

【総説】

漢方薬による老化制御

- Ginsenoside Rb1 による血管老化病態石灰化の抑制作用機序 -

孫 輔卿

東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座

要約

漢方薬は高齢者の臓器予備能低下、免疫力低下のようなフレイル状態を改善する効果のみならず、老化の進行を遅延・抑制する作用も期待できる有効な薬剤であるが、その作用機序が明確でないことが課題である。そのなか、人參生薬の有効成分である Ginsenoside Rb1 (Rb1) の血管老化病態、石灰化に対する作用を検討した結果、Rb1 はテストステロンと類似した血管石灰化の抑制効果を示した。そのメカニズムはアンドロゲン受容体を介した石灰化中核因子 growth arrest-specific gene 6 の転写活性化による、アポトーシス抑制作用であった。さらに、テストステロン補充で懸念される発がん作用が Rb1 には認められなかったことから特異的なアンドロゲン受容体のモジュレーターとして、血管石灰化をはじめ、血管老化病態に対する Rb1 を含む漢方薬処方の可能性が示唆された。今後、更なる漢方成分の機序解明が進み、科学的な根拠に基づく漢方薬の処方が実現できれば、老化およびフレイルに対する医療的介入において漢方薬の果たす役割は大きいと考える。

はじめに

東洋医学では、個人が抱える疾患の背景に、臓器予備能低下、免疫力低下、認知機能低下、聴力や視力低下など高齢者の身体的・精神的特徴、すなわち虚弱があると捉えている。この虚弱は老年医学で「高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転機に陥りやすい状態」と定義しているフレイルの概念でもある。東洋医学では虚弱を「虚証」と捉え、漢方薬「補剤」を用いた虚証の根本的な改善を目指すことから、虚弱・フレイルのみならず老化そのものの進行を遅延・抑制する作用が期待できる。現在、漢方薬 148 処方、漢方生薬 200 種類が保険適用となっており、2011 年の日本漢方製薬製剤協会の調査によると医師の 89% が漢方薬の処方経験があるという調査結果からも漢方薬への期待は高い。しかし、明確な作用機序がわかっていないことか

ら、必ずしも漢方薬の有効活用ができていないとは言えない。特に、漢方薬はいくつかの生薬の合剤であり、生薬の選択や配合分量がその処方において重要であるが、明確な作用機序はなく、経験に依存する形で行われているため、治療に効果的ではない漢方薬が処方される恐れが常にある。より科学的に生薬および漢方製剤を処方し、効果的な治療を行うためには、漢方薬および生薬成分の薬理作用や分子生物学的な作用機序を明確にする必要がある。そこで本稿では、漢方薬の代表的な生薬である人參の Ginsenoside Rb1 (Rb1) という成分がフレイル関連臓器である血管において、性ホルモンと類似した保護作用機序があることを、血管老化病態である石灰化のモデルを用いて明らかにしたので、その内容を血管石灰化の病態、その発症機序を解説しながら紹介する。

1. Ginsenoside Rb1

Rb1 は朝鮮人參を原料とする人參生薬の有効成分として知られている [1]。心血管系、腫瘍系、中枢神経系に対する薬理作用が認められ、特に心血管系においては、内皮機能障害の改善、心リモデリングの抑制、虚血性疾患の改善などの心血管保護作用が報告されている [2-4]。具体的には、血管内皮細胞における血管新生の抑制作用、また血管平滑筋細胞におけるタイプ I コラーゲン産生の抑制作用などが知られている [5, 6]。また、Rb1 がステ

連絡先：孫 輔卿

〒 113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL : +81-3-5800-8832

E-mail : son-tky@umin.ac.jp

son@iog.u-tokyo.ac.jp

ロイド骨格を持つことから性ホルモン様作用が有することも示されている [7]。最近、慢性腎臓病における Rb1 の作用も報告されて [8]、Rb1 に対する科学的な根拠は蓄積されつつある。

