

## 最終講義

# 甘草と副腎皮質ホルモン

矢 野 三 郎

富山医科薬科大学内科学第1教室

### はじめに

1953年に医学部を卒業して以来、ちょうど38年間、研究者として何をやってきたかと顧みると、内心忸怩たるものがある。臨床家としての医学研究のあり方というものがあるが、研究というからには基礎も臨床も本質的にというか、研究のレベルと質に差があってはならないと思う。昔から「お医者さんの研究」とよばれているような甘さがあってはならないというのが私の考えであった。事実、こういう立場で研究を行ってきたし、また指導してきたつもりである。しかし38年間もかかってどれだけの実りある成果をあげてきたかと問われると、まことに粗末だといわねばならない。38年も研究をやっていると論文の数だけは多くなるが、100年後といわなくても、これから10年後に参考論文として引用されるものが、どれだけ残るかという、きわめて数少ないと思う。

このようなわけで、最終講義として何をテーマにすべきかといろいろ考えたが、結局、この38年間、一貫してとりこんできたのが「甘草と副腎皮質ホルモン」なので、本日はその研究の概略をお話しさせて頂きたいと思う。第1内科には内分泌、糖尿病、臨床免疫、動脈硬化、呼吸器の5つのグループがあり、それぞれ活発な研究を行っているが、本日はこれら全般についてお話しすることができないのを残念に思う。なお、本日のテーマに関しては和漢薬研究所金岡又雄助教授、第一内科加藤弘己助教授のご協力によるところが大きい。はじめに心から感謝する。

さて、甘草が薬としてこの世の中に登場したのは二千数百年前であるといわれている。なぜ人間が甘草を薬として見出したのか興味ある問題であるが、

おそらく甘草（グリチルリチン）のもつ甘味によるものであると思う。日本では昔から漢方薬の配合剤として広く用いられてきたが、欧州でも同様であって、いろんな薬の甘味剤として用いられてきた。また licorice candy としても欧米で普及している。1946年、この甘草に副腎皮質ホルモン様作用のあることが見出され、1950年にはその本体がグリチルリチンであることも明らかにされた。

### 1. グリチルリチンが副腎皮質ホルモン様作用を示すメカニズムに関する初期の研究

グリチルリチンが副腎皮質ホルモン様作用を示すメカニズムとしては、1) グリチルリチン自体にステロイド様作用がある、2) グリチルリチンがステロイドの作用を増強する、3) グリチルリチンがステロイドの不活性化を抑制する、という3つの仮説があった。1957年頃、私どもは副腎皮質ホルモンの肝における代謝を研究していたので、第3の仮説について *in vivo*, *in vitro* の両面から実験を行った。まずラット肝ホモジネートを用いる *in vitro* の実験でグリチルリチンがステロイドの  $\Delta^4$ -3ketone 部の還元を阻害することを証明し、その真の有効物質がアグリコンであるグリチルレチン酸であることも明らかにした。その際、グリチルリチンはコルチゾールの側鎖部の代謝を阻害することを認めたが、これはA環代謝阻害の二次的影響であると考えていた。*in vivo* の実験としては犬を用い、コルチゾール静注後の血中消失速度に及ぼすグリチルリチン、グリチルレチン酸の影響について検討し、これらを併用するとコルチゾールの血中からの消失が遅延することを見出した。臨床的にも膠原病などにおいてコルチゾールとグリチルリチンの併用療法を行い、コル

チゾールの臨床効果がグリチルリチンの併用で増強されることを認めた。この際、尿中の遊離型および結合型 17-OHCS の測定を行い、グリチルリチン投与で遊離型の排泄増加、結合型の排泄減少を認めている。

## 2. 偽アルドステロン症について

1968年、Conn らは licorice-induced pseudoaldosteronism という概念を提唱し、この特徴は高血圧、低カリウム血症、低レニン活性であるとした。私も1974年に典型的な偽アルドステロン症の1例を経験し、低レニン活性を認めた。この場合、理由はともかく、甘草にアルドステロン様作用があり、その結果としてレニン活性が抑制されるという考えであった。ところが1975年、Ulmann らはグリチルレチン酸が腎のアルドステロン・レセプターに結合するという成績を報告し、グリチルリチン自体に副腎皮質ホルモン様作用があるという考えが支配的になってきた。

