

Fig. 4 Real-time RT-PCR quantification of pancreatic gene expression. Pancreas was removed at 12 weeks of age, 4 weeks after hVEGF-A induction. Results are normalized to *Gapdh* expression. White bars: SM-CreER^{T2} (ki) (n=5); black bars: SM-CreER^{T2}/hVEGF (n=6); N.S.: not significant.

(○ Fig. 5a–d). Similarly, STZ-induced diabetic SM-CreER^{T2}/hVEGF mice tended to weigh more than that SM-CreER^{T2} (ki) mice, although this was not statistically significant (○ Fig. 5e).

Discussion

Inducing endogenous β -cell regeneration is an attractive approach to reversing damage caused by type 1 and type 2 diabetes. Recent investigations have revealed that cells in the adult pancreas exhibit more plasticity than previously recognized [20]. Ogiwara et al. and Zhou et al. recently reported on the *in vivo* reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to β -cells, without reversion to a pluripotent stem cell, by inducing 3 transcription factors (*Pdx1*, *Ngn3* and *Mafa*) [21,22]. Inada et al. demonstrated that pancreatic ductal cells act as progenitors that give rise to both new islets and normal acini after birth or injury

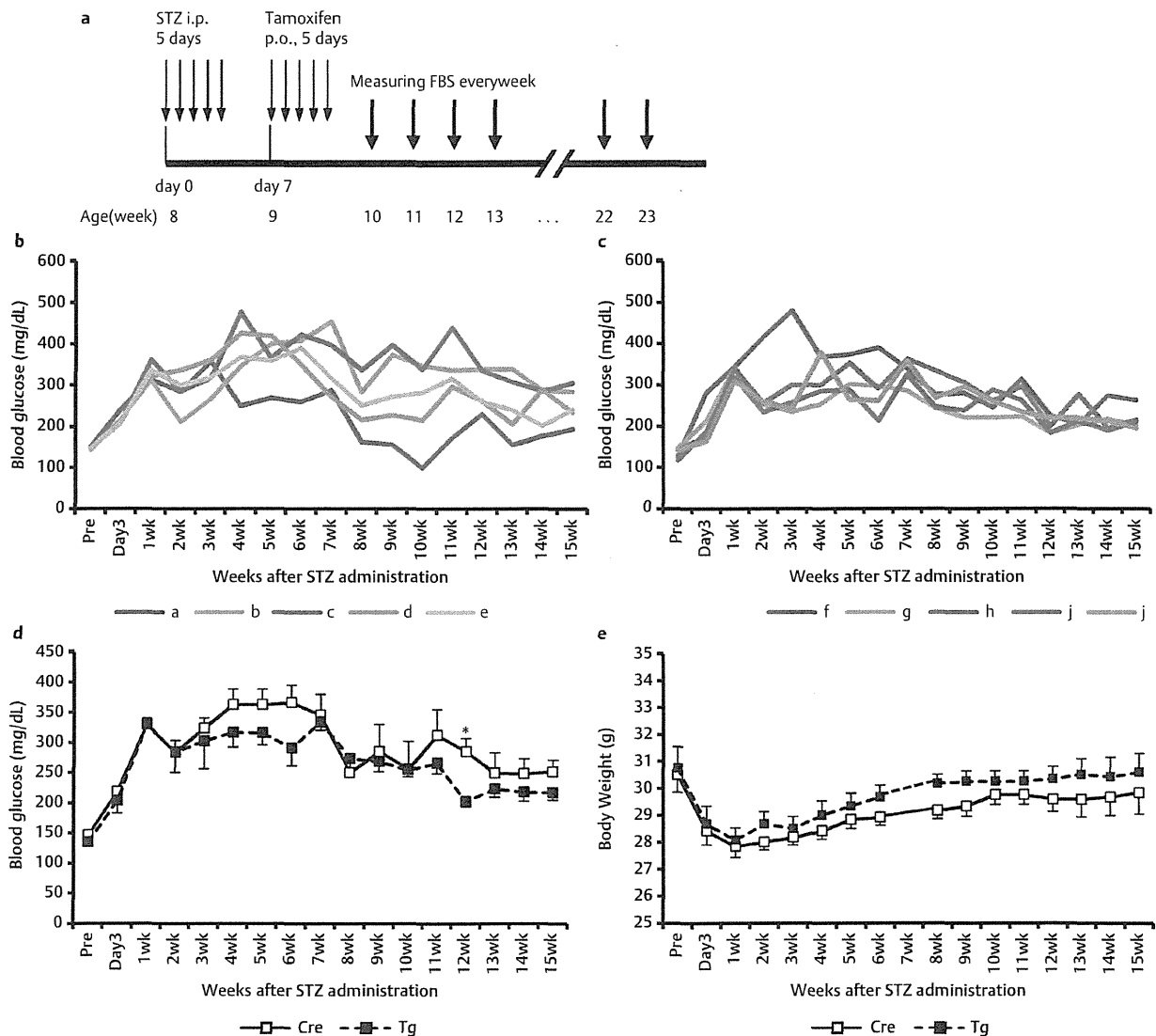


Fig. 5 Effects of non- β cell-derived VEGF-A in STZ-induced diabetic mice. **a** Time schedule for drug administration and fasting blood glucose measurements; i.p., intraperitoneally; p.o., per oral. **b, c** Fasting blood glucose levels before and after STZ administration in SM-CreER^{T2}(ki) (Cre). (**b**, n=5, a–e) and SM-CreER^{T2}/hVEGF (Tg) mice (**c**, n=5, f–j). **d** Statistical analysis of fasting blood glucose level from ○ Fig. 3b, c. Results are expressed as mean \pm SEM. * $p < 0.05$ **e** Body weight before and after STZ administration in SM-CreER^{T2} (ki) (Cre) and SM-CreER^{T2}/hVEGF (Tg) mice. Results are expressed as mean \pm SEM.

■ Proof copy for correction only. All forms of publication, duplication or distribution prohibited under copyright law. ■

[23]. In addition, Talchai et al. demonstrated that β -cells under hyperglycemic conditions dedifferentiate and revert to progenitor-like cells in Foxo1 deficient mice [24]. This suggests that pancreatic cells, both exocrine and endocrine, can change their properties to adapt to their environment.

