研究所 統合生理学研究センター長
神戸大学大学院医学研究科 客員教授

矢田 俊彦 先生

高齢者、がん患者は、心身の広範な機能が低下しフレイルを呈する。フレイル症状は多様で有効な予防・治療法が無い。食欲不振に伴う栄養の低下が筋量や脳機能の低下、フレイルを招くとの視点から、最上流の食欲不振への介入を目指している。

抗がん剤シスプラチン投与によるフレイルモデルマウスは摂食量・体重が低下し、人參養栄湯の投与で顕著に改善する。人參養栄湯は、摂食亢進性の視床下部弓状核ニューロペプチドY(NPY) 神経細胞に作用して細胞内 Ca^{2+} 濃度を増加し活性化する。このNPY神経には、空腹ホルモンのグレリンに対して応答性及び非応答性の2群があり、人參養栄湯は両群を活性化する。前者の意義として、人參養栄湯がグレリンと協働してNPY神経を活性化し摂食を亢進する。後者の意義は高齢者で大きいと示唆される。高齢者では、グレリンによる摂食亢進が障害され(グレリン抵抗性)、この抵抗性はNPY神経でも起ると報告されている。人參養栄湯は、グレリン非応答性NPY神経の活性化により、高齢者のグレリン抵抗性を解除出来る可能性がある。

グレリン応答性vs.非応答性NPY神経には固有の役割があると推定され、各々を選択的に活性化できれば異なる状況下の食欲不振に対応できる。人參養栄湯によるグレリン応答性及び非応答性NPY神経の活性化は、それぞれN型及びL型 Ca^{2+} チャネルを介する。

漢方薬の人參養栄湯は、グレリン応答性及び非応答性NPY神経を固有の分子機序により活性化し、食欲不振を解除し、抗フレイル・健康長寿に貢献すると考えられる。

略歴

- 1983 年 京都大学大学院 医学研究科 修了、医学博士
- 1983 年 東京医科歯科大学 医学部 生理学 助手
- 1984 年 米国マイアミ大学・コーネル大学 研究員
- 1987 年 鹿児島大学 医学部生理学 助教授
- 2000～2018 年 自治医科大学 医学部生理学講座統合生理学部門 教授
- 2009～2015 年 自然科学研究機構 生理学研究所 客員教授
- 2018 年 関西電力医学研究所 統合生理学研究センター センター長
- 神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病・内分泌内科学 客員教授
- 自治医科大学 客員教授・名誉教授
- 鹿児島大学 客員教授

3 人參養栄湯による 骨髓由来免疫抑制細胞(MDSC)分化抑制作用と その薬理学的意義



東京理科大学 薬学部 応用薬理学研究室 教授

磯濱 洋一郎 先生

高齢者や慢性疾患でフレイル状態に陥った患者では、食欲・体力の低下とともに、免疫機能の異常がしばしば問題となる。人參養栄湯に代表される補剤と呼ばれる漢方方剤は、患者の栄養状態を改善する目的に用いられるが、免疫機能を改善する作用を併せ持つことが知られており、これらの薬物のもつ多面的な薬理作用の重要な側面であると考えられる。ところで、近年、骨髓由来免疫抑制細胞(MDSC)が新たな免疫抑制性の細胞として注目されている。MDSCは骨髓細胞から早期に分化する未成熟な細胞であり、特に担がん状態で分化誘導され、がん細胞の免疫回避に重要な役割を果たす。我々は、このMDSCが補剤による免疫調節作用を考える上での標的細胞の一つではないかと考え、基礎薬理学的な検討を行っている。

これまでに、C57BL/6マウスより単離した骨髓細胞をGM-CSFおよびIL-6の存在下に培養しMDSCへと分化誘導させるin vitro培養系を構築し、これに人參養栄湯を加えると、処理濃度依存的にMDSCへの分化が抑制されることを見出している。また、MDSCがTGF- β の産生能をもつことに着目し、肺線維症の病態形成における本細胞の役割についても検討した。Bleomycinで誘発した肺線維症モデルマウスでの肺内MDSC数は、線維化の進行と相関して増加し、MDSCを抗Gr-1抗体で阻害すると線維化が抑制されたことから、本細胞が肺線維症の病態形成時に悪性因子となると推定された。すなわち、人參養栄湯はMDSCの分化抑制作用を介して肺の線維化を抑制する可能性が考えられる。これらの成績は人參養栄湯の新たなリポジショニングにつながる可能性があり興味深い。

略歴

1988年 熊本大学薬学部 卒業
1992年 熊本大学薬学部 教務員
1997年 薬学博士(熊本大学)、熊本大学薬学部 助手
1997年 テキサス大学サンアントニオ校 ヘルスサイエンスセンター訪問研究員
1999年 エール大学医学部 訪問助教授
2001年 熊本大学薬学部 助教授
2013年 東京理科大学薬学部 応用薬理学研究室 教授

