

脂質制御医学としての東洋医学

高橋 秀実

日本医科大学微生物学・免疫学

日本医科大学付属病院東洋医学科

Traditional Herbal Medicine as Lipid-Related Medicine

Hidemi Takahashi

Department of Microbiology and Immunology, and Division of Traditional Japanese Medicine, Nippon Medical School

Abstract

Our internal defense system is composed of two distinct elements; local innate immunity principally arranged on the surface area to establish barriers against various pathogens and systemic acquired immunity mainly seen in systemic compartments to survey and control internal damage and disorders. The former innate surface barrier is chiefly regulated via species-restricted CD1 antigen-presenting molecules through lipid/glycolipid antigens presented mainly by dendritic cells (DCs), while the latter internal acquired immune system is controlled by individually restricted MHC molecules and gained antigen-specific memories through gene-rearrangements. Such specific memories are also instructed mainly by DCs that can capture the antigenic information from foreign bodies whose lipids or nucleic acids fragments stimulate the DCs. Therefore, our innate immunity seems to be controlled by various lipids and their relatives. On reconsidering the Traditional Chinese medicine, boiled water-extract of various herbs has been used. In that water-extract, there are various saponin detergents, essential oils, alkaloids, and other lipid-related substances that may clean and erase the old sticky lipids or protect and activate the innate immune system. In this review, based on our recent immunological progress on lipids, the possible relationship between Traditional Chinese Herbal medicine and innate immunity will be discussed.

(日本医科大学医学会雑誌 2013; 9: 208-213)

Key words: innate immunity, CD1, lipid-related substances, dendritic cells, saponin

はじめに

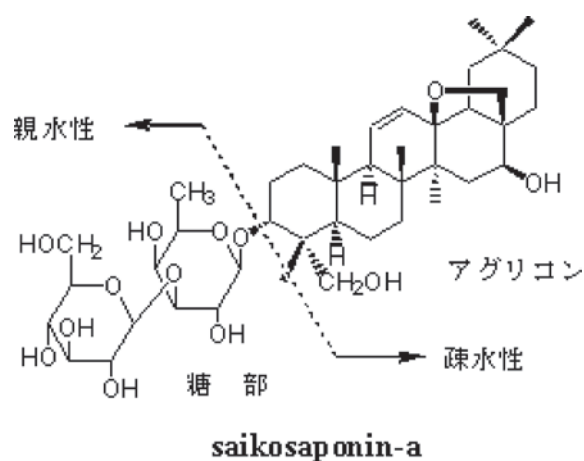
現在使用されている漢方薬の多くは、処方構成生薬群に水を加え沸騰させる方法、すなわち「煎じる」という手法を用いて、その中に含まれる有効成分を熱水

抽出したものである。この加熱処理によって多くの蛋白質は凝固沈殿するため、水溶性の上清を経口的に服用することで様々な症候に対する治療が行われてきた。したがって、これら生薬の主たる構成成分は、水溶性の柴胡サポニン、甘草サポニン、人参サポニンなどのサポニン群や薄荷、生姜、紫蘇などに含まれる特

Correspondence to Hidemi Takahashi, MD, PhD, Department of Microbiology and Immunology, and Division of Traditional Japanese Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: htkuhkai@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)



生薬サイコの主サポニン

図1 柴胡サポニンの構造

精油の中から見つかった、植物や昆虫、菌類などによって作られる生体物質群(メバロン酸経路を形成)