In this study, we generated mice expressing hVEGF-A in SMCs using the Cre-LoxP recombination system. VEGF-A deficient mice die embryonically, as do heterozygous VEGF-A mice. In contrast, mice overexpressing VEGF-A₁₂₁ or VEGF-A₁₈₉ suffer from hyper-permeability and/or hypervascularization, whereas mice overexpressing VEGF-A₁₆₅ are born relatively healthy [25]. Interestingly, our mice displayed moderate hVEGF-A₁₆₅ expression in SMCs, and SM-CreER^{T2}/hVEGF mice showed no obvious changes in their pancreatic tissues.

Recent reports revealed that a hyperglycemic or hyperosmolar state induces VEGF-A secretion in vascular smooth muscle cells [26,27]. As VEGF-A₁₆₅ has a heparin-binding region, some of it likely binds to heparin on the cell surface or to heparin sulfate proteoglycan in the extracellular matrix, and topically serves the angiogenic effects where it is released, while VEGF₁₆₅ may be released to the blood stream or incorporated by platelets. Thus, it might be active at a place distant from the site of secretion [28–30].

We showed that upregulation of VEGF-A in SMCs significantly increases small IPC clusters in the pancreas and decreases the proportion of middle-sized islets (○ Fig. 2c). *Transgelin/SM22 α* is expressed in both vascular and visceral SMCs. The phenomenon observed above is partly due to increased VEGF-A derived from pancreatic vascular SMCs, but in large part the phenomenon is likely due to increased VEGF-A from visceral SMCs of the alimentary tract, as suggested by RT-PCR and VEGF-A ELISA results (○ Fig. 1b, c). Although most small IPC clusters observed in SM-CreER^{T2}/hVEGF mice were not accompanied by α and/or δ cells, some small IPC clusters were attached to a single or a few α cells (○ Fig. 3a, b), of which 2 individual IPCs were PCNA positive (○ Fig. 3c, d). This suggests that small IPC clusters in SM-CreER^{T2}/hVEGF mice have ability to proliferate in a similar developmental process and were forming functional islets [31].

We found some IPCs in the pancreatic ducts may be candidate β -cell progenitors [23], but the number of these cells in SM-CreER^{T2}/hVEGF mice was similar to that of SM-CreER^{T2}(ki) mice (○ Fig. 2e). Although additional studies are required to determine the major pathways involved in IPC regeneration, it may be that the relatively high expression of *Ngn3* and *Mafa* in SM-CreER^{T2}/hVEGF mice induced pancreatic endocrine progenitor cells and/or exocrine cells to regenerate IPCs [22]. The factors from fetal pancreatic cells that induce differentiation into endocrine cells are not fully known. Nor is it known whether endocrine progenitors in adult mice undergo the same process as seen in fetal β -cell development. In our study, VEGF-A increased the population of small IPC clusters. This might be caused either by a direct effect of non- β cell-derived VEGF-A or by the subsequent accumulation of endothelial/SMC-mediated signals to the pancreas. Recently, both protective and harmful effects to glucose metabolism by time-dependent VEGF-A over expression in islets have been reported [32]. However, non- β cell-derived VEGF-A in STZ-induced diabetic mice did not exhibit toxic effects to glycemic control, and may in fact improve the diabetic conditions in these mice (○ Fig. 5a–e). Thus, VEGF-A expressed from SMCs is closely associated with glucose metabolism and may have an important adaptive role in protecting against hyperglycemia in vivo.

Disclosure of conflict of interest: The authors do not declare any conflict of interests.

Affiliations

- ¹ Department of Laboratory and Vascular Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Sakuragaoka, Kagoshima, Japan
- ² Department of Ophthalmology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Sakuragaoka, Kagoshima, Japan
- ³ Department of Veterinary Experimental Animal Science, Faculty of Agriculture, Kagoshima University, Korimoto, Kagoshima, Japan
- ⁴ Systems Biology in Thromboregulation, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Sakuragaoka, Kagoshima, Japan
- ⁵ Interfakultäres Institut für Biochemie, University of Tübingen, Tübingen, Germany
- ⁶ Laboratory of Functional Foods, Department of Biomedical Engineering Osaka Institute of Technology, Osaka, Japan

References

- 1 Lammert E, Cleaver O, Melton D. Induction of pancreatic differentiation by signals from blood vessels. *Science* 2001; 294: 564–567
- 2 Lammert E, Gu G, McLaughlin M et al. Role of VEGF-A in vascularization of pancreatic islets. *Curr Biol* 2003; 13: 1070–1074
- 3 Brissova M, Shostak A, Shiota M et al. Pancreatic islet production of vascular endothelial growth factor-A is essential for islet vascularization, revascularization, and function. *Diabetes* 2006; 55: 2974–2985
- 4 Kuhbandner S, Brummer S, Metzger D et al. Temporally controlled somatic mutagenesis in smooth muscle. *Genesis* 2000; 28: 15–22
- 5 Feil S, Hofmann F, Feil R. SM22alpha modulates vascular smooth muscle cell phenotype during atherogenesis. *Circ Res* 2004; 94: 863–865
- 6 Sato M, Yasuoka Y, Kodama H et al. New approach to cell lineage analysis in mammals using the Cre-loxP system. *Mol Reprod Dev* 2000; 56: 34–44
- 7 Shrestha B, Hashiguchi T, Ito T et al. B cell-derived vascular endothelial growth factor A promotes lymphangiogenesis and high endothelial venule expansion in lymph nodes. *J Immunol* 2010; 184: 4819–4826
- 8 Hem A, Smith AJ, Solberg P. Saphenous vein puncture for blood sampling of the mouse, rat, hamster, gerbil, guinea pig, ferret and mink. *Lab Anim* 1998; 32: 364–368
- 9 Kiba T, Kintaka Y, Nakada E et al. High-quality RNA extraction from rat pancreas for microarray analysis. *Pancreas* 2007; 35: 98–100
- 10 Niwa H, Yamamura K, Miyazaki J. Efficient selection for high-expression transfectants with a novel eukaryotic vector. *Gene* 1991; 108: 193–199
- 11 Bonner-Weir S, Baxter LA, Schupp GT et al. A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development. *Diabetes* 1993; 42: 1715–1720
- 12 Dor Y, Brown J, Martinez OI et al. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 2004; 429: 41–46
- 13 Xu X, D'Hoker J, Stange G et al. Beta cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas. *Cell* 2008; 132: 197–207
- 14 Zajicek G, Arber N, Schwartz-Arad D et al. Streaming pancreas: islet cell kinetics. *Diabetes Res* 1990; 13: 121–125
- 15 Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ et al. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes* 2001; 50: 521–533
- 16 Best M, Carroll M, Hanley NA et al. Embryonic stem cells to beta-cells by understanding pancreas development. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 288: 86–94
- 17 Murtaugh LC. Pancreas and beta-cell development: from the actual to the possible. *Development* 2007; 134: 427–438
- 18 Zaret KS, Grompe M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science* 2008; 322: 1490–1494
- 19 Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 216–226
- 20 Demeterco C, Hao E, Lee SH et al. Adult human beta-cell neogenesis? *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (Suppl 4): 46–53
- 21 Oghihara T, Fujitani Y, Uchida T et al. Combined expression of transcription factors induces AR42J-B13 cells to differentiate into insulin-producing cells. *Endocr J* 2008; 55: 691–698

