

伝統医学活用による生活習慣病克服と健康増進

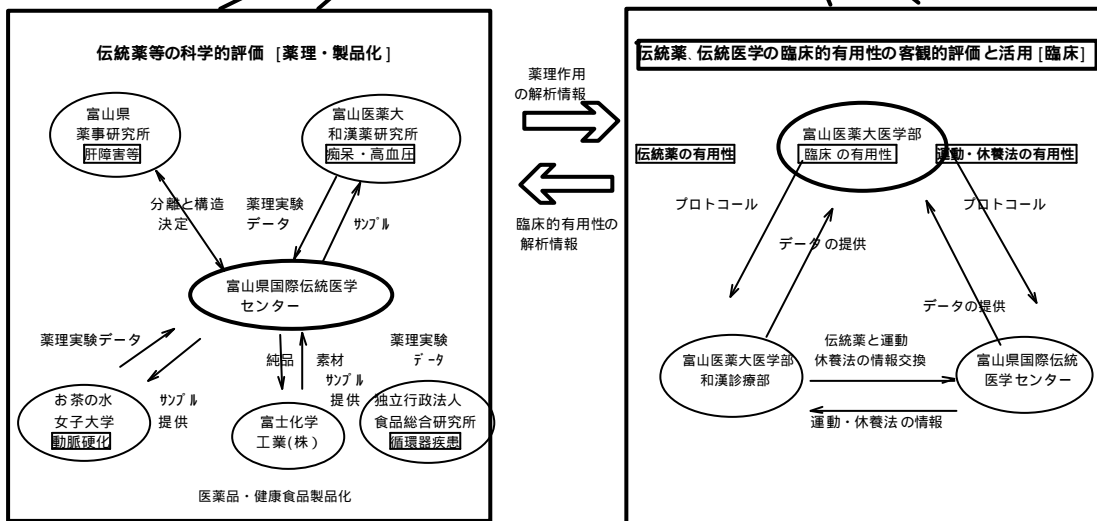
(平成12年度-平成14年度)

研究代表者：三川 潮(富山県国際伝統医学センター)

