

未病と治未病

Concept and Treatment of Mibyou, Presymptomatic state

— 未病を病態として捉え、東西医学を融合した包括的予防法を提唱する —

Proposal of Pathophygiology of Mibyou and Comprehensive Prophylactic Programs for Mibyou

富山大学和漢医薬学総合研究所 未病解析応用研究部門

Department of Presymptomatic Health Promotion, Insititute of Natural Medicine

上馬場 和夫, 許 鳳浩, 小川 弘子, 八塚 幸枝

Uebaba, K., Xu, Fneghao., Ogawa, Hiroko., Yatsuzuka, Yukie.

Abstracts

Mibyou (未病) was described for the first time in the classical textbook of Traditional Chinese Medicine (TCM), Yellow Emperor's classical textbook (黄帝内经)¹⁾. According to various classical textbooks in ancient China, its original meanings are overcoming disease's future aggravation as well as prophylactic coping from healthy state. In Japan, treatment of Mibyou is commonly interpreted as not only presymptomatic health promotion but also anti-aging program for sub-healthy people.

Mibyou is usually considered as a symbolic and philosophical word of Eastern Traditional Medicine or Kampo Medicine. Any preclinical stages of various diseases are included into Mibyou. Mibyou System Medical Association in Japan has defined Mibyou as two modes, Eastern and Western Mibyou. The former is the state with mild subjective complaints such as numbness, lethargy, vertigo or cold sensation without any modern subjective abnormal examinations, the latter one is the state without any subjective complaints with objective abnormalities. The latter Mibyou includes obesity, hypertension borderline diabetes mellitus, gout, non-symptomatic cerebral infarction, non-ruptured arterial aneurysm, latent heart failure, fatty liver, viral B or C type hepatitis and metabolic syndrome, overlapping with various lifestyle-related diseases²⁾.

In this review we proposed more concrete and pathophysiological definition of Mibyou, because such concept may integrate Western and Eastern preventive medicine as well as anti-aging gerontology. Indian Traditional Medicine not TCM defines the presymptomatic state same as the aging process¹⁹⁾. Imbalance of bioenergies, and some toxins named Ama which is formed resulting from this energy imbalance, are the main causes of diseases or aging according to Indian Traditonal medicine, Ayurveda^{19,29)}. Modern Western medicine stands nearer to Ayurveda. By considering the analogue of Ama in Western medicine, we have discovered AGEs (advanced glycation endproducts) or ALEs (advanced lipoxidation endproducts) which are fomed by carbonyl stress, and combine with receptor for AGEs (RAGE) which induce the damage of endothelial function including suppression of NO production, easy coagulability, inflammation, the initial events in the first step of arteriosclerosis or arterial aging³⁻⁶⁾. This AGEs-endothelial axis for the aging and various diseases' progression may be the most suitable and integrative concept of Western and Eastern Mibyou.

TCM has three kinds of etiological factors^{11,27)}, internal and external as well as non-internal nor-external causes. The internal cause includes mental or psychological stresses, the external ones include

environmental conditions such as too much wind, heat, cold, dryness, dampness, fire. The remaining non-internal nor-external ones include various lifestyle abnormalities such as wrong diet, sedentary lifestyle. According to modern researches on the AGEs-endothelial axis, similar causes with the TCM's theory may results in the promoting pathological processes and accelerating aging⁷⁻¹⁰.

Similar classifications are adopted in the therapeutics of Traditional Chinese and Indian Medicine, such as internal, external and non-internal nor-external treatments¹³. All of three kind of treatment work as it, or they cooperate with each other to overcome the AGEs-endothelial axis derangements.

The internal treatments which decrease AGEs, especially glycer-AGE (Toxic AGEs:TAGE) or which increase eNOS (endothelial NO synthase) activity to provide NO for peripheral vasucular smooth muscle dilation, include various polyphenols⁸², antioxidant herbs or phytochemicals¹⁹⁻¹²¹. These dietary components inhibit endogenous AGEs formation in our body. Dietary exogenous AGEs are abdorbed into blood stream to increase serum AGEs, and increased AGEs induce aggravation of arteriosclerosis and insuline resistance^{44,97-108}. Foods cooked in high temperature contain more AGEs than ones cooked in lower temperature. Charcoal taken from peri-oral route, absorbs intestinal AGEs, and it is effective to recover insulin resistance in DM patients¹¹¹.

The external treatment which stimulate eNOS activity is heating, especially repeated mild heat within natural range¹³⁶. Repeated mild heating to the human fibroblasts showed elongation of cell lifespan¹³⁵, and induction of HSPs (Heat shock proteins) which strengthen cell against further stress to the cells. Repeated mild sauna to the heart failure and arteriosclerotic patients improved cardiac function through inducing mRNA of eNOS which result in the decrease of afterload of the heart⁷⁰⁻⁷⁶. Repeated mild heat also decreased AGEs accumulation by promoting self-purificative system in human cells, such as ubiquitin-proteasome system or lysosome-autophagy system for detoxification fo abnormal glycated proteins¹³⁶. Calorie restriction (CR) also has the similar effects, promotion of self-purification system and induction of HSPs¹¹⁴. Adding to these effects, CR induces SIRT1, which deacetylate the enzyme proteins to improve their function, including eNOS. SIRT1 is well-known factors for anti-inflammatory and anti-aging process^{114,115}.

The third component, non-internal nor-external treatments include exercise or relaxation techniques in the Traditional Medicines. According to the scientific studies, exercise or hyperthermia induce eNOS because of shear stress to the endothelium in the microcirculation through appearance of P2X4 protein⁸³. Furthermore, exercise is also a well-known factor to induce SIRT1, which prevent atherosclerosis. Psychological stresses and mental depression have some effects on endothelial function⁶⁰⁻⁶⁷.

As mentioned, calorie restriction, exercise, and mild heat stress induce SIRT1 and self-purification systems which include HSPs, ubiquitin-proteasome, and autophagy. These stresses promote anti-arteriosclerotic and anti-aging process in our cells. These positive effects of mild stresses are called hormesis¹³⁵⁻¹⁴⁰. The hormetic mechanisms work on the preventive mechanisms of all internal, external and non-internal, nor-external treatments for the presymptomatic stages of the Traditional Medicines in common.

We conlude that Mibyou, presymptomatic stage may be defined as the derangement in the AGEs-endothelial axis by internal, external and non-internal, nor-external causes in the terminology of

Traditional Medicines. And treatments or comprehensive preventive programs for Mibyou include internal, external and non-internal, nor-external treatments, whose action mechanisms have already been studied in Western medicine. Further researches and better comprehensive coordination of these treatments would be necessary to develop the future presymptomatic health promotion by integration of the Western and Eastern Medicines.

Key words:Mibyou, presymptomatic stage, AGEs, Carbonyl stress, vascular endothelial function, internal cause, external cause, non-internal nor-external cause, preventive treatments in the Eastern medicine, internal treatment, external treatment, non-internal nor-external treatments, SIRT1, Hormesis.

1. はじめに

「未病」という言葉は、各種出版物や薬用酒のテレビ広告などに頻繁に見かけるようになりしました。最近のように現代医学的な診断がつかない半健康人が増加したことが最大原因だと思われますが、さらには生活習慣病の増加と医療費の高騰などから予防医学が注目を浴びていること、また、いわゆる健康食品などの普及もそれを促していると思われます。本場中国でも、予防医学が重視されてきたことから、「未病を治す」という治未病中心（未病治療センター）が中医薬大学を中心に、全国に50箇所以上（2008年）も作られ、地域と連携しながら住民の健康増進を担っていると聞きます。これは、ちょうど日本の健康管理センターや地方自治体の厚生センターで、未病の治療をしているようなものです。日本では、東洋医学会や東方医学会などの伝統医学を研究する学会に加えて、「未病」を現代医学的見地からも専門的に研究しようとする日本未病システム学会が1985年に創設されるなど、「未病」の専門的な研究が20世紀後半から富に盛んになってきました¹⁾。テレビや出版本などのマスコミもそれに乗った形で「未病」という用語をしばしば使っています。

「未病」という用語は、約2000年以上前（後漢）に著されたという黄帝内経素問・四気調神大論に「聖人不治已病。治未病」として初出しています¹⁾。しかし、「未病」についての考察は、往々にして抽象的哲学的な予防医学論になりがちです。「未病」を定義して具体的に対処しようとする日本未病システム学会によりますと、「未病」とは、「しびれ、倦怠感、眩暈、冷えなどの『軽微な自覚症状はあるが検査では発見できない状態』（東洋医学的未病）と『自覚症状は無いが検査をすれば異常値を示す状態』（西洋医学的未病）と二つの部分からなる」と定義しています²⁾。後者には肥満、高脂血症、境界域糖尿病、高血圧症、高尿酸血症、無症候性脳梗塞、未破裂脳動脈瘤、潜在性心不全、脂肪肝、B型肝炎C型肝炎のキャリア、メタボリックシンドロームなどが該当し、成人病、生活習慣病といわれていたものとオーバーラップしています²⁾。ただ、このような具体的な定義も、種々の病名が出てくることから、未病独自の概念が不明瞭になってきます。

「未病」を、このように病名の初期として捉えるのではなく、病態で捉えることを本稿では試みました。特に「未病」を、最終糖化産物(AGEs&ALEs:Advanced Glycation Endproducts & Advanced Lipoxidation Endproducts)の蓄積と血管内皮細胞機能障害という病態として捉えることで、その病因と治療法について、東洋医学と西洋医学の双方の用語を使って説明することができるのです。

まずAGEsやALEsは、RAGE (Receptor for AGEs)と結合することで血管内皮細胞機能とりわけeNOS (NO合成酵素)の抑制やNF- κ Bの活性化による炎症惹起サイトカインの産生増加などを起こし、血流障害や血栓形成、プラーク形成が促進され、慢性炎症も進展することが現代医学的研

究で明らかになっています³⁾。このような病態が動脈硬化など各種疾病や老化が進展していく仕組みであることは現代医学的に知られています⁴⁻⁶⁾。

そのような血管内皮細胞の病態に、運動やストレスを始めとする生活習慣、医薬品・薬草・食品がどのように影響するかについても既に多くの現代医学的研究があります⁷⁻¹⁰⁾。東洋医学では、疾病の病因を内因・外因・不内外因にわけていますが¹¹⁾、まさにこれらの病因は、西洋医学で研究された生活習慣の「未病」に影響する要因と一致するものです。また、未病の治療法（養生法）は、東洋医学的に内治・外治・不内外治に分類できますが、これは、現代医学的な健康づくりの3要素である栄養・休養・運動に対応させることができます。このように、「未病」という病態においては、西洋医学と東洋医学が対応してくるのです。

さらに東洋医学では「上医医国，中医医人，下医医病」（遼思貌『千金方』巻一「診候」）といわれています。これは、一国の危機的状況を癒すのも、上医がするという意味です。国の未病を治す処方箋として、まず人への「未病」予防対策により医療経済学的効果が得られると推定されます。その一つが、遺伝子検査や伝統医学的体質診断による疾病の予知と対処法による未然の予防策です。その二は、インターネットなどの最先端のデバイスを活用すれば、事前に且つ頻回に継続的に、未病状態を診断・経過観察して、人々の健康を個別的に維持増進する安価な遠隔予防医療システムを構築することができる可能性があります。この方面の研究は全国的に進歩しています。その三が、現代社会の病巣である凶悪犯罪や鬱病の増加と少子高齢化です。これらの病巣の基礎にある人間の問題を解決するのは、伝統医学的生命観に基づいた幼少時期からのスキンシップ（ベビーマッサージや小児鍼）を普及させることだと提唱されています^{12,13)}。

我々の未病解析応用研究部門では、以上のような包括的な「未病」の予防を考えてまいりましたが、本総説では、人体の「未病」に絞り、その病態と対処法を東西医学融合の観点からまとめてみました。

キーワードとして、未病，治未病，AGEs，カルボニル・ストレス，血管内皮細胞，東洋医学の病因論（内因・外因・不内外因），養生法（内治・外治・不内外治），SIRT1，Hormesis となります。

2. 古典にみる「未病」の記載

実は、「未病」という言葉は、医師向けの東洋医学専門医のためのテキストブックには見当たりません¹⁴⁾。それは、「未病」があまりに抽象的な概念であり、具体的な疾病や病態と関連して理解されてこなかったためだと思われます。

確かに「未病」についての記載は、中国医学の古典，黄帝内経『素問』四気調神大論「聖人不治已病。治未病。（聖人は已に病みたるを治さず，未だ病まざるを治す。）」に初めて記述されています^{1,175)}。この記述は、「聖人は，已病を治さずして未病を治す。已乱を治さずして，未病を治すとは，此を謂うなり。夫れ病已に成りて後にこれを薬し，乱已に成りて後にこれを治するは，例うれば猶渴して井を穿ち，闘して錘を鑄る がごとし，亦た晩からずや」というふう表現ですが，これだけでは哲学的な表現で，具体性はありません。

また，丁らの詳細な記述によりますと，同じく黄帝内経の『靈樞』の順逆篇には，「上工治未病，不治已病。（上工は未だ病まざるを治し，已に病みたるは治さず。）」とあります¹⁷⁵⁾。これらも，抽象的な未病の記述です。

一方、黄帝内経の『素問』刺熱篇には、未病を治すことの具体例をあげて解説しています¹⁷⁵⁾。「肝熱病なるものは左頬先ず赤し。心熱病なるものは顔（ひたい）先ず赤し。脾熱病なるものは鼻先ず赤し。腎熱病なるものは頤（あご）先ず赤し。病未だ発せずといえども、赤色なるものを見てこれを刺すを、名づけて『未病を治す』と曰う」とあります。つまり、肝心脾肺腎など臓腑に異常があると、それらに対する顔面の部位に発赤が表れ、これを目標にすれば、病変が進行しないうちに治療できる。悪化の兆しをいち早く予知や察知して、早めに病の芽を摘み取ることができると記載されているのです。

『黄帝内経』と同じごろ書かれたといわれる『難経』七十七難にも、もっと具体的に解説しています^{15, 175)}。『上工は未病を治す。中工は已病を治す』とは、何の謂いぞや？ 然り。所謂る未病を治すとは、肝の病を見れば、則ち肝まさにこれを脾に伝うべきを知り、故に先ずその脾氣を實し、肝の邪を受くることを無しからむ。故に未病を治すと曰うなり。中工已病を治すとは、肝の病を見るも相伝を曉らずして、但だ一心に肝を治す。故に已病を治すと曰うなり。」とあります。『靈樞』にあるように、ある臓器に病変が起こった場合、次の臓腑に波及するのを事前に予知・察知して、前もって予防するべく治療を行うことも「未病を治す」と呼んでいたのです。『黄帝内経』より少し後に書かれた『金匱要略』臓腑経絡先後病脈証篇にもほぼ同じような記述が見られます¹⁶⁾。

このように、中国の古典に見る「未病を治す」ということは、健康状態から疾病になるのを防ぐというだけでなく、疾病がある状態でも、その進行を防ぐことまでも含んだ概念なのです。しかし、江戸時代初期から中期の儒学者、本草学者であった貝原益軒の書いた養生訓には、「治療より養生が上策」「養生は若い時から」行うべしとして、未だ病まざる若い時からの養生を進言しています^{17, 175)}。丁らは、このように日本では養生法として「未病」の状態での疾病を防ぐことが強調されたため、未病の持つ予防医学的側面だけが重要視されてきたのであらうと考察しています¹⁷⁵⁾。そのため、専門的東洋医学的医療での具体的な用い方がされないでいたのでしょう。それが、東洋医学専門医のためのテキストに「未病」という用語がでてこない理由ではないかと思われます。

3. 現代における未病の定義：日本未病システム学会の定義を中心にして。

以上のように日本では「未病」の概念は、東洋医学的養生法の代名詞と考えられてきました。しかし、明治になり脱亜入欧により、西洋医学が主流になって漢方医学つまり東洋医学が禁止されたため「未病」はいったん忘れられたかのように見えました。

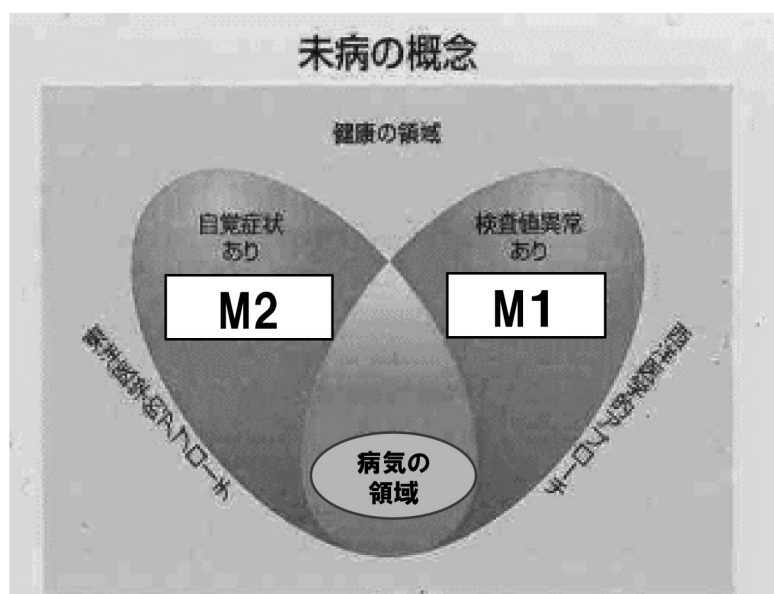
しかし現代に入り、西洋医学では「健康か病気か」の二元論によりアプローチするため、半健康人への対処ができなくなってきました。その上医療費の高騰もあいまって、予防医学が叫ばれるようになったというのです²⁾。つまり、前近代的な感染予防や栄養指導は現代では充足されてきたため、それらだけで対処できない患者が急増し、健康か病気か？という西洋型二元論だけでは対処できなくなってきたため、健康と病気の間の状態としての未病が、再び注目されるようになってきたのです¹⁸⁾。

