

審査の結果の要旨

氏名 洪 鉄

DSS (Dextran Sulfate Sodium)水溶液を、実験開始時より実験終了までマウスに自由摂取させることによって、ヒトの潰瘍性大腸炎に類似した大腸炎モデルを作製した。また、ゾンデをマウスの肛門内に挿入して50%エタノールに溶解したTNBS (2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid)を注入することによって、クローン氏病に類似した実験的大腸炎モデルを作製した。本研究はこれらのモデルを用いて、漢方薬の構成成分が炎症性腸疾患に有効であるかどうか、また、その薬理学的作用および作用機序についての解明も試みた。さらに、炎症性腸疾患に有効な生薬成分の薬理学的作用および作用機序についてもその解明を試み、下記の結果を得ている。

1) 黄連解毒湯は DSS 大腸炎モデルマウスの体重減少と大腸炎の程度を著明に抑制した。体重当りの脾臓重量は有意に減少したが、胸腺の重量は、黄連解毒湯により有意に増加した。黄連解毒湯は DSS 大腸炎モデルマウスのヘモグロビン量の減少を改善した。大腸の出血の有無を判断した結果、黄連解毒湯は出血率を著明に抑制し、大腸湿重量も減少した。また、黄連解毒湯は TNBS 大腸炎モデルにおいても同様の治療効果がみられた。これらのことから DSS 及び TNBS により惹起された大腸炎モデルマウスでは、黄連解毒湯により炎症所見が改善され、免疫系も改善されることが示された。

2) 黄連解毒湯の構成生薬について検討した結果、構成生薬のうち、黄芩は DSS 惹起大腸炎モデルマウスの炎症を著明に改善しただけでなく、体重減少の著明な抑制や、血中 Hb 値の低下の改善効果も示した。また、黄芩により大腸炎による出血が著明に抑制され、大腸の長さの短縮も改善された。大腸炎による脾臓重量の増加も抑制された。DSS 誘発大腸炎でみられた脾細胞中の T 細胞の IFN- γ 及び IL-12 産生増加と、IL-4 産生減少は、黄芩により有意に改善された。黄連および黄柏にも同様の改善傾向がみられたが、山梔子ではみられなかった。黄連解毒湯の大腸炎改善効果は、その構成生薬の一つである黄芩が最も重要な

役割をもつことが示され、また、その作用機序として、黄芩がサイトカイン産生を調節することにより、組織の炎症反応を抑制し、大腸炎を改善していることが示唆された。

3) 黄芩の主な成分である baicalein, baicalin, wogonin の効果についての検討を行った。その結果、黄芩の構成成分のうち、baicalein は DSS 惹起大腸炎モデルマウスの炎症を著明に改善しただけでなく、体重減少の著明な抑制や、血中 Hb 値の低下の改善効果も示した。また、baicalein により大腸炎による出血が著明に抑制され、大腸の長さの短縮も改善され、大腸炎による脾臓重量の増加は黄芩により抑制された。DSS 惹起大腸炎でみられた脾細胞中の T 細胞の IFN- γ 産生増加と、IL-4 産生減少は、baicalein により有意に改善された。黄芩の大腸炎改善効果は、その構成成分の一つである baicalein が最も重要な役割をもつことが示され、その作用機序として、baicalein がサイトカイン産生を調節することにより、炎症反応を抑制していることが示唆された。

4) DSS 惹起大腸炎モデルマウスに対する黄連解毒湯の他の有効成分である黄連、黄柏の共通成分であるベルベリンに注目し、その効果と作用機序についての検討を行った。その結果、黄連、黄柏の大腸炎改善効果は、その構成成分であるベルベリンが重要な役割を演じていることが明らかになった。ベルベリンは DSS 惹起大腸炎モデルマウスでみられた脾臓細胞中の T 細胞の IFN- γ および IL-12 産生増加と、IL-4、IL-10 産生減少を有意に改善させた。また、ヒト HT-29 腸管上皮細胞にベルベリンを作用させ、その上清中の IL-8 の産生量を測定した結果、ベルベリンは 0.1-10 μ g/ml の濃度で IL-8 の産生量を抑制した。

以上、本論文は黄連解毒湯とその構成生薬である黄連、黄柏、黄芩、山梔子がヒトの潰瘍性大腸炎とクローン氏病に対しても有効であるかもしれないという非常に興味深い示唆に富んだ結果を得た。特に黄連解毒湯には複数の有効成分が存在することが明らかとなった。学位の授与に値するものと考えられる。