

厚生労働科学研究事業補助金

免疫・アレルギー研究事業

アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究

平成15年度総括・分担研究報告書

および平成13—15年度総括報告書

平成16(2004)年3月

主任研究者 鈴木 五 男

目 次

I. 平成13—15年度総括報告書	
アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究 鈴木五男	… 7
II. 平成15年度総括報告書	
アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究	… 41
III. 分担研究報告	
1. 抗炎症・抗アレルギー作用を有する民間薬の疫学的データの 調査と植物成分のデータベース化に関する研究 鈴木政雄	… 53
2. アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究 北中 進	… 79
3. アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究 羅 智靖	… 91
4. 鼻アレルギーに対するシジュウム点鼻液の臨床効果の検討	… 105
IV. 研究協力報告	
1. マクロファージの活性に対するアカメガワシ及びシジュウム の調整作用	… 113
2. シジュウムとホソバキシソウのT細胞の調整機構の検討	… 131
3. シジュウムの免疫薬理作用	… 135
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	… 147
VI. 研究成果刊行物・別冊	… 151

I. 平成 13—15 年度総括報告書

アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究

主任研究者：東邦大学医学部第二小児科 鈴木五男
分担研究者：東京理科大学薬学部製薬学科 鈴木政雄
日本大学薬学部生薬学科 北中 進
日本大学大学院医学研究科・分子細胞免疫・アレルギー学講座 羅 智靖
東邦大学医学部第二小児科 鈴木五男

研究要旨 近年、アレルギー疾患は遺伝的、免疫学的な観点徐徐に解明され、その病態も特異的な局所の慢性アレルギー性炎症が中心と考えられている。その治療法もそのメカニズムの解明に伴い、薬物をはじめ、各種治療法が開発されてきている。その中で天然薬物による基礎的研究が一部に行なわれ、生体の免疫ネットワークの調整やアレルギー反応抑制に対し天然薬物が活性化を示し、新規療法の可能性が示唆されてきている。そこで本研究では、以下の4つの課題を立ち上げ、すなわち1. 抗炎症・抗アレルギー作用を有する民間薬の疫学的データの調査と植物成分のデータベース化に関する研究、2. 免疫・アレルギー疾患を抑制する新規天然物の開発に関する研究、3. マスト細胞の活性化機構並びに活性化抑制物質に関する研究、4. 天然植物を中心とした民間療法の現状と天然植物シジュウムのアレルギー疾患に対する臨床的検討、を実施した。その結果、①データベース、薬効評価システムは、文献情報が絶えず新しくなるので、終点はないが、現時点ではかなり良いものができた。ただ、データベースそのものの外部からの評価が必要と考える。

民間薬の販売や薬剤師の評価並びに薬局等の情報状況については、十分なデータが得られ、副作用情報についても、実際に販売している薬局薬剤師からの情報が得られることが分かった。

②シジュウム抽出物は *in vivo* 及び *in vitro* の研究でマスト細胞、T細胞、マクロファージに対してアレルギーを改善する働きがあることが分かった。シジュウム中の化学成分の分離の困難性から、まだ未知の有効成分（タンニン、テルペノイド、フラボノイドが推定される）があると思われる。しかしいくつかの指標成分が明らかになったことから、抗アレルギー剤として使用することが可能であると考えられる。またホップ、ホソバキシンソウ、阜康阿魏、猫眼草、紅雪茶などの分離成分において一部の抗炎症、抗アレルギー作用のあることが確認された。

③目的のひとつである、IgEの系と非IgEの系におけるマスト細胞活性化の分子メカニズムを明らかにすることは、FcεRIβ鎖の発現制御やβ鎖ITAM領域の解析を行なったことで、これまでに明らかにされていなかった新たなマスト細胞の活性化経路を見いだすことに成功し、さらにTLRsを介したIgE非依存のマスト細胞活性化機構の存在とそのシグナル伝達経路を明らかにできたことからこの目的に関しては、ほぼ達成されたといえる。さらに生薬抽出物の検定においても、シジュウムによるFcεRIの発現抑制効果などを見出し、加えて甘遂から精製した化合物のひとつが有意にマスト細胞活性化に必須なシグナル伝達分子を抑制することを明らかにしたことでより強力な抑制物質の新たな創出、探索するという目的についても達成された。