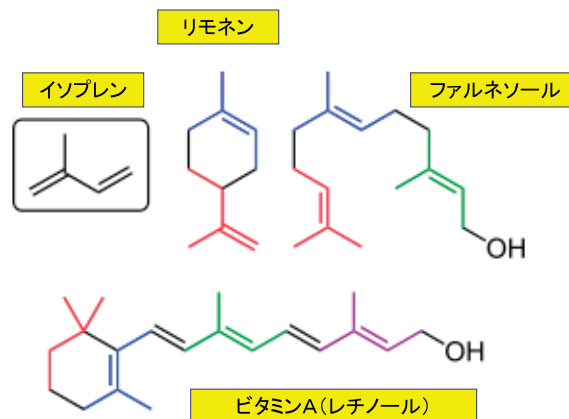


図2 テルペノイド群

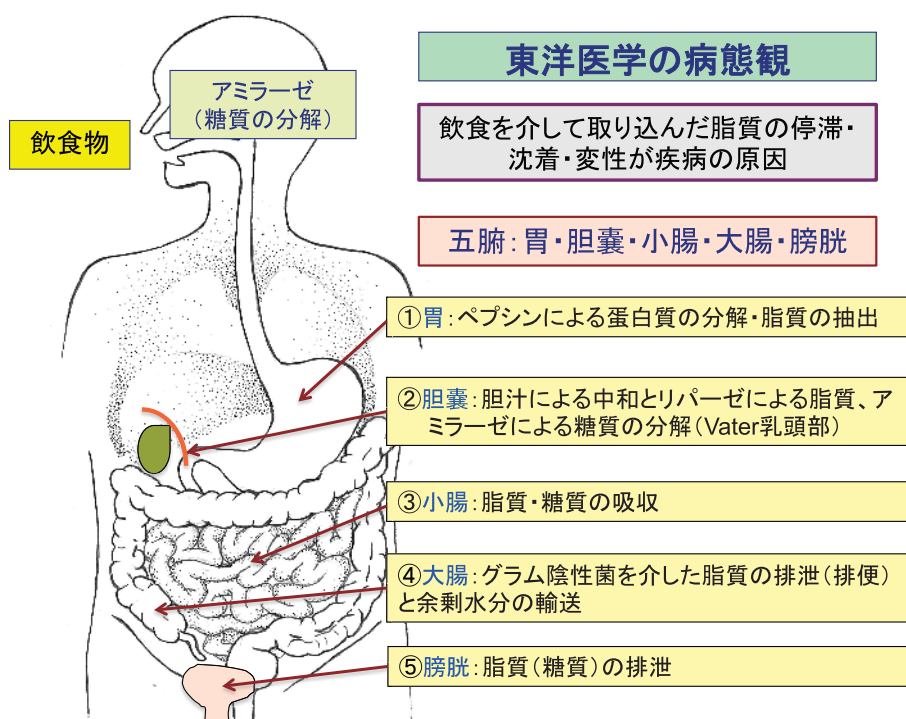


図3 飲食物由来脂質の分解・吸収・排泄

有の芳香をもつ揮発性の油(精油; エッセンシャルオイル), そして麻黄, 阿片, 附子などに含まれるような, 分子内に窒素を含み塩基性を示す植物性化合物アルカロイド, そしてカテキン, カロチンなどの植物色素としてフラボノイドといった有機化合物である。

なかでも生薬中に多く含まれる「サポニン」は(図1に柴胡サポニンを示す), 別名糖質を配置した物質, すなわち「配糖体」とも呼ばれ, 水に溶けると泡立つ性質を有する一種の「シャボン(天然シャンプー)」で

あり, 古来より石鹸の代わりに使用されてきた経緯を有する。したがって, 生薬抽出物を経口的に服用するということは, 体内に蓄積した不要な脂質群を洗浄・除去する手段とも考えられる。また, 先述した精油の一部は, 5つの炭素を有するイソプレンなどを基本単位とした「テルペノイド群」(図2)から構成され, サポニン群により洗浄された消化管粘膜に新たな粘着性脂質群がこびり付かないようコーティングする成分とも想定される。事実, テルペノイド群に属するイソペ

