

## 漢方薬「人参養栄湯」が COPD の骨格筋合併症に効果があることをマウス実験で証明

大阪市立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学の宮本篤志大学院生、浅井一久准教授、川口知哉教授らの研究グループは、病後や術後の食欲不振に処方される漢方薬「人参養栄湯」が COPD(慢性閉塞性肺疾患)の骨格筋合併症に効果があることを明らかにしました。

COPD は、タバコ煙などの有害ガスの長期吸入によって引き起こされ、タバコ煙に多く含まれる有害物質が全身性の炎症を惹起します。これらの炎症や COPD の症状、あるいは病態による低酸素血症、栄養状態の異常によって、COPD 患者は様々な全身性の合併症を有します。この一つとして骨格筋の分解の亢進・合成の低下や筋肉内の代謝異常が生じ、骨格筋萎縮や筋力低下に至ります。これらはフレイル・サルコペニアの状態を引き起こし、さらなる全身の病態の悪化を招きます。

COPD 患者は、このようないわば悪循環に陥ってしまっているため、運動療法の継続が困難であり、骨格筋合併症に対する有望な治療法も限られているのです。COPD 患者の骨格筋合併症の特徴として、筋肉量の低下と筋力・筋持久力の維持に関わる遅筋線維の割合が減少していることが知られています。これらの現象の原因の一つに PGC-1 $\alpha$  という筋肉のミトコンドリア代謝に関わる因子の発現低下が報告されています。

「人参養栄湯」は病後や術後の食欲不振や体力低下に対して用いられる漢方薬です。人参をはじめとした 12 の生薬から構成され、体が弱っているときに体力などを回復させる「補剤」の代表として広く使われます。がん悪液質※1や老化のモデルマウスにおいて人参養栄湯が筋肉量の低下やアミノ酸代謝を改善したという報告があるほか、生薬成分の一部が PGC-1 $\alpha$  を活性化すると報告されています。これらの報告に基づいて、人参養栄湯は骨格筋での PGC-1 $\alpha$  発現を高め、COPD に合併する骨格筋障害を改善するのではないかと仮説をたてました。

※1 通常の栄養サポートでは完全に回復できない骨格筋量の減少を特徴とする癌に伴う症候群で、進行性の機能障害に至る。

### <研究の内容>

本研究では、マウスに 12 週間の喫煙曝露を行い、餌への人参養栄湯添加の有無が COPD に合併する骨格筋障害へ及ぼす影響を検討しました。人参養栄湯を添加した餌を与えた群では筋肉中の PGC-1 $\alpha$  発現が上昇しました【図 1】。また、12 週間の喫煙曝露によって肺気腫が形成されただけでなく、ヒトの COPD 患者と同様にマイクログラフ CT で測定した下腿の筋肉量が萎縮し、またヒラメ筋の遅筋線維の割合が減少しました。しかし、喫煙曝露をおこなっても人参養栄湯を与えられた群ではこれらの骨格筋の変化が打ち消されました【図 2, 3】。

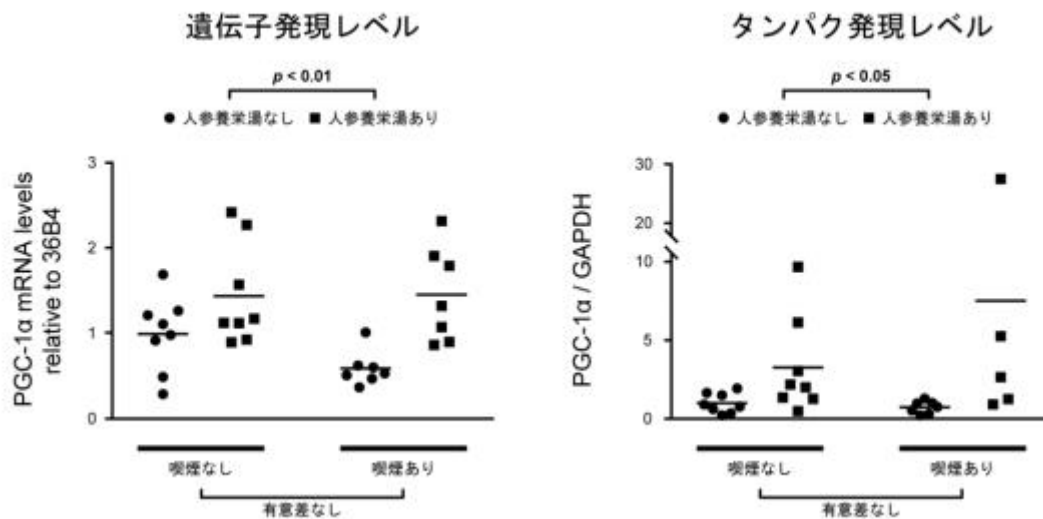
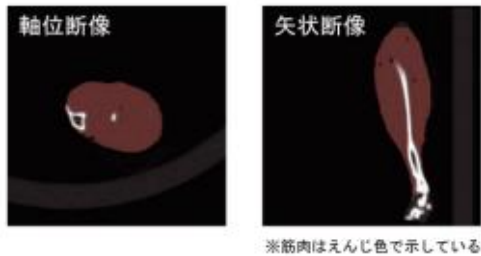


