

漢方薬（インチンコウトウ）の薬効と腸内細菌の関係を腸内細菌の代謝能およびメタボロームを用いて解明

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院 医学系研究科 腫瘍外科学の山下浩正（やました ひろまさ）医師、江畑智希（えばた ともき）教授、外科周術期管理学講座の横山幸浩（よこやま ゆきひろ）特任教授らのグループは、株式会社ツムラと共同で漢方薬の一種である茵陳蒿湯（インチンコウトウ）^{※1}の薬効に腸内細菌が深く関わっていることをマイクロバイオーームおよびメタボローム技術を活用して見出しました。

漢方薬は5-6世紀に中国から伝わり、日本の風土・民族特性に合わせて独自に発展してきた伝統薬であり、現在では医療用医薬品として用いられています。茵陳蒿湯は、利胆作用を有する漢方薬として知られており、胆道ドレナージ^{※2}処置を必要とする閉塞性黄疸を伴う胆管がん患者において、茵陳蒿湯服用後の胆汁排泄量が有意に増加する事が報告されています。茵陳蒿湯の薬理作用には構成生薬である山梔子（サンシシ）^{※3}に含まれるジェニポシドの代謝物であるジェニピンが深く関わっていることが明らかとなっており、ジェニピン産生には腸内細菌の寄与が示唆されていましたが、臨床での関与は不明なままでした。今回の研究では、胆道ドレナージ処置後の閉塞性黄疸を伴う胆管がん患者さんよりご提供いただいた便を用いて腸内細菌のジェニピン産生能を測定し、茵陳蒿湯服用後の薬効との関係をマイクロバイオーームおよびメタボローム技術を用いて検討しました。便ジェニピン産生能は茵陳蒿湯服用後2日目および3日目の胆汁排泄変化量(投与前との差分)と有意な正相関を示しました。また、便ジェニピン産生能は便性状（ブリストルスケールで評価）、優勢菌であるクロストリジウム目などの偏性嫌気性菌存在率と正相関することがわかりました。

本研究の結果から、腸内細菌の個人差が茵陳蒿湯の薬効の個人差に関わっており、患者の腸内環境を事前に把握する事で漢方薬のより効果的な使用が可能となる事が示唆されました。

本研究成果は、国際科学誌「Pharmacological Research」に掲載されました（2021年11月17日）。

ポイント

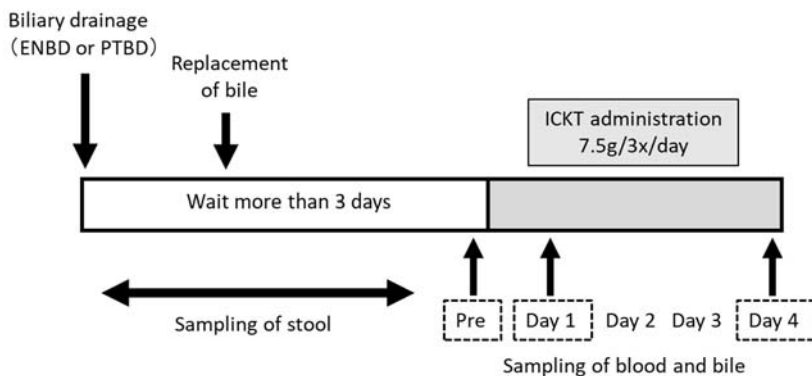
- 胆道ドレナージを必要とする閉塞性黄疸を伴う胆管がん患者で、茵陳蒿湯服用後の利胆作用において腸内環境が影響するかどうかを服用前の便の腸内細菌叢分布、有機酸量、および便ジェニピン産生能を用いて評価しました。
- 便ジェニピン産生能には大きな個人差がありました。便ジェニピン産生能は、茵陳蒿湯服用後 2, 3 日目の胆汁分泌量(服用前からの変化量)と正相関しました。
- 便ジェニピン産生能は便性状（ブリストルスケール）と負の相関を示しました。すなわち、便性状が軟便傾向にあるほど便ジェニピン産生能は低いことが示されました。
- 便ジェニピン産生能はクロストリジウム目などの偏性嫌気性菌の存在率と正相関し、ラクトバシラス目などの通性嫌気性菌と負相関しました。偏性嫌気性菌は正常な大腸において大多数を占める菌である事が知られています。