研究の概要・目標	諸外国等の現状	研究進展・成果がもたらす利点
<p>1. 何を狙っているのか</p> <p>伝統医学を活用することにより、高血圧や心筋梗塞、糖尿病、痴呆などの生活習慣病の予防及び健康増進を図る。今後の少子高齢社会における高齢者の生活の質及び自立性の向上を伝統医学的処方により達成し、医療費削減を目指す。</p> <p>併せて、製薬産業を始めとする健康関連の地域産業の振興と健康づくり分野における応用によって新たな産業創出の可能性を探る。</p> <p>3年後の目標： 伝統医学、相補・代替医療の高齢者等に対する有用性を統計的に客観評価し、その応用により医療費増加を抑制し、和漢薬、世界の伝統薬物、天然素材から生活習慣病に有効な化合物を特定し地域企業による製品の提供を実現</p> <p>2. 何を研究しているのか</p> <p>世界の伝統医学、相補・代替医療の客観化を基に生活習慣病の予防・治療に有用な処方を探る。</p> <p>伝統薬物、天然素材を対象として生活習慣病の予防・治療に効果を有する物質の探索、製剤化について検討する。</p> <p>また、現代医学研究の手法と統計的的手法を用いてデータ処理し、伝統医学の効果を客観的に評価して地域産業の活性化を図り、そのデータを世界に発信する。</p> <p>3. 何が新しいのか</p> <p>現代医学では対処困難である生活習慣病の予防・治療のため、広く伝統医学や代替・相補医療に、全般にわたる科学的・客観的評価を加え、企業化を通じて普及を図る視点は新しい。</p>	<p>1. 現状</p> <p>生活習慣病など現代医学では対処困難な分野において、伝統医学を含めた相補・代替医療が持つ大きな可能性は、世界的にも注目されている。</p> <p>WHOでは、1980年代から、世界各地の伝統医学を健康づくりの重要な手段として利用することを勧めている。</p> <p>また、現代医学の殿堂であるアメリカ国立衛生研究所(NIH)に、1998年、医療費の削減を主眼として相補・代替医療国立研究所(National Center of Complementary and Alternative Medicine)が設立された。ハーバード大学やスタンフォード大学を始めとする多数の大学、研究機関と連携し、幅広く伝統医学分野を対象とした研究を本格的に開始するところである。</p> <p>さらに、中国では、中国医学は有効な医学として認められており、現代医学と中国医学を結合させた中西合作病院が多数設立され、疾病治療や健康づくりに大きな役割を果たしている。</p> <p>2. 我が国の水準</p> <p>日本では、1970年代から、伝統薬物を疾病治療に活用する研究を中心として、伝統医学への関心が高まり、富山医科大学和漢診療部や北里研究所付属東洋医学総合研究所に、伝統医学の臨床研究施設が設置された。現在、両施設は、伝統医学に関するWHO研究協力機関に指定されている。</p> <p>また、富山医科大学の和漢薬研究所は、世界の伝統薬物に関する膨大な資料や化合物ライブラリーを有するほか、和漢薬が腸内細菌によって代謝されてから作用する薬理や作用化合物の本体を明らかにするなど、天然薬物研究に関しては世界のトップレベルにある。</p> <p>さらに、富山県は、平成11年に、世界の伝統医学を総合的に調査研究し、その成果を県民に還元するための富山県国際伝統医学センターを開設した。</p>	<p>1. 世界との水準の関係</p> <p>1990年代に入り、伝統医学を含めた相補・代替医療が世界的に注目を浴びるようになってきた。相補・代替医療とは、心身両面の健康の実現を目的とし、人間が元来持っている自然治癒力を重視するものであり、現代医学を補い合いまたはこれを代替する医療システム群である。</p> <p>欧米各国における相補・代替医療の研究は、主に植物療法を中心とした薬用植物分野で活発に進められており、この動きに合わせて厚生省も薬用植物製剤の認可基準を見直している。上海中醫薬大学に10年前からWHOセンターがあり、世界中から医療関係者が参加している。</p> <p>日本、とりわけ富山県は、薬用植物を含む天然薬物研究に関しては、世界をリードし得る研究資産、研究ポテンシャルを有している。さらに、世界的にも十分な科学的研究が未だなされていない伝統医学に関する総合的研究センターを開設し、研究体制を整備した。</p> <p>これらの研究資産、研究ポテンシャルを相互に連携させることにより、世界的にも先端を行く伝統医学研究を実施し、その成果と恩恵を享受することが可能である。</p> <p>2. 波及効果</p> <p>本研究の主たる目的は、伝統医学を活用して生活習慣病を予防・治療し、健康増進を図り、県民の健やかな生活を支援することにある。</p> <p>具体的には、高齢者等の生活の質の向上や自立性の維持、さらにはその増進を図るものであり、波及効果として要介護老人の数及び医療費の抑制が期待できる。</p> <p>併せて、地域産業である製薬企業の活性化や機能性食品製造業等、新しい健康増進産業の創出などの可能性も秘めている。</p> <p>また、『フォーラム富山「創薬」』(富山県薬業連合会、富山医科大学、富山県による創薬を目的とした検討会)等に展開することを予定している。</p>