2. 血管老化病態：血管石灰化

血管石灰化は言葉通り、加齢に伴い血管にカルシウムやミネラルが沈着し、血管の構造的な変化をもたらすことで機能障害を招く病態である。また血管石灰化は動脈硬化、弁膜症、高血圧など循環器疾患の成り立ちを理解する上でも極めて重要な病態である [9]。病理学的に血管石灰化は、動脈硬化を基盤とする動脈硬化性石灰化と、加齢、糖尿病および慢性腎臓病に伴うメンケベルグ型中膜の石灰化に分類される。動脈硬化性石灰化は粥状動脈硬化巣や新生内膜のプラークに斑点状の微細な石灰化が観察される [10]。これらの微細な石灰化は融合し成長すると果状やプレート状の石灰化を有する石灰化プラークが形成される。一方、メンケベルグ型中膜の石灰化は下肢動脈や上肢動脈に好発し、中膜の細胞外マトリックス内に変性・断片化した弾性線維に沿って石灰化が形成されることが特徴である [11, 12] (図 1 A, B)。血中に過剰に存在するリンやカルシウムが発症因子であり、また、物理的なストレスや酸化ストレスが血管壁に加わると、マトリックスの分解酵素が活性化され、エラスチンの断片化と細胞外マトリックス内のカルシウムの沈着を促進する。高齢者に特徴的な収縮期高血圧を惹起し、血圧変動の増大や起立性低血圧などの誘因にもなる病態である。

1) 血管石灰化の発症機序

血管壁にて石灰化する細胞の起源は血管平滑筋細胞であることが明らかになってきた。また、高リン血症やリ

ン代謝系の異常による細胞外の過剰なリンが石灰化のリソースであることがわかった。こうした背景をふまえて、筆者らはヒト大動脈平滑筋細胞に無機リンを加えることでリン濃度依存的に石灰化が誘導される培養系のモデルを確立した (図 1 C, D)。このような血管平滑筋細胞の石灰化の代表的な発症機序としては、骨芽細胞への形質変化とアポトーシスが報告されている [13]。

a) 骨芽細胞への形質変化による石灰化誘導

血管石灰化は骨組織にみられる生理的石灰化の過程ときわめて類似した機序によって誘導されることが分かってきた。したがって、骨形成に関与している因子が血管石灰化にも深く関わっていることが示唆される。実際、動脈硬化、また石灰化病変において、骨芽細胞の分化に重要な転写因子である muscle segment homeobox2 (Msx2) の発現が認められている。リン刺激による血管平滑筋細胞の石灰化誘導モデルにおいても Msx2 の発現が上昇し、石灰化が誘導されることが明らかになった (図 2 B)。大変興味深いことに、リン刺激は平滑筋細胞の骨芽細胞への分化を誘導するとともに、平滑筋細胞の分化を抑制することが明らかになった。具体的にはリン刺激により、平滑筋細胞の分化に関わる転写因子である myocardin や分化マーカーである caldesmon の発現は低下する一方、脱分化マーカーである SMemb の発現は上昇することが分かった (図 2A, B)。したがって骨形成転写因子である Msx2 は平滑筋細胞の骨芽細胞への形質変化だけでなく、平滑筋細胞の分化にも関与する重要な因子であることが示された。

b) 血管平滑筋細胞のアポトーシス誘導による石灰化誘導

骨・軟骨組織では骨芽細胞また軟骨細胞から分泌され

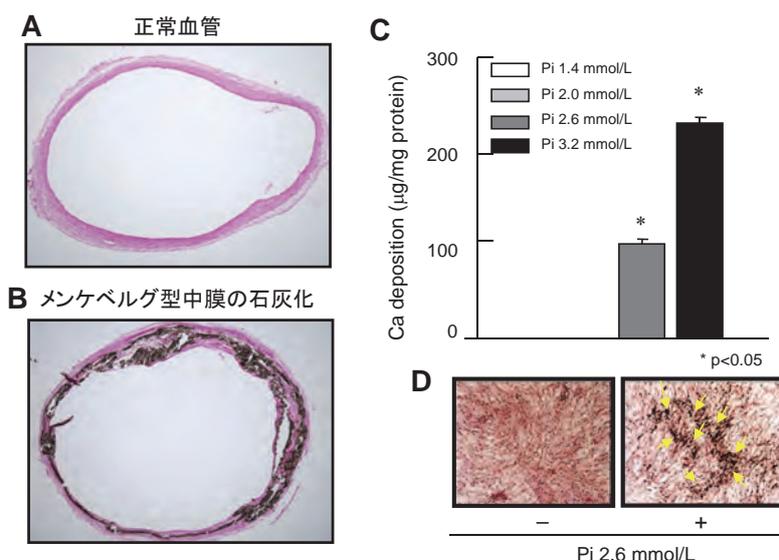


図 1. 大動脈中膜の石灰化とリン刺激による培養系石灰化誘導モデル

A: 正常食のラットの大動脈, B: 0.75% アデニン食 (6 週間) を行ったラットの大動脈. Von Kossa 染色は石灰化していることを示す。リン刺激によるヒト大動脈平滑筋細胞の石灰化モデル. C: リン濃度依存的なカルシウムの沈着 (6 日目), D: Von Kossa 染色によるカルシウム沈着の観察 (黄矢印, 6 日目) (文献 5, 6 より改変)