④シジュウムを用いた塗布剤や点鼻液が皮膚掻痒症や鼻アレルギーに有効ことが確認され、抗アレルギー作用として充分期待できることが確認された。新規薬物の開発に期待が持てると思う。

1. 研究目的

近年、アレルギー疾患は遺伝的、免疫学的な観点から徐々に解明され、その病態も特異的な局所の慢性アレルギー性炎症が中心と考えられている。その治療法もそのメカニズムの解明に伴い、薬物をはじめ、各種治療法が開発されてきている。しかし臨床の場では環境をはじめ、多くの悪化、増悪因子の複雑な影響により、難治な症例も決して少なく、より慢性化、難治化している。そのため患者の中には治療の限界や副作用などの問題に不安を募らせている。その中で天然薬物による基礎的研究が一部に行なわれ、生体の免疫ネットワークの調整やアレルギー反応抑制に対し天然薬物が活性化を示し、新規療法の可能性が示唆されてきている。一方天然薬物の多くはそのメカニズムや有用性は不明なものが多く、多くの治療者に混乱を来している。そこで本研究では、以下の4つの課題を立ち上げ、すなわち1. 抗炎症・抗アレルギー作用を有する民間薬の疫学的データの調査と植物成分のデータベース化に関する研究、2. 免疫・アレルギー疾患を抑制する新規天然物の開発に関する研究、3. マスト細胞の活性化機構並びに活性化抑制物質に関する研究、4. 天然植物を中心とした民間療法の現状と天然植物シジュウムのアレルギー疾患に対する臨床的検討、を実施した。

1) 新規・既知を問わず多数の天然物の成分とその構造・物性を比較することが多く、天然化合物のデータベースが研究の質・速度を高める上で有用である。そこで本研究は、①新規天然薬物の開発や活性予測や民間薬等の情報源としてのデータベース作成、②活阻害機構が明らかになった COX-1 及び COX-2 をモデルに合成薬物から作成した 阻害模式図からパーソナルコンピュータ上で、COX 阻害が明らかな植物成分に適用して阻害模式図の妥当性を確認、並びに平面構造における活性予測の可能性を検討する。さらにアレルギー疾患に対する天然薬物の使用等に関する調査について、③薬局等における抗アレルギー関連商品の販売状況とその評価についての調査として、④薬局等で必要とされる情報等についての調査、⑤患者・薬局等で入手している広

告情報の質についての調査の3点についての調査を行う。

2) 抗アレルギーを対象とする機能性食品（シジュウム、ホップ、紅雪茶）や 今後開発が期待される食品（アカメガシワ、クスノハガシワ、ホソバキシソウ、阜康阿魏、猫眼草など）について、活性成分の解明と作用機序について検討した。また、アレルギーに関連して、抗 HIV、癌免疫活性などについても検討した。

3) アレルギー性炎症の局所では、IgE-FcεRI-マスト細胞軸を巡るアレルギー増悪回路が形成されていることを報告してきた。さらに細菌成分に反応してマスト細胞が活性化される事を見出し、そのアレルギー性疾患への関与が示唆されている。IgE の系と非 IgE の系におけるマスト細胞活性化の分子メカニズムを明らかにし、シジュウムなど生薬抽出物質によるアレルギー抑制機構の詳細を解明し、さらに強力な抑制物質の創出、探索を目的とする。

4) 天然植物を用いた民間療法の現状を知る目的でアレルギー外来に受診の患者・家族を対象にアンケート調査を実施した。さらに抗アレルギーに関する基礎的データが確認されている、天然植物(シジュウム、ヨモギ)の掻痒性疾患について臨床的検討を試みた。

本年度は、臨床的検討として、抗アレルギー作用を有する植物、シジュウムのエキスをを用い、点鼻液を作成し、鼻アレルギーに対する効果を検討した。

2. 研究方法

1) 抗炎症・抗アレルギー作用を有する民間薬の疫学的データの調査と植物成分のデータベース化に関する研究

①植物活性成分データの登録項目は、基原植物、科名、属名、成分名（慣用名）、薬効、作用機序、薬効強度、薬効試験法、化学構造、構造パラメーター、など。民間療法データの登録項目は、植物名、科名、属名、同属の植物名、使用部位、使用方法、適応、薬効薬理、成分名、出典、植物画像などとした。市