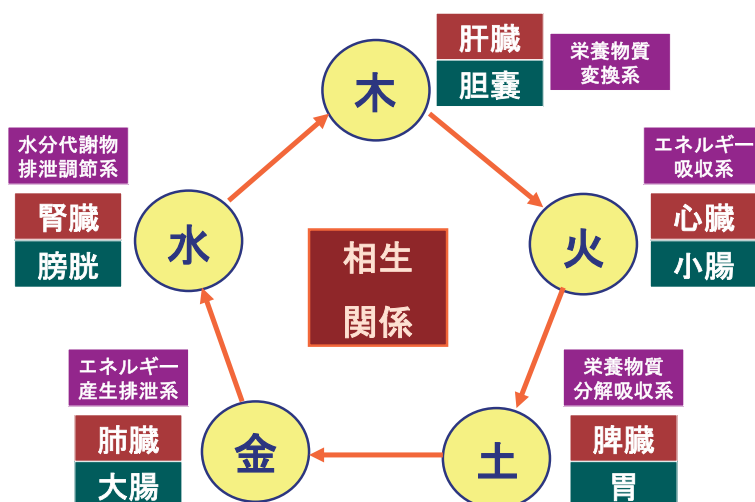


図4 五行理論と臓腑の関係

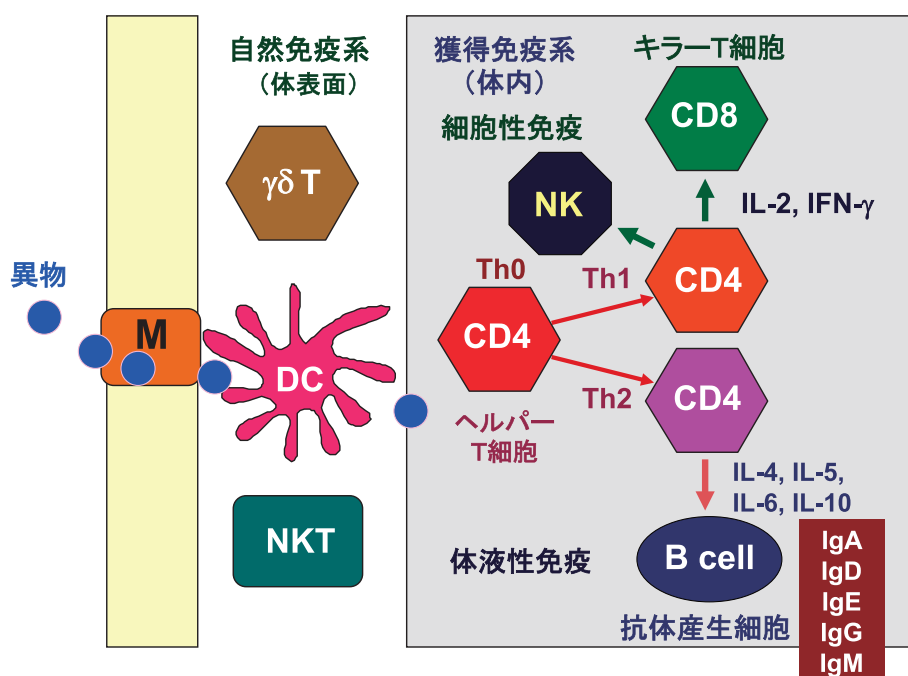


図5 自然免疫と獲得免疫

ンテンリリン酸 (isopentenyl pyrophosphate: IPP) は、消化管などの粘膜組織に局在し組織修復能を有する $\gamma\delta$ 型 T 細胞を活性化する物質であることが報告されている¹⁾。またこの IPP などのテルペノイドから誘導された「トリテルペノイド」は様々なホルモンのもととなる「動物性コレステロールの前駆体」として、また「ジテルペノイド」は抗酸化作用を有する植物色素である「カロテノイド」の構成要素であることも知られている。こうした生体維持・修復に必須の物質群に加え、生薬より抽出される物質群には、様々な生体活

性物質であるアルカロイド群やフラボノイド群が加わった成分が含まれる。こうした生薬由来の物質群を、経口投与を介して消化管内に送り込む治療法が東洋医学の主たる治療手段である。

一方、私たちが経口接種した飲食物は、口腔内で唾液アミラーゼにより糖質が、胃内でペプシンにより蛋白質が分解除去され、残存した胃内の酸性脂質群は十二指腸 Vater 乳頭より分泌されるアルカリ性の胆汁により中和され、同時に脂質分解酵素であるリパーゼによって脂肪酸とグリセロールに分解され、小腸でコ