1 高齢がん患者への人參養栄湯による支持療法の可能性



大阪市立総合医療センター 消化器外科 医長

青松 直撥 先生

大腸がんの治療成績は、治癒切除後の再発率は全体で17.0%だが、StageIIIbでは40.8%¹⁾、さらにStageIIIbの5年生存率は56.0%と報告されており²⁾、術後再発抑制を目的とした補助化学療法が重要になる。治療ガイドライン³⁾では、StageIII結腸癌に対してフッ化ピリミジンとオキサリプラチン併用療法を行うことが強く推奨されており、70歳以上の高齢者であってもPSが良好で主要臓器機能が保たれており、化学療法に対してリスクとなるような基礎疾患や併存症がなければ、術後補助化学療法を行うことが強く推奨されている。高齢者に対するオキサリプラチン併用療法は一貫した結果は得られていないが、施行することで様々な副作用によりQOL低下をきたすことがある。

既報では、人參養栄湯（NYT）は、抗がん剤による疲労倦怠感、食欲不振、貧血、がん悪液質などの副作用を軽減するのに有用であると報告されている。

今回は、高齢患者のステージIII結腸癌に対する補助化学療法、CAPOX療法（カペシタビン+オキサリプラチン）にNYTを併用投与することで、高齢がん患者の副作用マネジメントの可能性について紹介したい。

参考文献

- 1) 大腸癌・プロジェクト研究1991～1996症例
- 2) 大腸癌研究会・大腸癌全国登録（1991～94年度18,672症例）
- 3) 大腸癌治療ガイドライン 医師用2019年版

略歴

2004年 川崎医科大学医学部医学科 卒業
2004年 大阪市立総合医療センター 臨床研修医
2006年 大阪市立大学医学部附属病院 前期臨床研究医
2007年 社会医療法人生長会府中病院 外科 副医長
2013年 大阪市立大学院 腫瘍外科学 卒業
2013年 今里胃腸病院 外科 医員
2014年 社会医療法人生長会府中病院 外科 医長
2019年 大阪市立総合医療センター 消化器外科 医長

2 間質性肺炎患者の疲労感等に対する人參養榮湯の影響



福岡大学 筑紫病院 呼吸器内科

串間 尚子 先生

間質性肺炎は、肺胞隔壁など肺の支持組織（間質）を炎症や線維化病変の場とする肺疾患の総称である。その原因は多岐にわたるが、疾患の進行によって呼吸困難が進行すれば、それに伴う食欲不振や疲労感が生活の質（QOL）を低下させる。間質性肺炎の代表格である特発性肺線維症においては、28～69%の患者が疲労感を自覚するとされている。また多くの間質性肺炎は進行性で、不可逆的な肺の線維化をきたす症例では治癒を期待できる薬剤がない。そのため標準治療に加えて、患者の疲労感を改善させQOLを向上・維持するための多面的なアプローチが必要と考えている。

日本では古くから疲労感に対する治療として漢方薬を用いており、なかでも呼吸器症状を伴う患者の疲労感には人參養榮湯が使用されている。しかし、間質性肺炎患者に使用した研究の報告は少ない。本講演では、疲労感のある間質性肺炎患者に対して人參養榮湯が及ぼす影響について紹介する。

略歴

- 2003年 大分医科大学医学部 卒業
- 2003年 大分医科大学医学部附属病院 第二内科 入局
- 2013年 大分大学医学部附属病院 呼吸器内科 助教
- 2016年 福岡大学病院 呼吸器内科 講師
- 2020年 福岡大学筑紫病院 呼吸器内科 講師

3 COPDとフレイルの現状と課題 ～人參養榮湯の取り組みも含めて～



昭和大学 医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門 教授

相良 博典 先生

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は主に長期の喫煙により生じる進行性の気流閉塞を示す肺の疾患である。臨床的には徐々に生じる慢性の咳や痰、労作時の呼吸困難を特徴とし、栄養障害や筋肉量の低下を伴うことも多く、罹患率並びに死亡率が高いことから国内外において更なる臨床的検討が望まれる疾患の一つである。

近年、フレイルの概念が提唱されたが、フレイルとCOPDの合併は高齢者に多く、両者の加齢に伴う機能低下の推移が似ていることから、共通のメカニズムが示唆されている。

南イタリアでの12年間の調査ではCOPD患者はフレイル進行に応じた生存率の低下を示し、フレイルがCOPDの予後予測因子と報告されている。

人參養榮湯は体力低下や疲労倦怠などのフレイル症状に使用される漢方薬で、COPDに対する臨床報告もあがっている。そこで当施設では、外来通院中で既存の確立された治療を受けているにも関わらず、フレイルあるいはプレフレイル状態であるCOPD患者を対象に人參養榮湯の効果を検証した。

主要評価項目はフレイル状態を反映する基本チェックリスト、副次評価項目には食欲、QOL、心理症状としたランダム化比較試験である。

本研究を基に、フレイル状態であるCOPD患者に対する人參養榮湯の多面的な効果について考察を加えて報告する。

略歴

1987年 獨協医科大学医学部 卒業
1992年 順天堂大学免疫学講座
1993年 獨協医科大学大学院医学博士課程 修了
1995年 英国サザンプトン大学 免疫薬理部門留学
2001年 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 講師
2007年 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 准教授
2009年 獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 主任教授
2013年 昭和大学 呼吸器・アレルギー内科 主任教授
2016年 昭和大学病院 呼吸器センター長 兼任
2017年 昭和大学病院 内科学講座 講座主任、副院長 兼任
2020年 昭和大学病院 病院長

