

数理モデルから紐解く漢方薬の複雑系動力学

～「未病」の検出からの新たな創薬に向けて～

統括者	小泉 桂一	漢方診断学分野	准教授
所内共同研究者	門脇 真	消化管生理学分野	教授
所内共同研究者	林 周作	消化管生理学分野	助教
申請代表者	合原 一幸	東京大学生産技術研究所	教授
所外共同研究者	奥 牧人	東京大学生産技術研究所	助教

【報告セミナー要旨】

「未病」という言葉は、西洋医学的な「健康か病気か」の二元論では対処できない中間の状態を指す用語として近年は広く用いられている。このような健康状態から疾病状態への遷移を「分岐」という数学概念として捉えることで、深刻な変化が起こる前に、その予兆をオミクスデータ解析などにより検出するための新たな手法「動的ネットワークバイオマーカー」[1]が提案され、がんや糖尿病など様々な疾患の発症前・早期診断への応用が期待されている。そこで本研究では、この動的ネットワークバイオマーカーを用い、メタボリックシンドローム、炎症、がんのモデルマウスにおける「未病」状態の存在を調べると同時に、それに対する漢方薬の効果および作用機序を明らかにすることなどを目指す。

これまでの研究により、複数の疾患モデルマウスで、「未病」に対応する可能性のある特徴的な遺伝子発現パターンを示すタイミングが見つかってきている。これらの中には、他の測定項目で変化が起こるよりも前に検出され得るものが含まれ、疾患の発症前・早期診断につながる可能性がある。また、見つかった遺伝子の中には、従来あまり注目されていなかったものも含まれており、今後これらの遺伝子の機能を詳細に調べていくことで、発症のメカニズムやそれに対する漢方薬の効果を明らかにし、新たな創薬へとつなげていきたいと考えている。

参考文献：

- [1] L. Chen, R. Liu, Z.-P. Liu, M. Li, K. Aihara, "Detecting early-warning signals for sudden deterioration of complex diseases by dynamical network biomarkers," *Scientific Reports*, 2:342 (2012).

■背景および目的

1. 研究背景

これまでに所内研究統括者の小泉は、以下(1)および(2)のように、経験知に基づいて行われてきた漢方医療を科学知へと変換し、さらには、現代医療と融合させる試みに従事してきた。

- (1) タンパク質の網羅的発現解析により、漢方薬のリウマチに対する有効性を予測（文献1）：21世紀COE「東洋の知に立脚した個の医療の創成」および知的クラスター創成事業（文科省）
- (2) 高齢者のインフルエンザワクチンに対する漢方薬のアジュバント応用に関する臨床試験（文献2）：共同利用・共同研究拠点（文科省）、平成22-24年度、小泉班班長・済木班（厚労省）

一方で、漢方医学の基盤概念としては、人は疾病状態を獲得する前に、「未病」の臨界状態を遷移すると考えられている。中国最古の医学書「黄帝内経」では、「未病」とは「病気に向かう状態」を指し、この「未病」の段階で治すこと、すなわち「治(ち)未病(みびょう)」を行える人が、医療者として最高人であると記されている。興味深いことに、「黄帝内経」より二千数百年を経た現在、深刻な医療課題である(1)メタボリックシンドローム、(2)がんの発症の原因ともなり得る炎症、(3)神経・精神疾患の初期状態は、まさに「未病」と認識されてきている。西洋薬などの従来医薬品は、疾病形質が獲得された後の状態を標的としているため、上述の深刻な医療課題を鑑みると、これら従来薬品を中心とした今日の医療体系は、限界にきている可能性もある。従って、「未病」からの回復を可能にする全く新たな医療体系の構築が必須である。しかしながら、この「未病」の存在は科学知へは変換されておらず、経験知に基づく表面的な概念論を脱していないのが現状である（図1）。

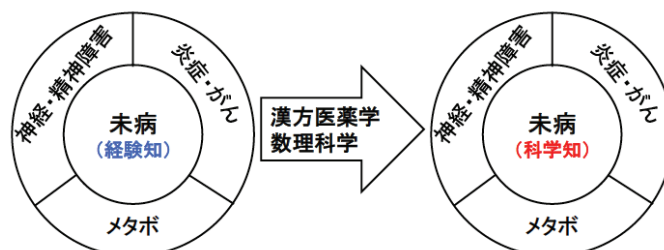


図1 漢方医学と数理科学で、「未病」を科学知へ！新たな医療体系の構築へ！

申請代表者は、これまでに、ERATO 合原複雑数理モデルプロジェクト(平成15-20年度、JST)、およびFIRST最先端数理モデルプロジェクト(平成21-25年度、内閣府/JSPS)において、「複雑系数理モデル理論」を疾病や脳へと応用している。特に、疾病への遷移を健康状態からの分岐現象と捉えるアイデアは、遺伝子などの大規模発現データから疾病前状態と動的ネットワークバイオマーカーを同定し、疾病の早期診断や病態悪化の予兆検出に適用できる可能性がある（文献3,4）。