- 22 Zhou Q, Brown J, Kanarek A *et al.* In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 2008; 455: 627–632
- 23 Inada A, Nienaber C, Katsuta H *et al.* Carbonic anhydrase II-positive pancreatic cells are progenitors for both endocrine and exocrine pancreas after birth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 19915–19919
- 24 Talchai C, Lin HV, Kitamura T *et al.* Genetic and biochemical pathways of beta-cell failure in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11 (Suppl 4): 38–45
- 25 Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J *et al.* VEGF receptor signalling – in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 359–371
- 26 Doronzo G, Viretto M, Russo I *et al.* Effects of high glucose on vascular endothelial growth factor synthesis and secretion in aortic vascular smooth muscle cells from obese and lean Zucker rats. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 9478–9488
- 27 Oberg-Welsh C, Sandler S, Andersson A *et al.* Effects of vascular endothelial growth factor on pancreatic duct cell replication and the insulin production of fetal islet-like cell clusters in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 126: 125–132
- 28 Klement GL, Yip TT, Cassiola F *et al.* Platelets actively sequester angiogenesis regulators. *Blood* 2009; 113: 2835–2842
- 29 Park JE, Keller GA, Ferrara N. The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol Biol Cell* 1993; 4: 1317–1326
- 30 Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci* 2001; 114: 853–865
- 31 Jorgensen MC, Ahnfelt-Ronne J, Hald J *et al.* An illustrated review of early pancreas development in the mouse. *Endocr Rev* 2007; 28: 685–705
- 32 De Leu N, Heremans Y, Coppens V *et al.* Short-term overexpression of VEGF-A in mouse beta cells indirectly stimulates their proliferation and protects against diabetes. *Diabetologia* 2013

メタボリックストレスと自然炎症

伊藤 隆史

Ito Takashi

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科システム血栓制御学（メディポリス連携医学）講座

Points

- ①インフラマソームの異常活性化は、多くの自己炎症疾患の病態の中核をなしている。
- ②高尿酸、高血糖、高コレステロール、高中性脂肪などのメタボリックストレスは、インフラマソームを活性化して、自然炎症を引き起こす。
- ③メタボリックストレスによって、HMGB1 やヒストンなどの核内蛋白質は細胞外へと放出され、炎症や血栓傾向を引き起こす。

Key Words

▼自己炎症疾患

▼インフラマソーム

▼インターロイキン1β (IL-1β)

▼HMGB1

▼ヒストン

はじめに ～自己炎症疾患の原因～

自己炎症疾患 (autoinflammatory diseases) は、マクロファージ、単球、好中球などの自然免疫細胞が明らかな誘因なく異常に活性化する疾患群で、獲得免疫系の異常 (自己抗体や自己反応性リンパ球など) で引き起こされる自己免疫疾患 (autoimmune diseases) とは区別される。狭義には遺伝性周期性発熱症候群を指し、一般的な感染症では説明のつかない発熱のエピソードをくり返す。広義にはベーチェット病、クローン病、痛風なども自己炎症疾患と考えられている。病変の首座は皮膚、腹膜、胸膜、関節、眼、消化管などで、これらの部位で無菌性炎症をくり返すのが特徴である。1990年代後半から2000年代にかけて、遺伝性周期性発熱症候群の原因

遺伝子がつぎつぎと同定され、その多くは、インフラマソームの異常活性化につながる変異であることが判明した¹⁾。インフラマソームは炎症性サイトカインであるインターロイキン1β (interleukin-1β : IL-1β) を活性化して放出するための細胞内装置である (図①)。通常は感染や組織損傷の兆候を察知した際に活性化されるが、遺伝性周期性発熱症候群患者では、インフラマソームの構成因子や制御因子に変異があり、常時活性化されているか、活性化されやすい状態になっているため、明らかな誘因がないにもかかわらずIL-1βが活性化されて放出される。インフラマソーム-IL-1β経路の異常活性化は、多くの自己炎症疾患の病態の中核をなしているのである。

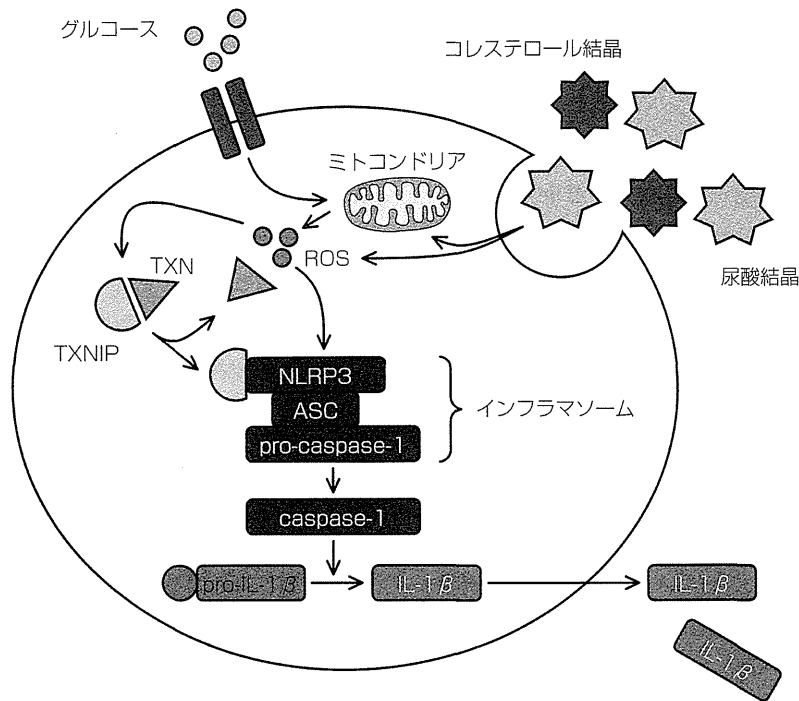


図1 インフラマソームはIL-1 β を活性化するための細胞内装置である
 遺伝性周期性発熱症候群では、インフラマソームの構成因子や制御因子に変異があり、明らかな誘因がないにもかかわらずIL-1 β が活性化されて放出される。高尿酸、高血糖、高コレステロールなどのメタボリックストレスは、ミトコンドリアの機能不全や傷害を引き起こし、これによってROSの産生、漏出が増加する。ROSが増加すると、TXNIPが本来の結合相手であるTXNから離れ、インフラマソームに結合してこれを活性化する。
 ROS：reactive oxygen species（活性酸素種）、TXN：thioredoxin（チオレドキシン）、TXNIP：thioredoxin interacting protein（チオレドキシ結合蛋白質）、NLRP3：NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3、ASC：apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD