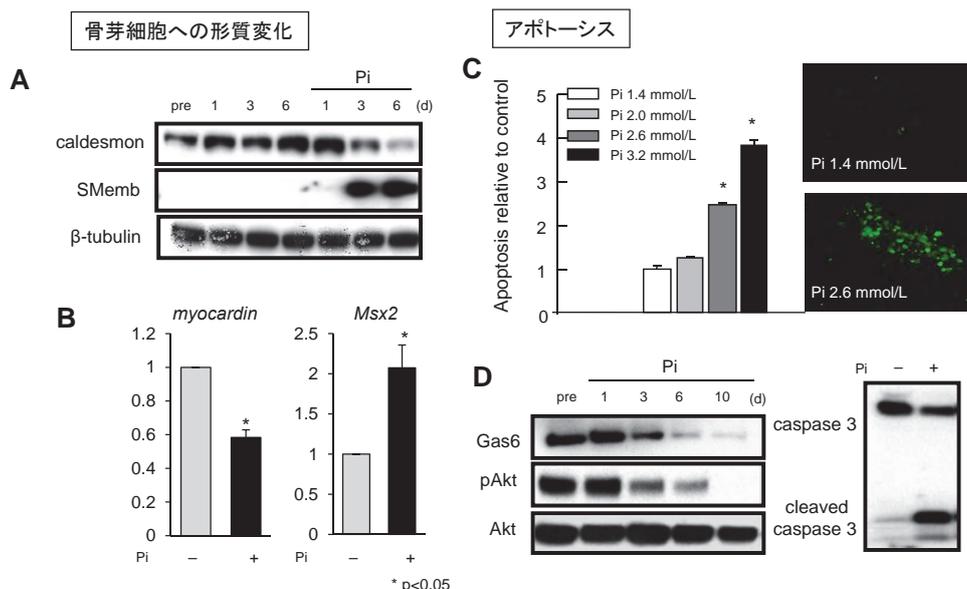


図2. リン刺激によるヒト大動脈平滑筋細胞の石灰化発症機序

A, B: リン刺激 (Pi 2.6 mmol/L) による平滑筋特異的な因子 (caldesmon, Smemb, myocardin) および骨形成関連因子 (Msx2) 発現への影響. C, D: リン刺激によるアポトーシス誘導 (DNA 断片化の定量、TUNEL 染色: 緑) および Gas6, pAkt, Akt, Caspase3 の発現への影響.

(文献6より改変)

るマトリックス小胞がカルシウム沈着の核として働き、ハイドロキシアパタイト結晶を形成する。血管石灰化においても平滑筋細胞由来の粒子がマトリックス小胞と類似していることが確認された [14]。また、多くの小胞は、アポトーシス促進タンパクである Bcl2-associated X protein (Bax) を発現していることから、アポトーシスが生じた平滑筋細胞から分泌される可能性が示唆された。このようなアポトーシス小胞がアルカリホスファターゼ活性を持ち、カルシウム沈着の核として働く報告から、アポトーシスは血管石灰化を開始する重要なステップであることが考えられる。また、Praudfoot らは培養血管平滑筋細胞においてアポトーシスを抑制すると血管石灰化が抑制できることや逆にアポトーシスが誘導されるとカルシウム沈着が 10 倍以上増加することを示し、アポトーシスを調節することで血管石灰化が制御できることを明らかにした [15]。