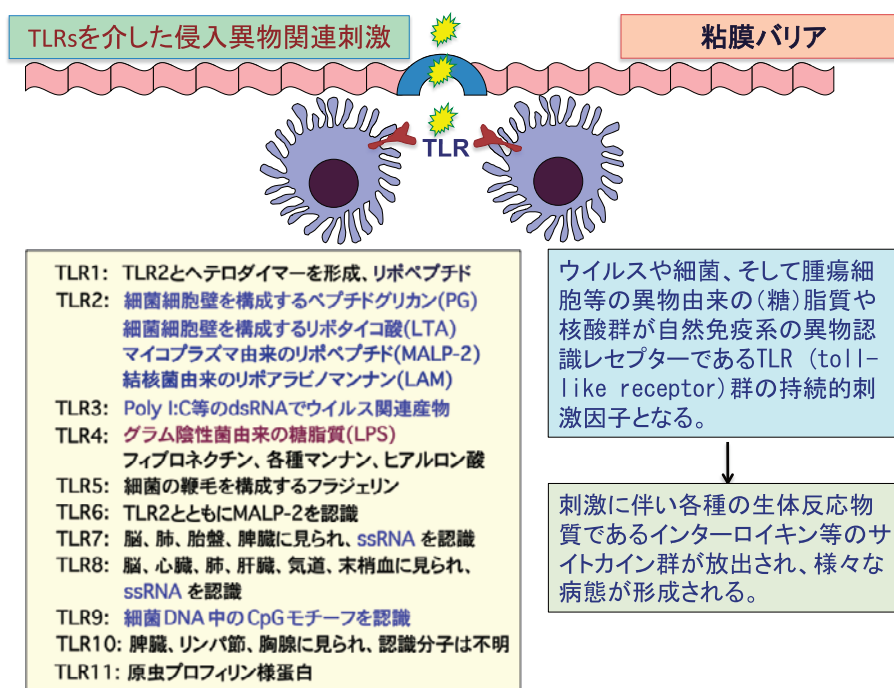


図6 TLRsとその認識物質群

レステロールとともに吸収される。また、コレステロールの一部は腸肝循環によって再び肝臓内に戻り、胆汁中に分泌されるが、不要となった脂質群は大腸から排泄される。この際糞便中に大量に排泄されるグラム陰性の大腸菌群は、中性脂肪由来と推測される脂肪酸によって構成される脂質多糖体(LPS)で覆われており、脂質群の排泄を助けるものと考えられる。また、腎臓で濾過された血液中に取り込まれた物質および使用済みの様々な老廃物は一時的に膀胱に貯留される(図3)。

本稿では、多くの疾病が、飲食物を介して体内に取り込まれたものの、種々の理由により利用されずうまく排泄できなかった「脂質群」による「生体の汚れ」の結果ではないかとの視点を提示し、その「汚れ」を制御する医学として生薬群の経口投与を治療手段としてきた東洋医学を見直し、東洋の智慧を再考してみたい。

1. 脂質に汚染された管腔臓器と陰陽五行理論

上述したように、消化管を中心に飲食物による脂質汚染は進む。この脂質に汚染された管腔臓器としては、上から「胃袋」、「小腸」、「大腸」、そして腸肝循環を介して肝臓にとり込まれたコレステロールを貯留した「胆嚢」、最後に腎臓で濾過された血液中に取り込まれた物質および使用済みの様々な老廃物を一時的に貯留

する「膀胱」は、すべて脂質汚染の対象となる。この脂質汚染の対象となる5つの管腔臓器は「腑(ふ)」と呼ばれるが、それぞれが「五臓」と呼ばれる実質臓器群に対応すると考えるのが、「五行理論」である。図4に示すように、「栄養物質変換系」と考えられる「肝臓」の「腑」は胃液中の脂質分解に必要なリパーゼの作用を高める胆汁を蓄えた「胆嚢」、「エネルギー循環系」と考えられる「心臓」の「腑」はエネルギーの元である脂質群を「吸収」する「小腸」、口腔内アミラーゼを介した咀嚼によって糖質を分解除去した飲食物由来の蛋白質をペプシンで分解し、それに胆汁とリパーゼを加えることによって脂質を吸収しやすい形にする「栄養物質分解吸収系」である消化器系、すなわち「脾臓(中国語ではspleenを指すわけではない。恐らくは日本語に変換する際に誤訳されたものと考えられる)」において飲食物より抽出した未分解脂質を貯留する「胃袋」、さらには栄養物質由来の脂質を燃焼することによって「生命活動を営むエネルギーを産生」する「肺臓」と不要となった脂質およびその代謝物の排泄を担う「大腸」、そして飲食物をもとに得られた栄養物とエネルギーをもとに骨を含む身体の構成要素を構築し、不要となった物質の排泄を担う「腎臓」、ならびにその水溶性排泄物を貯留する「膀胱」が「五腑」である。