本研究は、この疾病前状態の検出に関する複雑系数理モデル理論の手法を、古代中国の「黄帝内経」で存在が示唆されている「未病」に適用して、「未病」を経験知から科学知へと転換することを試みるものである（図2）。

2. 研究目的

本研究では(1)メタボリックシンドローム、および(2)炎症・がんを題材として、漢方医学研究

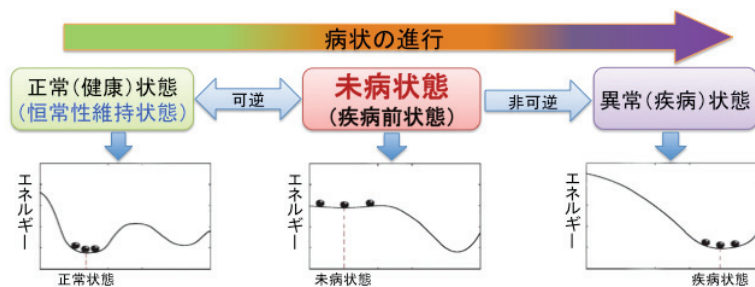


図2 分岐理論に基づく「未病」の概念

と複雑系数理モデル理論を融合することで、(1)各種疾患動物モデルを用いて、「未病」状態を記述し検出するための数理的手法を開発し、(2)漢方薬の「未病」に対する効果を解析する。将来的には、疾患横断的な「未病」概念を標的とする新たな医療体系を提案する。

なお、漢方医薬学研究は所内統括者のグループ（富山大 和漢研）が、未病数理モデル理論構築は申請代表者のグループ（東京大・生産技術研）が連携し遂行する。

3. 参考文献

- 1) *Clin Biochem.*, 40;1113-21 (2007).
- 2) *Evid Based Complement Alternat Med.*, 568074, (2013)
- 3) *Scientific Reports*, 2, 342; DOI:10.1038/srep00342 (2012).
- 4) *Medicinal Research Reviews*,34, 3, 455-478 (2014).

■方法

1. 時系列の研究計画概要と組織体制

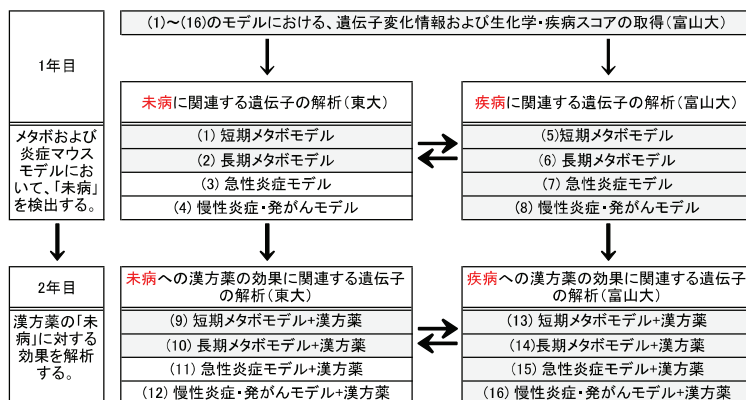
本研究において、(1) メタボリックシンドローム、および(2) 炎症・がんを題材として、漢方医薬学研究（実験研究）と未病数理モデル理論（理論研究）を融合することで、以下3つの研究を行う（図3）。

1) 最大16パターンの疾患動物モデルに関して、経日的に、大規模な遺伝子変化情報を入手する。

2) 上記の大規模情報を用いて、「未病」状態を記述し検出するための数理的手法を開発する。

3) 上記手法による解析と疾病に関する解析を合わせ、漢方薬の「未病」に対する効果を解析する。

本研究は、大きく2つの期間に分けて研究を進めている。



「未病」の検出からの新たな創薬に向けて

図3 本研究のロードマップ

【第1期：平成26年4月～平成27年3月】

1. 漢方医薬学研究や漢方治療において、「未病」の存在が見込まれる広範囲における複数の疾患（(1)メタボリックシンドローム、および(2) 炎症・がん）に関する最大16パターンの動物モデルにおい

て、経日的に血清、および各種疾患組織を回収し、遺伝子の発現強度をDNAマイクロアレイにより検出する。

2. 遺伝子の網羅的な発現強度を解析ソースとして、「未病」状態を合原らが提案した疾病前状態として数理モデル化し、それを特徴づける動的ネットワークバイオマーカーを同定することで、上記動物モデルにおける「未病」の検出、およびその検出時期の可能性を探索する。