さらに近年、加齢とともに血管平滑筋細胞のアポトーシスが增加することも分かってきて [16]、血管老化の表現型として平滑筋細胞のアポトーシスを理解し、アポトーシスから血管石灰化を誘導する機序を明らかにする必要が求められている。そこで筆者らは、ヒト大動脈平滑筋細胞において、リン刺激により誘導される石灰化に断片化された DNA が増加することや TUNEL 陽性の細胞数が増加することを示し、アポトーシスがリン濃度依存的に、また時間依存的に誘導されることを明らかにした (図 2C)。さらに、カスパーゼ阻害剤によりアポトーシスを抑制すると石灰化を有意に抑制できることから、ヒト大動脈平滑筋細胞においてアポトーシスは石灰化を誘導する重要な機序であることを明らかにした [17]。

c) Gas6 を介する survival 経路の抑制がアポトーシスを誘導する

ヒト大動脈平滑筋細胞のアポトーシスの誘導機序について、筆者らは Gas6 (growth arrest-specific gene 6) を介する細胞 survival 経路の抑制が重要であることを明らかにした [18]。Gas6 は細胞の分化、接着、遊走、増殖、survival の制御にかかわるビタミン K 依存性の分泌タンパク質であり、特に血管の pericyte に発現し、骨芽細胞様細胞へ分化する過程でその発現が減少し、血管石灰化に関与する可能性が示唆された [19]。実際、リン刺激によるヒト大動脈平滑筋細胞の石灰化において、石灰化誘導機序であるアポトーシスの進行とともに Gas6 の発現や分泌が減少すること、さらに、リコンビナント Gas6 を添加することでアポトーシスが有意に抑制される結果から Gas6 がリン刺激による血管平滑筋細胞のアポトーシスを制御する重要な分子であることを明らかにした [18]。さらに、Gas6 の下流には PI3K-Akt シグナル経路があり、カスパーゼ 3 依存的な経路でアポトーシスが誘導されることをつきつめた (図 2D)。したがって、リン刺激による血管平滑筋細胞のアポトーシスは Gas6/pAkt を介する survival 経路の抑制で誘導される現象であり、このアポトーシスの抑制が石灰化抑制に寄与することが明らかになった。

3. 性ホルモンによる血管石灰化の抑制作用

加齢に伴い性ホルモンの血中濃度は低下する。この現象は内分泌器官の老化変性つまり内分泌細胞の減少と、機能低下つまり刺激に対する応答性分泌の低下により特徴づけられる。また、ホルモン濃度だけでなく、ホルモン受容体の発現低下や受容体シグナルの減弱も老化の進

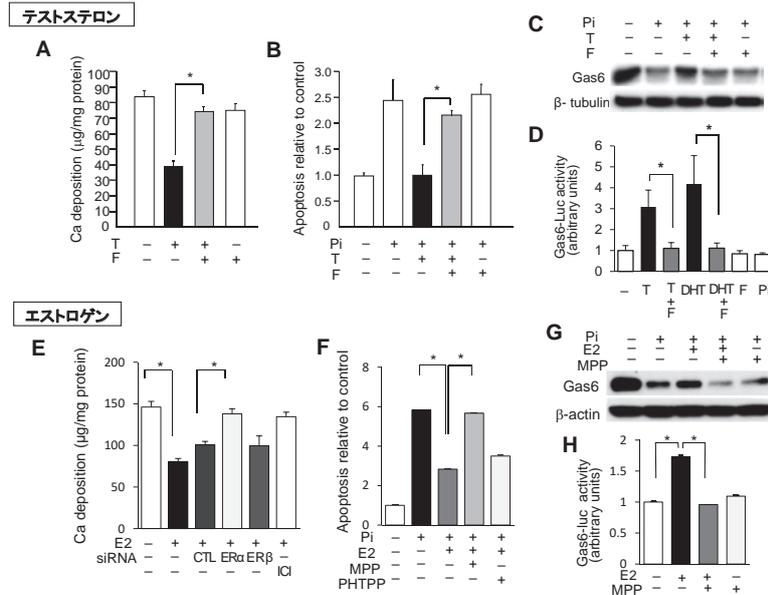


図 3. テストステロン (T) とエストロゲン (E2) による血管平滑筋細胞の石灰化抑制作用
T および E2 のリン刺激 (Pi 2.6 mmol/L) によるヒト大動脈平滑筋細胞の石灰化 (A, E)、アポトーシス (B, F) に対する影響とアンドロゲン受容体の拮抗薬 (F: flutamide)、エストロゲン受容体 a, b の siRNA、control (CTL) siRNA とエストロゲン拮抗薬 (ERa: MPP, ERb: PHTPP, ER: ICI182, 780: ICI) の影響. Gas6 のタンパク発現 (C, G) および転写活性 (Gas6-luc, D, H) に対する T と E2 の作用と F, MPP による性ホルモン受容体の関与検討. DHT: 5 α -ジヒドロテストステロン (文献 12, 13 より改変)