図 1 下腿後面(腓腹筋およびヒラメ筋)の筋組織での PGC-1 $\alpha$  発現レベル

### 下腿のマイクロ CT 像



### 脛骨長で補正した下腿筋肉量

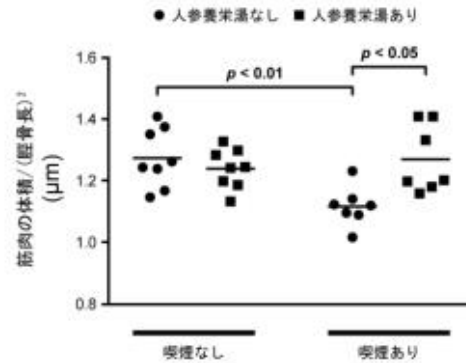
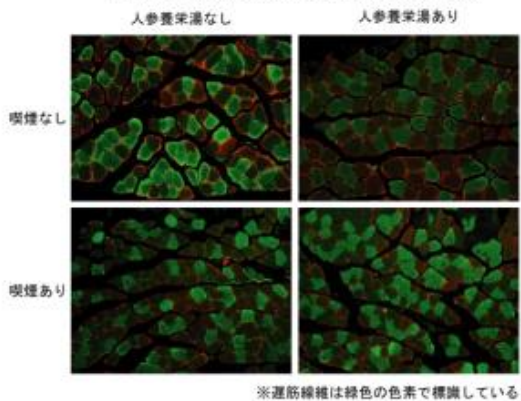


図 2 マイクロ CT 画像から測定した下腿の筋肉量

### ヒラメ筋組織の蛍光免疫染色像



### ヒラメ筋組織中の遅筋線維の割合

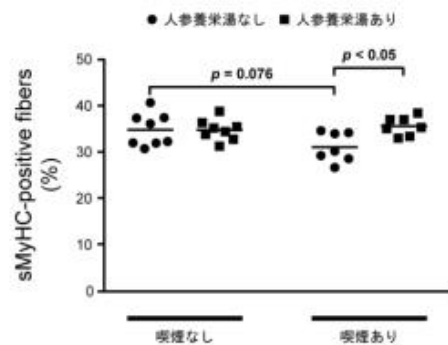


図 3 ヒラメ筋組織中の遅筋線維の割合

### <期待される効果>

本研究グループは、喫煙曝露により肺気腫および骨格筋障害を発症するマウスに人参養栄湯を投与したところ、マウスの骨格筋量と骨格筋機能に関わる遅筋線維の回復を認めました。また、人参養栄湯の投与で骨格筋組織中のペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター  $\gamma$  共役因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) の発現上昇も認めました。本研究は、人参養栄湯が PGC-1 $\alpha$  発現亢進を介して COPD 骨格筋合併症の抑制効果をもたらし

発揮することを実験的に明らかにしたものであり、今後の COPD 患者さんのフレイル・サルコペニア治療戦略の構築において、新規治療の提案ならびに治療標的の確立に重要な知見であるといえます。

## 論文情報

**タイトル:** Ninjin'yoeito ameliorates skeletal muscle complications in COPD model mice by upregulating peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  expression

**掲載誌:** International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (IF =2.772)

**DOI** <https://doi.org/10.2147/COPD.S280401>

日本語リリース

<https://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2020/201127>