【第2期：平成27年4月～平成28年3月】

第1期の研究結果より得られた「未病」を漢方薬が改善するのか否かを解析する。なお、予想される結果としては、以下2点である。漢方薬は、(a)「未病」状態を正常アトラクタへ安定化させる、または(b)可逆可能期間を延長させる(図4)。また、使用する漢方薬は、上記疾患に対して、臨床上汎用されている漢方薬を選択する(メタボリックシンドローム：防風通聖散、炎症・がん：大建中湯)。

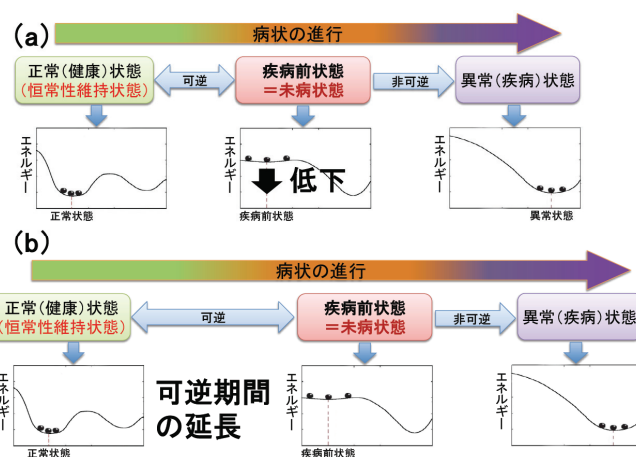


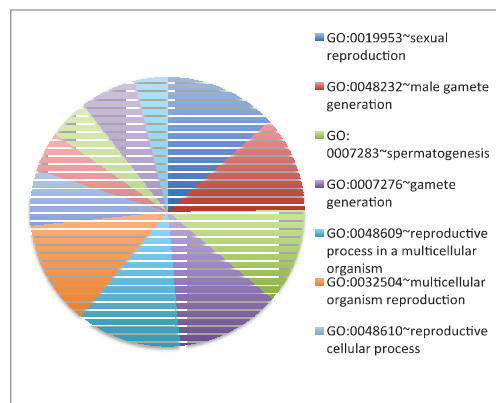
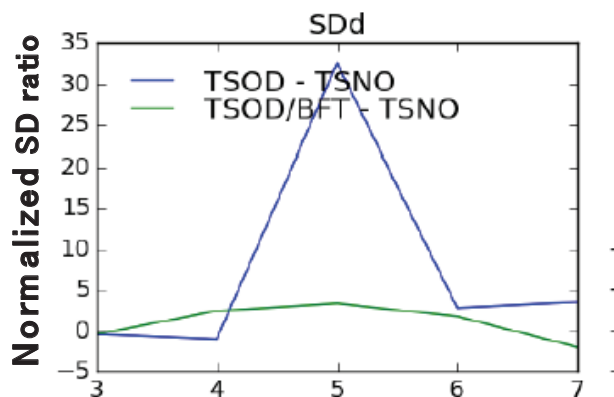
図4 漢方薬の有する「未病」状態における(a)正常アトラクタへの安定化効果、または(b)可逆期間の延長効果

■結果および考察

初年度の目的は、8つの疾患モデルマウス(1.急性メタボリックシンドローム(以後メタボ)、2.自然発症メタボ、3.急性炎症、4.慢性炎症・発がん、5.急性メタボ+漢方薬、6.自然発症メタボ+漢方薬、7.急性炎症+漢方薬、8.慢性炎症・発がん+漢方薬)に関して、経日的に遺伝子変化情報を入手し(富山大)、この大規模情報を基に、2つの解析方法(1.未病に関する解析(東大)、2.疾病に関する解析(富山大))により、未病状態を検出し、疾病発症との関連性を明らかにするものである。さらに、最終年度において、漢方薬の「未病」に対する効果を解析する。具体的には、2年間の研究期間内に、(1)～(16)の検討項目を完遂することを目指しているが、現在の所計画は順調に進んでいる(図3：2年間での目標値の75%(12/16×100)を達成、網掛け部分は終了項目)。