コロナの時代を生きる —免疫強化は若返りか？



鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授

乾 明夫 先生

昨年末、中国に端を発したコロナウイルス感染症（COVID-19）は、瞬く間に世界を席卷した。感染者数は世界で720万人、死亡者数は世界で41万人を越えたと報告されている。この新興感染症は日本を含め、医療や経済、社会生活活動に大きな衝撃を与えた。

COVID-19の重症化例は高齢者に多く、例え回復しても長期にわたるディスアビリティが問題となる。COVID-19の場合、身体的諸問題としては急性呼吸促迫症候群（ARDS）から肺線維化・長期呼吸障害、基礎疾患の増悪（心筋・脳梗塞・腎障害など）、筋萎縮・脆弱性（weakness）、また精神的諸問題としては認知機能障害や強度のせん妄・不安・抑うつ・心的外傷後ストレス障害（PTSD）などが報告されている。これらは基本的に、インフルエンザなど多くの感染症でも生じうる問題であり、フレイル状態に至る。

COVID-19の重症化の予知因子は、リンパ球数の低下とCRP（IL-6）の増加であり、T細胞が多いことは予後の良い兆候とされる。若い人に不顕性感染が多いことも、初期の免疫応答が奏功するからであろう。老化に伴う免疫機能低下、感染症の合併はよく知られているが、近年T細胞機能低下による炎症・老化の促進が、インフラムエイジングとして知られるようになった。

本講演では高齢者を中心に、COVID-19などの感染症がもたらす種々の問題を、漢方薬（人参養栄湯）や西欧薬を用いた免疫若返り効果も含めて述べる。

略歴

- 1978年 神戸大学医学部 卒業
- 1978年 神戸大学医学部附属病院 医員（研修医）
- 1984年 神戸大学医学部 助手
- 1997年 神戸大学医学部附属病院 講師
- 2000年 神戸大学医学部 助教授
- 2001年 神戸大学大学院医学系研究科 応用分子講座 消化器代謝病学分野（旧二内科）助教授
- 2004年 神戸大学医学部附属病院 糖尿病代謝内科 診療科長
- 2005年 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 社会・行動医学講座 行動医学分野（現心身内科学分野）教授
及び鹿児島大学病院 呼吸器・ストレスケアセンター 心身医療科 診療科長
- 2009年 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 健康科学専攻長
- 2012年 鹿児島大学病院 漢方診療センター長
- 2018年 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授

Healthy Aging - Ninjin'yoeito and its interaction with the NPY system



Garvan Institute of Medical Research

Prof. **Herbert Herzog**

Biography

Prof Herbert Herzog studied Chemistry, switching to Biochemistry for his PhD, which he obtained from the University of Innsbruck (Austria) in 1989. In 1991, he joined the Garvan Institute where he studies the role of NPY and other family members like PYY and pancreatic polypeptide, investigating the numerous different functions of these important molecules publishing over 290 articles on this topic.

Prof Herzog currently holds a NHMRC - Senior Principal Research Fellowship and is the Chair in Neuroendocrinology at the Garvan Institute in Sydney.

Prof Herzog's current work focuses on determining the fundamental processes that can lead to the development of obesity, or the other extreme anorexia, especially investigating the brain's role in the regulation of eating behaviour, stress and glucose homeostasis. He is also interested in how homeostatic processes that regulate bodyweight are coordinated with other homeostatic processes in the body, like the one that control bone and fat mass and how this changes with age. Recently he has expanded his interest and started to investigate the effects of Ninjin'yoeito's in various fly and mouse models and its relation to the NPY system.

略歴

- 1986 年 Bachelor of Science, University of Innsbruck (Austria)
- 1989 年 Doctor of Philosophy, University of Innsbruck (Austria)
- 1991 ~ 1993 年 Erwin Schrödinger Fellowship (Austria)
- 1996 年 Habilitation – Doctor of Science, Free University of Berlin (Germany)
- 2000 年 Wellcome Trust Short Term Travel Fellowship (UK)
- 2002 ~ 2006 年 NHMRC Senior Research Fellowship (Australia)
- 2005 ~ 2015 年 Director, Neuroscience Division, Garvan Institute (Australia)
- 2007 ~ 2011 年 NHMRC Principal Research Fellowship (Australia)
- 2007 年 Victor Mutt Award (International Society for Regulatory Peptides)
- 2011 年 Editor-in-Chief of the Journal Neuropeptides
- 2012 ~ 2016 年 NHMRC Principal Research Fellowship (Australia)
- 2017 ~ 2021 年 NHMRC Senior Principal Research Fellowship (Australia)
- 2017 年 Invitation Fellowship for Research in Japan

Kracie

クラシエ医療用医薬品ホームページ

「漢・方・優・美」

<https://www.kampoyubi.jp>



フレイル漢方薬理研究会ホームページ

<http://www.frailkampo.jp>