まず、そのような現代医学のゆきづまりによって注目されたのが、日本でも盛んになってきた補完代替医療です。補完代替医療は、現代医学への反省にたち、現代医学を補い補完する伝統医療などを重視することで提唱されたもので、その後、現代医学と補完代替医療を統合した統合医療が世界的にも主流になってきました。そのような流れの中で、補完代替医療関連の学会である

日本未病システム学会では、健康か病気かの二元論ではなく、健康と病気は連続しているとする考え方に立ち、健康と病気の間にく未病という場>を創設することを提唱したのでした¹⁾。

日本未病システム学会では、古典にみる抽象的哲学的な未病概念を、より具体的にするため、「未病」の具体的な定義をしています²⁾。つまり、『未病』に属する状態は しびれ、倦怠感、眩暈、冷えなどの『軽微な自覚症状はあるが検査では発見できない状態』（東洋医学的未病:M2）と『自覚症状は無いが検査をすれば異常値を示す状態』（西洋医学的未病:M1）との二つの部分」を、「未病」と定義しています（図 1）。後者には肥満、高脂血症、境界域糖尿病、高血圧症、高尿酸血症、症候性脳梗塞、未破裂脳動脈瘤、潜在性心不全、脂肪肝、B型肝炎やC型肝炎のキャリア、メタボリックシンドロームなどが該当し、成人病、生活習慣病といわれていたものとオーバーラップしています。さらに遺伝子診断で同定できる異常も加わるといわれています²⁾。

さらに福生らは、「自覚症状のない未病」を患者に理解させ継続治療するにあたり、「未病」を二つのパートに区分して診療しています²⁾。即ち「未病」を「未病 1」（自立で行う部分）と「未病 2」（医療保険で扱う部分）に分類しています（図 2）。日本未病システム学会では、この未病における自立未病期（未病 1）と治療未病期（未病 2）の区別をすることを提唱しています。これらは、まず器質的变化や臓器障害の所見の有無で分かれといえます。例えば脳の場合 MRI で発見される無症候性脳梗塞の場合や MRI で動脈瘤や狭窄が見られる場合、組織損傷をきたしていると判断し「未病 2」となります。糖尿病性腎障害の指標である尿中アルブミンの陽性の場合も同様に「未病 2」となります。腹部エコーで発見される脂肪肝やサイレントストーンや嚢胞もこの「未病 2」に属します。「未病 2」は積極的に医療介入し、医療保険で対応できるようにすれば、初期病変であることから患者の経済的負担も少ないと考えられます。「未病 2」は、既に已病状態だとみなしてもよいと考えることもできますが、「未病 1」も、現代医学の進歩により、検査の精度が高くなると已病と呼ぶこともできるでしょう。とにかく、極めて実地的な診療案を日本未病システム学会では提唱しています²⁾。



M1：自覚症状はないが検査で異常が見られ、放置すると重症化するもの

M2：自覚症状はあるが検査では異常がないもの

図1 日本未病システム学会の未病の定義

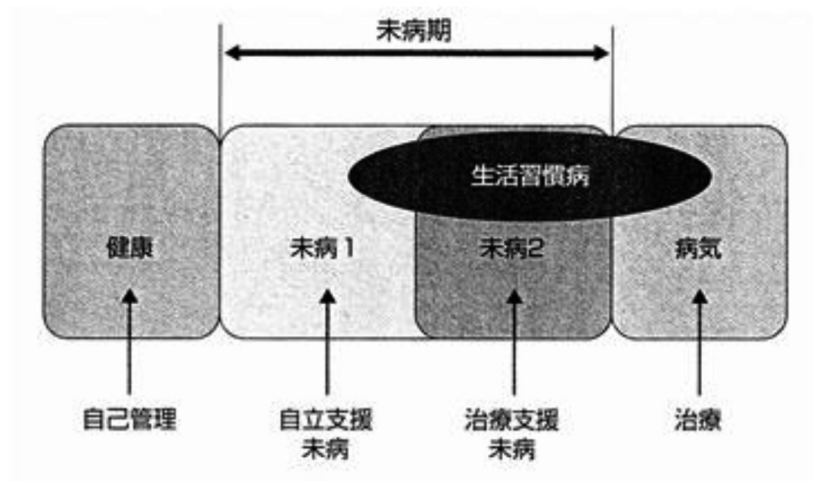


図2 未病の分類（日本未病システム学会）

そのような予防医学としての「未病」を研究する活動の成果として、2003年の第7回アジアオセアニア国際老年学会のシンポジウムで、中国、韓国、タイ、アメリカの権威者と協議し「未病」と書いてMibyouと発音することが承認され、「未病 Mibyou」は国際語として登録されています²⁾。しかし、後ほど提示する病態として未病概念の英訳としては、Preclinical stageとかPresymptomatic stageなどの方が、予防医学的見地から適切ではないかと我々は考えています。

このような未病システム学会の定義では、「未病」を自覚症状の有無や西洋医学的検査値の異常の有無などで診断することによって、所詮は西洋医学的な病名の初期というだけのものとして理解するくらいがあります。未だ病まざる状態の典型は、ハンチントン舞踏病などの遺伝子疾患などです。現在は普通の健康状態だけでも、将来50歳以降になると疾病を発症することになりますので、それまでは未病状態です。このような予知医学が可能になれば、純粋な意味の未病医学が完成されることでしょう。

では、そのような疾病を予知できるようにならないと正確に未病という概念が当てはまらないのでしょうか。また、その場合、「未病」と、だれもが体験する老化とは、どのように区別されるのでしょうか。

4. もう一つの伝統医学アーユルヴェーダにおける未病概念

「未病」を、疾病の発症前の状態と捉えた場合、インド伝統医学アーユルヴェーダにも「未病」の概念があります。アーユルヴェーダでは、体内の3つの生体エネルギー（風のエネルギー：ヴァータ、火のエネルギー：ピッタ、水のエネルギー：カパ）のアンバランスが病気や老化を引き起こす元になると考えています^{13,19)}。アーユルヴェーダでは、老化も疾病の一つだと考えているからです。これら3つの生体エネルギーは、目に見えないものであるため、そのアンバランスつまり病気とは、主に機能的な変化となります。そのアンバランス状態は6段階からなることが記述されており、中国の「未病」のように一つの表現でなく、病気と健康の間で6段階に分類しています。そして、生体リズムの乱れや自律神経失調症状と考えられる自覚的症状（不眠、凝りや痛み、疲労感、だるさなど）は、未病状態として器質的变化は伴わなくても、病気や老化の発症

につながると考えています⁷⁾。

アーユルヴェーダでは、このような生体エネルギーのアンバランスの結果、消化と代謝の火が不順になり、未消化物であるアーマ Ama が生成されると考えます。そのアーマは、生体にとっては毒素となり、全身の通路を閉塞したり組織に沈着することで、疾病の顕在化や老化の進行をもたらすと考えているのです¹⁹⁾。鮎沢らは、このようなアーユルヴェーダの老化理論には、現代医学的老化理論と共通する点が多いと述べています²⁰⁾。

アーユルヴェーダで言うアーマ Ama とは、エネルギーのアンバランスによって代謝が進まない時に産生されて蓄積する毒素と、外部から摂取することで蓄積する毒素などが含まれます。後者のような、アーユルヴェーダの考える外部からのアーマの摂取例として、加熱した蜂蜜や、牛乳とバターなどの組み合わせの間違った食材を煮込んだ料理などがあります。そのため、アーユルヴェーダの代表的な2つの古典（『チャラカ・サンヒター』²¹⁾、『スシュルタ・サンヒター』²²⁾）には、双方に、加熱した蜂蜜を摂取してはいけないと教えています。また、カレーに煮込む場合、バターよりもギー（精製バター）を使うことを勧めています。以上のようなアーユルヴェーダでは、エネルギーバランスの乱れという未病状態から、アーマと呼ばれる毒性物質が生成され、疾病の発症だけでなく老化の進展が起こると考えているのです。

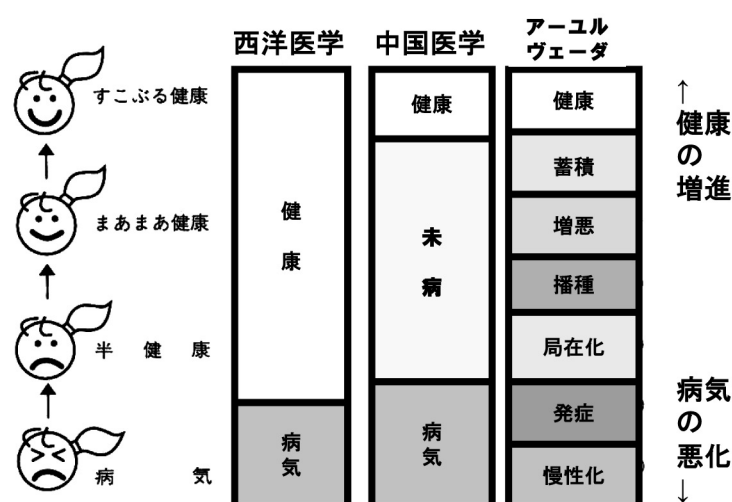


図3 アーユルヴェーダと他の医学の未病概念の比較¹²⁾

また、その未病状態に陥る傾向に、個人差があるとアーユルヴェーダでは教えています。これがアーユルヴェーダの体質論ですが、この体質論と現代医学的な遺伝子（SNPs）の解析結果とは関係があることを示唆する結果は、数編報告されています^{23, 24, 25)}。つまり伝統医学が重視する個体差の概念が、未病の発症や老化の進展においても提唱されているのです。

漢方医学でも、吉益東堂が万病一毒説を提唱しましたが、その一毒のような存在がアーマに対応していると推定されます。また、気・血・水の概念が、ヴァータ（風）・ピッタ（火）・カパ（水）に対応したものと大雑把に考えることができます。それらが、アーユルヴェーダと漢方医学の類似性でしょう。

5. 未病と老化の関係を考える

このようにインドのアーユルヴェーダでは、老化を、「未病」状態と同じくエネルギーのアンバランスと毒素の蓄積により起こると考えています^{19,20)}。

日本未病システム学会の福生らも、「老化は未病の複合体」としてはいますが、「老化とは加齢による「未病」の蓄積の過程であり、老人病はその発現した状態といい改めることができる」としてしながら、「老化に伴う臓器の機能の低下は、加齢変化であり病的ではない」として、「未病」とは、「加齢による変動範囲から逸脱し、しかも自覚症状がない時期をいう」としています¹⁾。つまり、病的老化のみを、「未病」と呼んでいると考えられます。

しかし、アンチエイジング・未病医学を提唱する久保らは、老化について、生理的老化と病的老化を区別することは一般的には困難としています²⁶⁾。そして、加齢変化によって発ガンや動脈硬化が起こると彼らは考えていることから、彼らも「未病」＝老化としていると推定されます。

老人病を専門的に研究している福生らは、「未病」とは加齢による変動範囲から逸脱して、しかも自覚症状がない時期をいうとしていますので、たとえば大動脈脈波速度は、年齢とともに速くなりますが、高脂血症や血圧の上昇、血糖値の悪化などの負荷が加わることで正常回帰曲線より逸脱した速度となります。しかし自覚症状はありません。この状態が「未病」であると考えています¹⁾。老化により個々の「未病」は進行し、複数の「未病」が絡みあってきますが、「未病」のコントロールの仕方次第で、老化の個人差が生じ、それが寿命の相違につながると考えられます¹⁾。また、複数の「未病」は互いに関連し合っており、これが高齢者特有の老人症候群を呈してくるとみなしています。しかしこのように複数の「未病」があるとする概念は、「未病」をますます複雑なものにしていると思えます。複数の「未病」の共通病態として、「未病」を捉えることはできないのでしょうか。

6. 伝統医学にみる未病と老化の概念

中国医学では、老化とは、腎気が衰えて全身の気血水の巡りや働きが悪くなり、疾病が発症しやすくなっている状態だと考えます^{11,27)}。一方、アーユルヴェーダでは、老化と一般の病気も、前述のように類似した概念で捉えています。つまり、体内の3つのエネルギーのうち、老化によりヴァータが増大する傾向が強くなります。ヴァータを増大させる生活様式であれば、また体質的にヴァータ増大しやすいヴァータ体質であれば、ますます老化速度が速くなると考えます。その結果、体内で3つのエネルギーがアンバランスになり、代謝の火であるアグニが不順になって、アーマとよばれる毒素が多く生成されて、アーマが体内に蓄積し通路などを閉塞して老化が進行すると考えます^{19,20)}。

ですからアーユルヴェーダでは、疾病予防イクオール老化予防法と考えています。とりわけアーユルヴェーダの代表的な浄化療法パンチャカルマは、体内の老廃物を浄化して、疾病の治療だけでなく、健康な人が若返る効果も期待して行われます¹⁹⁾。このように、とりわけインド伝統医学では、老化＝「未病」とみなしていると考えられます。

7. アーユルヴェーダのアーマは、AGEs は酷似した概念

我々は、アーユルヴェーダでいうアーマの現代医学的対応を調査するうちに、「蜂蜜を加熱すると有毒になる」という、アーユルヴェーダの古典^{21,22)}の記述から、実際に蜂蜜を加熱することで発生する毒物が現代医学的に何に対応するかを文献的に考察しました。その結果、体内での動態

を考えると AGEs がアーマに最も近い概念だと推定されました。そして、実際に蜂蜜を加熱後に AGEs を測定しました。その結果、100℃30 分間で、8 倍近い AGEs (CML: carboxymethyllysine: ELISA 法) が生成されることを確認しました²⁸⁾。実は、蜂蜜は、天然の糖質の中でも特殊なもので、自然界の花にあるオリゴ糖や多糖などを、一度ミツバチが、自分の胃にいれて消化した単糖類のグルコースと果糖を純粋な状態で、花粉などのタンパク質と一緒に含ませたものです。

アーユルヴェーダでは病的な生成物として、種々の疾病や老化のもとになるのがアーマであり、エネルギーのアンバランスと共に発生するものと考えています。ですから、老化や疾病予防のために、アーマを溜めない生活が指導され、アーマを浄化する治療法が体系化されています^{13, 29)}。

ところで、AGEs は、還元糖とタンパク質が非酵素的に結合して生成されたものですが、さらにタンパク質を凝集変性させることで知られています^{3, 6)}。特にコラーゲンやクリスタリン、ミエリンなどのタンパク質は、AGEs により異常凝集をうけて変質することで、皮膚のしわや骨基質の異常が起こり、とりわけ糖尿病の骨粗鬆症や白内障、糖尿病性神経症などの合併症が起これと推定されています。アーユルヴェーダのアーマも、そのように体内に沈着して異常を起こすと考えられていますので、AGEs に酷似した概念だと思われます。

8. AGEs と TAGE, 糖化と酸化について

一般的に AGEs (Advanced Glycation Endproducts: 最終糖化産物) は、糖尿病患者などにおいて、還元糖と血清タンパク質が非酵素的に結合し、アマトリ生成物である HbA1c などから生成されます。これらのアマトリ化合物が、酸化などをへて最終糖化産物となることで AGEs ができてきます。AGEs は、コラーゲンなどのマトリックスのタンパク質だけでなく、細胞内で LAGE (Low Molecular AGE) として、細胞内タンパクの異常をきたすことも知られています³⁰⁾。さらには、AGEs は、血管内では、血管内皮細胞やマクロファージなどの膜に存在する RAGE (Receptor for AGE) に結合することで、これらの細胞内の NF- κ B を活性化して TNF- α の生成を促し、炎症惹起的に作用することも知られています^{31, 32)}。また、血管内皮細胞内の NO 合成酵素 (eNOS) を抑制することで、血管拡張物質である NO の生成を阻害したり、さらには、血管内皮細胞への白血球などの吸着を促進することで、動脈硬化や肝障害に向かう環境を作る作用も持っています^{4, 33, 34)}。

20 世紀の後半から、老化の仕組みとして酸化ストレス (oxidative stress) が注目されてきました。体内での各種酸化過程が老化を促すことが発見されました。しかし、21 世紀にはいり、酸化は必ずしも疾病に関係するものではなく、シグナル伝達の一手段とも考えられるようになったのです。そこで登場した概念が、カルボニル・ストレス (carbonyl stress) です^{3, 4)}。これは、体内のタンパク質 (アミノ酸) や脂質が、非酵素的に糖質と結合して、タンパク質や脂質の機能障害をきたすことで、体内の生命現象が阻害されてくるという概念です⁴⁻⁷⁾。

老化が、カルボニル・ストレスによる糖化から起こるとする理論の中心的物質が AGEs です。AGEs 自体が、プロオキシダントとして働くことも体内では多くあります。ただ、AGEs はメイラード生成物として 70 年以上前から食品の風味や機能性を担う健康に良いものとしてみなされてきました^{35, 36)}。AGEs の中には有害でないものや、逆に抗酸化作用を発揮するものがあります^{35, 36)}。有害な AGEs と無害な AGEs があることもいわれています。特に、グリセルアルデヒドをくっつけた AGEs (Glycer-AGE) は、その有害性が高く、RAGE との結合親和性が高いために、竹内や山岸らは、血管内皮細胞障害などをする Toxic AGEs (TAGE) と呼んで区別しています³⁷⁻⁴²⁾。

AGEs は、体内で血糖と血清タンパク質が非酵素的に結合することで Endogenous に生成されるだけでなく、食事中的 AGEs は消化管から 10% 程度吸収され、Exogenous に血中に現れることもあります⁴³⁾。そのため、AGEs を高濃度で含有する食事を食べたラットでは、動脈硬化が進展し、同じ内容で同カロリーの食事を食べたラットよりも寿命が短いことが動物実験で得られています^{44, 45)}。また、AGEs を高濃度に含有する食事を摂取すると、摂取後 2 – 4 時間目で、血管内皮細胞機能（血管拡張機能）が低下することも、報告されています⁴⁶⁾。