「伝統医学活用による生活習慣病克服と健康増進」の研究体制

研究の目標：地域の健康で豊かな生活の向上(生活習慣病の予防・治療)・医療費削減
：富山県産業の活性化



伝統医学活用による生活習慣病克服と健康増進

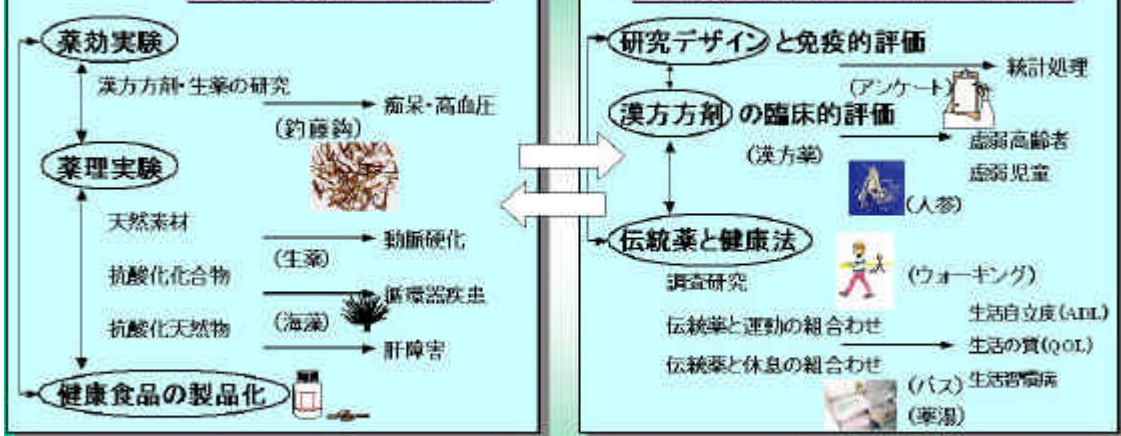
富山産業の活性化

生活習慣病の予防と治療

医療費節減

伝統薬等の科学的評価

伝統薬、伝統医学の臨床的有用性



和漢薬 伝統薬 高齡社会 生活

所要経費

(単位：千円)

研究項目	担当機関等	研究担当者	H12 年度	H13 年度	H14 年度	所要 経費
1. 伝統薬等の科学的評価						
(1) 脳血管性痴呆、高血圧などの生活習慣病を予防 治療する漢方方剤及び生薬類の研究	富山医科薬科大学 和漢薬研究所	渡邊 裕司 済木 育夫	9,450	11,000	12,321	32,771
(2) 天然素材中抗酸化物等の開発研究	富山県国際伝統医学センター	三川 潮	15,042	18,196	15,758	48,996
(3) 抗酸化性化合物による動脈硬化の予防に関する研究	お茶の水女子大学 生活環境研究センター	近藤 和雄	2,942	2,500	2,500	7,942
(4) マクロファージの酸化LDL取り込みによる動脈硬化を予防する抗酸化天然物	独立行政法人 食品総合研究所	八巻 幸二 新本 洋士	2,997	3,000	3,040	9,037
(5) 生活習慣病予防を目的とした抗酸化化合物含有健康食品の客観的評価と活用	富士化学工業 株式会社	高橋 二郎	2,090	2,094	2,000	6,184
(6) 食用海藻中に含まれる抗酸化成分の利用研究	富山県薬事研究所	松永 孝之	6,024	5,028	4,313	15,365
2. 伝統薬、伝統医学の臨床的有用性の客観的評価と活用						
(1) 伝統医学の臨床的有用性に関する研究デザインと評価	富山医科薬科大学 医学部	折笠 秀樹	8,319	9,000	6,722	24,041
(2) 生活習慣病に対する漢方方剤の臨床的有用性の客観的評価	富山医科薬科大学 和漢診療部	寺澤 捷年	8,580	7,000	8,761	24,341
(3) 伝統医薬を利用した健康づくり法の有用性の客観的評価	富山県国際伝統医学センター	上馬場 和夫 永田 晟	9,009	7,500	7,870	24,379
3. 研究推進	財団法人 富山県 健康スポーツ財団		5,547	5,710	6,503	17,760
合計			70,000	71,028	69,788	210,816