これら管腔臓器としての「腑」は、水溶性および脂溶性の脂質を貯留する機能を有するため、その内面で

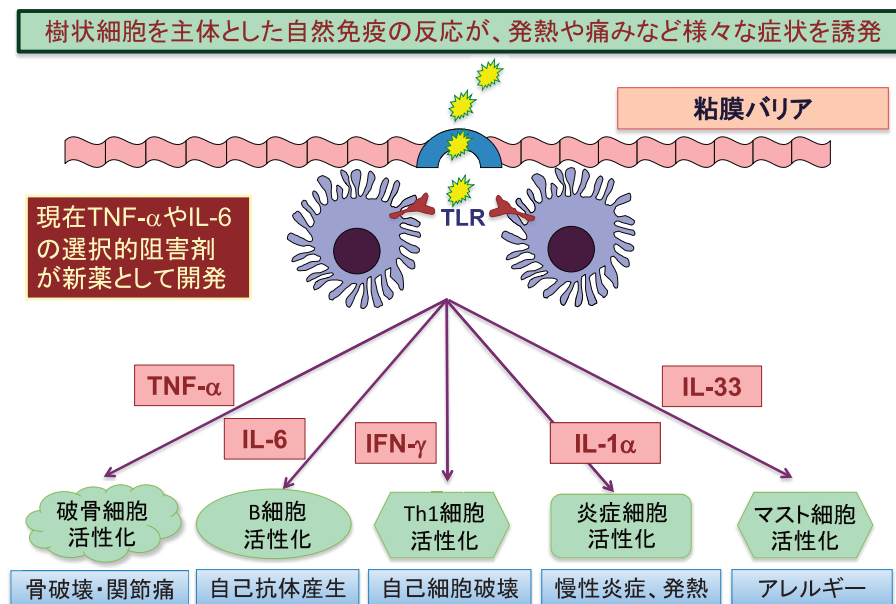


図7 病原体の持続感染に対し放出されるサイトカインと各種病態

ある粘膜組織は多様な脂質によって汚染される。この脂質を主体とした汚染が改善されず「腑」の汚れが悪化した場合、「腑」の機能が障害されると考えられる。したがって、「腑」の汚れを落とすこと、すなわち「清浄化」こそが「腑」の機能を高め様々な病気と闘う力を養うことになるものと考えられる。上述したように、「サポニン群」などの天然生薬抽出成分を経口的に服用するということは、「腑」内に蓄積した不要な脂質群を洗浄・除去する手段であり、さらに「テルペノイド群」を加えることによって、新たな粘着性脂質群が管腔臓器である「腑」にこびり付かないようコーティングすると同時に、「アルカロイド群」や「フラボノイド群」を併用することによって、粘膜組織の活性化・維持を目指すのが、生薬治療の極意なのであろう。こうした方法は、われわれが洗髪する状況に酷似する。すなわち、シャンプーを用いて洗髪しこびり付いた油污れを取り除いただけでは、髪は乾燥した後脂気のないパサパサしたものとなり、簡単に再度油污れに陥ると同時に、断裂し抜けやすくなる。そこで、髪の毛に潤いを与えその修復力を高めることが必要となってくる。こうして用いられるのが「リンス」や「トリートメント」である。「腑」の清浄化に用いられる「リンス」や「トリートメント」に相当するのが、「テルペノイド」、「アルカロイド」、そして「フラボノイド」群等とも考えられる。

こうした治療により、図4に示したような陰陽五行理論に基づく、体内に構築された各「臓器」ネットワー

クの維持・活性化がなされるものと考えられる。陰陽五行理論の詳細については、また別の機会に稿を譲りたい。

2. 脂質によって活性化される自然免疫システム

以上述べてきたように、管腔臓器である「腑」は粘膜組織で覆われており脂質汚染されやすいと同時に、口腔、肛門、Vater乳頭、尿道などを介して外界と繋がっているため、外界からの異物や常在菌、病原体などと接触しやすい。とりわけ、細菌、ウイルス、寄生虫などの病原体異物は、粘膜組織を介して体内に侵入しないように体表面、特に「腑」の表面には防御ネットワークが構築されている。近年、この異物の侵入部位に配置された粘膜免疫の実体が、従来の血液中を循環する免疫とは異なることが解明され、従来の免疫が病原体の侵入後に形成される「獲得免疫 (acquired immunity)」と呼ばれるのに対し、あらかじめ具わった免疫という意味で「自然免疫 (innate immunity)」と命名された。ところが、こうした2種類の免疫システムが存在することは、今からおよそ2000年前に著された「黄帝内経」という書物に予見され、「獲得免疫」は「営気 (えいき)」、「自然免疫」は「衛気 (えき)」と区別され記載されていることを筆者は見いだした²。この「衛気」すなわち「自然免疫」は、「腑」の内壁にも構築されており、様々な病原体と闘っている。図5に「獲得免疫」と「自然免疫」との対比を示す。