AGEs の生成は、抗酸化物質を摂取することで抑制できることが知られていますが、AGEs の排泄は腎臓、分解は肝臓で行われています^{47, 48)}。ですから腎不全患者では、AGEs が体内に蓄積するために動脈硬化の進展が早く、心不全などを来しやすいのです。これは心腎相関と呼ばれています。この原因の一つは、AGEs が体内に蓄積して血管内皮細胞機能を障害するためです。また AGEs だけでなく、腎不全の時には、ADMA (Asymmetric dimethylarginine) も体内で蓄積し、これも血管内皮細胞機能を障害する働きを発揮するとされています^{49, 50)}。さらに血清 ADMA は、メタボリックシンドロームの各種要素（高血圧、脂質異常症、肥満、インスリン抵抗性）と関連することも知られています⁵¹⁾。ADMA は、体内のタンパク質の L-arginine 残基が Protein arginine-methyltransferase (PRMTs) によりメチル化されて生成されます⁵¹⁾。ADMA は、NO 合成酵素を強力に抑制するのです。しかし、Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase (DDAH) により L-citrulline と demthylamine に分解されます。ADMA も心疾患発生の機序に関わっており、AGEs と血管内皮細胞に共同して障害作用をすると考えられますが、AGEs の方が、「未病」の概念には近いように思われます。

なお、AGEs は、皮下組織のコラーゲンに結合し病的なクロスリンクを形成することで、皮膚のしわを増やすことが考えられています。正常の酵素反応をへて架橋構造を作ったコラーゲンは、しなやかなコラーゲンとなりますが、還元糖とタンパクが非酵素的に結合してできた AGEs が作った病的なコラーゲンの架橋構造では、がちがちのコラーゲンになると推定されます。骨組織のコラーゲンにそのような病的コラーゲンが増加すると、骨密度は正常でも、骨折を起こすことが知られています¹⁷³⁾。それが、骨密度が正常の糖尿病患者で起こる骨折の仕組みと推定されています¹⁷³⁾。

また、このように病的な架橋構造をもつコラーゲンが真皮に増加すると、真皮の電気伝導度にも変化が起こるはずですが。真皮の電気伝導度は、バイオインピーダンスを測定する AMI (Apparatus for the measuring for the function of the Meridians and corresponding Internal organs: 経絡臓器機能測定器) といわれる方法で測定された結果に影響しますので、これらの値が、高齢になったり、糖尿病患者では一定の傾向に変化することが知られていますが^{171, 172)}、この原因は、糖化タンパクの真皮内での増加にあるのではないかと推定されます。これは東洋医学でいうツボ（経穴）の病態生理学的変化を説明するものになる可能性があると考えられます。

9. 現代医学における老化の機序から未病を考える－AGEs-血管内皮細胞軸仮説の提唱－

以上のような伝統医学と西洋医学的な老化や動脈硬化の仕組みを考えますと、「未病を治する」（病的状態に至るのを防ぐ）ということ、予防医学的捉え方をすれば、老化予防とも共通することだと思われれます。

「ヒトは血管から老いる」という言葉があるように、動脈硬化予防、血管内皮細胞障害など血

管の老化を予防することが、「未病を治する」ことと同時に老化を制御することだと考えることができるのです。そのように、「未病」を治することを、老化制御と同じものと仮定すれば、西洋医学的未病と東洋医学的未病の双方が統合できると、我々は推定しています。

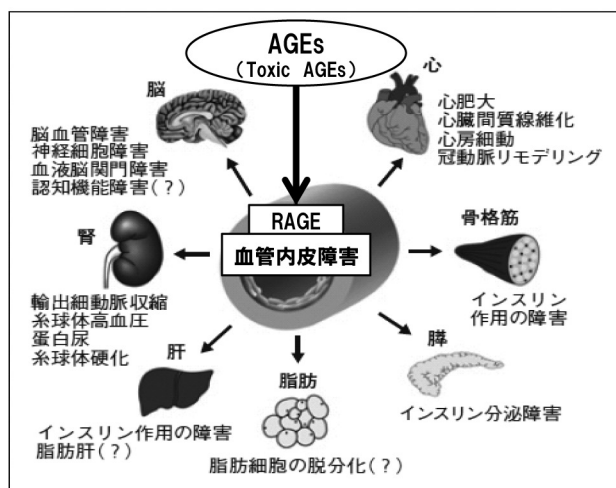
つまり、「未病」を西洋医学的病名の初期として捉えるのではなく、「病態（体内への毒素の蓄積と血管内皮細胞機能の障害）」として定義することで、西洋と東洋医学の未病概念を統一的に捉えることができると考えられます。

光川らは、血管内皮細胞機能障害により、心臓、骨格筋、膵臓、脂肪組織、肝臓、腎臓、脳など全身的な異常が起こるという仮説をたてています(図 4)。その仮説にたつて、アンギオテンシンⅡ type1 受容体阻害剤の作用を考察しています⁶⁾。心臓では、心肥大、心臓間質繊維化、心房細動などが、骨格筋ではインスリン抵抗性が、膵臓ではインスリンの分泌障害が、肝臓ではインスリン作用の障害から脂肪肝などが、腎臓では、輸出細動脈収縮、糸球体高血圧、糸球体硬化と蛋白尿などが、脳では、脳血管障害や神経細胞障害、さらには認知機能障害も起こることを仮説しているのです⁶⁾。

また、山岸、竹内らは、血管内皮細胞機能障害が AGEs などにより惹起されることで、全身の臓器の各種疾病、インスリン抵抗性、皮膚のしわやしみ、腫瘍の増殖・転移・浸潤、糖尿病性血管症、網膜症や腎症と動脈硬化の進展が、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患、肝臓の前駆症状とされる NASH (Nonalcoholic steatohepatitis) や脂肪肝、さらには骨粗鬆症なども起こることを提唱しています^{52, 37-40)}。特に、AGEs の中でも、Glycer-AGE などは、RAGE との親和性がたかく Toxic AGE (TAGE) として、体内での老化や未病の過程の進展を来すことを実験データから提唱しています⁴¹⁾。

我々も、血中 AGEs (Carbonyoprotein by ELISA) と、「未病」の主観的な主症状である冷え性の程度が有意に相関することを、97 名の特に症状をもたない男女の被験者に関して得ました(図 5)。また、血中 AGEs 値と、42℃30 分間の足浴において 25-30 分目の皮膚血流の増加とは、負の有意な相関があることも報告しました(図 6)⁵³⁾。42℃30 分間の温熱刺激による皮膚血流の初期の変化は、軸索反射が関与していますが、後半の部分は、内皮細胞からの NO が関与しており、血管内皮細胞機能を反映することが知られています⁵⁴⁾。そのため、25-30 分目の皮膚血流と、AGEs の相関性が認められたと推定されます。

AGEs の体内への摂取を増やし排泄を減少させて蓄積を増大させることは、血管内皮細胞機能を障害して、老化をはじめ各種疾病の発症を来す機序を促すことになると考えられます。このような AGEs—血管内皮細胞軸が、未病の病態の中核軸であると仮定することで、未病に関する混乱



熊本大学医学部 光山らの図を改変

図 4 血管内皮細胞障害は各種疾病の基礎

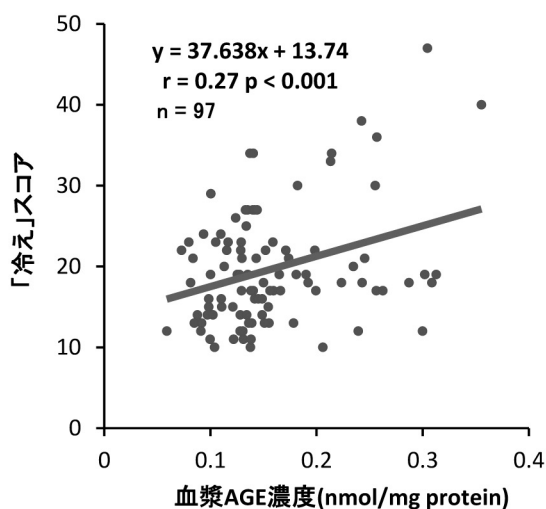


図 5 血中 AGEs と「冷え」スコアとの相関

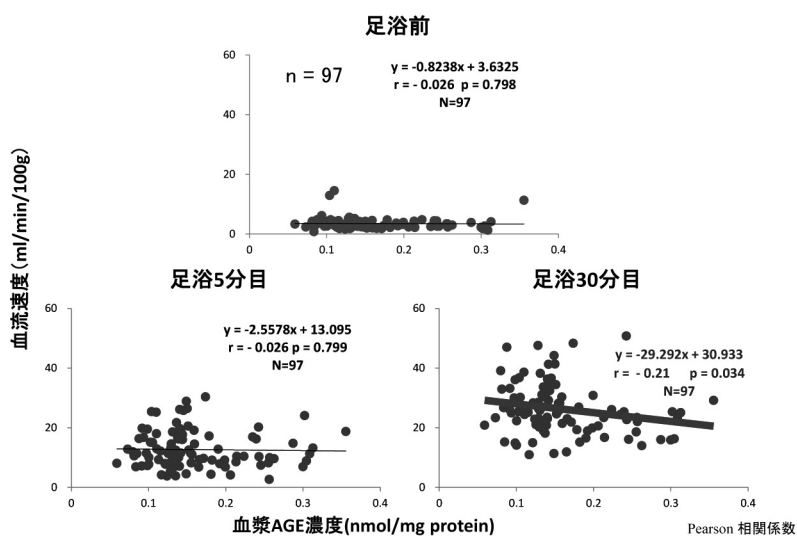


図 6 血中 AGEs 濃度と 42°C30 分間足浴による足背部皮膚血流速度との相関(全 97 例)

や複雑さが解消することを我々は考えています。類似した仮説⁵⁵⁾は、丸山らも、酸化ストレスが血管内皮細胞に障害を及ぼすことを述べていますが、AGEs の存在を考慮してはいません。

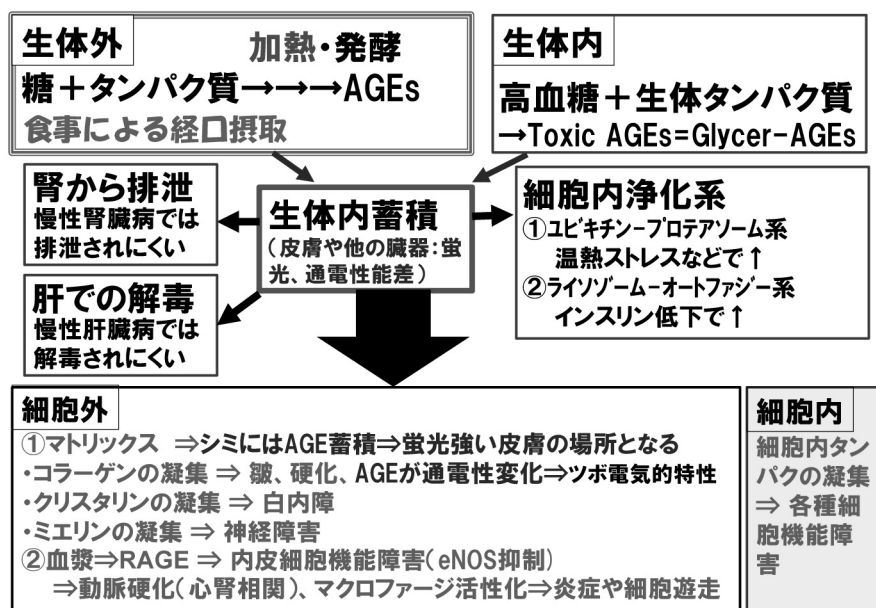


図 7 AGEs の体内での代謝

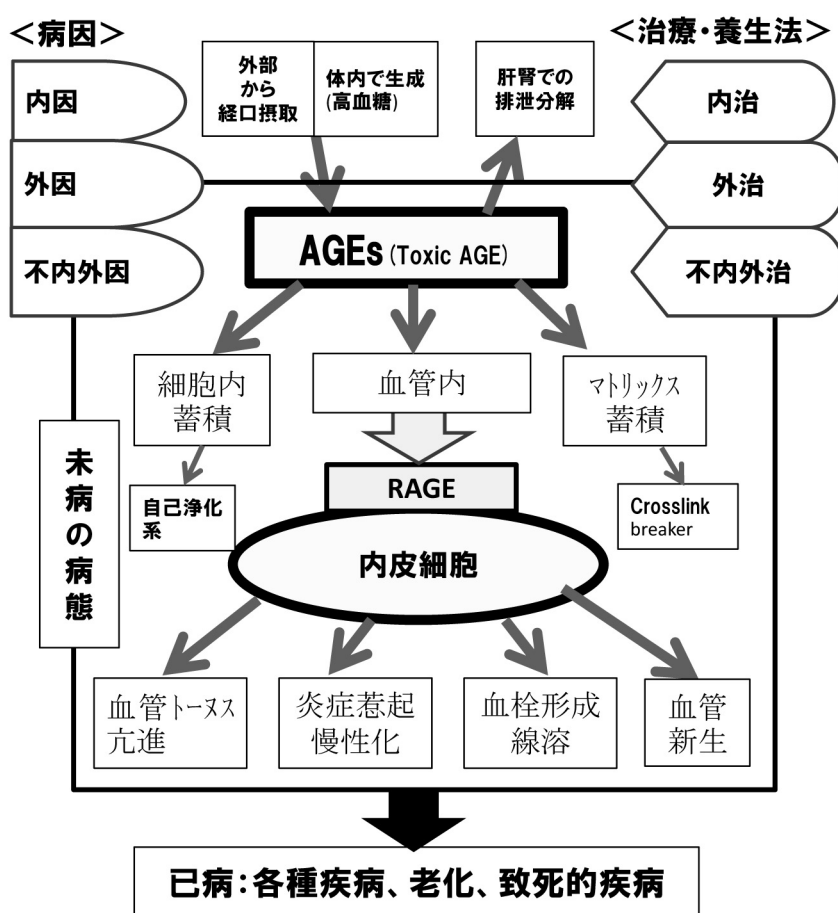


図 8 未病の AGEs-血管内皮細胞軸 仮説

腎不全や肝不全などの疾病，糖尿病（高血糖）や高脂血症（高 LDL 血症）などにおいて AGEs－血管内皮細胞軸が影響を受けることは勿論知られていますが，食事や運動，ストレスなどの通常的生活習慣の中で，これら AGEs－血管内皮細胞軸が影響を受けることが，数多くの現代医学的な研究によってわかっています^{7-10, 56-67)}。これらの現代医学的研究を，東洋医学的な「未病」の要因としての内因・外因・不内外因と対応させることができます。内因・外因・不内外因については後述していますが，運動により血管内皮細胞機能が向上し，運動不足が，血管内皮細胞機能を減弱させることは^{56, 57)}，東洋医学の養生法として運動をすると「未病」を治すことになり，不内外因である「久臥（長く臥す）」「久坐（長く座る）」をすることにより，病的状態に進展することと符号します。また，アントシアニンや抗酸化成分を含む薬草などを摂取したり⁶⁸⁾，サウナや温泉入浴をするなどの伝統医学的な養生法が，この AGEs－血管内皮細胞軸に影響することも，研究されています⁶⁹⁻⁷⁶⁾。我々も，アーユルヴェーダの若返り法である薬草温熱療法が，AGEs を低下させる結果を予備的に得ています⁷⁷⁾。

10. AGEs と血管障害の仕組み

AGEs が作用するのは血管内皮細胞だけではありません。なぜなら AGEs の受容体 (RAGE) は血管内皮細胞以外にもマクロファージや T-細胞などが持っているからです。これら AGEs の受容体には，分子量 35 kDa の RAGE (Receptor for AGE) だけでなく，分子量 60 kDa の OST-48 や，90 kDa の 80K-H, Galectin-3 やマクロファージのスカベンジャー受容体などがあります^{4, 32)}。OST-48 と 80K-H は肝臓から精製されたタンパク質ですが，細胞質内に存在しています。血管内皮細胞機能障害やマクロファージの活性化による炎症促進などが起こることによりますが，やはり主たる AGEs の毒性作用は，RAGE が血管内皮細胞などに作用することによっています。為本らは，これら AGEs の体内での毒性作用を，RAGE と関連させながら 4 つに分類しています⁵⁾。

- ① 大血管での作用：AGEs が RAGE と結合することで，血管内皮細胞機能を障害して，eNOS 阻害，NF- κ B 活性化と VCAM-1, TNF- α ，エンドセリンなどの生成促進，マクロファージの付着や遊走が促される。
- ② 網膜での作用：AGEs が周皮細胞の細胞死をもたらし，網膜血管内皮細胞で VEGF 増加，PAI-1 増加，PGI2 減少による末梢循環障害をきたす。
- ③ 腎臓での作用：メサンギウム細胞に AGEs が作用することで細胞外基質の増生をもたらし。
- ④ 肝臓での作用：HDL-C の代謝を阻害する。

などにより，循環系だけでなく，網膜や腎臓，肝臓で，動脈硬化や慢性炎症や末梢循環障害，脂肪肝などを来すことを推定しています。これらの血管障害において，RAGE が重要な役割を担っていることから，RAGE を発現させなければ，そのような「未病」の状態の進展も起こらないことも知られています。山岸らは，Telmisartan など ARB (アンギオテンシンⅡの受容体 1 の阻害剤) が，PPAR- γ 活性化による RAGE の発現を抑制することで，CRP の生成を阻害して血管障害を防ぐ作用を発揮することを報告しています^{78, 79)}。

また，AGEs 以外に，血管内皮細胞機能を障害する要因としては，前述の ADMA があります。ADMA は，eNOS を抑制することで，血管内皮細胞障害をもたらしします。

11. 血管内皮細胞機能

実は血管内皮細胞は、人体内で最大の内分泌臓器だといわれています。ヒトでは、全身に 10 万 Km（地球 2 周半）の長さの血管が張り巡らされており、それを通じて、栄養素や毒素が運搬されています²⁶⁾。これら全身の血管の内面を、一層ではありますが覆う膜が、血管内皮細胞です。一般に血管内皮細胞は、微小循環を円滑に維持する働きをしています。特に糖尿病などで、酸化ストレスが亢進すると、血管内皮細胞が障害され、NO の産生が低下し、血管が収縮し易く、炎症を起こし易く、血栓が形成され易い状態になります。その血管内皮細胞は、微小循環の調節の仕組みのため、4 つの働きをしています²⁶⁾。