行に関係するとされている。

加齢により分泌が低下する最も代表的な性ホルモンは、女性のエストロゲンであり、閉経期の急激な分泌停止とともに更年期障害など様々な健康障害が起きる。その他、テストステロンと副腎由来アンドロゲンの Dehydroepiandrosterone (DHEA) も加齢に伴いその分泌が低下する。これらのホルモンはエストロゲンと異なり緩やかに低下するが、血清テストステロン濃度の低い高齢男性は死亡率が高く、糖尿病、心血管疾患、骨粗鬆症、認知症とも関連することが分かってきた [20-23]。

特に、腹部大動脈石灰化においては、その程度および進行にテストステロン低値が相関することが報告されている [24]。筆者らはリン刺激による血管平滑筋細胞の石灰化モデルを用いて、テストステロン及びエストロゲンの作用を検討した。その結果、テストステロンは生理的な濃度の範囲で血管平滑筋細胞の石灰化を有意に抑制した。その作用機序は Gas6 の発現上昇による survival 経路の回復であり、アポトーシスの抑制作用によるものであった (図 3 A, B)。さらに、アンドロゲン受容体 (AR) 拮抗薬 flutamide により、テストステロンの効果は打ち消されることから AR を介する作用であることが示された。AR は主に核内に発現して、テストステロンによりリクルートされた AR が Gas6 と直接結合して、転写活性を制御することが明らかになった (図 3 C, D)。具体的に Gas6 の転写調節領域には二つの androgen response element (ARE) があり、そのうち近傍 ARE のみが転写活性を有すること、またこの ARE に AR と

p300、acetylated Histon3 など複数の co-factor が結合することが確認できた [25]。これらの結果から、テストステロンの血管石灰化抑制作用は性ホルモンの心血管保護作用の一つであり、性ホルモン作用の新しい標的分子として Gas6 が同定された。

エストロゲンも同様に、血管平滑筋細胞の石灰化を生理的な濃度の範囲で有意に抑制した。その抑制作用は主にエストロゲン受容体 (ER) α を介した Gas6/pAkt survival 経路の回復によるアポトーシス抑制作用であることが明らかになった [26] (図 3 E-H)。血管平滑筋細胞において、エストロゲンとテストステロンが同じく Gas6 の転写を制御しアポトーシス及び石灰化を抑制する作用を示すことから、テストステロンが aromatase によってエストロゲンに変換されて作用をする可能性が考えられる。しかし、テストステロンによるアポトーシスおよび石灰化抑制作用は ER α や β の拮抗薬で打ち消されないことから、テストステロンは AR を介して血管保護作用を示すことが確認できた。

4. Ginsenoside Rb1 のテストステロンに類似した血管石灰化抑制の作用機序

前述のように Rb1 はステロイド骨格を持つことから性ホルモン様作用を有することが知られており、特に血管において、テストステロンまたはエストロゲンに類似した血管保護作用があることも報告された [7, 25, 26]。実際、リン刺激によるヒト大動脈平滑筋細胞の石灰化モデルで Rb1 を添加すると濃度依存的に石灰化を抑制す