販民間薬データと、治療実績データの登録項目は、使用している天然物の基源、材料から推定される成分、植物学的分類(科名、属名)、治療目的(疾患)、治療実績、副作用などである。基本的なデータは以上の4種であり、データ間をリレーショナルにするものとした。データベース化ではデータ間でリレーショナルな形式にするための共通項目として、成分名のID番号化、作用機構のグループ化、科名・属名の利用を試みた。また検索に便利な形として、成分名、作用機構や植物の科名や属名、病名、病状などからの一括検索が可能な方法を取り入れも検討した。また、データ間の検索をより有効性・安全性の高い天然成分の検索を支援できるようにすると共に、疫学的データ、副作用、試験方法等の検索に利用できるようにデータベース項目を検討した。

調査した文献等は、薬学雑誌、*Chem. Pharm. Bull.*、*Phytochemistry*、*Planta Medica* など雑誌の逐次検索、*Chem. Abstr.*、*Medline*、*SciFinder Scholar* などの検索システム並びに原色牧野和漢薬草大図鑑(三橋監修、北隆館)などを用いた。

活性データ等は信頼性、作業性、インターネット等での公開の容易性などから用いる *File Maker Pro* で、三次元を含めた化学構造情報を *Chem Office Pro* を用いてデータベース化した。

データベースの一項目である市販民間薬の評価データとして検討するためにクロマトグラフィーによるパターン分析を検討した。試料については温水抽出を検討した。TLCは順相吸着・分配及び逆相について、HPLCについては逆相について検討した。

② COX-1及びCOX-2 阻害模式図の作成と活性予測への適用

Loll らの COX-1 に選択的阻害作用を有する *iodosuprofen*、*iodoindomethacin* の包接複合体の X線結晶解析結果及び Luong らの COX-2 選択的阻害作用を有する *RS104897*、*RS57067* の包接複合体の X線結晶解析結果をもとに、COX-1 阻害薬 [*ibuprofen*、*flurbiprofen*、*piroxicam*]、COX-2 阻害薬 [*NS-398*、*フロスライド*、*L-745,337*、*メニスライド*、*FK-3318*、*T-614*、*Dup-697*、*SC-58*、*125*、*メロキシカム*、*BF-389*] の最適3次元構造を、分子

力学(MM)計算ソフトである *Chem 3D* を用いて求め、*Chem 3D* における *Overlay* 機能を駆使して、一般性のある COX-1 及び COX-2 阻害機構に関する模式図をそれぞれ作成した。この模式図に当てはめた最適化三次元構造を平面構造に変換し、活性予測を試みた。

③調査対象は薬局(一般販売業を含む)とした。調査地域は初年度、都市型薬局として千葉市(千葉県)、地方型薬局として鹿児島県をモデル地域に選び、千葉市薬剤師会(約350)、鹿児島県薬剤師会に所属する会員薬局(約700)に、又次年度は、前年の結果から都市の方が抗アレルギー関連商品の使用量が多いと考えられたことから、東京都薬剤師会会員からランダム抽出した454店舗に対してアンケート調査した。調査期間は各年度とも1月から3月に行った。

④調査は①の平成14年度の東京都薬剤師会会員に対する調査時に同時に行った。クロス解析の多くは最終年度に行った。

⑤患者・薬局等で入手している情報の広告から見た質についての調査

健康食品について得る情報は、各種メディアから得られる情報について調査を行った。調査方法は新聞、雑誌、web等に掲載されている健康食品(抗アレルギー関連も含む)の広告に関して、平成15年8月に施行された「食品として販売に供する物に関する虚偽誇大広告等の禁止及び広告等適正化の監視指導と王に関する指針(ガイドライン)」、また、その他の広告規制のある法律(薬事法、食品衛生法、健康増進法等)に基づき調査及び評価を行なった。

2) 免疫・アレルギー疾患を抑制する新規天然薬物の開発に関する研究

①各種生薬は、水、アルコール、アセトンなどで抽出し、活性試験や活性成分の分離及び構造決定に用いた。活性成分の分離には、生物試験を併用しながら、抽出エキスを水で懸濁後、ヘキサン、酢酸エチル、ブタノールで分配抽出し、ヘキサン、酢酸エチル、ブタノール、水の画分を得、各種カラムクロマトグラフィーにより、分離精製を行った。これらの抽出エキス、或いは単離成分は、アレルギーを中心

