

審査結果の要旨

氏名： 宋 清華

本研究は、漢方薬の中、新たな免疫学的肝障害や免疫学的糖尿病に有効な作用物質を探ることを目的として行われた。漢方薬の旋覆花は鎮咳、去痰、利尿、健胃作用を目的として利用される。伝統的には肝障害や糖尿病に使用することは記載されていない。In vitro の肝細胞障害モデルを用い、三百種類以上の生薬をスクリーニングし、旋覆花の肝障害保護作用を見いだした。さらにその有効成分を精製したところ、抗肝障害の活性成分は taraxasteryl acetate であることを確認した。旋覆花とその成分の taraxasteryl acetate を用い、Lipopolysaccharide / *Propionibacterium acnes* に誘導された肝障害モデルマウスおよび少量頻回 STZ 投与 (multiple low doses of streptozotocin, MLDSTZ) 誘導された糖尿病モデルマウスに対する影響、さらにその作用の機序を検討し、以下の結果を得ている。

1. 旋覆花と taraxasteryl acetate は肝障害マウスの生存率を増加することがみられた。旋覆花は、肝障害マウスの血清トランスアミナーゼの増加を抑制する傾向、taraxasteryl acetate は有意に抑制することがみられ、両方とも肝障害の保護作用を有することが示唆された。
2. 旋覆花と taraxasteryl acetate はいずれも肝障害マウスの Th1 の優位性を抑制することが観察された。
3. 正常マウスの Th 優位性において、旋覆花は Th2 優位な BALB/c マウスに対する影響が弱く、C57BL/6 マウスに対する影響が強いと観察され、異なる Th 優位なマウスに対し、旋覆花の作用に特異性があることが示唆された。
4. サイトカインの産生能において、旋覆花は in vitro でマクロファージの IL-12 の産生を抑制することと、高濃度で IL-10 の産生を促進することが観察された。肝障害マウスの脾臓細胞のサイトカインの産生能において、taraxasteryl acetate は IL-12 産生の抑制作用が認められた。Taraxasteryl acetate は旋覆花と同様に IL-12 産生の抑制により、Th1/Th2 のバランスを正常化した。
5. 組織学的検索を行ったところ、肝障害群では肝細胞は腫大し、リンパ球が浸潤し、広範囲に巣状壊死が見られた。Taraxasteryl acetate はこれらの変化を抑制することがみられた。Taraxasteryl acetate の肝組織の保護作用は IFN- γ と IL-12 などの炎症性サイ

[別紙2]

トカインの抑制作用に関係していることが考えられた。

6. 旋覆花と taraxasteryl acetate は糖尿病マウスの血糖値を抑制し、糖尿病保護作用が観察された。
7. Taraxasteryl acetate は糖尿病マウスの血中インスリンの低下、または血中と尿中のグルカゴンの低下や、血清トランスアミナーゼの増加を抑制することが観察された。
8. 組織検索においては、旋覆花は糖尿病マウスの膵臓組織の膵島炎や β 細胞の破壊を抑制することがみられた。Taraxasteryl acetate は血清ではだけでなく、膵組織のインスリンの減少も抑制し、さらに膵臓 GAD65 陽性細胞の減少を抑制することが観察された。インスリンおよび GAD65 に対する影響は taraxasteryl acetate の糖尿病態改善作用の一部であると考えられた。
9. 旋覆花は糖尿病マウスの脾臓細胞の IFN- γ /IL-4 産生能の比、さらに、糖尿病マウスの CD4⁺ 細胞の IFN- γ 産生細胞の割合を低下した。Taraxasteryl acetate も CD4⁺ 細胞の IFN- γ 産生細胞の割合の増加、IFN- γ /IL-4 産生細胞の比を低下することが観察された。肝障害保護作用と同様に旋覆花と taraxasteryl acetate は糖尿病マウスの Th1 の優位性を抑制することにより、免疫学的糖尿病の病態を改善することが示唆された。
10. 他のサイトカインの産生において、taraxasteryl acetate は TNF- α 産生の抑制傾向、IL-10 産生の促進作用、TNF- α /IL-10 の比の減少、さらに IL-12 産生の減少が観察された。旋覆花と taraxasteryl acetate は糖尿病保護作用も Th1 サイトカインの産生を抑制し、Th2 サイトカインの産生を促進することによることと示唆された。

以上のことより、旋覆花とその成分の taraxasteryl acetate は Th1/Th2 を調整することにより免疫学的肝障害保護作用を有することが明らかにされた。この作用機序はマクロファージの IL-10 産生の促進、IL-12 産生の抑制による Th1/Th2 の比を抑制、即ち、Th1/Th2 のバランスに影響することと考えられた。または、旋覆花と taraxasteryl acetate は糖尿病マウスの血糖値を低下することが認められ、その作用機序は肝障害マウスへの保護作用と同様に Th1/Th2 を調整することによるものと示された。さらに同様な発病メカニズムの他の免疫疾患の治療にも応用できる可能性があるとして期待された。

以上述べたように、数千年以上も使われている漢方薬を科学化するためにも、また漢方薬の新たな応用を探るためにも重要な試みであると考えられ、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。