異物の侵入部位に配置された「自然免疫」担当細胞は、主として樹状細胞 (dendritic cells: DCs) と $\gamma\delta$ 型 T 細胞, そしてナチュラルキラー T (NKT) 細胞である。以前筆者らは、この DC が樹皮から抽出した QuilA というサポニンによって活性化され、「獲得免疫」が選択的に活性化されることを示した³。この DC の表面には toll-like receptors (TLRs) という異物認識レセプターが発現しており、病原体由来の核酸や脂質群を認識し (図 6), それらの制御・排除に向け様々なサイトカイン群を放出している。現在、こうして放出された各種のサイトカインが、骨破壊などの関節リウマチ症状や、自己抗体の産生、慢性炎症を介した血管炎を誘発し、多くの難病の原因となることが次々と明らかになっている (図 7)。

こうした感染症などの異物の侵入に伴う慢性炎症性疾患に対する治療法としては、副腎皮質ホルモン剤、メトトレキサート (MTX), サイクロフォスファミド (エンドキサン) などの免疫抑制剤が主として用いられているが、最近では TNF- α , IL-6, IL-1 などの作用を選択的に抑制する薬剤群 (抗体医薬) が次々と認可され、さらに効果を上げている。しかしながら、こうしたサイトカイン群の多くが体内に侵入した病原微生物を制御するために放出されたものであることを考えると、生体反応をストップするこうした治療法の乱用は、体内における病原体の再活性化に繋がる可能性があることを忘れてはならない。

おわりに

外界との接触部位に配置され侵入異物の排除を担う自然免疫担当細胞群の多くは、異物固有の脂質や核酸群に応答する。事実、NKT 細胞や $\gamma\delta$ 型 T 細胞は、DC 表面に発現した CD1 という脂質抗原提示分子によって制御されていることが明らかとなってきた⁴。このこ

とは、体表面バリアにこびり付いた脂質の汚れを取り除き、「サポニン」や「テルペノイド」, 「アルカロイド」によって DC, NKT 細胞, $\gamma\delta$ 型 T 細胞などの「自然免疫担当細胞群」を活性化することが、異物識別能力を高め、生体バリアの力を賦活できることを示唆している。逆に、体表面に不要な脂質がこびり付き、粘膜自然免疫の異物識別能力が低下した場合、異物のみならず体内の細胞に対しても無差別攻撃をしかける事態が発生すると考えられる。一部の自己抗体はこうした無差別攻撃に由来するのかも知れない。また、体表面免疫システムの異物認識力の低下は、体表面に発生した自己細胞が異常化した癌細胞を識別する能力低下を引き起こす可能性もある。こうした体表面の異物認識能の低下が、飲食物や各種病原体の持続感染などに起因するものならば、生薬成分による体表面脂質汚染の除去は、「腑」の清浄化に伴う「臓」の機能改善のみならず、今後様々な疾病の予防に有益な手法を提供するものであろう。西洋医学が解き明かした事象に、東洋医学の智慧を加えた新たな治療体系が、両者の医療を健康保険の中で可能とする唯一の国家であるこの日本から発信されることを心より願う次第である。

文 献

1. Tanaka Y, et al. Natural and synthetic non-peptide antigens recognized by human gamma delta T cells. *Nature* 1995; 375: 155-158.
2. 高橋秀実: 免疫と漢方: 黄帝内経に啓示された古代人の智慧. *日本東洋医学会雑誌* 2013; 64: 1-9.
3. Takahashi H, et al. Induction of CD8⁺ cytotoxic T cells by immunization with purified HIV-1 envelope protein in ISCOMs. *Nature* 1990; 344: 873-875.
4. Takahashi H. Species-specific CD1-restricted innate immunity for the development of HIV vaccine. *Vaccine* 2010; 28 Suppl 2: B3-7.

(受付: 2013 年 8 月 16 日)

(受理: 2013 年 9 月 2 日)