

## アレルギー性疾患を抑制する天然薬物シジュウムの研究 (総括)

主任研究者 北中 進 日本大学薬学部教授

シジュウムの抗アレルギー効果を解明するため、臨床的評価、免疫学的評価、有効成分解明と創薬への応用について検討した。

鈴木はシジュウムにより生成された塗布剤を用い、アトピー性皮膚炎児を対象にその有効性を二重盲検法より臨床的(睡眠、かゆみ、日常生活、薬剤使用の程度および皮膚所見など)、血液学的に検討した。塗布剤の長期使用により皮膚症状は2週ほどで症状の改善を認め、血清 ECP 値、血清 NO 値、血清 RANTES、血清 Eotaxin 値は臨床像に一致し有意の低下をみた。シジュウムを含有する塗布剤はアトピー性皮膚炎に対し、臨床的に有効であり、特にアトピー性皮膚炎にとって最も問題となるかゆみ対策に効果があることが明らかになった。またステロイド薬剤などの使用の減少にもつながることが確認された。

北中はシジュウムより、ベンゾフェノン配糖体、フラボノイド類、セスキテルペン類を単離し構造決定した。新規ベンゾフェノン配糖体や新規フラボノイドはマスト細胞からのヒスタミンの遊離を抑制すると共に、マクロファージの NO 産生を抑制し、更に IL-6 の産生を抑制、IL-12 の産生を増強する事を認めた。これらの成分は、マスト細胞からの化学伝達物質を抑制しているばかりでなく、マクロファージなどの免疫細胞に作用をおよぼし、アレルギー疾患を抑制していることが示唆された。

豊島はシジュウムより得られた methyl gallate およびその類似化合物について Th2 サイトカインである IL-4 の産生に対する影響を検討し、ethyl gallate が methyl gallate より低濃度で IL-4 産生を選択的に抑制することを明らかにし、抗アレルギー薬となりうる可能性が見いだされた。今後、この成果をヒトに活用するためには、まずヒトのリンパ球を用いた実験をする必要がある。

早川は HIV 感染妊婦胎盤における HIV の解析により、胎児に感染する HIV は母体に感染した HIV のごく一部であることを明らかにし、また、胎盤における HIV の感染機構の解析の結果、HIV は CD4 非依存的に絨毛細胞に感染するが、その際ケ

モカインレセプターが関与しており、さらに、脱落膜(母体側)と胎盤(胎児側)の間にはケモカインを介した情報伝達が行われていることを示唆する結果を得た。次に、臍帯血における IL-16 の意義について、健常新生児臍帯血には健常成人の約 10 倍の IL-16 が存在し、これが胎児リンパ球の自然抵抗性に関与している可能性を示した。そこでシジュウム抽出物の抗 HIV 作用を検討し、濃度依存的に CD4 陽性 T リンパ球、絨毛細胞における HIVp24 産生の抑制を認めた。さらに、HIV 感染患者 CD4 リンパ球における HIV 産生抑制、アポトーシスの抑制を示した。これらから、シジュウムが HIV 母児感染予防に対して有効なものとなり得ることが示唆された。

石井らは新たにシジュウムより単離された 12 種の化合物の NO 産生に対する作用を検討するとともに、炎症性サイトカイン(IL-1 $\beta$ 及びTNF- $\alpha$ )や Th1/Th2 分化に関与すると報告されている IL-12 の産生に対する影響について検討した。その結果、IFN- $\gamma$  及び LPS 刺激マクロファージの NO 産生に対して 10 種の化合物が抑制作用を、2 種の化合物が産生増強作用を認めた。シジュウム抽出エキスは TNF- $\alpha$  産生に対しては促進的に、IL-1 $\beta$  及び IL-12 に対しては顕著な影響が認められなかったが、加水分解型タンニン類は TNF- $\alpha$  及び IL-1 $\beta$  産生に対し促進的に、ベンゾフェノン配糖体およびフラボノイドのガロイル配糖体は IL-1 $\beta$  産生に対し抑制的に、更にベンゾフェノン配糖体、フラボノイドのガロイル配糖体とセスキテルペン類は IL-12 産生に対し促進的な作用を見いだしている。

以上の結果より、シジュウムはアトピー性皮膚炎児に対し有効性が認められ、免疫学的研究からその作用機序が解明が進みつつある。シジュウム中の有効成分は多くの化合物が化学伝達物質を抑制し、更に生体の免疫バランスを調節している事が示唆された。また、シジュウムには HIV 母児感染予防に対して有効なものとなり得ることが示唆される興味ある知見が得られた。