研究成果の概要

総括

基礎研究では、漢方薬の作用、生薬類の薬理、生化学作用の解析を行い、アルカロイド類の中枢に対する作用、各種抗酸化性化合物の作用、強い抗酸化性作用を持つアスタキサンチンの製造法と健康食品の開発等の成果を得ている。この研究で漢方薬の作用解析に臨床実験と連携して血清タンパクのプロテオーム解析をテストし、「証」や漢方薬の効果の解析に有効である結果を得ている。また、実験系を単純化するために、培養細胞における生薬成分の作用について遺伝子チップによる解析を行い、この研究法の有用性と限界について示唆を与える結果を得た。世界で使われている伝統医学は、天然資源を薬品として使うものがほとんどで、植物起源の生薬を使う場合が多い。また、医食同源という言葉が示すように、食品の健康に対する機能性が再検討される機運がある。その代表が健康食品であり、本研究では抗酸化作用等日常生活に関連付けて、研究を展開した。

この研究で得られた結果は、漢方薬のような複雑な複合系の解析には、現代医学で用いる評価系をそのまま用いることは必ずしも適当でなく、漢方薬のような処方を用いる複合系に適した評価法を適用する必要があることが示唆された。また、伝統医学の効果は、患者個人の体調の改善に心理的な要因を考慮した QOL (生活の質) の変化が有効な尺度となることが示唆されている。また、漢方処方の解析には思いがけない成分が作用を示し、処方に使われている無機物も重要な作用を示すことが証明された。医食同源という言葉に占められるように、食品に多くの機能性成分が含まれ、フレンチパラドックスにポリフェノールが機能していることは、これを物語っている。これら食品中の成分と伝統薬物の成分は共通している部分もあり、伝統医学と食品の効果をその機能の上から扱う必要がある。

サブテーマ毎、個別課題毎の概要

1. 伝統薬等の科学的評価

1.1 脳血管性痴呆、高血圧などの生活習慣病を予防・治療する漢方方剤及び生薬類の研究

1.1.1. 脳血管性痴呆、高血圧などの生活習慣病を予防・治療する漢方方剤及び生薬類の研究

漢方方剤の釣藤散、その主な構成生薬である釣藤鈎、それに含まれるアルカロイド及びフェノール分画は、いずれも脳虚血により惹起されるマウスの空間学習障害を予防した。また、高血圧ラットにおいて降圧作用を示し、試験管内では強い抗酸化作用を呈したことから、これらの作用が脳虚血による学習障害予防効果をもたらすと考えられる。

1.1.2. がんの悪性化と転移及びアレルギー性炎症に有効な漢方方剤とその作用機序の解析

癌あるいは癌の再発・転移やアレルギー性疾患に及ぼす漢方方剤について検討を行った結果、作用機序の解析から方剤にも分子標的効果や発現の臓器選択性があり、構成している生薬の調和効果に基づくことが明らかとなった。「証」と漢方治療効果の科学的裏付けのための血清蛋白質パターンを用いる方法論を確立した。

1.2. 天然素材中の抗酸化性化合物等の開発研究

主としてスーパーオキシドの消去、脂質過酸化作用を指標に天然素材中に存在する抗酸化物質の分離同定を行い、その結果、海藻、中国西部地方で使われる薬用植物から多数のフェノール性化合物を分離・構造決定した。また、遺伝子チップを用い、リンパ球由来培養細胞を活性化する生薬成分の作用機構を検討し、遺伝子チップの使用の特性をある程度明らかにすることができた。

1.3. 抗酸化化合物による動脈硬化の予防に関する研究

本研究において、動脈硬化予防に働く抗酸化化合物としてビタミン E やポリフェノールだけでなく、生薬、漢方薬が大きな役割を果たしていることを *in vitro* のみならず、*in vivo*, *ex vivo* でも明らかにした。また、LDL の酸化抑制にはフラボノイド、ビタミン C をはじめとする水溶性抗酸化物、ビタミン E をはじめとする脂溶性抗酸化物、およびそれらの相互作用による抗酸化物ネットワークが重要であることを明らかにした。