- ① 血管トーンズの調節：血管平滑筋弛緩因子（NO, PGI₂）の生成に関与するだけでなく、血管収縮因子（エンドセリン, トロンボキサン A2, アンギオテンシン II などの血管収縮物質の生成も行い、血管の緊張を調節している。
- ② 血栓調節：血栓抑制因子（トロンボモジュリン:tissue plasminogen activator (t-PA)) と血栓形成因子（vW 因子, tissue plasminogen activator inhibitor:PAI-1 など）など凝固系の種々の因子の生成を調節し、血小板などの付着や血栓形成に関わっています。
- ③ 炎症の調節：炎症制御：炎症促進（IL-1, IL-8, PAF を産生）、炎症抑制（NO, PGI₂ を産生）。NF- κ B の活性化により TNF- α , IL-1, IL-6, IL-18 などの炎症惹起性サイトカインが生成されることになります。
- ④ 血管新生：VEGF (Vasular endothelial growth factor) などの因子、血管内皮前駆細胞 (EPC:Endothelial Progenitor Cell) の動員などにより血管を新生します。

このような血管内皮細胞機能が障害されると、血管トーンズの緊張による末梢循環障害、血栓形成傾向、末梢組織での炎症の慢性化、異常な血管新生などが起こり、動脈硬化だけでなく、インスリン抵抗性の悪化、コラーゲンなどの体内タンパク質の品質低下、肝機能障害、アルツハイマー病の進行、心不全、糖尿病性動脈硬化症（大血管も小血管も）の進行などが起こると考えられています^{5,80)}。その結果老化も進行することになります。発ガンまでの促されることが示唆されています⁸¹⁾。

また運動や温熱刺激により血流が増大しますと、血管内皮細胞に Shear Stress（シアストレス：ずり応力）がかかります。その結果、血管内皮細胞内には、シアストレスのセンサータンパク質である P2X4 が生成され、それがカルシウムの流入を促し eNOS 遺伝子を活性化して NO の合成を促進します（図 9）^{82,83)}。

血管内皮細胞の NO 合成酵素を活性化する要因は、他にも数多くあることがわかっています。多くのポリフェノール類がそうです^{9,10,84-88)}。また精油中の酢酸リナリルが NO の合成を促進することも知られています⁸⁹⁾。我々も、アロマセラピーにより皮膚に塗布したラベンダーから、酢酸リナリルとリナロールが経皮吸収され、100ng/ml 程度の作用しうる濃度に 5 分後には達することを発見しました。また、薬草中に広く含まれるオイゲノールも、NO 生成を促すことが報告されています⁹⁰⁾。これらの薬草は、伝統的に薬草オイルのオイルマッサージに使われてきました。ですから、薬用オイルマッサージでは、血管内皮細胞機能を向上させて、微小循環を活性化させていることが推論できるのです。

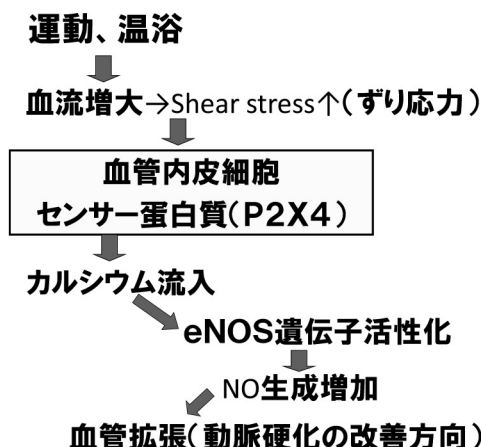


図9 血管内皮細胞センサーの運動や温浴による刺激への変化(文献 83 を要約)

1 2. 血管平滑筋による血管トーンスの調節と NO

内皮細胞で産生された NO やさらには PGI_2 などは、血管平滑筋を弛緩させることになります。これには、cGMP が関与しています。GC(Guanylate-cyclase)が NO により活性化され、cGMP が生成され、それが血管平滑筋の弛緩を起こすのです⁹¹⁾。cGMP は、組織細胞内の PDE (Phosphodiesterase)により分解されますが、その PDE のタイプ 5 (陰茎海綿体)を抑制して、血管平滑筋を弛緩させる働きをするのが、シルデナフィルです⁹²⁾。Mammi らは、シルデナフィルが、インスリン抵抗性のある状態でも eNOS も活性化することを報告しています⁹²⁾。

また、炭酸泉は、 CO_2 の血管拡張作用による循環促進効果が働くことで療養泉として活用され、人工的な炭酸泉も作られて、治療や健康づくりに活用されています。我々も人工炭酸泉足浴により、足浴局所の血管拡張のみならず全身的にも循環促進効果がでることを報告しましたが^{93, 94)}、 CO_2 も、NO と同じく GC を活性することで血管平滑筋を弛緩させることが報告されています⁹⁵⁾。

1 3. NO と NO 合成酵素 (NOS)

NO は、もともと喫煙や大気汚染の有毒ガスとして悪名が高かったもので、“諸刃の剣”でもあります。NO も、不対電子を有しており、フリーラジカルなのです。しかし、NO の作用発現時間は、半減期が 3～6 秒程度と短く、近傍細胞 (paracrine) や産生細胞自身 (autocrine) に作用するのみです⁹¹⁾。ただ、NO 産生が低下し過ぎても、増加し過ぎても、酸化ストレスは過剰になります。

NO (Nitric oxide) は、血管内皮細胞から産生され、血管内皮機能を調節する最強要因であることが知られていますが、血管内皮細胞から産生される NO には、血管拡張作用 (降圧作用) 以外にも、血小板凝集抑制作用 (抗動脈硬化作用)、単球などの白血球が血管内皮細胞に接着したり内皮細胞下組織に浸潤するのを防ぐ作用、血管平滑筋細胞の増殖を抑制し、抗動脈硬化作用を発揮することが知られています⁹¹⁾。ただ、NO も増えればよいというものではないので、誘導型 NOS (iNOS) はむしろ抑制した方が炎症がすくなくなることも言われ、クルクミンは iNOS を抑制することが言われています。生体反応は、すべてバランスで考えなくてはならないと思われます。

通常、動脈硬化を起こした血管では、酸化 LDL などにより血管内皮機能が低下し、NO の産生が低下して、血管の攣縮、血小板凝集の亢進、血管平滑筋細胞の増殖の亢進などが起こるのです。

このような NO を合成する酵素には 3 種類が知られており，特に血管拡張作用の中心となる NO を合成する eNOS を活性化させることが，未病の治療に重要になってきます⁹¹⁾。このような eNOS などの NO の代謝に関わる酵素活性に，生活様式が影響することが知られていますので，生活様式が未病の原因や治療法となると考えられるのです。

表 1 NO 合成酵素の各種⁹¹⁾

名称	遺伝子	発現	機能
神経型 NOS (nNOS)	NOS1	神経組織(中枢及び末梢) 肺，腎臓など	細胞間情報伝達
誘導型 NOS (iNOS)	NOS2A, NOS2B, NOS2C	免疫系，心血管系 肺など	病原体に対する生体 防御
内皮型 NOS (eNOS)	NOS3	血管内皮細胞 骨髄細胞，血小板など	血管拡張作用

1 4. 未病を起こす原因：内因・外因・不内外因と現代医学的解釈

これまでの AGEs－血管内皮細胞軸仮説を図 8 に図示しましたが，このように「未病」を病態で捉えたと，その病態を悪化させたり，改善させたりする要因は，現代医学的に作用機序が既に研究されている場合が多くあります。まずは，AGEs について，その生成を促す要因と軽減させる要因です。次に，血管内皮細胞機能については，特に eNOS を活性化する要因と抑制する要因に分けることができます。

これらの要因は既に研究されていることから，東洋医学でいう疾病の病因に対応させることができるのです。ここでは，東洋医学的な病因を整理して，現代医学的な AGEs－血管内皮細胞軸への影響を図 10 に併記しました。専門医のための漢方医学テキスト¹⁴⁾に病因についての記述がないことかわかるように，病因を考慮して「未病」のうちに予防するというアイデアが，日本では十分に具体化されていないように思われます。

●東洋医学でいう病因^{11, 27)}

外因：風邪，寒邪，暑邪，湿邪，燥邪，火邪，＋疫癘

内因：喜・怒・憂・思・悲・恐・驚：心理的ストレスが血管内皮細胞機能を低下させる

不内外因：劳逸（労働過度，心労過度，安逸過度）

ライフスタイルが血管内皮細胞機能を低下させる。

AGEs を増加させる

五労（久視，久臥，久坐，久行，久立）

飲食失節（飢餓と過食，偏食，飲食不潔）

特に過食は，血糖値を上昇させることで血中 AGEs を増加

外傷（けが）

痰飲と瘀血

以上の病因（内因，外因，不内外因）により「未病」から已疾が発症してくるわけですが，そう

であれば、「未病を治す」、つまり、AGEs－血管内皮細胞機能軸を改善させる養生法についても、病因と類似した分類（内治・外治・不内外治）を行うことができます。その作用機序について研究されている結果を図 11 に概説し、個々の養生法について、具体的に説明してみましょう。

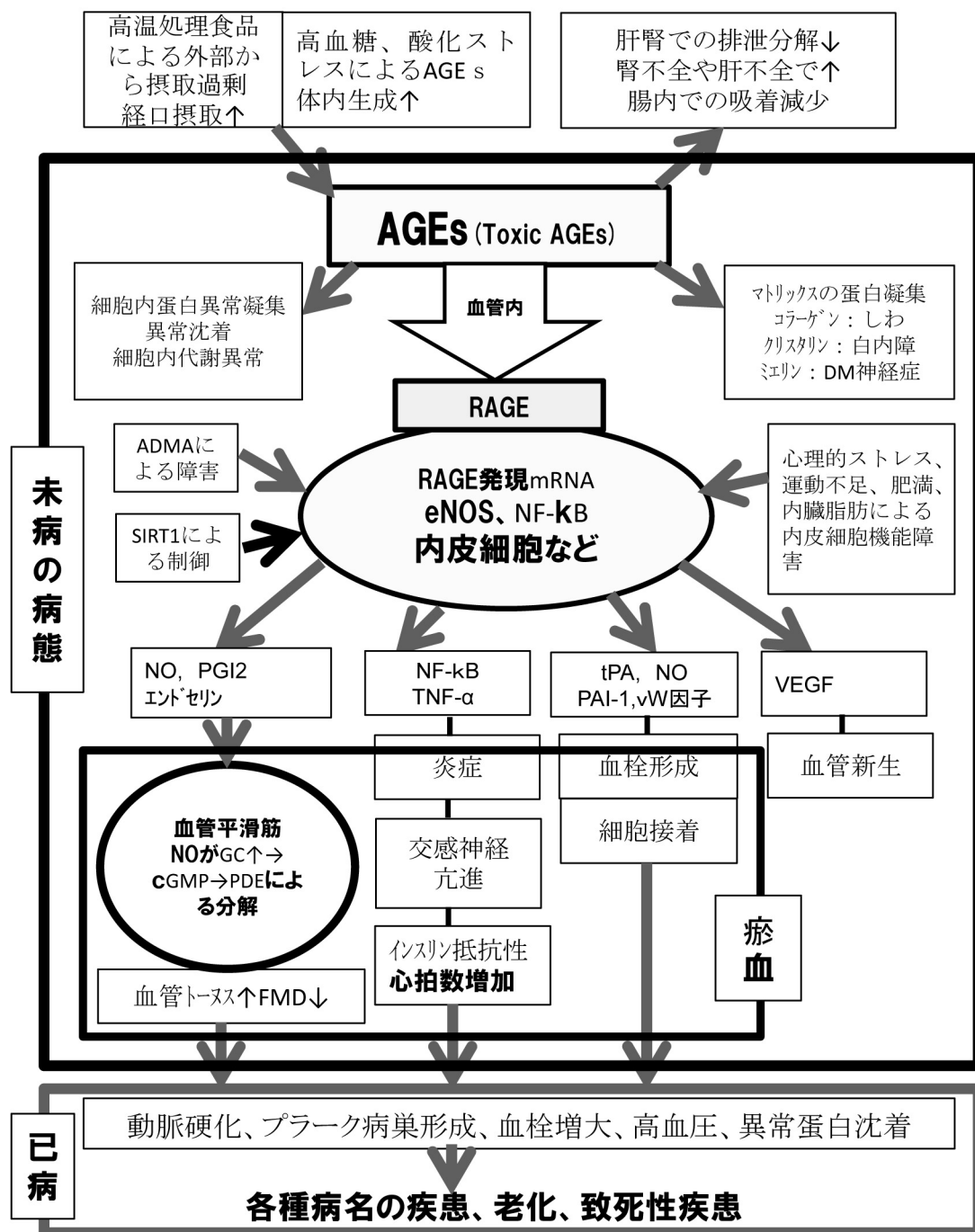


図 10 未病の仕組みと已病の原因

15. 未病を治す養生法：内治・外治・不内外治と具体的な処方例

中国医学でもアーユルヴェーダでも、治療法は、内治と外治、それに含まれないもの（不内外治と我々と呼んでいます）に分類されています。養生法も同じ分類が可能です。我々は、人体を包括的に捉えるこのような治療法分類は、治療の場所と作用を、生活習慣を是正する患者さん当

人に理解しやすく提示してくれるものとして普及を進めています。

外治とは、皮膚からのアプローチであり、鍼灸・マッサージ、温熱療法（温泉、サウナや薬草蒸気サウナ、お灸）、薬草のオイルマッサージやオイル滴下療法などが含まれます。内治とは、口からの治療ということで薬草やハーブの摂取、薬膳や食物の摂取や断食、サプリメントの摂取などが含まれます。それ以外の不内外治としては、運動やヨガ、呼吸法、瞑想などの、ストレスリダクションのためのボディワークが含まれます。このような体の構造を考慮した治療や養生法の分類は、中国やインド伝統医学では普通に行われていますが、日本の漢方医学では内治が中心になり、健康保険の問題もあって、外治に含まれる鍼灸・按摩などと内治を併用されることが一般的でなかったために、内治・外治という分け方は一般的にはありませんでした。

しかし、21 世紀にはいり、内治と外治つまり漢方薬と鍼灸治療の双方を併用することで臨床的有効性が高まることを提唱する漢方専門医が増加しています⁹⁶⁾。治療のみならず、養生法においてこのような分類は、素人にも理解しやすいものです。

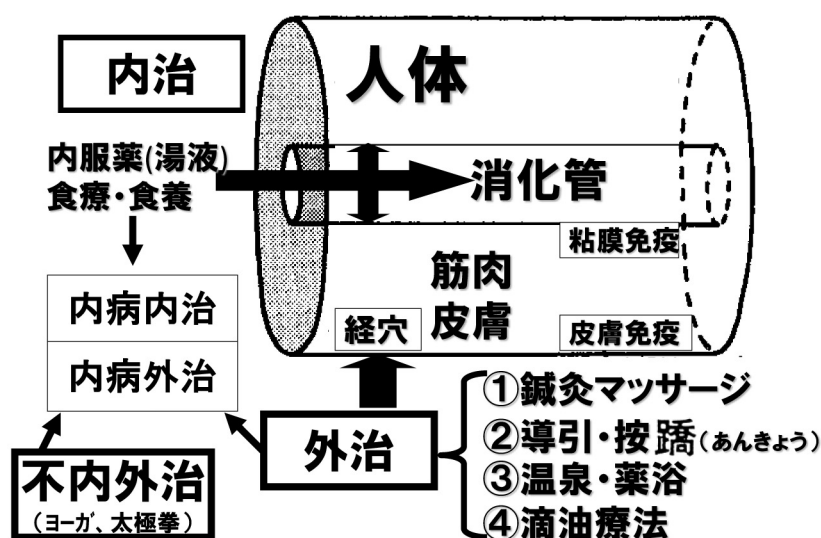


図 11 伝統医学の治療法や養生法の分類¹³⁾

上記内治、外治、不内外治それぞれが、AGEs—血管内皮細胞軸に作用することが、これまでの現代医学的研究からわかっています。このように未病を病態でとらえると、それに作用する現代的生活習慣と、伝統的養生法や治療法の作用機序を対応させることができるのです。それにより、西洋と東洋医学の治療や養生法を、統一的に把握することもできると考えられます(図 13)。

(1) 内治の AGEs—血管内皮細胞軸への影響

内治では、経口的に摂取する食物や投与される薬物で、治療や予防を行います。食品や食事法、薬草や薬物の、AGEs—血管内皮細胞軸への影響に関する研究をまとめてみます。

●食品や食事法：数多くの食品中のポリフェノール類が、抗酸化作用と同時に血管内皮細胞の NO 合成酵素 (eNOS) を活性化させます。また、AGEs がタンパク質とクロスリンクを作ることを抑制

する成分などが知られています^{10,82,97)}。特に植物性食材に広く含まれるフェルラ酸 (Ferulic acid) は、抗酸化作用を発揮することで、血管内皮細胞機能を保護することが考えられます⁸⁴⁾。現代医学的にも野菜摂取を増やすことが健康のために重要であることがいわれていますが、伝統的に菜食主義のお坊さんに長寿者があることの裏づけにもなると思われます。

極端な菜食はビタミン B₁₂ やタンパク質欠乏などを引き起こすことで注意しなくては いけませんが、基本的に植物食には、各種ポリフェノールや抗酸化物質、さらに食物繊維が豊富です。

一般的に食物繊維を多く含む植物食品や粗精製の食品は、GI (グリセミックインデックス) が低く、食後の血糖値の上昇が大きくありません。食後の血糖値の上昇による AGEs 生成のベクトルが下がることになります。その結果、HbA1c、AGEs も含めた糖化タンパク質が低下することになりますので、AGEs-血管内皮細胞機能軸への悪影響が少ないと考えられます。実際、最近の糖尿病薬は、食後高血糖を抑制する α -グルコシダーゼ阻害薬が使われています。