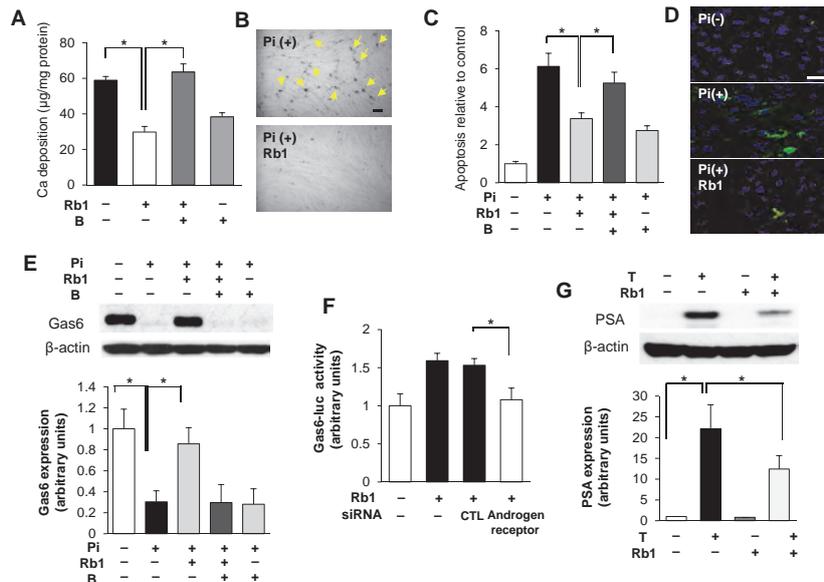


図 4. Ginsenoside Rb1 のテストステロンに類似した血管平滑筋細胞の石灰化抑制作用

GinsenosideRb1 のリン刺激 (Pi 2.6 mmol/L) によるヒト大動脈平滑筋細胞の石灰化 (A, B : Von Kossa 染色 : 黄矢印) およびアポトーシス (C, D : TUNEL 染色 : 緑, 核 : DAPI 染色 : 青) に対する影響とアンドロゲン受容体の拮抗薬 (B:bicaltamide) とアンドロゲン受容体 siRNA の影響. Gas6 のタンパク発現 (E) および転写活性 (Gas6-luc, F) に対する Ginsenoside Rb 1 の制御. G. ヒト前立腺がん細胞株 LNCaP における PSA のタンパク発現に対する Ginsenoside Rb 1 の抑制作用

(文献 14 より改変)

る効果が示された [27]。また、その抑制作用が AR を介した作用であることを AR 拮抗薬である bicaltamide を用いて確認できた。したがって Ginsenoside Rb1 はテストステロンに類似した血管石灰化の抑制作用を示すことが分かった (図 4 A, B)。さらに、Gas6/pAkt を介した survival 経路に対する作用について検討を行ったところ、Gas6 と pAkt の発現上昇が認められ、結果的にアポトーシスを有意に抑制することが分かった (図 4 C-E)。このような Ginsenoside Rb1 の作用はすべて AR を介するテストステロン様作用であり、さらに、テストステロン/AR による Gas6 の転写制御と同様に、Ginsenoside Rb1 も AR をリクルートし、Gas6 の転写活性を亢進させ、発現上昇を誘導することがわかった [27] (図 4 F)。

このようなテストステロンの血管保護作用を示す基礎研究の結果から、テストステロン補充療法による心血管疾患の予防および治療に対する期待が高いが、まだテストステロンの補充効果に対する臨床研究および基礎研究のデータが乏しく、補充効果の結果も対象者や細胞、モデル動物によって一致しないのが現状である。また、発がん作用など性ホルモンの有害作用についても明らかにしなければならない。このような現状を踏まえて、テストステロンに類似した血管石灰化の抑制効果作用が認められた Rb1 において、テストステロン同様に前立腺がん細胞の増殖能があるかについてヒト前立腺がん細胞株 LNCaP を用いて検討した。その結果、テストステロンが応答遺伝子である PSA (prostate-specific antigen) の発現および転写活性を亢進させるのに対して、Rb1

単独では PSA の発現および転写活性には影響がなかったが、テストステロンと Rb1 の同時添加の条件下でテストステロンによる PSA の転写活性を打ち消されることから、LNCaP においては Rb1 がテストステロンの作用に対して拮抗的に働くことが示された (図 4 G)。このような Rb1 の血管平滑筋細胞と前立腺がん細胞での異なる作用は、AR に対する作用、つまり selective androgen receptor modulator (SARM) としての働きを示唆する結果であった。

5. 血管石灰化に対する他の漢方生薬成分の作用

Rb1 の他に、漢方薬の代表的な生薬である芍薬の有効成分である Paeoniflorin の血管に対する作用も検討を行った。その結果、血管平滑筋細胞において Paeoniflorin は estrogen responsive element (ERE) を活性化するエストロゲン様な作用があることを見出した (図 5 A)。また、血管石灰化において Paeoniflorin も血管平滑筋細胞の石灰化を有意に抑制する作用が示され、その抑制作用はエストロゲン受容体 ERα を介する作用であることが明らかになった (図 5 B)。したがって、ステロイド骨格から性ホルモンに類似した作用が想定される生薬の成分のなかでは、テストステロン、またはエストロゲンの作用をもつものがあることが示唆された。エストロゲンによる発がん作用の懸念から、ヒト乳がん細胞株である MCF における Paeoniflorin の作用を検討した結果、エストロゲンが ERE を活性化するのに対して、Paeoniflorin には ERE を活性化する作用は認められなかったことから (図 5 C)、漢方薬成分の性ホルモ