1.4. マクロファージの酸化 LDL 取り込みによる動脈硬化を予防する抗酸化性天然物

マクロファージ培養株細胞を用いて、低密度リポタンパク質の取り込み測定系を開発した。この測定系は酸化変性リポタンパク質のみを積極的に取り込み、生体で起こっている動脈硬化の一過程を表現していると推察された。抗酸化天然物としてのフラボノイドを中心にこの取り込みを抑制する物質を探索した結果、イソフラボン、カルコン、スチル

ベン等に抑制効果が確認され、海草成分のフコイダンにも効果が発見された。

1.5. 生活習慣病予防を目的とした抗酸化化合物含有健康食品の製品化

優れた抗酸化能を有するパーム油由来トコトリエノールとヘマトコッカス藻由来アスタキサンチンを天然健康食品素材として開発するため、製造法、安定性、安全性、効能について検討した。トコトリエノールについては噴霧乾燥技術を用い、パーム油より安定性の高い粉末、さらに錠剤の製造法を確立した。アスタキサンチンについては、ヘマトコッカス藻の培養による生産と藻体からの抽出により安定性の高いオイル製品を製造する技術、高濃度オイル化技術、噴霧乾燥による安定性の高い粉末および錠剤化技術を確立した。

1.6. 食用海藻中に含まれる抗酸化成分の利用研究 (研究担当機関:富山県薬事研究所)

海藻は生物活性を有する様々な成分を含むことから有用な医薬素材と考えられる。本研究では、19種の海藻の生物活性を検索した結果、カジメとヨレモクに強い抗酸化活性を認めた。活性酸素は糖尿病の発症及び合併症の進展に関与することが指摘されている。2型糖尿病マウスにおいて、カジメが糖尿病の発症を抑制する傾向が認められ、これは抗酸化成分によるものと推察された。本研究で、抗酸化成分やそれを含む海藻が糖尿病の発症予防に有効であることが示された。

2. 伝統薬、伝統医学の臨床的有用性の客観的評価と活用

2.1. 伝統医学の臨床的有用性に関する研究計画デザインと評価

伝統医学の臨床的有用性を検証するための特異的な研究計画法を提案し、それを実際の臨床試験及び疫学調査で検証した。研究の型として、「証」を見極めるRun-in期間の採用、個人別に最適治療は異なるという観点からN-of-1デザインの採用を試みた。また、評価指標としては免疫パラメータに加えて、生活の質(QOL)が適していることも確かめた。

2.2. 生活習慣病に対する漢方方剤の臨床的有用性の客観的評価

漢方方剤によりQOLの改善や免疫系の指標の改善が得られることが明らかとなった。また、QOL、ムートなどを評価する指標は漢方方剤の効果を判定するうえで重要なものと思われた。さらに、今回行なった臨床試験デザインは少ない症例数でも結果が得られ、漢方方剤の評価に有用な手法であると思われた。

2.3. 伝統医薬を利用した健康づくり法の有用性の客観的評価

2.3.1. 伝統医薬を利用した健康づくり法の有用性の客観的評価 (その1)

伝統医学的処方への有用性評価の「ものさし」となるQOLの研究を行った結果、主観的なQOLが、客観的な免疫機能と相関することを明らかにした。また、生活習慣病のハイリスク群に使われることの多い防風通聖散をとりあげ、人における抗酸化作用を血清薬理学的研究により実証した。

2.3.2. 伝統医薬を利用した健康づくり法の有用性の客観的評価 (その2)

伝統医薬食品として、一般に健康食品として市販されている冬虫夏草菌糸体とアスタキサンチンやアントシアニンのような伝統医薬食品の摂取によって、生活上の動作・活動の退行予防と作業上の疲労回復並びに生活習慣病予防効果が示唆された。