さらに古来から、時間をかけてよく噛んで食べることが薦められています。ゆっくりよく噛むことも食後高血糖の抑制を介して未病や老化予防の効果は期待できると推定されます。

体内での AGEs 生成だけでなく体外から食事として摂取した AGEs も体内に吸収されて、血管内皮細胞機能を障害することが、数多くのデータから言われています^{44,97-108)}。これは同じ内容の食事を、オーブンで 200 度以上で調理したのと、100℃以内で蒸したのとを、ビタミン類のロスを補いながら、2 群に割り付けた動物に摂取させたところ、高温加熱した料理を食べた群で、内皮細胞機能が障害され、インスリン抵抗性が悪化し寿命も有意に短いことなどが実験で確かめられているのです¹⁰³⁾。

そのため、各種食品中の AGEs 含有量が表示¹⁰⁹⁾されたり、AGEs を少なくする料理法として地中海料理でよくあるレモンなどを使うとか¹¹⁰⁾、インド料理などで行うウコンなどのスパイスを入れることが効果があるなどとする研究も報告されています¹¹²⁾。

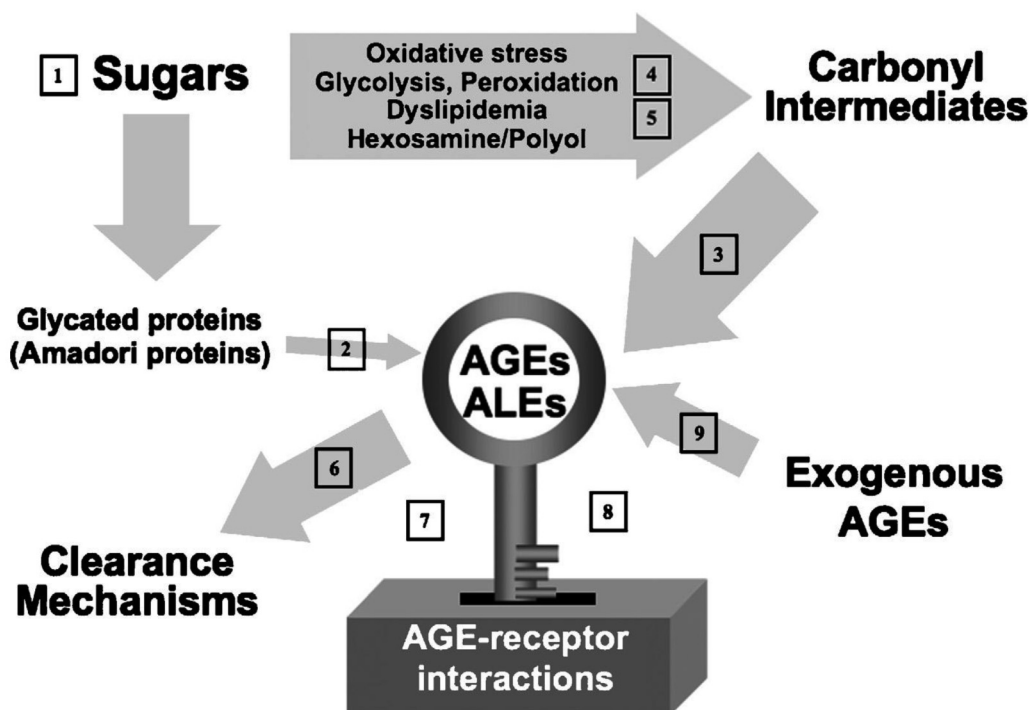
また、炭や食物繊維の多い食品は、AGEs を腸管内で吸着して、血中への流入を減少させることが推定されます。山岸らは糖尿病患者において、活性炭であるクレメジン[®]を 6 g/日投与し、インスリン抵抗性が改善したことを報告しています¹¹¹⁾。我々も簡便な AGEs 抑制作用アッセイ法を開発し、ウコンのクルクミンが、調理による AGEs の生成を抑制することを報告しました¹¹²⁾。クルクミンは、コラーゲンの AGEs によるクロスリンクを抑制する働きもありますし¹¹³⁾、ホルメシスを促して細胞の寿命を延伸させる働きももっていることが報告されています¹¹⁴⁾。また、東南アジアで糖尿病など多くの病気に使われてきた薬草であるハリータキー (ミロバランノキ) は、ケブリックアシドなどのポリフェノールを多く含有することで知られていますが、強い抗 AGEs 作用をもち、内皮細胞の eNOS を活性化することで、糖尿病などに効果を示すことが報告されています¹⁵³⁾。また日常的な食材であるアーチチョークに含まれるポリフェノールも血管内皮細胞の eNOS を活性化することが報告されています¹⁵⁴⁾。

断食 (ファスティング) は、伝統的な毒素排泄法として古来からの養生法となっていますが、カロリーを制限することは、SIRT 1 を誘導して老化制御効果が発揮されることが言われていますので^{114,115)}、断食でも SIRT 1 が誘導されると推定されます。SIRT 1 は、血管内皮細胞機能だけでなく、慢性炎症の改善などを通じて長寿のベクトルを高めます¹¹⁴⁾。また、ファスティングでは、血糖値の低下によりインスリン濃度も低下させます。インスリンの低下により、細胞内自己浄化システムが活性化されることも知られています¹¹⁶⁾。また、ファスティングが一種のストレスとし

て作用することで、ストレスタンパクである HSP s が誘導されます。HSPs の HSP70 やユビキチンなどは細胞の浄化を促し、抗ストレス作用を増進させるものです。さらに HSP90 は eNOS を活性化する作用もあることが報告されています¹¹⁷⁾。カロリー制限では体重が減少しますが、隔日のカロリー制限では、体重も変化ないのに、寿命や体内の神経細胞などの働きは、カロリー制限と同じ程度の効果が得られるという動物実験もあります¹¹⁸⁾。

●薬草や薬物：AGEs 阻害作用を有する成分が、多くの薬草の中に含まれることが報告されています。特に抗酸化作用ももつお茶や茶カテキン¹¹⁹⁻¹²¹⁾、桂皮のアントシアニジン¹²²⁾、山茱萸¹²³⁾、山茱萸から分離生成された 7-O-Gallloyl-Sedoheptulose¹²⁴⁾、アスタキサンチン¹²⁵⁾、などは抗 AGEs 作用により、血管内皮細胞の作用を保護します。また、葡萄などに含まれるレスベラトロールは、SIRT1 を誘導することで、SIRT1 のもつ eNOS 誘導作用や抗炎症作用などが発揮されることが知られています⁸⁴⁾。主に、AGEs-血管内皮細胞軸の研究は、これらのポリフェノール類について研究から進展してきています。これらの作用機序としては、抗酸化作用が主体ではありますが、結果として抗 AGEs 作用や血管内皮細胞機能の障害を軽減する作用が発揮されることが動物実験では推定されます。一般的な栄養素として知られているピリドキサミン（ビタミン B₆）は抗 AGEs と同時に抗 ALEs 作用も持ち、実際に食事で摂取することができるものです^{126, 127)}ので、老化予防には摂取したいものです。

AGEs の体内動態と、それを阻害する仕組みについては、トーマスらは、具体的に図 12 のようにまとめています¹⁷⁴⁾。



Drug Discovery Today

図 12 AGEs の体内動態と、制御方法¹⁷⁴⁾

それぞれの動態を制御する具体的な例については、清書¹⁷⁴⁾を参考にしてください。

漢方製剤の牛車腎気丸が、NO を介してインスリン抵抗性の改善効果を発揮することも報告されています¹⁶⁷⁾。さらに、桂枝茯苓丸など漢方薬が血管内皮細胞機能障害を改善する効果も報告されています¹⁶⁸⁾、漢方薬の内皮細胞機能への影響も、CKD（慢性腎臓病）の治療を目指して研究されています。

ところで 2009 年から、スタチン類を使ったコレステロール低下療法の意義が疑問視されています。この問題を考える場合、スタチンがコレステロールを低下させて二次的に抗動脈硬化作用を発揮するだけでなく、直接 eNOS などの血管内皮細胞機能を向上させて動脈硬化を予防するという Pleiotropic action^{128, 129)} を考えると解決される問題もあるのではないかと推定されます。

また、高血圧の治療に、降圧剤として使用されるカルシウム拮抗剤（アゼルニジピンなど）は、血管内皮細胞への単球の接着を抑制し、動脈硬化の進展を、抑制することが知られています¹³⁰⁾。さらに ARB（アンギオテンシンⅡタイプⅠ受容体阻害剤）は、アンギオテンシンⅡ typeⅠ 受容体に結合して、その受容体の働きを阻害することで効果を発揮するといわれていましたが、アンギオテンシンⅡ受容体に親和性の低い ARB でも、臨床的有効性を示すことから、ARB の作用機序の一つは、RAGE の発現を抑制して AGEs の毒性作用を発揮させなくすることで臓器の保護作用などが起こるも言われています¹³¹⁾。さらに、これらの ARB とカルシウム拮抗剤を併用した保険製剤も市場に出回っており、血管内皮細胞機能の回復を増強する効果も期待されています。

（２）外治の AGEs—血管内皮細胞軸への影響

外治とは、皮膚を介した治療や養生法です。古来からの温泉療法、指圧、マッサージ、インドではオイルマッサージなどを外治(External treatment)を行なっています。21 世紀に入って普及してきたアロマセラピーのオイルトリートメントも外治に含まれます。

●温熱療法：血流増加による物理的 Shear stress が血管内皮細胞にかかるると eNOS 酵素が誘導されることが既に知られています⁸³⁾。これは、血流が増加→シアストレス増加→特定タンパク（P2X4）増加→血管内皮細胞内の eNOS 活性化→血管拡張→血流増加という仕組みが働くことが提唱されています⁸³⁾。

鄭らは、41℃10 分間の温浴や 60℃低温ドライサウナに 15 分間という、軽度の温熱刺激を毎日行うことで、血管の eNOS が誘導され、末梢血管抵抗が下がり、心臓の後負荷が低下して、心不全が改善したことを多く報告しています⁷⁰⁻⁷⁶⁾。

また、温熱ストレスは、HSPs を誘導することで、細胞をストレスに強くし、自己浄化システムを活性化します¹³²⁾。その結果、細胞内の LMAE(low-molecular AGE)³⁰⁾や細胞機能を障害する各種異常タンパク質の細胞内浄化を促進する仕組み（ユビキチン-プロテアソーム系と、ライソゾーム-オートファジー系）も働く可能性があります^{133, 134)}。

HSPs を誘導する薬物や薬草成分が報告されていますが、ウコンの中に含まれるクルクミンは、種々の細胞で、HSPs を誘導し、また濃度によってはプロテアソームを活性化することで、細胞の自己浄化系を活性化し、抗酸化作用も同時に有していることから、角質細胞や繊維芽細胞の寿命を延長させることが報告されています¹⁶⁹⁾。また、単に 42-42℃ 1 時間の温熱刺激を細胞に与えることで、ヒト繊維芽細胞や角質細胞、ハエなどの寿命が延長すること、その効果がクルクミンで増進されることも Rattan らが、Hormesis 効果と、Hormesis を促す Hormetin としてクルクミンが働くことを報告しています¹³⁵⁻¹⁴⁰⁾。

我々は、20 分間の薬草温熱療法として、ウコン 3 g の毎日の内服と 7 日間の 41℃10 分間の入浴

を12名の被験者に行わせました。ウコンと温熱を併用した場合、未病の生化学的指標と考えている血漿 AGEs が、7日後には、対照より比較して有意に減少しました。また、特に毒性が高い Glycer-AGEs の分解を促す酵素活性(GADPH)が、RT-PCR の測定にて、薬草温熱療法で昂進すること結果も得ています(浦上財団補助金研究報告書)⁷⁷⁾。

炭酸泉は血管を拡張することが知られ、人工炭酸泉が普及していますが、遊離炭酸ガス(CO₂)は、NO に対するものではなく GC(Guanylate cyclase)自体を活性化して、血管拡張物質である cGMP を増やして血管平滑筋を弛緩させることが知られています⁹⁵⁾。我々は、人工炭酸泉足浴により、淡水足浴よりも末梢循環だけでなく、中枢神経系の循環も亢進する結果もえております^{93,94)}。ただ、これは、CO₂が末梢循環系に入ったというよりも、副交感神経系を活性化したために起こった全身反応だと思われます。

●鍼灸マッサージ：鍼灸とりわけ通電鍼灸でも、eNOS を活性化し血管内皮細胞機能が向上することで、鍼灸単独あるいは降圧剤との併用で高血圧の治療ができることが報告されています¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾。アーユルヴェーダでは、温熱療法の前にオイルマッサージを行います。これ自体では、血管内皮細胞機能への影響は期待できないのですが、薬用オイルに含有される成分 GGOH などには、経皮吸収されることで、温熱刺激による HSPs を誘導促進する成分があります¹⁴¹⁾。GGOH は、市販されている GGA (一般名セルベックス) のもつ HSP70 誘導作用の 100 倍も強い HSP70 誘導作用をもつことが、六反らによって報告されています¹⁴¹⁾。仮に経皮吸収されなくても、正常角質細胞の HSP70 の誘導促進をする作用があることを我々は予備的研究で得ています¹⁴²⁾。

アロマセラピーでは、脂溶性成分(精油)をキャリアオイルに溶かして皮膚に塗布しますが、含有精油成分がかなり早期に体内に入ることが知られています⁸⁹⁾。精油の一つであるラベンダーの酢酸リナリルやリナロールが5分目で 100ng/ml のオーダーで吸収されて血液内に現れる結果を我々は得ました。酢酸リナリルは、血管内皮細胞の NO 合成を促します。また、酢酸リナリルは、血管平滑筋のミオシン軽鎖の代謝にも影響することで血管平滑筋を弛緩させることもわかっています⁸⁹⁾。実際、ラベンダーでオイルマッサージした場合は、ラベンダーを含まないキャリアオイルだけのマッサージより血管の拡張が強く認められ血圧が有意に低下しました(日本アロマ環境協会研究報告書)。このようにアロマセラピーも AGEs-血管内皮細胞軸に作用することで、未病の治療や老化の予防の作用を発揮する可能性が支持されます。

以上のように皮膚から作用する外治も、血管内皮細胞機能に直接&間接的に作用するのです。また内治と併用することで、AGEs-血管内皮細胞軸への作用が増強されると推定されます。

これまで、伝統医学の研究というと、経口的に投与することのみが強調されてきたきらいがあります。皮膚が第3の脳であることや、エンドルフィンも始め殆どの神経伝達物質を皮膚が作る能力を持つことも知られており¹⁴⁶⁾、皮膚は最大の免疫系臓器でもあることも考えると、もっと皮膚に関する伝統医学的な研究が必要と思われます。

(3) 不内外治の AGEs-血管内皮細胞軸への影響

不内外因という言葉は中国の古典にあります。不内外治という用語はありません。しかし、我々は、運動やヨガ、気功、太極拳などは、内治にも外治にも属さない養生法であることから、病因論の分類法と対応させてこのように命名しています。ここでは、運動を中心として、不内外

治と AGEs-血管内皮細胞軸への作用を紹介してみましょう。

●運動：運動により体温が上昇すると血流が増加します。血流増加により、シアストレスが血管内皮細胞にかかることが知られています⁸³⁾。反論もありますが、その結果、eNOS が活性化され、もっと血流が増加すると考えられています。特に、運動習慣をもつことで eNOS 活性が高くなるという報告は数多くあります⁵⁶⁾。逆に、運動不足により、eNOS の活性が落ちることも報告されています⁵⁷⁾。

また運動は、一種のストレスとして作用することから、HSPs も誘導することで、自己浄化系を活性化し、体内の毒素の排泄を促すことが推定されます。太極拳やヨーガは、ゆっくりした動きが特徴的なものです。この間、深層筋を収縮させ、呼吸も深くなっていることが言われています。その結果、筋力や平衡機能を改善させて、転倒防止効果や腰痛の治療効果があることが、ランダム化比較試験などで実証されてきています¹⁴⁷⁾。これらの伝統的なゆっくりした運動は、運動負荷としての作用と、心理的な安寧を得る効果、さらには呼吸法などを行うことで、血管内皮細胞機能を向上させる効果があることが報告されています¹⁴⁸⁾。このような伝統的東洋的運動でも、血流の促進が起きますので血管内皮細胞機能が向上し、eNOS が活性化させていることが推定されます。さらには心理的な認知のゆがみをとる効果もあり、一種の認知行動療法にもなります。なぜなら東洋の健康法は、体だけでなく心にも働きかけることが特徴だからです。その結果、暴飲暴食が少なくなり、糖質をむさぼることも少なくなれば、AGEs も上昇する機会を失うでしょう。

実際、精神的ストレスや鬱が、血管内皮細胞機能を障害することも報告されています⁶⁵⁾。太極拳やヨーガ、瞑想や呼吸法は、精神的なストレスを軽減させることで血管内皮細胞機能を向上させることは推定されます。

ライフスタイル全体の改善効果も、血管内皮細胞機能を向上させることが報告されています¹⁴⁹⁾。ヨーガ的なライフスタイル（①脂肪制限(10%以内)、②粗精製食、③野菜果物多く、④魚油＋ビタミン、⑤有酸素運動、④リラックス法、⑤呼吸法にすることで、動脈硬化を逆転できたとするディーンオールニッシュらの報告を支持されます¹⁵⁰⁾。また、同じようなライフスタイルの改善によって前立腺がんの危険性が軽減したり、3ヶ月間でテロメアを延長するテラメラゼーが29%活性が増進したことなどを彼らは報告しています¹⁵¹⁾。