1. メタボリックストレスとインフラマソーム

痛風、糖尿病、動脈硬化症などの生活習慣病も、広義の自己炎症疾患としてとらえる動きがある。これらの疾患においても、インフラマソーム-IL-1 β 経路の活性化とそれに伴う無菌性炎症が病態に深くかかわっている可能性が示唆されているからである²⁾。痛風は尿酸塩結晶による結晶誘発性関節炎である。尿酸の体液中での飽和濃度は、血清尿酸値で約7mg/dLであり、これを超えると容易に結晶化して沈着する。この尿酸塩結晶の沈着が痛風を引き起こすわけだが、近年、その機序として、

尿酸塩結晶が単球・マクロファージのインフラマソームを活性化し、IL-1 β 放出を誘導していることが明らかになった²⁾。IL-1 受容体拮抗薬は、マウスにおいて尿酸塩結晶誘発関節炎による炎症と痛みを軽減し、ヒトにおいても治療抵抗性痛風患者の症状を軽減する可能性が報告されている²⁾。また、痛風発作や遺伝性周期性発熱症候群の寛解を目的として、臨床の現場でしばしば用いられるコルヒチンは、作用機序として、インフラマソームの活性化を抑制していることも明らかになった²⁾。

2型糖尿病でもインフラマソーム-IL-1 β 経路の関与が注目されている。高血糖が持続すると、膵 β 細胞のインスリン分泌能が低下するとともに、膵 β 細胞死が誘導さ

れる。この過程にIL-1 β がかかわっていて、IL-1受容体拮抗薬は、マウスおよびヒトにおいて膵 β 細胞のインスリン分泌能を改善し、血糖コントロールを改善する。興味深いことに、IL-1 β は少量 (pg/mLのオーダー) の場合には、膵 β 細胞の増殖を誘導し、量が増えると (ng/mLのオーダー)、膵 β 細胞死を誘導する。このことから、糖尿病の病態の初期に少量のIL-1 β が分泌されることは、高血糖状態に対する適応反応である可能性が考えられ、この状態が遷延したり増悪したりすると、IL-1 β はむしろ病態を悪化させる要因になりうると考えられる。糖尿病の際にIL-1 β が分泌される機序としては、高血糖状態によって増加する活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) が関与していると考えられている。ROSが増加すると、チオレドキシシン結合蛋白質 (thioredoxin interacting protein : TXNIP) が本来の結合相手であるチオレドキシシン (TXN) から離れ、インフラマソームに結合してこれを活性化する³⁾。このROS-TXNIP-インフラマソーム-IL-1 β 経路の活性化は、さまざまなメタボリックストレスに対する共通の応答系であると考えられ、痛風および糖尿病に共通の病態基盤となっている可能性が示唆される (図1)。

動脈硬化の進行にもIL-1は重要な役割を果たしている。尿酸塩結晶がインフラマソーム-IL-1 β 経路を活性化して痛風の病態を悪化させるのと同様、高コレステロール環境下では、微細コレステロール結晶がインフラマソーム-IL-1 β 経路を活性化し、動脈硬化の初期病変としての血管炎症を引き起こす⁴⁾。動脈硬化の進行には、さらに、インフラマソーム非依存性のIL-1 α 活性化経路も関係していて、この経路はオレイン酸などの脂肪酸によって活性化される⁵⁾。このように、高尿酸、高血糖、高コレステロール、高中性脂肪などのメタボリックストレス環境下では、細胞はIL-1を分泌して適応しようとするが、これが関節、膵臓、血管などに自然炎症を引き起こし、生活習慣病の基盤を形成していると考えられる。

2. メタボリックストレスとHMGB1・ヒストン

メタボリックストレスはインフラマソームの活性化を介してIL-1 β 分泌を引き起こすほか、HMGB1 (high mobility group box 1) やヒストンなどの核内蛋白質の細胞外への放出も引き起こす。とくに、高脂肪食を摂取したり脂肪酸を負荷したりすると、HMGB1やヒストンは細胞外に放出される^{6) 7)}。ヒストンの細胞外への放出機序についてはほとんどわかっていないが、HMGB1の細胞外への放出過程には、一部でインフラマソームが関与していることも報告されている⁸⁾。細胞外に放出されたヒストンは、血管内皮細胞を活性化して組織因子や接着因子の発現を増強するため、メタボリックストレス環境下での自然炎症や血栓傾向に関与している可能性が示唆される。これらの核内蛋白質が細胞外に放出されることも、本来はストレスに対する適応反応の一種だと考えられるが、その詳細は明らかになっていない。

おわりに

インフラマソームのセンサー部分是一种のストレス感知装置になっていて、高尿酸、高血糖、高コレステロール、高中性脂肪などのメタボリックストレスを感知すると、アダプターを介してエフェクターを稼働させる。エフェクターが稼働すると、IL-1 β やHMGB1の放出という形で出力され、炎症が誘発される。インフラマソーム-IL-1 β 経路の活性化は、多くの自己炎症疾患の病態の中核をなしていると考えられていて、この経路をターゲットにした新規治療法の開発が進められている。

文献

- 1) Park H *et al* : Lighting the fires within : the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 12 : 570-580, 2012
- 2) Schroder K *et al* : The NLRP3 inflammasome : a sensor for metabolic danger? *Science* 327 : 296-300, 2010

- 3) Zhou R *et al* : Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol* **11** : 136-140, 2010
- 4) Duewell P *et al* : NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* **464** : 1357-1361, 2010
- 5) Freigang S *et al* : Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1 α and sterile vascular inflammation in atherosclerosis. *Nat Immunol* **14** : 1045-1053, 2013
- 6) Li L *et al* : Nuclear factor high-mobility group box1 mediating the activation of Toll-like receptor 4 signaling in hepatocytes in the early stage of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology* **54** : 1620-1630, 2011
- 7) Shrestha C *et al* : Saturated fatty acid palmitate induces extracellular release of histone H3 : a possible mechanistic basis for high-fat diet-induced inflammation and thrombosis. *Biochem Biophys Res Commun* **437** : 573-578, 2013
- 8) Lu B *et al* : Regulation of HMGB1 release by inflammasomes. *Protein Cell* **4** : 163-167, 2013