とした各種活性試験に供与した。

② 化合物の構造決定或いは同定は、UV、IR、MS、各種 NMR などのスペクトルデータを解析し、構造決定または同定を行った。

③ ヒスタミン遊離抑制試験……ラット腹腔由来のマスト細胞を用い、compound 48/80 或いは IgE により刺激し、遊離したヒスタミン量をポストカラム HPLC 法で定量し、阻害率を算出した。

④ NO 産生抑制作用と iNOS 蛋白の抽出及び定量……マクロファージに株化細胞 RAW264.7 細胞を用い、IFN- γ 及び LPS を添加し培養後、上清の NO₂ を Griess 法で定量した。iNOS 蛋白量の測定は SDS-PAGE に供し求めた。また、NF κ B の活性化に対する影響をゲルシフト法で、I κ B 分解抑制作用をウエスタンブロット法で検討した。iNOS 蛋白量の測定は SDS-PAGE に供し求めた。

⑤ iNOS 酵素活性阻害作用……RAW264.7 を IFN- γ 及び LPS 共存下培養し、iNOS を発現後、L-arginine 及び carboxy-PTIO を加え培養し、NO₂ 量を定量した。また、iNOS を抽出し L-[U-¹⁴C] arginine から L-[U-¹⁴C] citrulline への変換について検討した。

⑥ iNOS mRNA の定量……RAW264.7 細胞を IFN- γ 及び LPS 共存下、サンプルを添加し培養後、RNA を抽出して RT-PCR に供した。

⑦ 各種 mRNA 発現抑制作用……RAW264.7 細胞を IFN- γ 及び LPS 共存下、試験検体を添加し 6 時間培養した。その後、RNA を抽出し RNA isolation キットを用いて total RNA を抽出した。RT-PCR に供した。

⑧ PGE₂ 産生抑制試験……RAW264.7 細胞 (2.0 × 10⁵ cells/ml) をマイクロプレートに入れ、2 時間培養後、試験検体及び LPS を添加し、16 時間培養した。上清を採取し、PGE₂ を ELISA キットで測定した。

⑨ アラキドン酸 (AA) 遊離活性に対する作用……RAW264.7 細胞を [1-¹⁴C]AA を含む培地で培養した。細胞を回収しマイクロプレートに入れ、5 分間培養した。試験検体及び LPS を添加し、0-2 時間培養した。培養上清を採取し、遠心後、上清 250

μ l を 10ml の液体シンチレータに混和し、放射活性を液体シンチレーションアナライザーで測定した。

⑩ PGHS-1 酵素活性に対する作用……RAW264.7 細胞を 1 μ M cycloheximide 含有培地で調製し、4 時間培養後、細胞を回収した。PBS で洗浄後、新たに 1 μ M cycloheximide 含有培地で調製し、マイクロプレートに 500 μ l ずつ入れた。10 分間培養後、試験検体及び MAA を添加し、さらに 3 時間培養した。培養上清を採取し、上清中の PGE₂ 量を ELISA で測定した。

⑪ PGHS-2 酵素活性に対する作用……RAW264.7 細胞を 2 時間培養後、aspirin を添加し、さらに 4 時間培養した。細胞を回収し、取り込まれなかった aspirin を除去するため、PBS で洗浄した。新たに LPS 含有培地で調製し、マイクロプレートに入れた。試験検体を添加し、さらに 30 分間培養した。培養上清を採取し、上清中の PGE₂ 量を ELISA で測定した。

⑫ PGHS-1 蛋白量及び PGHS-2 蛋白量に対する作用……RAW264.7 細胞を 1.2 × 10⁶ cells/ml に調製し、試験検体及び LPS を添加した。8 時間培養後、細胞を回収し、PBS で洗浄した。細胞溶解液を加え、30 分間抽出した後、遠心分離し、細胞抽出液とした。

60 μ g 蛋白量の細胞抽出液を電気泳動し、ゲル中の蛋白を転写し、一次抗体としてポリクローナルヤギ抗 PGHS-1 抗体 (またはポリクローナルラビット抗 PGHS-2 抗体) を、PGHS-1 の検出には二次抗体としてラビット抗ヤギ IgG 抗体を使用した。PGHS-1 及び PGHS-2 とともに、最後に ¹²⁵I-標識 protein A と反応させ X 線フィルムで検出した。またバンドに対応するメンブランを切り取り、オートウエルγ-カウンターで放射活性を測定した。それぞれの PGHS 蛋白量は LPS で刺激したコントロール細胞中の PGHS 量を 100 とし、それに対する相対値で表した。