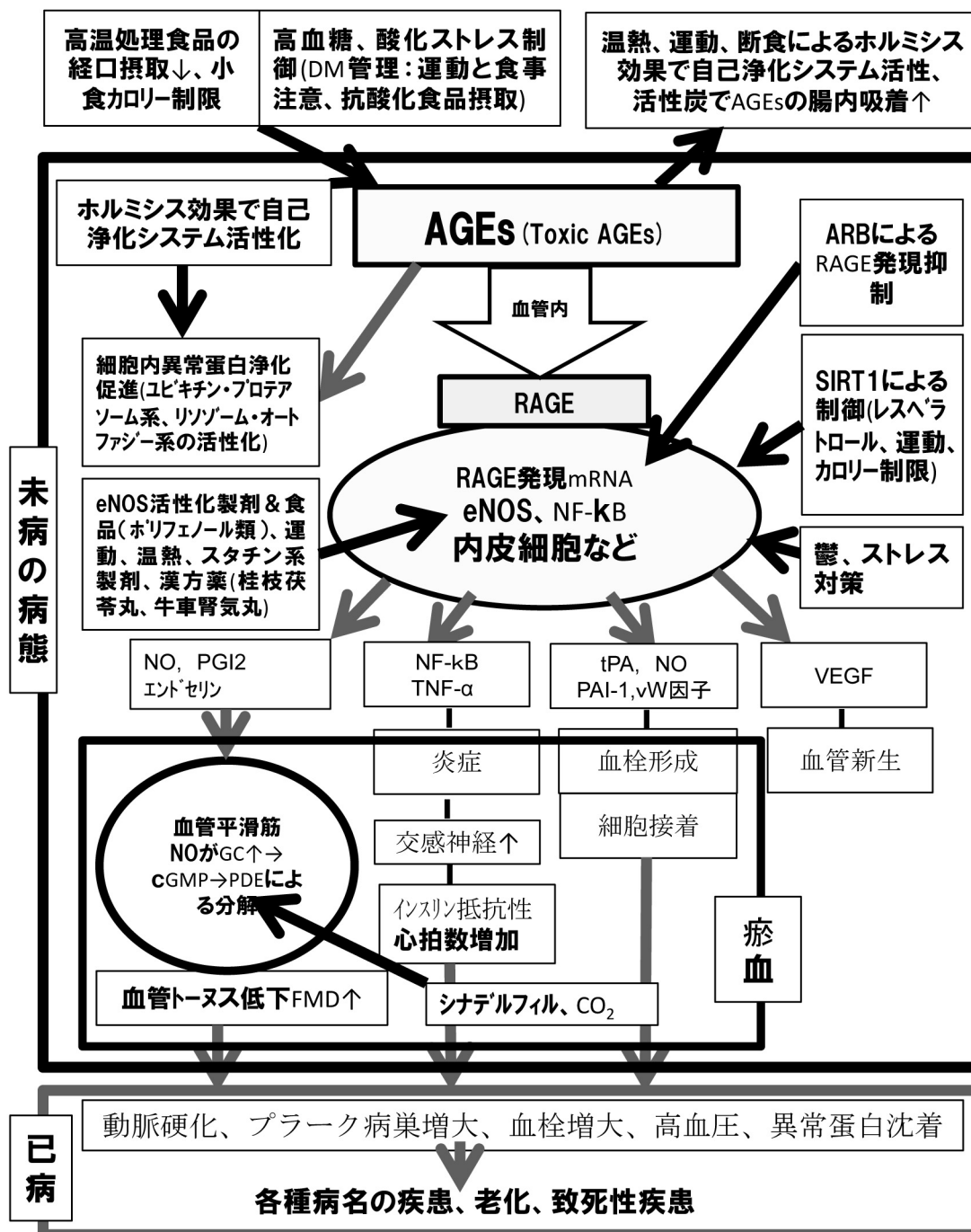


図 13 未病を治す内治・外治・不内外治の AGEs-血管内皮細胞軸での位置づけ

(4) 個人差と遺伝子

中国医学や漢方医学、アーユルヴェーダでも、証とか体質・体調を問題にしています。つまり個人差です。同じような処方をして、同じ変化や効果を得ることができないということを前提に、伝統医学の治療や養生法が始まります。このようなオーダーメイド医療は、数千年前から行われ、これが東洋医学特徴であるいわれてきました。しかし、現代医学も、抗がん剤のイレッサの副作用の個人差や、薬物代謝酵素系の活性の個人差など、オーダーメイド医療が発達してきています。

漢方医学における個人差に対する現代医学的研究も進歩してきています。済木らの桂枝茯苓丸の関節リウマチへの効果の個人差つまり証が、ハプログロビンのタイプに依っていることを報告しています¹⁵²⁾。

また中国でも、王&朱らは、中医体質論をもとに9タイプに未病者を分類する問診表を完成させました。そして、中医体質によって高血圧や肥満へのなりやすさが異なることを8000名のデータから考察しています¹⁵⁵⁾。さらにアーユルヴェーダの体質に関しても、我々は問診表を作成し、体質によって遊離脂肪酸の濃度、BMI、遺伝子多型の頻度などが有意に異なることを報告しています¹⁵⁶⁾。インドのBushan らも、アーユルヴェーダの体質とHLA型が異なる割合を示すことを報告しています¹⁵⁷⁾。

許らは、97名の健常成人男女を対象にして、42℃30分間の温熱負荷をかけた場合の反応の個人差を検討しました。その結果、体温の上昇や心拍の上昇などに男女差があり、男性だけでADRB3遺伝子多型のwildとhomo/hetero型の間で舌下温の上昇幅に有意差を認めましたが、女性ではありませんでした。しかし、女性では、UCP1の遺伝子多型のwildとhomo/hetero型の間で、舌下温の低下速度に有意差を認めました。男性ではありませんでした¹⁵⁸⁾。

このように、温熱刺激による生体の生理的反応の性差や個体差を認めたことから、外治の効果も異なることが推定されます。養生法の処方を個々人の体質や体調に応じて行うことについては、今後の研究が待たれます。

eNOS自体にも、遺伝子多型が報告されており、個人差によって、eNOS活性化させる各種養生法(内治・外治・不内外治)のeNOSへの効果も異なることが考えられます¹⁷⁰⁾。それが養生法を個別的に指導する意義と思われます。

16. HSPs, 自己浄化システム, ホルミシス

ところで、AGEsは、体内のタンパク質を凝集させ、生体に有害な異常タンパクにします。異常タンパク質が細胞内で増加することで、たとえばパーキンソン病や神経系の難病や老化などが起こることが知られています^{159,160)}。しかし、これらの異常タンパク質は細胞が本来持つ自己浄化システムによって分解排泄されようとすることも知られています^{133,134)}。このような自己浄化には、2大システムがあります^{133,134)}。

一つは、ユビキチン・プロテアソーム系で、温熱負荷や低量放射線照射、飢餓状態、さらには精神的ストレスでも活性化されることが推定されています。もう一方が、ライソゾーム・オートファジー系です。どちらも生体にストレスが加わることで、一時的に活性化されます。あまりにストレスが強いと逆に細胞死につながりますが、マイルドな温熱負荷などでは、細胞内でのストレスタンパクであるHSPsや、HSPsの一つであるユビキチン・プロテアソーム系が活性化されて、細胞内の異常タンパク質が浄化されやすくなり、細胞の寿命が延長します^{161,162)}。このように細胞の自己浄化系の老化への意義も明らかになりつつあります。

このように、ストレスをかけると、むしろ細胞を強くするシステムが活性化され、細胞や動物の寿命が延長することは、ホルミシス作用と呼ばれています^{161,162)}。少量の放射線照射により細胞が長寿になる放射線ホルミシスは、科学的にも実証されていますが、血管内皮細胞もずり応力というシアストレスがかかることで、eNOSが活性化され、血流が促進され、動脈硬化が防がれるようになることを考えると、適度なユーストレスが生体には必要であることが理解できます。

実は、そのようなマイルドなストレスとなるのは運動や温熱療法、定期的な断食などの治療や養生法を行うことに相当します。これらの適度なストレスで体内には、HSPs（HSP70, HSP90, ユビキチンなど）が生成され、自己浄化システムであるユビキチン・プロテアソーム系などが活性化されることは知られています¹¹⁶⁾。また、運動やカロリー制限、ポリフェノール摂取により SIRT1 も誘導されることが知られています¹⁶³⁻¹⁶⁵⁾。SIRT1 は、血管内皮細胞の eNOS を活性化させたり、脱メチル化により細胞機能を活性化させます。このように、運動や温熱、断食などは、適度なストレスを与えることで、血管内皮細胞機能を向上し、AGEs, ADMA などの体内毒素を浄化する自己浄化システムを活性化させることが推定されるのです。SIRT1 も誘導し、血管内皮細胞機能を向上させ、未病状態から健康状態へと導いていくと推定できます。

実際 Rattan らは、マイルドヒートストレスを繰り返すことで、ヒト繊維芽細胞の糖化産物が減少して、細胞の寿命が延長することを報告しています。

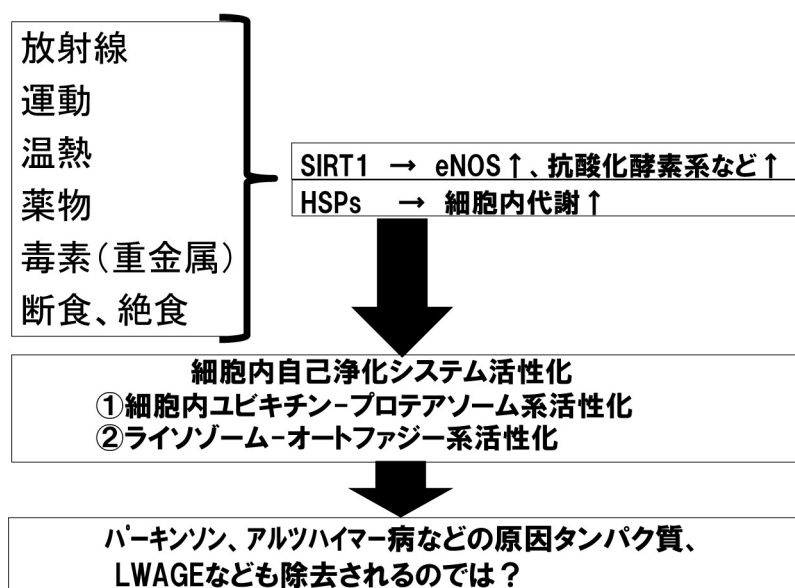


図 14 ホルミシス効果の仕組み(仮説): 適度の各種ストレスは体を強くする?

17. 予知医学の観点から未病を防ごうとする現代の未病医学

現代医学では、遺伝子検査によって将来のがんや神経系難病を予知することができるようになりました。山村らは、現代版未病医学として、遺伝子診断による疾病の予知が未病医学の一つの領域であることを提唱しています¹⁶⁶⁾。乳がんの遺伝子検査により乳がん家系であることが疑われた女性が、両側乳房切除を受けるのは、正に病気を未然に防ぐ最先端の未病医学的アプローチと呼べないこともないでしょう。

しかし伝統医学では、治療の前に養生法を、個人差に応じて処方する考え方があります。中国医学やアーユルヴェーダの体質論は、基本的には予知医学に含まれるものです。体質によって発症しやすい疾病が異なるとするのが、アーユルヴェーダの体質論の根幹ですが、これらの根拠となる遺伝子多型の研究も進んでいます。我々も、 $ADR\beta_3$, $ADR\beta_2$, UCP_1 の SNPs と、問診表で診断したアーユルヴェーダの体質とが、いくつかの項目で有意な相関関係があることを報告しました

¹⁵⁶⁾。

これら代謝系の遺伝子多型は、それだけで特定の疾病と結びつくものではありませんが、今後の現代医学的研究との対応が期待されます。

18. 結論

以上のごとく未病を、病名の初期として捉えるのではなく、最終糖化産物 (AGEs & ALEs: Advanced Glycation Endproducts & Advanced Lipoxidation Endproducts) の蓄積と血管内皮細胞機能障害という病態として捉えることで、その病態の病因と治療法について、東洋医学と西洋医学の双方の用語を使って説明することができることを示しました。

まず AGEs は、RAGE (Receptor for AGEs) と結合することで血管内皮細胞機能とりわけ eNOS (NO 合成酵素) の抑制や NF- κ B の活性化による炎症惹起サイトカインの産生増加などを起こし、血流障害や血栓形成、プラーク形成が促進され、慢性炎症も進展することが現代医学的研究で明らかになっております³⁻⁵⁾。このような病態が動脈硬化など各種疾病や老化が進展していく仕組みであることは現代医学的に知られています^{5,6)}。

次に血管内皮細胞の病態に、運動やストレスを始めとする生活習慣、医薬品・薬草・食品がどのように影響するかについても既に多くの現代医学的研究があります⁷⁻¹⁰⁾。東洋医学では、疾病の病因を内因・外因・不内外因にわけていますが¹¹⁾、まさにこれらの病因は、西洋医学で研究された生活習慣の未病に影響する要因と一致するのです。また、未病の治療法（養生法）は、東洋医学的に内治・外治・不内外治に分類できますが、これは、現代医学的な健康づくりの3要素である栄養・休養・運動に対応させることができます。このように、「未病」という病態において西洋医学と東洋医学を融合し、「未病」の信頼できる個別的な対策を講ずることができるようになるでしょう。今後、さらなる研究が期待されます。

19. 引用文献

- 1) 小曾戸丈夫, 浜田義利 (1971) 意積黄帝内経素問, 築地書館.
- 2) 福生吉裕 (2006) 現代における未病医学とは. in 日本未病システム学会編集: 次世代の医学・医療がわかる未病医学入門, pp2-7, 金芳堂, 京都.
- 3) Thornalley, P. (2007) Dietary AGEs and ALEs and risk to human by their interaction with the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)-an introduction. *Mol. Nutr. Food Res.*51:1107-1110.
- 4) 稲城玲子, 宮田敏男, 黒川清 (2003) カルボニル・ストレスの病態生理学. *Molecular Medicine* 40: 178-184.
- 5) 為本浩至, 川上正舒 (2001) AGEs と血管障害. *総合臨床*. 50 : 2625-2626.
- 6) 光山勝慶 (2008) RA 系による血管内皮細胞障害の新らしい分子機序. *医学のあゆみ*. 228 : 434-438.
- 7) 高橋素子, 谷口直之 (2006) 老化とグライケーション. *THE LUNGS perspectives* 15:203-207.
- 8) Dod, H.S., Bhardwaj, R., Sajja, V., Weidner, G., Hobbs, G.R., Konat, G.W., Manivannan, S., Gharib, W., Warden, B.E., Nanda, N.C., Beto, R.J., Ornish, D., Jain, A.C. (2010) Effect of intensive lifestyle changes on endothelial function and on inflammatory markers of atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 105:362-7.
- 9) Grippo, A.J., Johnson, A.K. (2009) Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of

- neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress*. **12**:1-21.
- 10) McNeill, J.R., Jurgens, T.M. (2006) A systematic review of mechanisms by which natural products of plant origin evoke vasodilatation. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **84**:803-21.
 - 11) 兵頭明監修 (2009) 東洋医学の仕組み—気・血・津液から鍼灸, 漢方治療まで—, 新星出版社, 東京.
 - 12) 山口 創 (2004) 子供の「脳」は肌にある. 光文社新書, 東京.
 - 13) 上馬場和夫 (2010) アーユルヴェーダとヨーガ改訂第2版, 金芳堂, 京都.
 - 14) 日本東洋医学会学術教育委員会編集 (2009) 専門医のための漢方医学テキスト, 日本東洋医学会発行, 東京.
 - 15) 戸川芳郎 (1987) 難経解説. 東洋学術出版, 東京.
 - 16) 杉原徳行 (1981) 金匱要略講義. 出版科学総合研究所, 東京.
 - 17) 貝原益軒原著, 松宮光伸訳注 (2000) 口語養生訓, 日本評論社, 東京.
 - 18) 福生吉裕 (2001) 21 世紀のモデルとしての未病医学. 未病の医学. *別冊医学のあゆみ*, 122-125.
 - 19) 上馬場和夫 (2004) アーユルヴェーダの老化制御法: ラサーヤナ. *Geriatric Medicine* **42** : 1289-1294.
 - 20) 鮎沢大 (2010) アーユルヴェーダ. サンガ株式会社発行, 東京.
 - 21) 日本アーユルヴェーダ学会誌 (2011) チャラカサンヒター総論篇. せせらぎ出版, 大阪.
 - 22) Bhishagratna, K.L. 英訳, 伊東弥恵治原訳 (2005) スシュルタ大医典総論編. 人間と歴史社, 東京.
 - 23) Prasher, B., Negi, S., Aggarwal, S., Mandal, A.K., Sethi, T.P., Deshmukh, S.R. (2008) Whole genome expression and biochemical correlates of extreme constitutional types defined in Ayurveda. *J. Translation. Med.* **6**:48 doi:10.1186/1479-5876-6-48.
 - 24) Patwardhan, B., Bodeker, G. (2008) Ayurvedic Genomics: Establishing a Genetic Basis for Mind-Body Typologies. *J. Altern. Complem. Med.* **14**:571-576.
 - 25) Bhushan, P., Kalpana, J., Arvind, C. (2005) Classification of Human Population Bases on HLA Gene Polymorphism and the Concept of Prakriti in Ayurveda. *J. Altern. Complem. Med.* **11**:349-353.
 - 26) 久保明 (2008) アンチエイジング・未病医学検査テキスト, 南江堂, 東京.
 - 27) 山田光胤/代田文彦 (1996) 図説東洋医学・基礎編, 学習研究社, 東京.
 - 28) 小川弘子, 八塚幸枝, 許鳳浩, 上馬場和夫, 浦田哲郎, 御影雅幸 (2008) アーユルヴェーダの概念と現代医学の対応-アーマと AGEs の類似性およびウコンによる AGEs 生成抑制-. *第30回日本アーユルヴェーダ学会大阪研究総会抄録集* pp25.
 - 29) Srinivasula, M. (2005) Concept of Ama in Ayurveda. Chowkhamba Sanskrit Series Office, Varanasi, India.
 - 30) Thomas, M., Forbes, J.M., MacIsaac, R., Jerums, G., Cooper, M.E. (2005) Low-Molecular Weight Advanced Glycation End Products: Markers of Tissue AGE Accumulation and More ?, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1043**:644-654.
 - 31) Linden, E., Cai, W., He, J.C., Xue, C., Li, Z., Wiston, J. (2008) Endthelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease Results from Advanced Glycation End Products (AGE)-Mediated Inhibition of Endothelial Nitric Oxide Synthase through RAGE Activation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**:691-698.