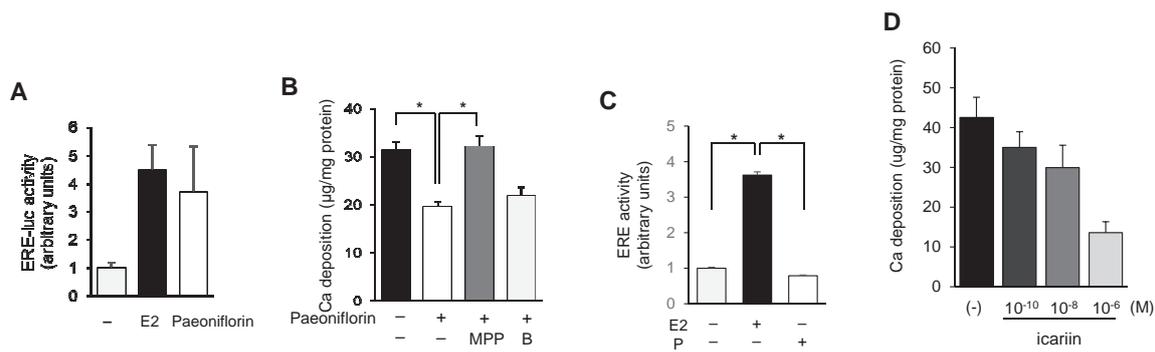


図 5. Paeniflorin と icariin の血管平滑筋細胞の石灰化抑制作用 ヒト大動脈平滑筋細胞における Paeniflorin の ERE 活性上昇効果 (A) および ERE を介した石灰化の抑制効果 (B). ヒト乳がん細胞株 MCF7 での Paeniflorin による ERE 活性の影響 (C). D. icariin の濃度依存的なヒト大動脈平滑筋細胞の石灰化抑制作用 (未発表データ)

ン様作用は厳密にいうと性ホルモン受容体に対する組織特異的な作用である可能性が示された。

他に、淫羊藿 (いんようかく) という生薬の有効成分であるイカリインも血管平滑筋細胞の石灰化を有意に抑制する作用が確認でき (図 5 D)、今後、血管老化および老化病態に対する様々な生薬成分の正確な制御機序を明らかにすることが求められている。

おわりに

血管老化病態である血管石灰化を中心に Rb1 の性ホルモン様作用による血管保護作用を解説した。Rb1 以外の生薬成分でも血管石灰化の抑制作用が認められるが、その作用機序が異なったり、他の臓器での影響が異なったりする可能性が示唆されることから、血管、骨格筋、脳・神経などのフレイル関連臓器における各生薬成分の作用機序を明確にすることが重要であると考えられる。今後、各生薬成分の薬理作用や分子生物学的な機序が明らかになれば、虚弱・フレイルの予防や老化制御のための漢方薬の有効処方を実現できると期待する。

参考文献

1. Washida D, Kitanaka S. Determination of polyacetylenes and ginsenosides in Panax species using high performance liquid chromatography. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 51:1314-1317, 2003.
2. Zhou W, Chai H, Lin PH, *et al*. Ginsenoside Rb1 blocks homocysteine-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Vasc Surg*. 41:861-868, 2005.
3. Zheng X, Wang S, Zou X, *et al*. Ginsenoside Rb1 improves cardiac function and remodeling in heart failure. *Exp Anim*. 66:217-228, 2017.
4. Zheng Q, Bao XY, Zhu PC, *et al*. Ginsenoside Rb1 for Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Preclinical Evidence and Possible Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2017:6313625, 2017 Review.

