

# 漢方抗酸化能による動脈硬化・脳内老化予防の体系的評価手法開発

実施予定期間：平成18年度調査研究実施計画

代 表 者：渡邊 賢治（慶應義塾大学医学部漢方医学講座）

中 核 機 関：慶應義塾大学

## I. 調査研究の全体計画

### 1. 調査研究の趣旨

超高齢社会を迎え、高齢者が生産性を保ちながら長生きすることが重要な課題である。しかしながら老年期痴呆などの脳内老化が医療のみならず大きな社会問題となっている。一方それを支える壮年期の生産者には、心筋梗塞、脳梗塞といった動脈硬化性の疾患への危険性が増大している。こうした疾病構造の変化を背景に増え続ける医療費を抑制するためにも、予防医学の確立が重要かつ急務である。漢方医学には古来より「未病を治す」という言葉があり、予防医学を重視している。事実動脈硬化や脳内老化が生体での酸化ストレスを誘因とした慢性炎症により進行するのに対して、生薬製剤である漢方薬には抗酸化機能が、それら疾病の進展予防に大きな期待がかかっている。しかしながら従来の漢方薬抗酸化能に関する研究は、*in vitro*での評価がほとんどであり、生体での評価手法が確立されていない。本研究では、動脈硬化・脳内老化に対する予防医学領域での漢方薬の適切な評価手法の開発・確立を目的とする。

動脈硬化や脳内老化は酸化ストレスならびに慢性炎症がその原因とされていることから、生体内での酸化ストレスおよび慢性炎症を評価する種々のマーカーが開発されているが、単一のマーカーで評価することは不十分と考えられており、ましてや漢方抗酸化能を的確に評価する手法は確立されていない。本研究では、既知および新規の酸化ストレス/炎症バイオマーカーをその評価機能に応じ、複合して適用・検討することにより、どのような病態に対しどのバイオマーカーでの評価が適しているのか、また、漢方薬の抗酸化・抗炎症効果を評価するためにはどのような指標・評価法が適切であるのかについて研究する。これにより、漢方抗酸化能による動脈硬化・脳内老化予防の体系的評価手法を開発・確立することを目標とする。

### 2. 調査研究の概要

酸化ストレス/炎症に関連する指標として、1) 従来個々に測定されてきた酸化バイオマーカー（ヒドロペルオキシド等）・炎症バイオマーカー（ニトロチロシン等）を対応モノクローナル抗体チップにより単一回で網羅的に評価する系を確立すると共に、2) 細胞内レドックス制御に基づく低分子チオール/酸化型/還元型比の新規評価法を確立する。前者は、日・週単位の中・長期的な酸化ストレス/炎症による生体変化評価に適しており、後者は、時間単位の短期的な評価に適している。これらを、病態や処方漢方薬に合わせ複合して適用評価し、漢方の酸化ストレス/炎症抑制の体系的評価手法を開発する。

さらに動脈硬化について、動脈硬化バイオマーカー（アディポネクチン等）を対応モノクローナル抗体チップにより評価する。また脳内老化に関しては、ドーパミンの酸化修飾型などの新規バイオマーカーや、炎症性サイトカインの評価法を開発・確立すると共に、脳内老化で認められる脱髄の程度を評価する手法も確立する。これらの評価を加えることにより上段の体系的評価手法を、漢方の動脈硬化・脳内老化予防の評価手法として確立させる。以上の評価法の開発・確立は、基礎研究から疾患モデル動物実験、臨床試験を経ながら、常にフィードバックを掛けつつ効率的に推進する。

慶應義塾大学（伊藤たち）の作成する糖尿病腎不全モデル動物の血清は、慶應義塾大学（渡辺たち）の低分子チオールおよび名古屋大学（大澤たち）の酸化ストレス/炎症マーカーチップにて解析評価する。また、臨床サンプルとしての血液透析患者における透析前後での血清も同様に慶應義塾大学（渡辺たち）と名古屋大学（大澤たち）で解析評価する。疾患モデル動物を用いて漢方薬の予防効果を評価検討するが、適用する漢方処方、慶應義塾大学漢方医学（渡辺たち）ならびに名古屋大学（大澤たち）による活性酸素吸収量（ORAC）を用いた漢方薬抗酸化能スクリーニング結果を基に選択し、各機関に提示する。

脳内老化予防のモデル動物実験と臨床試験を行う国立長寿医療センター研究所（丸山たち）は、現在の研究を継続させ脳内老化に関するバイオマーカーを探索するが、それらのマーカーが脳内でのみ検出されるのか、血清でも検出できるのかを検討し、血清レベ