⑬ Th1/Th2 バランスに与える影響……ヒト末梢血単核球細胞を CD3 抗体、PHA で刺激し、試験検体を加え、IFN- γ 及び IL-4 を定量し、ELISPOT 法で解析した。

⑭ T 細胞のアポトーシス誘導活性……(1) CD3 陽

性細胞を CRTH2 陽性細胞と陰性細胞に分けて培養後、アポトーシスをカウントした。(2) OVA で免疫した C57BL/6 マウス脾細胞より T 細胞を分離し、抗原提示細胞の存在下で OVA 刺激し試験試料を加え、Th1(CCR5 陽性)、Th2 (CCR3 陽性) におけるアポトーシスを検討した。

⑮ GATA-3 と FOXP3 の発現に与える影響
---RT-PCR で Th2 特異的な GATA-3、制御性 T 細胞特異的な FOXP3 mRNA 発現を解析した。

⑯ in vitro 各試料を in vitro における Th1、Th2、Tr1 細胞誘導時に混合し、誘導に伴う増殖を測定した。

⑰ Tr1 細胞活性試験---経口投与した B6 マウスの皮下に B16メラノーマ細胞を移植し、その後の腫瘍増殖および脾臓での IL-4、IL-10、TGF- β 、IFN- γ 生産能と Tr1 細胞活性を測定した。

⑱ HIV 増殖抑制試験-----同意の下に健常人より採血し比重遠沈法により末梢血単核球を分離し PHA により刺激培養した。0.1-100 μ g/ml に調製したシジュウム検体を添加し7日間培養し、培養上清中の HIVp24 を ELISA 法で定量した。細胞毒性の有無はトリパンブルー染色で検討した。

(倫理面への配慮) ヒト血液の採取には、インフォームドコンセントを充分行い、同意を得て採取した。また、実験動物は麻酔をかけ、細胞の採取などを行い適切に処理した。

3) マスト細胞の活性化機構並びに活性化抑制物質に関する研究

①高親和性 IgE レセプター(Fc ϵ RI)を介したマスト細胞活性化における Fc ϵ RI β 鎖の役割について

β 鎖は Fc ϵ RI を介するシグナルを増強する事が知られており、C 末側の細胞内領域に ITAM を持つ。 β 鎖ノックアウトマウスの骨髄細胞からマスト細胞(BMMC)を誘導し、変異型 ITAM を有する β 鎖を導入して、ITAM内の3つのチロシン残基の役割を検討する。

②マスト細胞上の Toll-like-receptors(TLRs)を介するマスト細胞の活性化

マウスの BMMC 上 TLRs 発現を、mRNA、蛋白レベルで確認し、TLRs を介したマスト細胞の活性化

を Ca²⁺動員、サイトカイン産生、脱顆粒などの側面から検討する。TLRs ノックアウトマウスを用いてさらに TLRs のマスト細胞活性化における役割を検討する。

③高親和性 IgE レセプター (Fc ϵ RI) を介したマスト細胞活性化における Fc ϵ RI β 鎖の役割について

β 鎖はシグナルを増幅しかつ α 鎖の成熟化と膜への輸送を促進することによってアレルギー反応の強度を決定する大きな要因になっている。ヒトマスト細胞株 KU812 を宿主細胞として用いて、 β 鎖遺伝子断片にルシフェラーゼ遺伝子を連結したレポーターアッセイにより、Fc ϵ RI β 鎖の全遺伝子領域から β 鎖遺伝子発現を調節するシスエレメントの探索を行った。

④マスト細胞に発現する TLR4 を介したシグナル伝達

ラットマスト細胞株, RBL2H3 細胞の TLR4 発現を RT-PCR 法で解析した。LPS による TLR4 を介した NF- κ B の活性化を、NF- κ B のレポーター遺伝子を用いてルシフェラーゼ法で解析した。

⑤甘遂よりジテルペノイドを精製し、ラットマスト細胞株 RBL-2H3 を用いて、 β -Hexosaminidase 放出を指標とした化合物のスクリーニングを行い、脱顆粒抑制効果が認められたジテルペノイドに関しては、マウス骨髄由来培養マスト細胞(BMMC)を用いて作用機構の解析を行った。