[第9回]

東洋医学における血管観

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
システム血拴制御学(メディポリス連携医学)

Ikuro Maruyama 丸山征郎

これまで医学、いわゆる「西洋医学における血管」について、その歴史と今を眺めてきた。

それでは、最近、日本において日常臨床に取り入れられ、研究も盛んになりつつある東洋医学(漢方、アーユルヴェーダ医学など)における“血管”観はどのようなものであろうか？ここでは、特に生体全体を診ることを重視する“漢方”における血管、循環について見てみたい。

東洋医学における人体観

1. 五臓六腑と、あと1つの臓としての血管

かつて筆者はある医師会の講演会に呼ばれ、その中で、「第8の臓器：血管」と題したスライドを出したら、最後に聴衆(医師)の一人から、「五臓は知っているが、あとの3つの臓とは何か？」と質問されて、とっさには答えられなかったことがある。確かに、五臓六腑という言葉はよく使われ、この時の五臓とは、心臓、肺臓、脾臓、肝臓、腎臓を指すということになっている。このほかに、漢方では心臓を包んでいる心包を臓に入れることもある。なぜこの心包が臓に祭

り上げられているのか、その意味や経過は不明であるが、筆者が類推するに、この頃は東西医学とも、“心”は心臓に宿る、と考えられており、その心臓を包み込んでいるのであるから、何か重要な役割を担っている、との考えで、心包を“臓”に組み入れたのかもしれない。そうすると六臓となる。筆者は次に、7つ目として「脾臓」を挙げたい。これもちゃんと「臓」という語尾が付いているし、今日的には糖や脂肪の代謝の中核とも言うべき重要臓器であり、特に臨床では糖尿病や癌との関係で、日常の会話やマスコミに登場することも多いので、臓の仲間に入れてしかるべきウエイトを持つ。この脾臓の「臓グループ」への仲間入りが遅れた理由は、この臓器が腹部の中で一番奥にあり、胃や肺に隠れて見えにくいことから、気付かれるのが遅れたためであろう。しかし、脾臓は今では最も重要な“臓器”のひとつである。そうすると、古典的五臓に心包と脾臓を加えて、合計7臓器ということになるが、あと1つ足りない。

そこで筆者は、これが「血管医学」誌のエッセイである、という特権で「血管」を8番目の臓器として、本稿で論を展開したい。血管こそ、ほかの7つの「臓」の有機的連関を操るインターネット型の臓器である！という説である。

それでは五臓六腑に立ち返って、「六腑」の「腑」とは何であろうか。「腑」とは「腑分け」という言葉があるとおおり、「はらわた」のことであり、すなわち、六腑とは胃、胆、小腸、大腸、膀胱である。しかしここでも一腑足りないが、漢方ではあと1つの腑は「三焦」である。三焦とは横隔膜を挟んで上と下の臓器の連絡をする統合装置的な器官というような位置づけである。あるいは、食道とそれに付随する機能的な「腔」が三焦のイメージかも知れない。すなわち、ほかの五腑は内部が腔(空)、すなわち西洋医学の管腔臓器で、この腔の部位に、何かが貯まるところというイメージである。これから「腑に落ちない」とか、「腑抜け」という言葉が派生している。

さて、再び「臓」、古典的正当の臓：心臓、肺臓、脾臓、肝臓、腎臓、そして心包と新参者の膀胱を加えた七臓六腑に、われらの血管を鼻^{ひいき}頂して、臓に昇格させて論を張ることにするのである。血管こそ、七臓六腑間の情報を伝達し、統合性を保持している第8の臓である…と。

2. 中国の一番古い医学書「黄帝内経(こうていだいけい)」と陰陽五行説

さて、先述の「五臓六腑」という考え方は、中国の一番古い医学書「黄帝内経(こうていだいけい)」に出てくる概念である(図1)。

この書は紀元前の前漢時代に編纂された古典で、これにはすでに「未病(みびょう)」という概念が述べられている。「聖人は既病ではなく、未病を治すものである」と、筆者は未病という概念は、ハッキリした明らかかな病になる前の状態、すなわち「疾患準備状態、負荷試験で異常がわかる、より前疾患状態(たとえば糖負荷試験やトレッドミル試験などで異常値が出てくる)」と捉えているが、今から3000年以上も前、まだ今のような検査法がなく、病態把握と診断は、五感に頼らざるを得なかった時代に、黄帝内経の編者たちは、早期診断、早期治療、さらには予防医学の重要性を認識していたわけで、その先見性には驚かざるを得ない。

さて、この「黄帝内経」の理論の中核は、「陰陽五行説」という概念である。これは「陰陽論」と「五行説」が組み合わさった理論である。「陰陽論」とは、人体を含むこの世のものは、すべて「陰」と「陽」という相反する性質から成り立っていると考える。一方、「五行説」では、万物は「木火土金水」という5つの要素により成り立つとする考えである。この2つの理論：陰陽論と五行説が統合されて、観念的な陰陽五行説が誕生した。黄帝内経では、人をこの陰陽五行の座標に位置させて、体力、体質、そして疾患を診るのである。

3. 「気」「血」「水」

漢方を形作るあと1つの理論は、「気」「血」「水」である。陰陽五行説を体力体質把握の座標とするならば、気血水は機能、あるいはメタボリック概念である。これの言わんとするコンセプトを一言で述べるならば、五臓六腑からなる人間の身体においては、「気」と「血」、「水」が体中を円滑に巡り、ネットワーク化されて稼働している。さらに、この気・血・水は、われわれを包む大きな自然の影響下にあるので、ヒトは自然と呼応しながら、生命活動を営んでいる、というようなコンセプトである。いずれにしろ、五臓六腑の連



図1 「黄帝内経」

関、有機的な連環、ネットワークによる生体全体のバランス、ハーモニー、統合性を重視した概念は、漢方の中核をなす理論と言うべきである。“モノよりコト”，臓器や細胞などのパーツより，コト，すなわち機能(function)を重視した視点である。それどころか，さらにわれわれを包み込む環境までも陰陽という概念で人間の健康問題として視野に入れてきていたというわけである。西洋医学がまずはモノ，すなわち臓器，それを構成する組織，さらには細胞へと，より下位の要素に還元しつつ，生命と疾患を解明してゆくという思考と方法を取って発展してきたのとは対照的な方法論，思想であると言えよう。