1. 背景

悪性腫瘍に伴う閉塞性黄疸はしばしば認められる消化器症状です。高ビリルビン血症は術後の状態に影響するため、術前の血清ビリルビン値をコントロールすることは非常に重要です。茵陳蒿湯は利胆作用および肝保護作用を有する漢方薬として知られていますが、一部の患者さんには茵陳蒿湯の作用が認められないことが経験的に知られており、その原因は明確にはなっていません。ジェニピン(Genipin)は茵陳蒿湯の主薬効成分として知られていますが、これは構成生薬である山梔子（サンシシ）に含まれるジェニポシド(Geniposide)という配糖体から変換されたものであり、この生成過程に腸内細菌が深く関わっていることが示唆されてきました。近年の腸内細菌研究において、一人一人が持つ腸内細菌の分布には大きな個人差があり、腸内細菌の個人差が我々の健康維持や発病、薬の作用の個人差に関わっている事が明らかとなってきました。茵陳蒿湯の薬効の個人差も腸内細菌分布の個人差(多様性)や、ジェニピン産生能の多様性と関与する事が想定されますが、これまでにそのような検討はなされておりました。

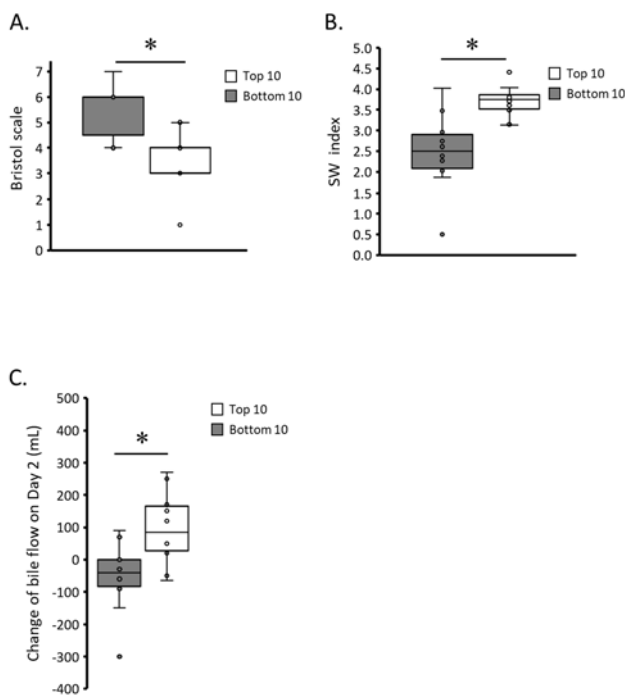
2. 研究成果

胆管ドレナージ処置を実施した 54 名の閉塞性黄疸を伴う胆管がん患者さんに協力いただき、がん手術前の便を採取したのち、術後 4 日間ツムラ茵陳蒿湯 7.5g/日を服用いただき、利胆作用を調べました(図 1)。便ジェニピン産生能、腸内細菌叢の分布および便中有機酸量を分析し、利胆作用との関係を調べました。検討には試験を完遂し、便検体の採取が可能であった 52 名のデータを用いました。