- 32) Lin, L., Park, S., Lakatta, E.G. (2009) RAGE signaling in inflammation and arterial aging. *Front. Biosci.* **14**:1403-1413.
- 33) Schleicher, E.D., Wagner, E., Nerlich, A.G. (1997) Increased Accumulation of the Glycoxidation Products N^ε-(carboxymethyl)lysine in Human Tissues in Diabetes and Aging. *J. Clin. Invest.* **99**:457-468.
- 34) Vittorini, S., Paradiso, C., Donati, A., Cavallini, G., Masini, M., Gori, Z., Pollera, M., Bergamini, E. (1999) The age-related accumulation of protein carbonyl in rat liver correlates with the age-related decline in liver proteolytic activities. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **54**:B318-B323.
- 35) Dittrich, R., El-Massry, F., Kunz, K., Rinaldi, F., Peich, C.C., Beckmann, M.W., Pischetsrieder, M. (2003) Maillard Reaction Products Inhibit Oxidation of Human Low-Density Lipoproteins in Vitro. *J. Agric. Food. Chem.* **51**:3900-3904.
- 36) Ames, J.M. (2007) Evidence against dietary advanced glycation endproducts being a risk to human health. *Mol. Nutr. Food. Res.* **51**:1085-90.
- 37) Takeuchi, M., Yamagishi, S. (2009) Involvement of toxic AGEs (TAGE) in the pathogenesis of diabetic vascular complications and Alzheimer's disease. *J. Alzheimer. Dis.* **16**:845-858.
- 38) Takeuchi, M., Takino, J., Yamagishi, S. (2010) Involvement of the Toxic AGEs (TAGE)-RAGE System in the Pathogenesis of Diabetic Vascular Complications: A Novel Therapeutic Strategy. *Curr. Drug Targets* **11**:1468-82.
- 39) Takeuchi, M., Takino, J., Yamagishi, S. (2010) Involvement of TAGE-RAGE System in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *J. Ophthalmol.* doi:10.1155/2010/170393
- 40) Yamagishi, S., Takeuchi, M., Inagaki, Y., Nakamura, K., Imaizumi, T. (2003) Role of advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) in the pathogenesis of diabetic microangiopathy. *Int. J. Pharmacol. Res.* **23**:129-134.
- 41) Takeuchi, M., Yamagishi, S. (2004) TAGE (toxic AGEs) hypothesis in various chronic diseases. *Med. Hypotheses.* **63**:449-52.
- 42) Sato, T., Shimogaito, N., Wu, X., Kikuchi, S., Yamagishi, S., Takeuchi, M. (2006) Toxic advanced glycation end products (TAGE) theory in Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimer. Dis. Other. Dement.* **21**:197-208.
- 43) Uribarri, J., Cai, W., Sandu, O., Peppas, M., Goldberg, T., Vlassara, H. (2005) Diet-Derived Advanced End Products Are Major Contributors to the Body's AGE Pool and Induce Inflammation in Healthy Subjects. *Ann. N.Y.Acad. Sci.* **1043**:461-466.
- 44) Cai, W., He, J.C., Zhi, L., Chen, X., Zheng, F., Striker, G.E., Vlassara, H. (2008) Oral Glycotoxins Determine the Effects of Calorie Restriction on Oxidant Stress, Age-Related Diseases, and Lifespan. *Am. J. Pathol.* **173**:327-336.
- 45) Cai, W., He, J.C., Zhu, L., Chen, X., Wallenstein, S., Striker, G.E., Vlassara, H. (2007) Reduced Oxidant Stress and Extended Lifespan in Mice Exposed to a Low Glycotoxin Diet. *Am. J. Pathol.* **170**:1893-1902.
- 46) Uribarri, J., Negrean, M., Stibran, A., Buening, C.E., Sander, D., Koschinsky, T., Cai, W., Vlassara, H. (2007) Single Oral Challenge of Advanced Glycation End Products Acutely Impairs Endothelial

Function in Diabetic and Nondiabetic Subjects. *Diabetic Care* **30**:2579-2582.

- 47) Zheng, F., Cai, W., Mitsuhashi, T., Vlassara, H. (2001) Lysozyme Enhances Renal Excretion of Advanced Glycation Endproducts in Vivo and Suppresses Adverse AGE-mediated Cellular Effects in Vitro: A Potential AGE Sequestration Therapy for Diabetic Nephropathy ?. *Mol. Med.* **7**:737-747.
- 48) Sebekova, K., Kupcova, V., Schinzel, R., Heidland, A. (2002) Markedly elevated levels of plasma advanced glycation and products in patients with liver cirrhosis. *J. Hepatol.* **36**:66-71.
- 49) Krzyzanowska, K., Mittermayer, F., Wolzt, M., Schernthaner, G. (2008) ADMA, cardiovascular disease and diabetes. *Diabetic Res. Clin. Pract.* **82S**:S122-S126.
- 50) Yamagishi, S., Ueda, S., Okuda, S. (2007) A possible involvement of crosstalk between advanced glycation end products (AGEs) and asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor in accelerated atherosclerosis in diabetes. *Med. Hypotheses* **69**:922-924.
- 51) Garcia, R.G., Perez, M., Maas, R., Schwedhelm, E., Boger, R.H., Lopez-Jaramillo, P. (2007) Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in metabolic syndrome. *Intl. J. Cardiol.* **12**:176-178.
- 52) Yamagishi, S., Nakamura, K., Inoue, H. (2005) Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. *Med. Hypotheses* **65**:1013-1015.
- 53) 上馬場和夫, 許鳳浩, 八塚幸枝, 小川弘子 (2010) 血中カルボニルペプチド濃度と温熱性充血や主観的「冷え」スコアとの有意な相関性—AGEsの未病マーカーの一つとしての可能性—. 第20回日本メイラード学会抄録集 pp38.
- 54) Joyner, M.J., Casey, D.P. (2009) The catecholamines strike back. What NO does not do. *Circ. J.* **73**:1783-92.
- 55) 丸山征郎(2006) 血液凝固検査, in 日本未病システム学会編集: 次世代の医学・医療がわかる未病医学入門, 金芳堂, 京都.
- 56) Thijssen, D.H., Maiorana, A.J., O'Driscoll, G., Cable, N.T., Hopman, M.T., Green, D.J. (2010) Impact of inactivity and exercise on the vasculature in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **108**:845-75.
- 57) Prasad, D.S., Das, B.C. (2009) Physical inactivity: a cardiovascular risk factor. *Indian J. Med. Sci.* **63**:33-42.
- 58) Ager-Mayrl, G.F., Pleiner, J., Wiesinger, G.F., Sieder, A., Quittan, M., Nuhr, M.J. (2002) Exercise Training Improves Vascular Endothelial Function in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* **25**:1795-1801.
- 59) Ghisi, G.L., Durieux, A., Pinho, R., Benetti, M. (2010) Physical exercise and endothelial dysfunction. *Arq. Bras. Cardiol.* **95**:e130-7
- 60) Low, C.A., Salomon, K., Matthews, K.A. (2009) Chronic life stress, cardiovascular reactivity, and subclinical cardiovascular disease in adolescents. *Psychosom. Med.* **71**:927-31.
- 61) Cooper, D.C., Milic, M.S., Tafur, J.R., Mills, P.J., Bardwell, W.A., Ziegler, M.G., Dimsdale, J.E. (2010) Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. *Psychosom. Med.* **72**:122-7.
- 62) Saihara, K., Hamasaki, S., Ishida, S., Kataoka, T., Yoshikawa, A., Orihara, K. (2010) Enjoying hobbies is related to desirable cardiovascular effects. *Heart Vessels* **25**:113-20.
- 63) Chumaeva, N., Hintsanen, M., Hintsanen, T., Ravaja, N., Juonala, M., Raitakari, O.T.,

- Keltikangas-Järvinen, L. (2010) Early atherosclerosis and cardiac autonomic responses to mental stress: a population-based study of the moderating influence of impaired endothelial function. *BMC Cardiovasc. Disord.* **29**:10-16.
- 64) Srimahachota, S., Wunsuwan, R., Siritantikorn, A., Boonla, C., Chaiwongkarjohn, S., Tosukhowong, P. (2010) Effects of lifestyle modification on oxidized LDL, reactive oxygen species production and endothelial cell viability in patients with coronary artery disease. *Clin. Biochem.* **43**:858-62.
 - 65) Monami, M., Marchionni, N. (2007) Psychological disorders and cardiovascular diseases. *G. Ital. Cardiol. (Rome)* **8**:335-48.
 - 66) Park, K.E., Pepine, C.J. (2010) Pathophysiologic mechanisms linking impaired cardiovascular health and neurologic dysfunction: the year in review. *Cleve. Clin. J. Med.* **77 Suppl 3**:S40-5.
 - 67) Burg, M.M., Soufer, A., Lampert, R., Collins, D., Soufer, R. (2011) Autonomic Contribution to Endothelin-1 Increase During Laboratory Anger-Recall Stress in Patients with Coronary Artery Disease. *Mol. Med.* doi: 10.2119/molmed.2010.00083.
 - 68) Zhang, F.L., Gao, H.Q., Wu, J.M., Ma, Y.B., You, B.A., Li, B.Y., Xuan, J.H. (2006) Selective inhibition by grape seed proanthocyanidin extracts of cell adhesion molecule expression induced by advanced glycation end products in endothelial cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **48**:47-53.
 - 69) Kellogg, D.L., Crandall, C.G., Liu, Y., Charkoudian, N., Johnson, J.M. (1998) Nitric oxide and cutaneous active vasodilation during heat stress in humans. *J. Appl. Physiol.* **85**:824-829.
 - 70) Miyata, M., Kihara, T., Kubozono, T., Ikeda, Y., Shinsato, T., Izumi, T. (2008) Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: Results of a prospective multicenter study. *J. Cardiol.* **52**:79-85.
 - 71) Umehara, M., Yamaguchi, A., Itakura, S., Suenaga, S., Sakaki, Y., Nakashiki, K., Miyata, M., Tei, C. (2008) Repeated Waon therapy improves pulmonary hypertension during exercise in patients with severe chronic obstructive pulmonary diseases. *J. Cardiol.* **51**:106-113.
 - 72) Tei, C. (2007) Waon therapy: soothing warmth therapy. *J. Cardiol.* **49**:301-304.
 - 73) Tei, C., Horikiri, Y., Park, J.C. (1995) Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. *Circulation* **91**:2582-2590.
 - 74) Kihara, T., Biro, S., Imamura, M. (2001) Repeated sauna treatment improves vascular endothelial and cardiac function in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **39**:754-759.
 - 75) Akasaki, Y., Miyata, M., Eto, H. (2006) Repeated thermal therapy up-regulates endothelial nitric oxide synthase and augments angiogenesis in a mouse model of hindlimb ischemia. *Circ. J.* **70**:463-470.
 - 76) Tei, C., Shinsato, T., Kihara, T., Miyata, M. (2006) Successful thermal therapy for end-stage peripheral artery disease. *J. Cardiol.* **47**:163-164.
 - 77) 上馬場和夫, 許鳳浩, 八塚幸枝, 小川弘子, 浦田哲郎 (2010) 未病を治する薬草温熱療法の構築に向けた取り組み. 第75回日本温泉気候物理医学会抄録集 pp45.
 - 78) Yoshida, T., Yamagishi, S., Nakamura, K., Matsui, T., Imaizumi, T., Takeuchi, M. (2006) Telmisartan inhibits AGE-induced C-reactive protein production through downregulation of the receptor for AGE via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Diabetologia* **49**:3094-3099.
 - 79) Izuhara, Y., Sada, T., Yanagisawa, H., Koike, H., Ohtomo, S., Dan, T. (2008) A novel Sartan derivative

- with very low angiotensin II type 1 receptor affinity protects the kidney in type 2 diabetic rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **28**:1767-1773.
- 80) Avogara, A., Fadini, G.P., Gallo, A., Pagnin, E., Kreutzenberg, S.D. (2006) Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **16**:539-545.
 - 81) Van Hajist, J.J., Niessen, H.W.M., Hoekman, K., Shcalkwijk, C.G. (2005) Advanced Glycation End Products in Human Cancer Tissues-Detection of N^ε-(Carboxymethyl)Lysine and Argpyrimidine. *Ann. N.Y.Acad. Sci.* **1043**:725-733.
 - 82) Stoclet, J.C., Chataigneau, T., Ndaiye, M., Oak, M.H., Bedoui, J.E., Chataigneau, M., Schini-Kerth, V.B. (2004) Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur. J. Pharmacol.* **500**:299-313.
 - 83) Yamamoto, K., Korenaga, R., Kamiya, A., Ando, J. (2000) Fluid shear stress activates Ca(2+) influx into human endothelial cells via P2X4 purinoceptors. *Circ. Res.* **87**:385-91.
 - 84) Zhao, Z., Moghadasian, M.H. (2008) Chemistry, natural sources, dietary intake and ohamacokinetic properties of ferulic acid: A review. *Food Chemistry* **109**:691-702.
 - 85) Markus, M.A., Morris, B.J. (2008) Resveratrol on prevention and treatment of common clinical conditions of aging. *Clinic. Intervent. in Aging* **3**:331-339.
 - 86) Formica, J.V., Regelson, W. (1995) Review of the Biology of Quercetin and Related Bioflavonoids. *Food Chem. Toxic.* **33**:1061-1080.
 - 87) Nishioka, K., Hidaka, T., Nakamura, S., Umemura, T., Jitsuiki, D., Soga, J., Goto, C., Chayama, K., Yoshizumi, M., Higashi, Y. (2007) Pycnogenol, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertens. Res.* **30**:775-80.
 - 88) Liu, X., Wei, J., Tan, F., Zhou, S., Würthwein, G., Rohdewald, P. (2004) Pycnogenol, French maritime pine bark extract, improves endothelial function of hypertensive patients. *Life Sci.* **74**:855-62.
 - 89) Koto, R., Imamura, M., Watanabe, C., Obayashi, S., Shiraishi, M., Sasaki, Y., Azuma, H. (2006) Linalyl Acetate as a Major Ingredient of Lavender Essential Oil Relaxes the Rabbit Vascular Smooth Muscle through Dephosphorylation of Myosin Light Chain. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **48**:850-856.
 - 90) Lahlou, S., Interaminense, L.F., Magalhães, P.J., Leal-Cardoso, J.H., Duarte, G.P. (2004) Cardiovascular effects of eugenol, a phenolic compound present in many plant essential oils, in normotensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **43**:250-7.
 - 91) 吉村哲彦 (1998) 一酸化窒素：宇宙から細胞まで. 共立出版, 東京.
 - 92) Mammi, C., Pastore, D., Lombardo, M.F., Ferrelli, F., Caprio, M., Consoli, C.T. (2011) Sildenafil reduces insulin-resistance in human endothelial cells. *PLoS One.* **6**:e14542.
 - 93) Xu, F.H., Wang, H.B., Uebaba, K. (2007) Comparison of the Physio-psycho-biochemical Effects of Carbon Dioxide-enriched and Plain Water Footbath. *J. Jpn. Assoc. Phys. Med. Balneol. Climatol.* **70**:172-185.
 - 94) Xu, F.H., Ogawa, H., Wang, H.B., Hisajima, T., Uebaba, K. (2008) Different physiological changes in carbonated localized bathing of hands and feet in healthy males. *J. Jpn. Soc. Balneol. Climatol. Phys. Med.* **72**: 23-34.
 - 95) Irie, H., Tatsumi, T., Takamiya, M., Zen, K., Takahashi, T., Azuma, A. (2005) Carbon Dioxide-Rich Water Bathing Collateral Blood Flow in Ischemic Hindlimb via Mobilization of Endothelial Progenitor

Cells and Activation of NO-cGMP System. *Circulation* **111**:1523-1529.