東西における血管“観”

西洋医学における「血管と循環」医学の創生と発展については，本シリーズのNo.1～No.8で旅してきた。特に血液循環説の生誕から揺籃期にかけては「ヒポクラテス，ガレノスからヴェサリウス」，そして「ウィリアム・ハーヴィ」について述べてきた(本シリーズNo.2, No.7)。

先に述べたように，漢方では心身全体を診ること，特に気・血・水という有機的な“流れ”とその偏在，滞りを病態の発生と捉えていた。それでは，これらをネットワークする経路については，どのように考えていたのであろうか？ 残念ながら，漢方には，西洋医学発展の歴史にみられるような，実証主義，科学的方法論，すなわち解剖により実体を暴き，記載を積み重ねて，事実を明らかにしてゆくという自然科学の基本的な方法論は採用されていない。もっぱら，当時の思想に準拠した思弁的な方法による論の組み立てが主体の医学論に終始している。

1. 西洋医学における血管

血管の最初の正確な記載は，アンドレアス・ヴェサ

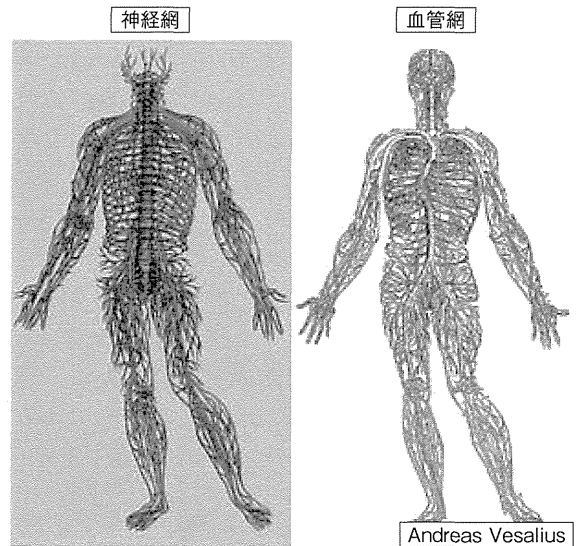


図2 A. ヴェサリウスによる神経網と血管網

リウス(Andreas Vesalius: 1514～1564)である。彼は墓場の死体をも掘り起こし解剖したり，絞首刑に処せられた女性死刑囚の性器を解剖したというほどの熱心さで死体を解剖し，つぶさに観察，そしてそれを詳細に大著「ファブリカ」を著した。この中には血管と神経が記載されている(図2)(本シリーズNo.2)。

2. 漢方における血管“観”：経絡説

一方，漢方では，西洋医学における血管にあたるものは，まずは黄帝内経に述べられている「経絡」であろう(谿 忠人氏；元 富山医科薬科大学和漢薬研究所教授，現 大阪大谷大学薬学部非常勤講師)。経絡とは漢方で考えられていた生体を統率する気・血・水の流れるルートのような概念である(図3)。

このうち「経(脈)」は縦方向の流れを，「絡(脈)」は経(脈)を横に連結するルートである。さらに細かな流れとして孫絡が想定されているが，これは現代医学から考えると毛細血管と考えられる。

さて，気・血・水という詩弁的な概念のうち，“気”は精神神経活動(spiritual activity: スピリチュアルな

アクティビティ、ムードなどを、“血”は単なる酸素や栄養因子を含んだ血液という概念を超えて、現代医学のホルモンや増殖因子など、あるいは場合によっては、五臓六腑が怪我や感染などで損傷した部位をパトロールして認識し、免疫系を立ち上げ、修復する細胞群(パトローリング単球や幹細胞など)(本シリーズ No.2, No.4)を含んだもの、と現代風に捉えるべきであると筆者は考えている。“水”は、水分代謝を超えて、体内での水の分布である。このように考えると、「黄帝内経」の思想は、現代医学のレベルからみても、本質を突いている部分があるというのが筆者の捉え方である。この気・血・水の流れがスムーズに行われて初めて生体は健全で巧く働くと考えられるわけであるが、これらの流れには滞りや分布の異常の病態がある、と漢方では考えるのである。

血の場合の滞りが、「瘀血」であり、これはまさしく現代医学における血栓症、特に微小循環系の血栓と考えられる。

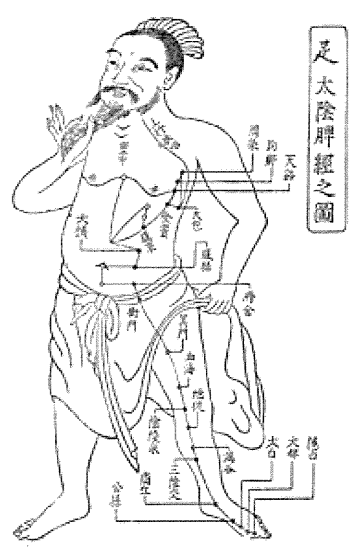


図3 「十四経發揮」の足の太陰脾經の図

経絡は神経-血管ワイヤリングの何か?

さて、漢方では、気・血・水の流れるルートとして“経絡”という観念的な経路を考えていた旨紹介した。気は今からみると、神経“活動”，血は血液とその中を流れている諸機能，水は水分とその代謝，分布という概念である。これらが流れるルートが経絡である。筆者の考えでは、「経絡」という観念は、現代医学の「血管」すなわち「動静脈と毛細血管，そしてリンパ管」に神経系を加えた機能的概念であろう。あえて最近の医学の新知見を取り込んで経絡を現代医学風に定義するならば、経絡は“神経-血管ワイヤリング”+リンパ管を指すのではないかと、という大胆仮説である(このうちリンパ管については次号で述べる)。

さて、神経-血管ワイヤリング(Neuro-Vascular Wiring)とは、血管と神経が interdependent に併走して、脊椎動物の多臓器を制御して、より高度の機能を発現するという概念である。臨床神経学では糖尿病性神経症(diabetic neuropathy)が糖尿病性血管症(diabetic vasculopathy)としばしば相関することから、神経と血管が併走することの解剖学的特徴と機能発現に