【図 1】試験デザイン

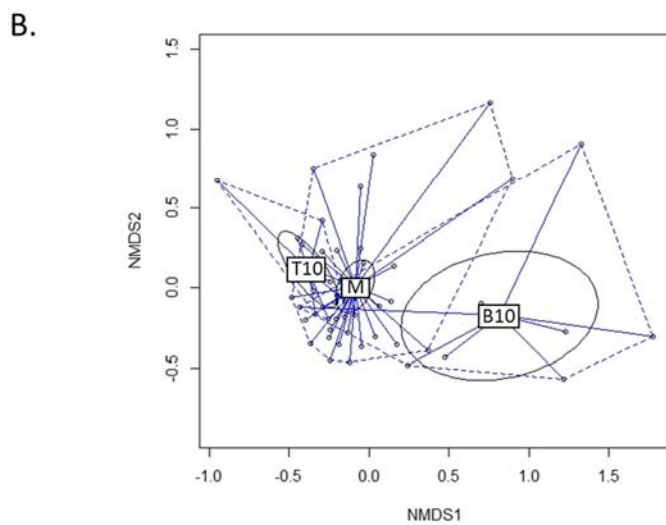
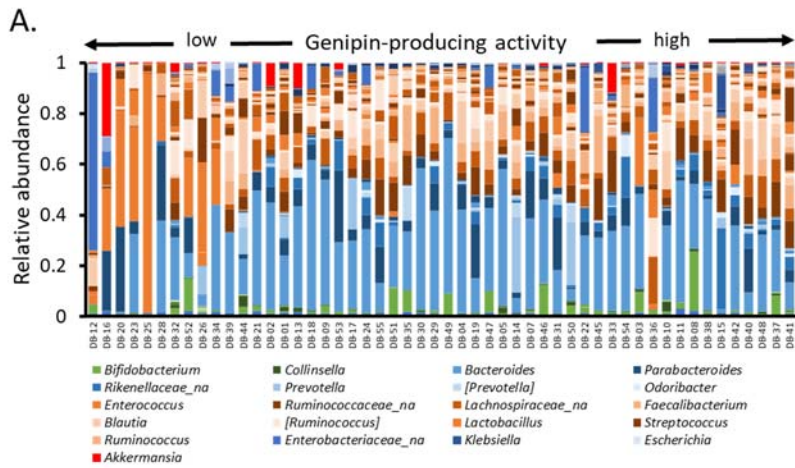
術前の便ジェニピン産生能には大きな個人差が認められました。便ジェニピン産生能の高い 10 名と低い 10 名のサブグループを比較することにより、便ジェニピン産生能とその他検査項目との特徴的な関係を調べたところ、Top10 群は Bottom10 群よりも腸内細菌の多様性が高く、ブリストル便スケールが低いことが明らかとなりました (図 2A,B)。また、便ジェニピン産生能の高い Top10 群は便ジェニピン産生能の低い Bottom10 群と比べて有意に投与 2 日目の胆汁分泌変化量が高いことが明らかになりました (図 2C)。



【図 2】便ジェニピン産生能の高い 10 名と低い 10 名の特徴抽出

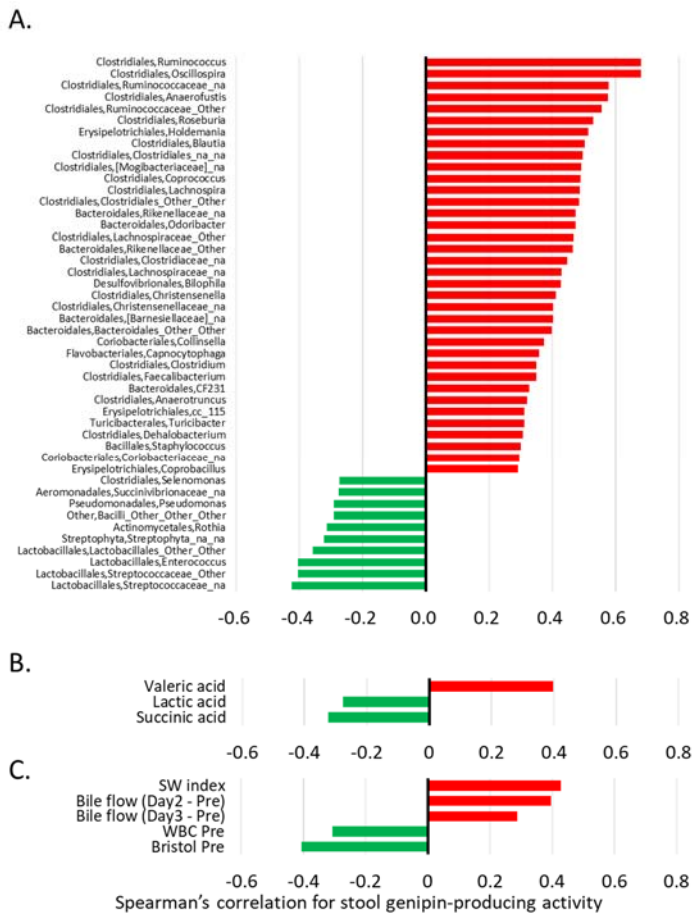
A: ブリストル便スケール、B: Shannon-Wiener 指数(サンプル中に含まれる腸内細菌の多様性を評価する指数)、C: 投与後 2 日目の胆汁排泄変化量