⑥シジュウムの根、葉、樹皮から熱水およびエタノール抽出したエキスの Fc ϵ RI 発現への影響を検討した。BMMC をエキス存在下で 96 時間培養し、培養後の Fc ϵ RI 発現を Flow Cytometry および RT-PCR を用いて解析した。

4) 天然植物を中心とした民間療法の現状と天然植物シジュウムのアレルギー疾患に対する臨床的検討

①アンケートは無記名方式で、1) 年齢、性別、家族歴、アレルギー疾患の病名と罹患期間、2) アレルギー疾患の内訳、3) 経験した民間療法の内容と使用方法、使用期間、費用など 4) 民間療法の効果、5) 民間療法の情報源、6) 民間療法についての意見、感想 7) その他について調査を行い、分析する。

②アトピー性皮膚炎 38 例 (軽症 18 例、中等症 2

0例)、老人性皮膚搔痒症12例を2群に分け、シジュウムローション(A液)とシジュウムを含まないローション(B液)、またシジュウムローション(A液)と市販用ヨモギローション(C液)を1週間の観察期間の後、A液を2週間、またはB(C)液を2週間使用し、1週間の観察後逆の内容のローションを使用し、その搔痒、日常生活への効果を比較する。塗布回数は1日3-4回とした。痒みおよび日常生活の判定は10段階のスケールを用いた。

③エタノールで抽出したシジュウムのエキスを用いて、7.5%シジュウム点鼻液を作成した。コントロール点鼻液はシジュウムを除いて作成した。対象は鼻アレルギー患者122名、シジュウム使用群は96名、コントロール群は26名。方法は1週間の観察後2週間シジュウムもしくはコントロール点鼻液を1日2-3回投与し、臨床像を鼻アレルギー日誌により判定し、鼻粘膜所見の変化を検討した。一部患者の鼻汁を採取し、好酸球数及びヒスタミン、ECPを測定した。

3. 研究結果

①作成したデータベースの概要は、成分総数337件、起源植物数141件、科数49件、作用機序数48件であった。化学構造の分類での成分数は、テルペノイド102、ステロイド11、フラボノイド46、タンニン9、アルカロイド16、その他の芳香族化合物94、その他が34認められた。また作用機序の分布はCOX阻害由来77件、LOX阻害65件、ケミカルメディエータ遊離11件、PLA-2阻害、膜安定化45件、抗酸化作用21件、その他186件であった。主な科名の成分数はキク56、ショウガ22、マメ20、ウリ14、シソ14、ユキノシタ12、ベンケイソウ11、セリ10、ハマウツボ9、クロウメモドキ7などであった。

データベースの構造は、Fig. 1~5の例に示す通り、メイン画面から植物活性データベース表紙→植物データ検索画面→検索結果リスト画面→化学データ画面のように全てスクリプトにより自動化されている。又、各データは必要に応じて、「印刷」、他の「画面」への変換が可能となっている。現在、デー

タの表現など内容の調整している。

本データベースの一つである市販民間薬の評価法データの一つとして甜茶、シジュウム、紫蘇等について検討した。パターン分析は、基礎検討を行っている段階で、TLC、HPLCとも製品相互の違いは認めることはできるが、明確なパターンとして描ける条件に至らず、十分な成果はでていない。

抗炎症・抗アレルギー作用を有する天然医薬品のデータベース

ご使用になるデータベースを下記の中から選択して下さい。

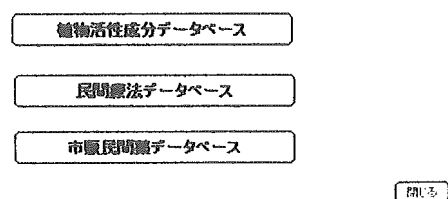


Fig. 1 データベースの表紙

植物活性成分データベース

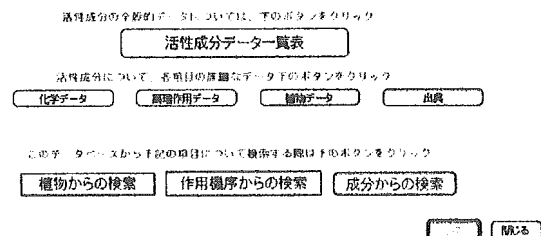


Fig. 2 植物活性成分データ表紙

閉じる

使用方法
 検索を行う植物の和名、属名のいずれかを選び、指定された方法で記入した後に、下の「検索実行」ボタンを押して下さい。

注意
 検索条件が「有効でない」旨を示す表示が出たときは、「検索条件変更」をクリックし、再度検索を行って下さい。

検索実行

植物の科名で検索(科名を下記の表から選択し、チェックを入れて下さい。)