- 96) 磯部秀之 (2010)湯液（漢方）と鍼灸の併用療法の意義. *全日本鍼灸学会誌* **60** : 134-147.
- 97) Lin, R.Y., Reis, E.D., Dore, A.T., Lu, M., Ghodsi, N., Fallon, J.T., Fisher, E.S., Vlassara, H. (2002) Lowering of dietary advanced glycation products (AGE) reduced neointimal formation after arterial injury in genetically hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis* **163**:303-311.
- 98) Yamagishi, S., Ueda, S., Okuda, S. (2007) Food-derived advanced glycation end products (AGEs): a novel therapeutic target for various disorders. *Curr. Pharm. Des.* **13**:2832-2836.
- 99) Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., Yong, A., Striker, G.E., Vlassara, H. (2010) Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J. Am. Diet. Assoc.* **110**:911-16.e12.
- 100) Uribarri, J., Cai, W., Peppia, M., Doodman, S., Ferrucci, L., Striker, G., Vlassara, H. (2007) Circulating Glycotoxins and Dietary Advanced Glycation Endproducts: Two Links to Inflammatory Response, Oxidative Stress, and Aging. *J. Gerontol.* **62A**:427-431.
- 101) Forster, A., Kuhne, Y., Henle, T. (2005) Studies on Absorption and Elimination of Dietary Maillard Reaction Products. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1043**:474-481.
- 102) Sebeková, K., Somoza, V. (2007) Dietary advanced glycation endproducts (AGEs) and their health effects--PRO. *Mol. Nutr. Food Res.* **51**:1079-84.
- 103) Negrean, M., Stirban, A., Stratmenn, B., Gawlowski, T., Horstmann, T., Gotting, C. (2007) Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* **85**:1236-1243.
- 104) Vlassara, H., Cai, W., Crandall, J., Goldberg, T., Oberstein, R., Dardaine, V., Peppia, M., Rayfield, E.J. (2002) Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **99**:15596-15601.
- 105) Hofmann, S.M., Dong, H.J., Li, Z., Cai, W., Altmonte, J., Thung, S.N., Zeng, F. (2002) Improved Insulin Sensitivity Is Associated With Restricted Intake of Dietary Glycotoxin Products in the *db/db* Mouse. *Diabetes* **51**:2082-2089.
- 106) Bengmark, S. (2007) Advanced Glycation and Lipoxidation End Products-Amplifiers of Inflammation: The Role of Food. *J. Parenteral. Enteral. Nutr.* **31**:430-440.
- 107) Vlassara, H. (2005) Advanced Glycation in Health and Disease: Role of the Modern Environment. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1043**:452-460.
- 108) Peppia, M., He, C., Hattori, M., McEvy, R., Zheng, F., Vlassara, H. (2003) Fetal or Neonatal Low-Glycotoxin Environment Prevents Autoimmune Diabetes in NOD Mice. *Diabetes* **52**:1441-1448.
- 109) Goldberg, T., Cai, W., Reppia, M., Dardaine, V., Baliga, B.S., Uribarri, J., Vlassara, H. (2004) Advanced Glycation End Products in Commonly Consumed Foods, *J. Am. Diet. Assoc.* **104**:1287-1291.
- 110) Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., Yong, A., Striker, G.E., Vlassara, H. (2010) Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *J. Am. Diet. Assoc.* **110**:911-916.
- 111) Yamagishi, S., Nakamura, K., Matsui, T., Inoue, H., Takeuchi, M. (2007) Oral administration of AST-120(Kremezin) is a promising therapeutic strategy for advanced glycation end

- product(AGE)-related disorders. *Med. Hypotheses* **69**:666-668.
- 112) 八塚幸枝, 小川弘子, 許鳳浩, 上馬場和夫 (2009) 調理による AGEs 生成抑制物質探索のためのスクリーニング方法の開発. 第15回日本未病システム学会抄録集 pp34.
 - 113) Sajitlal, G.B., Chithra, P., Chandrakasan, G. (1998) Effect of Curcumin on the Advanced Glycation and Cross-linking of Collagen in Diabetic Rats. *Biochem. Pharmacol.* **56**:1607-1614.
 - 114) Kim, E.J., Um, S.J, (2008) SIRT1: roles in aging and cancer. *BMB reports* **41**:751-756.
 - 115) Yu, W., Fu, Y.C., Chen, C.J., Wang, X., Wang, W. (2009) SIRT1: A Novel Target to Prevent Atherosclerosis. *J. Cell. Biochem.* **108**:10-13.
 - 116) Herrmann, J., Soares, S.M., Lerman, L.O., Lerman, A. (2008) Potential Role of the Ubiquitin-Proteasome System in Atherosclerosis-Aspects of a Protein Quality Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **51**:2003-2010.
 - 117) Lin, L.Y., Lin, C.Y., Ho, F.M., Liau, C.S. (2005) Up-regulation of the association between heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase prevents high glucose-induced apoptosis in human endothelial cells. *J. Cell. Biochem.* **94**:194-201.
 - 118) Anson, R.M., Guo, Z, de Cabo, R., Lyun, T., Rios, M., Hagepanos, A., Ingram, D.K., Lane, M.A., Mattson, M.P. (2003) Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from caloric intake. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100**: 6216-6220.
 - 119) Lee, S.J., Lee, K.W. (2007) Protective Effect of (-)Epigallocatechin Gallate against Advanced Glycation Endproducts-Induced Injury in Neuronal Cells. *Biol. Pharm. Bull.* **30**:1369-1373.
 - 120) Fujiwara, Y., Kiyota, N., Motomura, K., Mera, K., Takeya, M., Ikeda, T., Nagai, R. (2008) Some Natural Compounds Enhance N^ε-(Carboxymethyl)lysine Formation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1126**:152-154.
 - 121) Nakagawa, T., Yokozawa, T., Terasawa, K., Shu, S., Juneja, L.R. (2002) Protective Activity of Green Tea against Free Radical- and Glucose-Mediated Protein Damage. *J. Agric. Food Chem.* **50**:2418-2422.
 - 122) Peng, X., Cheng, K.W., Ma, J., Chen, B., Ho, C.T., Lo, C., Chen, F., Wang, M. (2008) Cinnamon bark Proanthocyanidines as Reactive Carbonyl Scavengers To Prevent the Formation of Advanced Glycation Endproducts. *J. Agric. Food. Chem.* **56**:1907-1911.
 - 123) Yamabe, N., Kang, K.S., Goto, E., Tanaka, T., Yokozawa, T. (2007) Beneficial effect of Corni Fructus, a constituent of Hachimi-jio-gan, on advanced glycation end-product-mediated renal injury in Streptozotocin-treated diabetic rats. *Biol. Pharm. Bull.* **30**:520-6.
 - 124) Park, C.H., Noh, J.S., Yamabe, N., Kang, K.S., Tanaka, T., Yokozawa, T. (2010) Beneficial effect of 7-O-galloyl-D-sedoheptulose on oxidative stress and hepatic and renal changes in type 2 diabetic db/db mice. *Eur. J. Pharmacol.* **640**:233-42.
 - 125) Nishigaki, I., Rajendran, P., Venugopal, R., Ekambaram, G., Sakthisekaran, D., Nishigaki, Y. (2010) Cytoprotective role of astaxanthin against glycated protein/iron chelate-induced toxicity in human umbilical vein endothelial cells. *Phytother. Res.* **24**:54-9.
 - 126) Metz, T.O., Alderson, N.L., Thorpe, S.R., Baynes, J.W. (2003) Pyridoxamine, an inhibitor of advanced

- glycation and lipoxidation reactions: a novel therapy for treatment of diabetic complications. *Arch. Biochem. Biophysics*. **419**:41-49.
- 127) Onorato, J.M., Jenkins, A.J., Thorpe, S.R., Baynes, J.W. (2000) Pyridoxamine, an Inhibitor of Advanced Glycation Reaction, Also Inhibits Advanced Lipoxidation Reactions: Mechanism of Action of Pyridoxamine. *J. Biol. Chem.* **28**:21177-21184.
- 128) Laufs, U. (2003) Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **58**:719-731.
- 129) Wolfrum, S., Jensen, K.S., Liao, J.K. (2003) Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **23**:729-36.
- 130) Yamada, J., Tomiyama, H., Matsumoto, C., Yoshida, M., Shiina, K., Yamashina, A. (2008) Effects of azelnidipine on the autonomic functions and its influence on arterial stiffness and endothelial functions. *J. Cardiol.* **51**:114-20.
- 131) Izuhara, Y., Sada, T., Yanagisawa, H., Koike, H., Ohtomo, S., Dan, T. (2008) A Novel Sartan Derivative With Very Low Angiotensin II type 1 Receptor Affinity Protects the Kidney in Type 2 Diabetic Rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **28**:1767-1773.
- 132) Mayer, M.P. (2010) Gymnastics of Molecular Chaperones. *Molec. Cell* **39**:321-331.
- 133) A.I.ゴールドバーグ, S.J.エレジ, J.W.ハーバー. (2001) プロテアソーム細胞がタンパク質を解体する仕組み. *日経サイエンス* **4** : 76-83.
- 134) V.デレティック, D.J.クリオンスキー (2008) 細胞を支える掃除役オートファジー. *日経サイエンス* **8** : 44-53.
- 135) Rattan, S.I.S. (2005) Hormetic Modulation of Aging and Longevity by Mild Heat Stress. *Dose-Response* **3**:553-546.
- 136) Verbeke, P., Clark, B.F.C., Rattan, S.I.S. (2001) Reduced levels of oxidized and glycoxidized proteins in human fibroblasts exposed to repeated mild heat stress during serial passaging in vitro. *Free Rad. Biol. Med.* **31**:1593-1602.
- 137) Ali, R.E., Ratan, S.I.S. (2006) Curcumin's Biphasic Hormetic Response on Proteasome Activity and Heat-Shock Protein Synthesis in Human Keratinocytes. *Ann.N.Y.Acad. Sci.* **1067**:394-399.
- 138) Moskalev, A.A., Plyusnina, E.N., Shaposhnikov, M.V. (2011) Radiation hormesis and radioadaptive response in *Drosophila melanogaster* flies with different genetic background: the role of cellular stress-resistance mechanisms. *Biogerontol.* doi 10.1007/s10522^011-9320-1
- 139) Berge, U., Kristensen, P., Rattan, S.I.S. (2008) Hormetic modulation of differentiation of normal human epidermal keratinocytes undergoing replicative senescence in vitro. *Exp. Gerontol.* **43**:658-662.
- 140) Hercus, M.J., Loeschke, V., Rattan, S.I.S. (2003) Lifespan extension of *Drosophila melanogaster* through hormesis by repeated mild heat stress. *Biogerontol.* **4**:149-156.
- 141) 六反一仁 (2003) 分子シャペロン誘導剤を用いた消化器疾患の治療戦略. *日本薬理学会誌* **121**:15-20.
- 142) 小川弘子, 八塚幸枝, 許鳳浩, 上馬場和夫, 趙慶利, 小森啓一郎, 大隅一興, 丁宗鉄, 御影雅幸 (2010) アーユルヴェーダのパンチャカルマにおける薬草中ジテルペノイドの役割ーゲラニルゲラニオール(GGOH)とクルクミンのHSP70誘導促進作用の比較ー. *第32回日本アーユルヴェー*

- 143) Pan, P., Zhang, X., Qian, H., Shim, W., Wangmmmm, J., Bo, Y., Li, W. (2010) Effects of electro-acupuncture on endothelium-derived endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). **235**:642-8.
- 144) Kim, D.D., Pica, A.M., Durán, R.G., Durán, W.N. (2006) Acupuncture reduces experimental renovascular hypertension through mechanisms involving nitric oxide synthases. *Microcirculation*. **13**:577-85.
- 145) Yang, J., Li, F., Zhang, Q.P., Wang, K.M., Hong, W., Wu, S.B., Zhou, Y.P. (2006) Effect of electroacupuncture combined with medication on vascular endothelial cells in the compound hypertension and hyperlipemia rat *Zhongguo. Zhen. Jiu.* **26**:875-8.
- 146) 傳田光洋 (2007) 第三の脳－皮膚から考える命，心，世界．朝日出版社,東京.
- 147) Tekur, P., Singphow, C., Nagendra, H.R., Raghuram, N. (2008) Effect of short-term intensive yoga program on pain, functional disability and spinal flexibility in chronic low back pain: a randomized control study. *J. Altern. Complement. Med.* **14**:637-44.
- 148) Sivasankaran, S., Pollard-Quintner, S., Sachdeva, R., Pugeda, J., Hoq, S.M., Zarich, S.W. (2006) The effect of a six-week program of yoga and meditation on brachial artery reactivity: do psychosocial interventions affect vascular tone? *Clin. Cardiol.* **29**:393-8.
- 149) Dod, H.S., Bhardwaj, R., Sajja,V., Weidner, G., Hobbs, G.R., Konat, G.W., Manivannan,S., Gharib, W., Warden, B.E., Nanda, N.C., Beto, R.J., Ornish, D., Jain, A.C. (2010) Effect of intensive lifestyle changes on endothelial function and on inflammatory markers of atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* **105**:362-7.
- 150) Ornish, D., Lin, J., Daubenmier, J., Weidner, G., Epel, E., Kemp, C., Magbanua, M.J., Marlin, R., Yglecias, L., Carroll, P.R., Blackburn, E.H. (2008) Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study. *Lancet Oncol.* **9**:1048-57.
- 151) Frattaroli, J., Weidner, G., Dnistrian, A.M., Kemp, C., Daubenmier, J.J., Marlin, R.O., Crutchfield, L., Yglecias, L., Carroll, P.R., Ornish, D. (2008) Clinical events in prostate cancer lifestyle trial: results from two years of follow-up. *Urology* **72**:1319-23.
- 152) Ogawa, K., Kojima, T., Matsumoto, C., Kamegai, S., Oyama, T., Shibagaki, Y., Muramoto,H., Kawasaki, T., Fujinaga, H., Takahashi, K., Hikiami, H., Goto, H., Kiga, C., Koizumi, K., Sakurai, H., Shimada, Y., Yamamoto, M., Terasawa, K., Takeda, S., Saiki, I. (2007) Identification of a predictive biomarker for the beneficial effect of a Kampo (Japanese traditional) medicine keishibukuryogan in rheumatoid arthritis patients. *Clin. Biochem.* **40**:1113-21.
- 153) Lee,H.S., Kood, Y.C., Hyung, J.S., Kim., K.Y., Leed, K.W. (2010) Preventive effects of chebulic acid isolated from *Terminalia chebula* on advanced glycation endproduct-induced endothelial cell dysfunction. *J.Ethnopharmacol.* **131** :567–574.
- 154) Li, H., Xia, N., Brausch,I., Yao, Y., Forstermann, U. (2004) Flavonoids from Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Up-Regulate Endothelial-Type Nitric-Oxide Synthase Gene Expression in Human Endothelial Cells. *J. Pharmacol. & Exper. Ther.* **310**:926-932.
- 155) Zhu, Y., Origasa, H., Uebaba, K., Xu, F.H., Wang, Q. (2008) Development and validation of the

- Japanese Version of the Constitution in Chinese Medicine Questionnaire (CCMQ). *Kampo Med.* **59**: 783-792.
- 156) 上馬場和夫, 許鳳浩, 小川弘子, 八塚幸枝, 高橋秀樹, 島田和美, 宇住晃司 (2010) アーユルヴェーダのプラクリティ&ヴィクリティ問診票の可能性—アーマ類似概念 AGEs との関連性も含めて—. 第32回日本アーユルヴェーダ学会 抄録集. pp37-38.
- 157) Bhushan, P., Kalpana, J., Arvind, C. (2005) Classification of Human Population Bases on HLA Gene Polymorphism and the Concept of *Prakriti* in Ayurveda. *J. Altern. Complem. Med.* **11**:349-353.
- 158) 許鳳浩, 上馬場和夫 (2010) 温熱刺激における生体反応の個人差と遺伝子多型解析. *日本未病システム学会誌*. **16** : 23-24.
- 159) Hipkiss, A.R. (2006) Accumulation of altered proteins and ageing: Causes and effects. *Exp Gerontol* 2006(41):464-473.
- 160) Carrard, G., Bulteau, A.L., Petropoulos, I., Friguet, B. (2002) Impairment of proteasome structure and function in aging. *Int. J. Biochem. & Cell Biol.* **34**:1461-1474.
- 161) Rattan, S.I.S. (2004) Mechanism of Hormesis through Mild Heat Stress on Human Cells. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* **1019**:554-558.
- 162) Rattan, S.I.S. (2008) Hormesis in aging. *Ageing Res. Rev.* **7**:63-78.
- 163) Chen, Z., Peng, I.C., Cui, X., Li, Y.S., Chien, S., Shyy, J.Y. (2010) Shear stress, SIRT1, and vascular homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **107**:10268-73.
- 164) Chung, S., Yao, H., Caito, S., Hwang, J.W., Arunachalam, G., Rahman, I. (2010) Regulation of SIRT1 in cellular functions: role of polyphenols. *Arch. Biochem. Biophys.* **501**:79-90.
- 165) Gurd, B.J., Perry, C.G., Heigenhauser, G.J., Spriet, L.L., Bonen, A. (2010) High-intensity interval training increases SIRT1 activity in human skeletal muscle. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **35**:350-7.
- 166) 丸山太郎(2006)生活習慣病遺伝子. In 日本未病システム学会編集: 次世代の医学・医療がわかる未病医学入門, 金芳堂, 京都.
- 167) Sato, J., Bajotto, G., Khookhor, C., Ohsawa, I., Oshida, Y., Sato, Y. (2010) GOSHAJINKIGAN (CHINESE HERBAL MEDICINE NIU-CHE-SEN-QI-WAN) IMPROVES INSULIN RESISTANCE IN DIABETIC RATS VIA THE NITRIC OXIDE PATHWAY. *Nagoya J. Med. Sci.* **1-2**:35-42.
- 168) 後藤博三 (2010) 慢性腎臓病CKDと関連病態の漢方治療: CKDと血管内皮機能障害の関連と漢方治療の介入. *日本東洋医学雑誌* **61 Suppl** : 181.
- 169) Rattan, S.S., Fernandes, R.A., Demirovic, D., Dymek, B., Lima, C.F. (2009) Heat Stress and Hormetin-Induced Hormesis in Human Cells: Effects on Aging, Wound Healing, Angiogenesis, and Differentiation. *Dose Responsive* **7**:90-103.
- 170) Imamura, A., Takahashi, R., Murakami, R., Kataoka, H., Cheng, X.W., Numaguchi, Y., Murohara, T., Okumura, K. (2008) The effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on endothelial function and metabolic risk factors in healthy subjects: the significance of plasma adiponectin levels. *Eur J Endocrinol.* **158**:189-95.
- 171) 碧井 猛 (2001) AMI検査による症例検討 (1) 老人保健施設における高齢者のAMI検査-客観的な高齢者元気度評価の試み-. *医道の日本* **693**:25-29.
- 172) 曾根 幸喜 (2002) AMI検査による症例研究(4) 糖尿病患者のBP値の特徴-BP値の特徴によ

- る網膜合併症の検討-. *医道の日本* **698** : 35-41.
- 173) Saito, M., Marumo, K. (2010) Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporosis Int* **21**:195-214.
- 174) Coughlan, M.T., Cooper, M.E., Thomas, M.C. (2007) Can you reduce your AGE? Strategies to prevent AGE accumulation in diabetes. *Drug Discovery Today* **4**:85-92.
- 175) 丁宗鉄 (2006) 未病の歴史的考察, 東洋の健康観と未病. in 日本未病システム学会編集: *次世代の医学・医療がわかる未病医学入門*, pp.8-11, 金芳堂, 京都