以下にその代表的な成果を抜粋する。

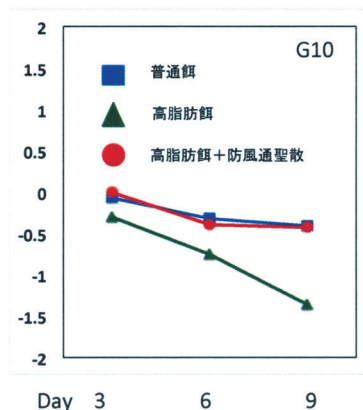
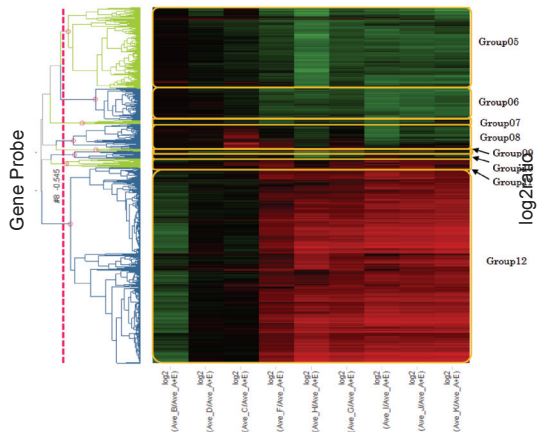
1. 最終的に、上記8つのモデルから総遺伝子数約710万の大規模な変化情報を入手した。
2. (2)自然発症メタボモデルでの未病状態の検出：
 - 1) 3、4、5、6、7週齢の自然発症メタボマウス(TSOD)とその対照群であるTSNOマウスの脂肪組織における遺伝子変化に関して、動的ネットワークバイオマーカー(Dynamical Network Biomarkers, DNB)理論を用いて解析した。その結果、5週齢時に未病状態が観察された(下左図)。
 - 2) また、メタボの未病状態におけるDNB遺伝子群のGene Ontology(GO)解析を行った。その結果、興味深いことに、この遺伝子群は生殖機能に関連するものであることが統計学的に明らかとなった(下右図)。



3. (13) 短期メタボデルでの漢方薬の効果解析

C57BL6マウスに高脂肪食を摂餌させ、漢方薬（防風通聖散）および対照群として水を一日一回経口投与後、0、3、6、10日の脂肪組織における遺伝子変化に関して、クラスター解析を行った結果、大きく4つのグループ、より細かくは8つのグループに分類できた（下左図）。特に、グループ10の遺伝子群は、高脂肪食群では経日的に著しく低下するが、防風通聖散はその低下を食い止め普通餌と同様な発現挙動に制御していた（下中図）。また、パスウェイ解析によりグループ10は、脂肪酸代謝関連遺伝子であった。

この遺伝子の大規模解析の結果から、防風通聖散は、包括的に脂肪酸代謝関連遺伝子を制御することで、効果を発揮していることが示唆された（下右図）。



No.	PathName	P-value
1	Fatty acid biosynthesis	0.0001
2	Pyruvate metabolism	0.0012
3	Fatty acid metabolism	0.0025
4	p53 signaling pathway	0.0060
5	FoxO signaling pathway	0.0061
6	Vitamin digestion and absorption	0.0075
7	Insulin signaling pathway	0.0075
8	Propanoate metabolism	0.0094
9	Circadian rhythm	0.0123
10	Citrate cycle (TCA cycle)	0.0131
11	Cyanoamino acid metabolism	0.0324
12	AMPK signaling pathway	0.0332
13	Hepatitis C	0.0379
14	Ovarian steroidogenesis	0.0399

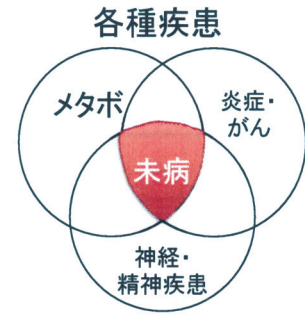
4. 結論

1年目の本研究では、当初の予定通り、大規模データを数理科学的に解析することで、未病状態の検出、ならびに、漢方薬の効果を明らかにすることができた。今後は、未検討項目を遂行し、未病と疾病発症に関連する遺伝子群の相互関係を考察することで、研究結果を統合し、疾患横断的に統合可能な「未病」概念の動的ネットワークバイオマーカーの検出を行う。

従来の医療体系は、疾患ごと細分化した作用機序を有する医薬品の使用を基盤に成立している。しかしながら、本研究で題材としたメタボリックシンドロームなどの複合的な疾患は、従来医薬品では、根本的には対応できないことが明らかになってきている。従って、疾患横断的に統合可能な「未病」概念を標的とする医療戦略の創成は、この課題を根本的に解決する可能性を秘めた挑戦で

ある。

今後は、今回の研究を基盤として、さらに、神経・精神疾患の研究領域の漢方研究者が参画した数理—漢方研究の複合チームを構成することで、疾患横断的に統合可能な「未病」概念を標的とする医療戦略の創出を目指す予定である（右図）。



疾患横断的な「未病」を標的とする新たな医療戦略