次に腸内細菌の分布を調べました。腸内細菌組成を便ジェニピン産生能の順番に並べたところ、便ジェニピン産生能高い患者と低い患者では大きく菌叢パターンが異なっていることがわかりました (図 3A)。多様性においても便ジェニピン産生能に対応して異なるクラスターを形成していました (図 3B)。



【図 3】 閉塞性黄疸を伴う胆管がん患者の腸内細菌分布と便ジェニピン産生能の関係
 A: 腸内細菌の分布(属レベル)、B: 非計量多次元尺度法 (nMDS) を用いた多様性解析 T10; Top10, B10; Bottom10, M; Top10 および Bottom10 以外

次に全てのデータを用いて利胆作用、腸内細菌および便有機酸と便ジェニピン産生能の関係を相関解析により検討しました。便ジェニピン産生能はクロストリジウム目の菌と正に相関し、ラクトバシラス目の菌と負に相関しました(図 4A)。また、便有機酸において吉草酸と正に相関し、乳酸、コハク酸と負に相関しました(図 4B)。便ジェニピン産生能は茵チン蒿湯投与 2 および 3 日目の胆汁分泌変化量と正に相関し、ブリストル便スケールと負に相関しました(図 4C)。



【図 4】 便ジェニピン産生能と腸内細菌、有機酸、臨床データとの相関

便ジェニピン産生能との相関を Spearman 相関係数で算出し、有意な変数を列挙した。赤：正相関、緑：負相関

A：腸内細菌、B：便有機酸、C：臨床計測値

3. 今後の展開

今回の結果は、茵陳蒿湯の薬効発現において腸内細菌が深く関わっていることを示唆しています。採取した便が投与前のものであることから、患者の便ジェニピン産生能を事前に把握することにより、茵陳蒿湯の作用の強度を事前に把握する事が可能になるかもしれません。

便ジェニピン産生能と負に相関を示した菌は、健康な腸管にはあまり存在していない通性嫌気性菌でした。また便中乳酸、コハク酸濃度も負に相関していることから、腸内環境を良好な状態に戻すことにより茵陳蒿湯の効果の低い患者（ノンレスポンドー）に対しても茵陳蒿湯の反応性を高める（レスポンドー）という新たなアプローチが可能になるかもしれません。

4. 用語説明

※1 茵陳蒿湯：大黄（ダイオウ）、山梔子（サンシシ）、茵陳蒿（インチンコウ）から構成される漢方薬。黄疸、肝硬変症、ネフローゼ、じんましん、口内炎などに用いられる。

※2 胆管ドレナージ：胆管閉塞部位の上流にカテーテルを挿入すること。

※3 山梔子：生薬の一種でクチナシの果実。きんとん、沢庵の着色料として食品添加物にも用いら

れる。

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Pharmacological Research

論文タイトル : Predicting Inchinkoto efficacy, in patients with obstructive jaundice associated with malignant tumors, through pharmacomicrobiomics

著者 : Hiromasa Yamashita¹, Mitsue Nishiyama², Katsuya Ohbuchi², Hitomi Kanno², Kazuaki Tsuchiya², Junpei Yamaguchi¹, Takashi Mizuno¹, Tomoki Ebata¹, Masato Nagino³, Yukihiro Yokoyama^{1,4}

所属 :

1 Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

2 Tsumura Advanced Technology Research Laboratories, Tsumura & Co., Ami-machi, Ibaraki, Japan

3 Department of Gastrointestinal Surgery, Aichi Cancer Center, Nagoya, Aichi, Japan

4 Division of Perioperative Medicine, Department of Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105981>

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Pha_Res_2021117en.pdf