## 3. グリチルレチン酸、グリチルリチンの酵素免疫測定法の開発

これまでグリチルリチンの血中濃度測定には臨床的に応用できるような感度のよいものがなかった。そこで私もはまずグリチルレチン酸に対する抗体を作成し、また  $\beta$ -ガラクトシダーゼを用いて酵素標識体を得、グリチルレチン酸の酵素免疫測定法を確立した。当初、グリチルリチンは 2NHCl を用いて加水分解し、グリチルレチン酸として測定した。その後、グリチルリチンに対する抗体作成にも成功し、グリチルリチンを直接、測定することも可能になり、また、グリチルレチン酸のラジオイムノアッセイも確立することができた。

以上の方法を用いて健常人にグリチルリチン静注後の血中濃度を測定すると、静注されたグリチルリチンは血中より速やかに消失してゆくが、約6時間後、グリチルリチンよりきわめて低濃度であるが、グリチルレチン酸が血中に出現し、約24時間後にピークに達することが明らかになった。またグリチルリチンを経口投与した場合は血中にグリチルリチン

は出現せず、グリチルレチン酸として出現し、1～4時間後に第1のピーク、10～14時間後に第2のピークが現われることを認めた。グリチルリチンを経口投与した場合、血中にグリチルリチンが出現しないという事実は予期せざることであった。最近、ラットを用いた実験で、グリチルリチンを経口投与した場合、門脈血中にグリチルリチンが認められないということが明らかになったので、経口投与されたグリチルリチンは腸管内あるいは腸管壁で加水分解をうけるのではないかと考えている。

## 4. 偽アルドステロン症における3-モノグルクロニル・グリチルレチン酸の発見

72歳の女性患者で偽アルドステロン症を呈している1例を見つけたので、血中グリチルレチン酸およびグリチルリチンを測定したがその結果は予想外で、血中グリチルレチン酸は高値を示さず、しかもグリチルリチンとは異なるグリチルレチン酸の抱合体が見出された。この新抱合体は当初、加水分解法ではグリチルリチンとして測定されていたが、グリチルリチンの直接的な酵素免疫測定法で検討した結果、グリチルリチンでないことがわかったのである。

この新抱合体について検討し、おそらくグリチルレチン酸が1分子のグルクロン酸と結合したものであるのではないかと考え、3-モノグルクロニル・グリチルレチン酸、30-モノグルクロニル・グリチルレチン酸を合成し、偽アルドステロン症患者血清中よりメタノールで抽出、分離した新抱合体との異同について検討した結果、この新抱合体は3-モノグルクロニル・グリチルレチン酸 (3-MGA) であることが確認された。その後、数例の偽アルドステロン症患者についても測定したが、いずれも3-MGAの存在が認められた。

## 5. グリチルリチンのアルドステロン様作用の機序に関する新しい展開と3-MGAの生物学的意義の発見

1979年、Ulick らによってコルチゾールの代謝阻害にもとづく、apparent mineral corticoid excess という新しい病態が報告された。これは  $11\beta$ -hydro-

xysteroid dehydrogenase ( $11\beta$ -HSD) が欠損しているために、腎においてコルチゾールが不活性型のコーチゾンに代謝されず、コルチゾールが高値になる結果、電解質作用を示すと考えられている症候群である。ところが1987年になって、グリチルレチン酸がこの  $11\beta$ -HSD を阻害し、この症候群と同じような病態をひきおこすことが明らかにされた。私どもは偽アルドステロン症患者血清中に 3-MGA を見出ししていたが、その生物学的意義は不明であった。グリチルレチン酸が  $11\beta$ -HSD 活性を阻害することが明らかにされたので、私どもは 3-MGA について同様な作用があるのではないかと考えて実験を行った結果、 $11\beta$ -HSD 活性は 3-MGA によってもグリチルレチン酸と同程度の阻害をうけることが認められた。偽アルドステロン症患者ではグリチルレチン酸の血中濃度が必ずしも高値を示さず、健常人には認められない 3-MGA が血中に出現してかなりの高値を示す。しかもグリチルリチンの長期投与で蓄積傾向が認められる。従ってこの 3-MGA が  $11\beta$ -HSD 活性を抑制するという事実、偽アルドステロン症

の発症機序として重要な役割を演じていると考えられる。さらにまた、グリチルリチンの作用機序として、レセプター説にかわって、私どもが提唱していたステロイドの不活性化阻害説が再び注目されるに至ったわけである。

## おわりに

現在、多くの和漢薬が臨床的に使用されているが、その有効成分の生体内動態はほとんど不明という状態である。私どもが主として研究してきた甘草、グリチルリチンについては、この点に関してかなり明らかになってきたといえるが、それでもなお、全貌を解明するには至っていない。今後、この方向の研究が飛躍的に進展することを希望して最終講義とする。

終りにあたり講演の機会を与えて下さいました片山医学部長、司会の労をとって下さいました岡田教授に心から御礼申し上げます。