<input type="checkbox"/> アオイ科	<input type="checkbox"/> クロウマダモ科	<input type="checkbox"/> ハシ科
<input type="checkbox"/> アカギ科	<input type="checkbox"/> クワ科	<input type="checkbox"/> ヒノキ科
<input type="checkbox"/> アカハコ科	<input type="checkbox"/> クマドリ科	<input type="checkbox"/> オモミ科
<input type="checkbox"/> アカハコ科	<input type="checkbox"/> シロネ科	<input type="checkbox"/> ベンサイソウ科
<input type="checkbox"/> イネ科	<input type="checkbox"/> マリンドロ科	<input type="checkbox"/> 木犀科
<input type="checkbox"/> イモ科	<input type="checkbox"/> せりふ科	<input type="checkbox"/> マオウ科
<input type="checkbox"/> イカリソウ科	<input type="checkbox"/> タネ科	<input type="checkbox"/> マアザミ科
<input type="checkbox"/> コゴケ科	<input type="checkbox"/> マンテマ科	<input type="checkbox"/> マサキ科
<input type="checkbox"/> ラマンスクサ科	<input type="checkbox"/> マリヤシ科	<input type="checkbox"/> マユ科
<input type="checkbox"/> ツバキ科	<input type="checkbox"/> トウモロコシ科	<input type="checkbox"/> 五加皮科
<input type="checkbox"/> オオハコ科	<input type="checkbox"/> トウモロコシ科	<input type="checkbox"/> 五葉松科
<input type="checkbox"/> カキ科	<input type="checkbox"/> トウモロコシ科	<input type="checkbox"/> モミ科
<input type="checkbox"/> カラシ科	<input type="checkbox"/> ナツメ科	<input type="checkbox"/> モミ科
<input type="checkbox"/> キキョウ科	<input type="checkbox"/> ニガキ科	<input type="checkbox"/> ミモロコシ科
<input type="checkbox"/> キク科	<input type="checkbox"/> ニシキ科	<input type="checkbox"/> ヌリ科
<input type="checkbox"/> キボウソウ科	<input type="checkbox"/> ノボキ科	
<input type="checkbox"/> クスノ木科	<input type="checkbox"/> ノボキ科	
<input type="checkbox"/> クスノ木科	<input type="checkbox"/> ノボキ科	

植物名で検索(カタカナで記入下さい)

属名で検索(ラテン語で記入下さい)

Fig. 3 植物データ検索画面

検索結果：植物データ

一覧表へ 植物データへ 薬理作用データへ 化学データへ

検索画面へ 印刷 閉じる

ID	科名	学名	和名
7201 01 3	アオイ科	<i>Oxalis tortuosa</i> Cav.	アモモ(同属)
7201 001	アオイ科	<i>Fibrosis asyricus</i> L.	ムクゲ
3801 001	アオイ科	<i>Fibrosis asyricus</i> L.	ムクゲ
3201 003	アオイ科	<i>Enchthos angustifolium</i>	ヤナギラン(ヤナギノウ)
3601 002	アオイ科	<i>Fibrosis asyricus</i> L.	ムクゲ
360001 4	アオイ科	<i>Fibrosis asyricus</i> L.	ムクゲ

Fig. 4 検索結果リスト

化学データ

一覧表へ 薬理作用データへ 植物データへ

リストに戻る 印刷 閉じる

ID: 7201 01 3

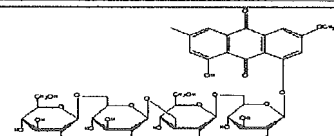
植物名: Oxalozide B

化学名: physcion 8-O-β-D-glucopyranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranosyl-(1→3)-β-D-glucopyranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranoside

構造パラメーター:

標準分子量:

化学構造:



作用機序の分類: COX阻害剤

出典: Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 47, 915-916 (1999)