5. Lu H, Zhou X, Kwok HH, *et al*. Ginsenoside-Rb1-Mediated Anti-angiogenesis via Regulating PEDF and miR-33a through the Activation of PPAR- γ Pathway. *Front Pharmacol*. 8:783, 2017.
6. Zhang XJ, He C, Tian K, *et al*. Ginsenoside Rb1 attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm through inactivation of the JNK and p38 signaling pathways. *Vascul Pharmacol*. 73:86-95, 2015.
7. Yu J, Eto M, Akishita M, *et al*. Signaling pathway of nitric oxide production induced by ginsenoside Rb1 in human aortic endothelial cells: a possible involvement of androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 353:764-769, 2007.
8. Zhou P, Zhang X, Guo M, *et al*. Ginsenoside Rb1 ameliorates CKD-associated vascular calcification by inhibiting the Wnt/ β -catenin pathway. *J Cell Mol Med*. 23:7088-7098, 2019.
9. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 99:1044-1059, 2006
10. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, *et al*. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 114: 1852-1866, 2014.
11. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, *et al*. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J* 35:1515-1525, 2014.
12. Iijima K, Ito Y, Son BK, *et al*. Pravastatin and olmesartan synergistically ameliorate renal failure-induced vascular calcification. *J Atheroscler Thromb*. 21:917-929, 2014
13. Son BK, Akishita M, Iijima K, *et al*. Mechanism of Pi-induced vascular calcification- regulation of growth arrest-specific gene 6 (Gas6)-mediated survival pathway (review). *J Atheroscler Thromb* 15:63-68, 2008
14. Hsu HH, Camacho NP. Isolation of calcifiable

- vesicles from human atherosclerotic aortas. *Atherosclerosis* 143:353-362, 1999.
15. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, *et al.* Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 87:1055-1062, 2000.
 16. Wang J, Peng X, Lassance-Soares R, *et al.* Aging-induced collateral dysfunction:impaired responsiveness of collaterals and susceptibility to apoptosis via dysfunctional eNOS signaling. *J Cardivasc transl res* 4: 779-789, 2011.
 17. Son BK, Kozaki K, Iijima K, *et al.* Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res* 98:1024-1031,2006.
 18. Son BK, Kozaki K, Iijima K, *et al.* Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 556:1-8, 2007.
 19. Collett G, Wood A, Alexander MY, *et al.* Receptor tyrosine kinase Axl modulates the osteogenic differentiation of pericytes. *Circ Res.* 92:1123-1129, 2003.
 20. Nagai K, Akishita M, Shibata S, *et al.* Relationship between testosterone and cognitive function in elderly men with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 60:1188-1189, 2012.
 21. Akishita M, Fukai S, Hashimoto M, *et al.* Association of low testosterone with metabolic syndrome and its components in middle-aged Japanese men. *Hypertens Res.* 33:587-591, 2010.
 22. Fukai S, Akishita M, Miyao M, *et al.* Age-related changes in plasma androgen levels and their association with cardiovascular risk factors in male Japanese office workers. *Geriatr Gerontol Int.* 10:32-39, 2010.
 23. Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, *et al.* Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis.* 210:232-236, 2010.
 24. Hashizume T, Son BK, Kojima T, *et al.* Sex difference in the association of androgens with aortic calcification. *Geriatr Gerontol Int.* 18:1137-1138, 2018.
 25. Son BK, Akishita M, Iijima K, *et al.* Androgen receptor-dependent transactivation of growth arrest-specific gene 6 mediates the inhibitory effects of testosterone on vascular calcification. *J Biol Chem* 285:7537-7544, 2010.
 26. Nanao-Hamai M, Son BK, Hashizume T, *et al.* Protective effects of estrogen against vascular calcification via estrogen receptor α -dependent growth arrest-specific gene 6 transactivation. *Biochem Biophys Res Commun.*480:429-435, 2016
 27. Nanao-Hamai M, Son BK, Asari Y, *et al.* Ginsenoside Rb1 inhibits vascular calcification as a selective androgen receptor modulator. *Eur J Pharmacol* 859:172546, 2019.

Kampo medicine for aging

Inhibitory effects of Ginsenoside Rb1 on age-related vascular pathologies

Son Bo-Kyung

Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Abstract

A Kampo medicine is thought to have the potential to delay or inhibit aging as well as improve the frailty defined as a state of increased vulnerability in elderly people. However, the underlying mechanisms for their actions are still unclear. When we examined the effect of Ginsenoside Rb1 (Rb1) a major component of ginseng on vascular calcification, one of the significant pathological features of vascular aging, we found Rb1, like testosterone, transactivated Gas6, a critical molecule of vascular calcification, which could inhibit apoptosis and further calcification via androgen receptor. Since Rb1 didn't affect proliferation of human prostate cancer cell, as a selective androgen receptor modulator, it is feasible to be one of medication for cardiovascular diseases including calcification. Further investigations for unraveling molecular mechanisms of herbal medicine, could lead the effective medication of Kampo based on convincing evidences.

Keywords : kampo, Ginsenoside Rb1, vascular calcification, androgen, apoptosis