

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：漢方薬および生薬有効成分、ならびに食物含有有効成分の安全性・有効性を科学的、客観的に評価する手法の開発
2. 研究開発代表者： 上園 保仁（国立研究開発法人国立がん研究センター研究所）
3. 研究開発の成果

本研究は最終目標（3年度計画）を、漢方薬・生薬・食物有効成分の安全性・有効性を評価するシステムの構築および研究成果の国民への公開とすることで研究開発を開始した。

安全性・有効性の評価として、これまで体全体に良い影響を与えることが知られ、シグナル伝達のメカニズム、シグナルに関与する薬物、食物についての解析が進んでいる「グレリン」「アディポネクチン」に焦点を当て、これらのシグナルに影響を与える物質のスクリーニングを行うこととした。

本年度は「グレリン」「アディポネクチン」シグナルを正確に検出できるアッセイ系の構築をめざし、構築後1) 漢方薬、生薬、2) 食物含有成分に、これらのシグナルを活性化あるいは促進する物質があるか否かについてのスクリーニングを試みた。

さらにスクリーニングで得られた物質は、*in vivo* システムではいかに作用するかについて、特に摂食の点に注目し、シグナル活性化物質の *in vivo* での作用を解析した。

「グレリン」「アディポネクチン」シグナルアッセイ系の構築および候補物質のスクリーニングについて、まず CellKey システムを用いたグレリンシグナル促進物質のスクリーニングを試みた。同スクリーニングシステムを用い、漢方薬六君子湯にグレリンシグナル促進作用があること、さらに六君子湯を構成する8種の生薬のうち蒼朮にグレリンシグナル促進作用があることを見出し、この促進作用が六君子湯による食思改善に寄与していることを見出した。

同アッセイシステムを用い、六君子湯と構成成分に近い補中益気湯ならびに構成成分が異なる半夏瀉心湯についてスクリーニングを行ったところ、半夏瀉心湯はグレリンシグナルの促進作用は認められなかったが、グレリンシグナル促進に関与する5成分中、4成分が同じである補中益気湯にも促進効果は認められず、同様の成分が存在しても促進作用があるわけではないことがわかった。食品成分としては、疫学研究等で抗生活習慣病さらに長寿に寄与すると考えられている紅麹、黒糖焼酎について、グレリンシグナルへの効果をスクリーニングした。その結果、紅麹、黒糖焼酎成分に促進作用は認められなかったが、黒糖焼酎を蒸留する際に生成される油脂成分そのものにグレリン受容体活性化作用があることが判明した。今後油脂分画成分等を用いた実験を行う予定である。

アディポネクチンシグナル促進物質のスクリーニングについては、まずそのアッセイ法の確立を本研究にて行った。確立後、六君子湯、加えてアディポネクチン量の増加の報告がある補中益気湯、他に半夏瀉心湯についてスクリーニングを行ったところ、六君子湯、半夏瀉心湯にはアディポネクチン様作用が認められなかったのに対し、補中益気湯にアディポネクチン受容体アゴニスト作用があることを見出した。食品成分については、紅麹、黒糖焼酎、黒糖焼酎油脂成分についてスクリーニングしたところ、紅麹のみにアディポネクチン様作用が認められた。

上記 *in vitro* アッセイに加え、スクリーニング物質の摂食メカニズムへの影響を *in vivo* 動物モデルで行った。食思改善効果を有する六君子湯をシスプラチン投与食思低下モデルラットに投与したところ、有意な摂食改善効果を示した。今後、本年度にスクリーニングを終えた物質の解析を次年度以降に行う。

In vivo 実験系による新たな摂食抑制物質の効果に関する研究として、最近発見された摂食抑制性ペプチド、ネスファチン-1の摂食抑制系への関与を検討したところ、シスプラチン投与ラットにおいて、視床下部と延髄最後野、孤束核のネスファチン-1産生ニューロンが活性化されることが明らかになった。すなわち、シスプラチン誘発性の摂食抑制には脳内ネスファチン-1の活性化が関与していることが示唆された。今後はネスファチン-1系への関与も併せて解析する。