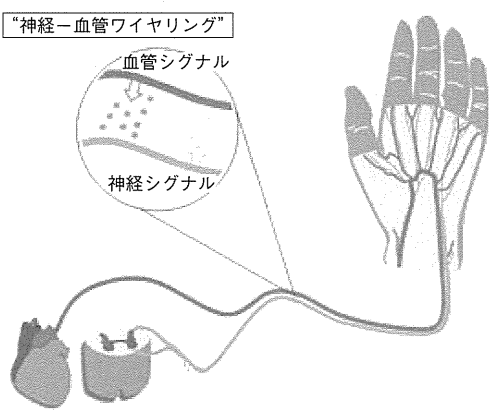


図4 「神経-血管ワイヤリング」(高橋淑子氏による)の捉え方

関わる意義(神経代謝の重要性:糖代謝や酸素要求性),そしてその病態を重視していた.最近になり,発生の段階から高度な代謝相関,情報ネットワーク形成のために,神経と血管の併走がより高度の機能発現に重要であることが認識されて,神経-血管ワイヤリングという概念に発展してきている(血管医学 Vol.14 No.3 特集:神経-血管ワイヤリングの調節機構).神経,特に自律神経と血管は互いに併走(図4)しつつ,各細胞レベル,分子レベル(成長因子やケモカイン,サイトカインなど)で互いにクロストークしながら,機能的,構造的に密に関連し合って,より高度の機能を発現して,生体のダイナミックなホメオスタシスを保障していることが判明しつつある.

これはまさしく,黄帝内経の「経絡」の意識した概念ではないか!というのが筆者の大胆な仮説である.

おわりに

今回は中国の古典にみられる血管の概念:経絡説を,最近急速に進展しつつある神経-血管ワイヤリングの概念から照射してみた.

◎References

- 1) 神経-血管ワイヤリングに関して;血管医学 Vol.14 No.3, 2013
- 2) 陰陽五行説,経絡の考えについて;水野修一:現代漢方医学入門:現代の消化器病専門家からみた傷寒論と金匱要略の解析.現代出版,東京,1987

生体のシステムから観た漢方の有効性とその作用機序

鹿児島大学大学院医歯学総合研究所 システム血栓制御学 特任教授
丸山 征郎

◆生体は動的平衡状態で生きている

我々を取り巻く環境は常に変動している。我々はそれらの環境に対して、しなやかに、したたかに、しぶとく対応しつつ、生きている。環境に対峙して克服したり、あるいは同化したりしてダイナミックに生きていく。このダイナミズムを保障することが、医学の基本である。すなわち生体は本来、各種ストレスに対して“レジリアンス(resilience)”な存在であり、生体内外のストレスに対して、歪みを跳ね返す力をもっている。このレジリアンスを巧みに引き出すのが医療医学の基本である。そのためと方法として、漢方では陰陽虚実のモノサシで患者を診断する。

◆生体はロバスト (robust) である (図1)

生体が時々刻々と変化する環境に、融通無碍に対応して生きてゆく仕組みは、生体が機械と違って、ロバストさを持っているからである。

この生体のロバストさを保障しているのは表1のような生体の特徴に依る。

生体の特徴:システムバイオロジーの視点

●生体はロバスト(robust, 頑強)である

1. 環境変化に対する適応(adaptation)
2. 内部パラメーターに対するシステムの安定性と内部恒常性維持
(parameter insensitivity & homeostasis)
3. システムダメージ時の段階的崩壊(graceful degradation)
4. ダーウィニズム的“学習性”

- フィードバック制御:フィードバック、フィードフォワード制御
- Ridandancy(冗長性)
- モジュール機構
- システムの構造的安定性
- 自己修復能、自己組織性
- 免疫機構(生体内外異物排除)、学習性

(図1)

◆漢方薬の由来と位置づけ

このような生体のレジリアンス、ロバストネスを引き出すために、化学合成する方法もなかった昔、古の“医術”では草木葉根の類を、組み合わせ、そして加熱抽出する方法を考案した。これが漢方薬である。我々は日々生きてゆくために外からエネルギーや栄養物を摂取している。これは図2のような第①群に当たる。①群を最高に利用し、有効に代謝して生きてゆくためには②群のビタミンや微量元素などが必須である。身体が摂取したもの、①群でも②群でもない成分は第③群として、排泄されるがこのなかにたまたま生体の受容体と結合して活性を示す成分があり、これが漢方薬として利用されている。すなわち漢方は異物代謝系産物が生体内で取捨選択されて、生体とともに進化してきたものである。さらにこの中には、例えば食物繊維のように腸内細菌により利用されて、その代謝産物が体内の受容体に作用するものも最近次々に発見されてきた。これも漢方薬の効果の一つであると筆者は考えている（図2）。

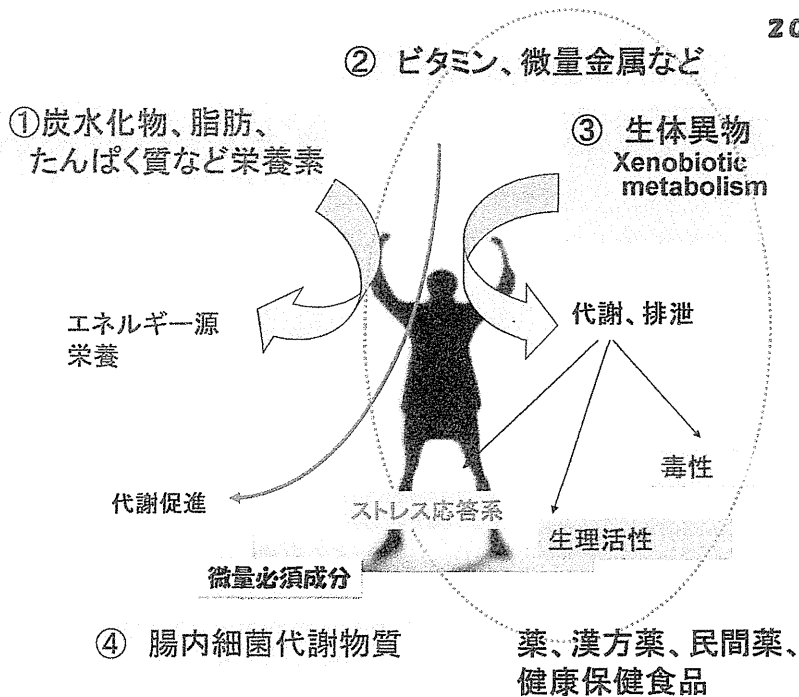


図2. 漢方薬の由来と位置づけ

◆漢方薬の特徴

漢方は上述のような長い歴史の過程で、取捨選択され進化してきている。そしてレジリアンスを最大限引き出すようなものだけが残されてきており、下表にみるように、優れた特徴を有している。ある意味では、文化遺産である。