波及効果、発展方向、改善点等

富山医科薬科大学医学部及び和漢薬研究所は、これまで和漢薬(漢方)の基礎から臨床までの研究を行ってきており、本研究の成果を基にして、平成15年度「東洋の知に立脚した個の医療の創生」というテーマで、寺澤教授を代表としてCOE(文部科学省)に採択され、漢方の研究を引き続き実施している。

和漢薬研究所の済木グループは、本研究でも取り上げた血清蛋白解析パターンの研究成果を基に、「富山、高岡地区知的クラスター創生事業」プロジェクトに加わり、漢方診断基準の「証」との関連、漢方薬の治療効果の評価を研究している。

また、本研究で開発された食品に含まれる強い抗酸化成分であるアスタキサンチンに、高血圧ラットでの血圧上昇抑制効果が検出され、動脈硬化の予防効果を示唆する結果も得られたので、この成果を活かし、富山医薬大和漢薬研究所渡辺教授を代表者として、富士化学工業(株)、国際伝統医学センター等が参加する研究が経済産業省の委託事業である「地域新生コンソーシアム研究開発事業」に採択され、平成15年度よりアスタキサンチンをベースにした新しい健康補助食品を開発・事業化する技術開発を行っている。

研究成果公表等の状況

(1) 研究発表件数

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合 計
国 内	25 件	1 件	45 件	71 件
国 際	45 件	0 件	12 件	57 件
合 計	70 件	1 件	57 件	128 件

(2) 特許等出願件数

9 件 (うち国内 9 件、国外 0 件)

(3) 受賞等

0 件

(4) 主な原著論文による発表の内訳

国内誌

1. 張紹輝ら: 釣藤散、釣藤鈎及びそのアルカロイド成分の脳虚血予防作用; マウス水迷路学習行動を指標として、和漢医薬誌 19: 28-36 (2002)
2. 趙琦ら: 自然発症高血圧ラットにおける釣藤散の抗高血圧作用 釣藤鈎及び石膏の役割について、和漢医薬誌 19, 153-157, (2002)
3. Dae-Yeon Suh, Junichi Kagami, Kazuki Fukuma, Naoko Iwanami, Hiroya Yurimoto, Yasuyoshi Sakai, Nobuo Kato, Masaaki Shibuya, Yutaka Ebizuka, and Ushio Sankawa, Chalcone and Stilbene Synthases Expressed in Eucaryotes Exhibit Reduced Cross-reactivity in Vitro, Chem. Pharm. Bull., 48, 1051-1054 (2000).

国外誌

1. Kang, T.-H. et al.: Pteropodine and isopteropodine positively modulate the function of rat muscarinic M₁ and 5-HT₂ receptors expressed in Xenopus oocyte. Eur. J. Pharmacol. 444, 39-45, (2002)
2. Kang, T.-H. et al.: Rhynchophylline and isorhynchophylline inhibit NMDA receptors expressed in Xenopus oocytes. Eur. J. Pharmacol. 455, 27-34, (2002)
3. Muraishi Y., Mitani N., Yamaura T., Fuse H. and Saiki I.: Effect of interferon- γ A/D in combination with the Japanese and Chinese traditional herbal medicine Juzen-taiho-to on lung metastasis of murine renal cell carcinoma. Anticancer Res., 20: 2931-2938, (2000)
4. Saiki I., Yamaura T., Ohnishi Y., Hayakawa Y., Komatsu Y. and Nunome S.: HPLC analysis of Juzen-taiho-to and its variant formulations and their antimetastatic efficacies. Chem. Pharm. Bull., 47: 1170-1174, (1999)
5. Muraishi Y., Mitani N., Yamaura T., Fuse H. and Saiki I.: Effect of interferon- γ A/D in combination with the Japanese and Chinese traditional herbal medicine Juzen-taiho-to on lung metastasis of murine renal cell carcinoma. Anticancer Res., 20: 2931-2938, (2000)
6. Dae-Yeon Suh, Kazuki Fukuma, Junichi Kagami, Yasuyo Yamazaki, Masaaki Shibuya, Yutaka Ebizuka and Ushio Sankawa, Identification of Amino Acid Residues Important in The Cyclization Reaction of Chalcone and Stilbene Synthases, Biochem. J., 350, 229-235 (2000).
7. Isao Fujii, Akira Watanabe, Ushio Sankawa and Yutaka Ebizuka, Identification of Claisen Cyclase Domain in Fungal Polyketide Synthase Wa, A Naphthopyrone Synthase of Aspergillus nidlans, Chemistry & Biology, 8, 189-197 (2001).