漢方薬、漢方治療の特質と合理性

- 1. 生体の防御系を利用し、かつ自然治癒力を引き出すという視点がある、**
- 2. 複合生薬からなるので、マルチポイントに作用する**
- 3. 生体の抗ストレス系を活性化する成分も含まれている**
- 4. ごく最近、漢方薬のなかに、転写系に直接作用する成分が発見された**
- 5. 漢方薬は腸内細菌に作用点がある**
- 6. 複合多剤からなる漢方薬を現代医学医療に生かす**

より大いなるヒトの生存の原理と戦略を俯瞰する

—漢方薬の論理と効果—

丸山 征郎 先生

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科システム血栓制御学講座 特任教授

■メタボリック症候群に生かす漢方アプローチ

人類は数万年に及ぶ長い期間、常に飢餓や外傷、感染、乏塩などに晒されるという極めて劣悪な環境の下に生存してきた。約 1 万年前に氷河期が終息し、牧畜と農耕が可能となるまで食物として野生動物を捕獲することは命がけの作業であり、常に「攻撃」か「逃避」かの選択を迫られてきた。このような過酷な状況では、ヒトは自らが有する全ての生体防御反応、つまり血圧維持、血糖維持、循環の維持、止血（自然免疫反応）、の各反応や、さらに「闘争か逃走か反応」を立ちあげて対応する。これらの反応は非常に長期の過程をかけた遺伝子変異によって徐々に発達した機構によって生じている。しかし、文明の進歩はヒトの環境を急速に変化させ、現代のライフスタイルとこれらの生体防御機構との間にミスマッチが生じ、それが各種疾病の病態を形成する背景となった。

現代病の必然性と代謝システムとの関係についてみると、ヒトは、1) 飢餓との闘いによって優れた血糖維持機構を獲得したが、飽食の現代ではそれによって耐糖能異常、糖尿病病態が発現、2) 外傷との闘いにより優れた止血機構を獲得したが、血管壁障害因子としての高血糖、脂質異常症、高血圧による血栓塞栓症や動脈硬化が発現、3) 感染との闘いにより重層的免疫系（自然免疫系、獲得免疫系）を獲得したが、生体内修飾物質（酸化[変性]LDL、糖化蛋白）が生体にとって異物と認識され、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、動脈硬化などが発現、4) 乏しい塩分環境ではヒトは優れた塩分保持機構（レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系）を獲得したが、塩分を容易に入手でき食品に多用される現代では過剰な塩分摂取により高血圧が発現、5) 大いなる獲物との闘いでは「闘争か逃走か反応」が生じ、ヒトは記憶中枢である海馬の近傍に恐怖中枢といえる扁桃体を持ち、扁桃体で受容した恐怖を海馬で記憶し、かつそれを繰り返すことで闘争への対応を可能にした。しかし、根本的な感情としての恐怖体験が得にくい現在では、これらの機構によってパニック障害や心的外傷後ストレス障害などが発現することとなった。

これらのさまざまな代謝システム系は微細なシグナルを増幅するカスケード反応系、反復型で構成されており、現代人のライフスタイルはこの増幅型システムとミスマッチとならざるを得ない。特に血圧維持、血糖維持、循環の維持、止血の各反応は、現代病の基礎

的病態を形成するメタボリック症候群の基盤となったことが注目される。メタボリック症候群の治療はカスケード反応の阻害が主流であり、現代医学はインヒビター医学ともいえる。医薬品（合成医薬品）も分子標的薬に代表されるように、種々の分子を標的として働く薬剤として発達してきた。一方、漢方薬は複数の生薬で構成され各生薬中の種々の成分により多様な働きを示す。現在、漢方薬の科学的な解析が急速に伸展し、その特質と合理性が明らかとなってきた（表）、これらの特徴から漢方薬を現代医療に生かすことでメタボリック症候群への治療アプローチが可能と考えられる。

メタボリック症候群で最も重要なことは、これが血管内皮細胞を標的とした「動脈硬化から血栓塞栓症への基礎病態」となることである。動脈硬化表面の血栓や心房細動によって生じた微小血栓が血流によって脳に運ばれ、一過性脳虚発作から慢性虚血性変化へと伸展し、脳梗塞の発症につながる。しかし、脳血管は非常に特殊な機能を有しており、微小血栓（5～6ミクロン以下）に対しては内皮細胞がこれを異物として認識し、extravasation（血管外遊出）を促進して Virchow-Robin 腔から髄液流で血管外に流し出す作用を示す。これは脳の特殊リンパ装置であるグリア細胞依存性の Glymphatic system によって担われる、脳内の老廃物を洗い出す「洗脳」の作用と考えられる（Iliff JJ, et al. *Sci Transl Med.* 2012, 4(147), p.147ra111)。

さらに、このシステムは起床時と比較して睡眠時に活性化が増強することが判明している。慢性脳虚血性変化の認知症の発症・伸展への関与が推測されているが、嶋田らは釣藤散を用いた臨床試験で、血管性認知症（vascular dementia ; VaD）の全般的精神症状に対する有用性、特に自発性、感情障害、行動異常等に対する改善効果を報告している（嶋田 豊ほか、*和漢医薬誌*. 1995, 11(4), p.370）（認知症疾患治療ガイドライン、エビデンスレベル II）。われわれは釣藤散の構成生薬の1つである釣藤鈎について、その構成成分である各種アルカロイドの多彩な薬理作用（睡眠延長作用、精神安定作用、血圧降下作用、脳細胞保護作用、抗痙攣作用、セロトニン調節作用、血管拡張作用、カルシウム拮抗作用）を明らかにしたが、特に脳微小循環改善作用に注目して現在も検討を続けている。髄液の循環障害は目の下のくまや腫れに現れるが、このような徴候を漢方医学的診断に基づき、釣藤鈎を含有する漢方方剤（釣藤散など）による脳微小循環（脳髄液循環）改善が脳微小血栓の排出を促進し、脳虚血を改善することで VaD の進行の防止、全般的精神症状の改善に有用性を示すと考えられる。

表 漢方薬、漢方治療の特質と合理性

- 1) 生体の防御系を利用し、かつ自然治癒力を引き出す視点がある
- 2) 複合生薬からなるので、マルチポイントに作用する
- 3) 生体の抗ストレス系を活性化する成分も含まれている
- 4) ごく最近、漢方薬の中に転写系に直接作用する成分が発見されている
- 5) 漢方薬は腸内細菌に作用点がある
- 6) 複合多剤からなる漢方薬を現代医療に生かすことが可能である