8. Jin-young Chung, Isao Fujii, Shigeharu Harada, Ushio Sankawa and Yutaka Ebizuka, Expression, Purification, and Characterization of AklX Anthrone Oxygenase, Which Is Involved in Aklavinone Biosynthesis in *Streptomyces galilaeus*, *J. Bacteriology*, 2002, 6115-6122.
9. Yasuyo Yamazaki, Dae-Yeon Suh, Worapan Sitthihaworn, Kazuhiko Ishiguro, Yukie Kobayashi, Masaaki Shibuya, Yutaka Ebizuka and Ushio Sankawa, Diverse Chalcone Synthase Superfamily Enzymes from The Most Primitive Vascular Plant, *Psilotum nodum*, *Planta*, 214, 75-84 (2001).
10. Masaaki Shibuya, Mizue Nishioka, Ushio Sankawa and Yutaka Ebizuka, Incorporation of three deuterium atoms excludes intermediacy of stilbenecarboxylic acid in stilbene synthase reaction, *Tetrahedron Letters*, 43, 5071-5074 (2002).
11. N.Osakabe, S.Baba, A.Yasuda, T.Iwamoto, M.Kamiyama, T.Takizawa, H.Itakura, and K.Kondo: Daily cocoa intake reduces the susceptibility of Low-Density Lipoprotein to oxidation as demonstrated in healthy human volunteers., *Free radical Research*; 34,93-99 ,(2001)

6) 主要雑誌への研究成果発表

Journal	Impact Factor	サブテーマ1	サブテーマ2	合計
Anticancer Res.	1.416	2	0	2.832
Chem. Pharm. Bull.	1.177	6	0	7.062
Biol. Pharm. Bull.	0.885	6	0	5.310
J. Ethnopharmacol.	0.575	1	0	0.575
Pharmacology	1.019	1	0	1.019
Life Sci.	1.808	1	0	1.808
Clin. Exp. Metastasis	1.845	1	0	1.845
Eur. J. Pharmacol.	2.164	2	0	4.328
Pharmacol. Biochem. Behav.	1.657	1	0	1.657
J. Pharm. Pharmacol.	1.202	1	0	1.202
J. Nat. Prod.	1.737	1	0	1.737
Biochem. J.	4.326	1	0	4.326
J. Antimicrob. Chemother.	3.490	1	0	3.490
Biochem. Biophys. Res. Comm.	2.946	1	0	2.946
Antiviral Chemotherapy	1.414	1	0	1.414
Chemistry & Biology	5.987	1	0	5.987
Planta	3.349	1	0	3.349
J. Am. Soc. Brew. Chem.	0.815	1	0	0.815
Tetrahedron Letters	2.280	1	0	2.280
J. Bacteriology	3.984	1	0	3.984
Biosci. Biotechnol. Biochem	0.968	1	0	0.968
Free radical Research	2.735	1	0	2.735
J Nutr Sci Vitaminol	0.727	1	0	0.727
Mediators of Inflammation	1.156	0	1	1.156
合計		35	1	63.552

サブテーマ1 「伝統薬等の科学的評価」

サブテーマ2 「伝統薬、伝統医学の臨床的有用性の客観的評価と活用」