Fig. 5 化学データの詳細画面

② COX-I 及び COX-2 のアミノ酸末端で示されるタンパク質のキャビティーに挿入された形で作成した阻害模式図をそれぞれ Fig. 6 及び 7 に示す。

次に、COX 阻害が明らかな植物成分にこの阻害模式図を適用して妥当性を確認したところ、一部を改良することで構造がより複雑な植物成分にも十分応用できた (Fig. 8 および 9)。更に、抗炎症作用機序が不明な植物成分を模式図に当てはめ、COX 阻害の可能性を調べたところ、COX-1 及び COX-2 阻害の有無を PC 上で推定することが可能である。また、植物成分の COX 阻害活性の強さを、成分の模式図への適合性から推定できた。

更に、植物成分の構造を三次元的に当てはめ、そのフィットの仕方により阻害活性の予測の可能性の成分データを整理し、COX 阻害作用が明白である成分とそれに類似した構造をもつ成分を、より一般的な平面構造式を用いて酵素阻害機構に即した形で一緒に並べて比較することで、阻害活性と構造の関係を明示することができ、(Fig.10、Fig.11) 医療現場で活用できる構造情報の提供が可能になった。

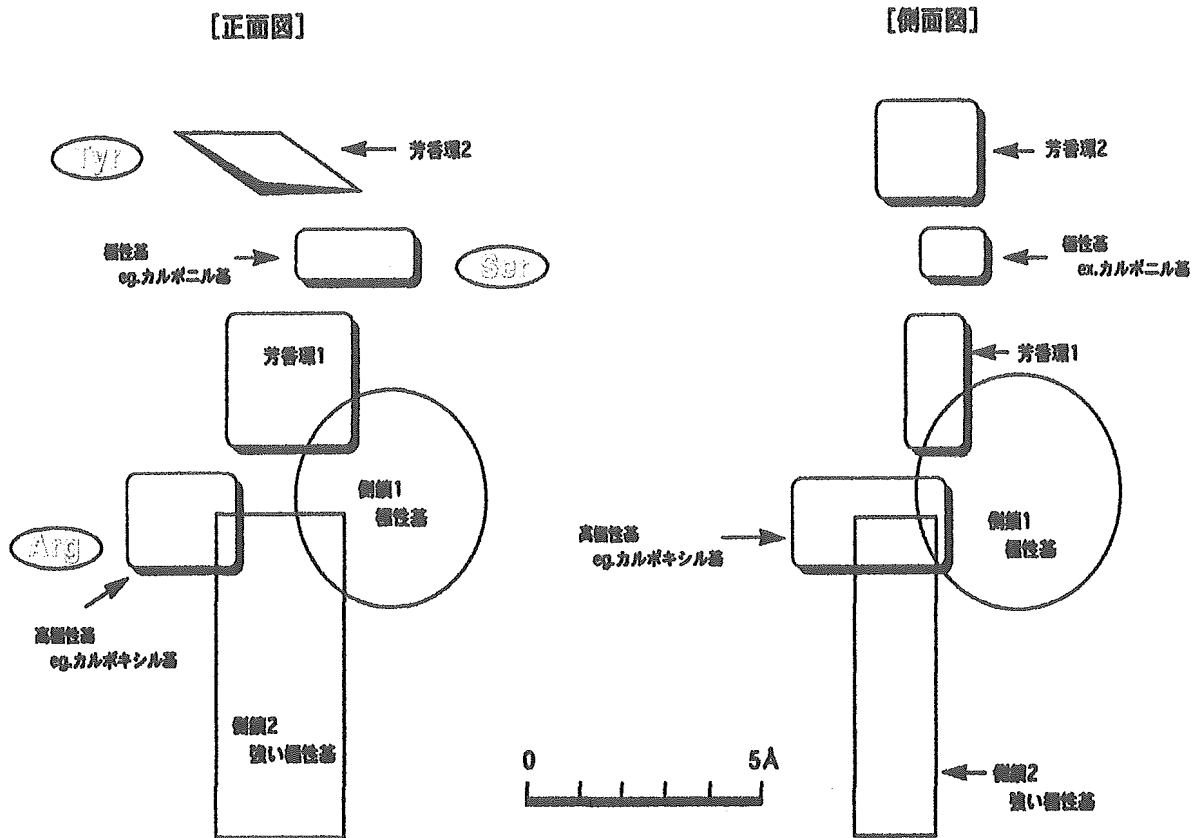


Fig 6 COX-1 阻害模式図

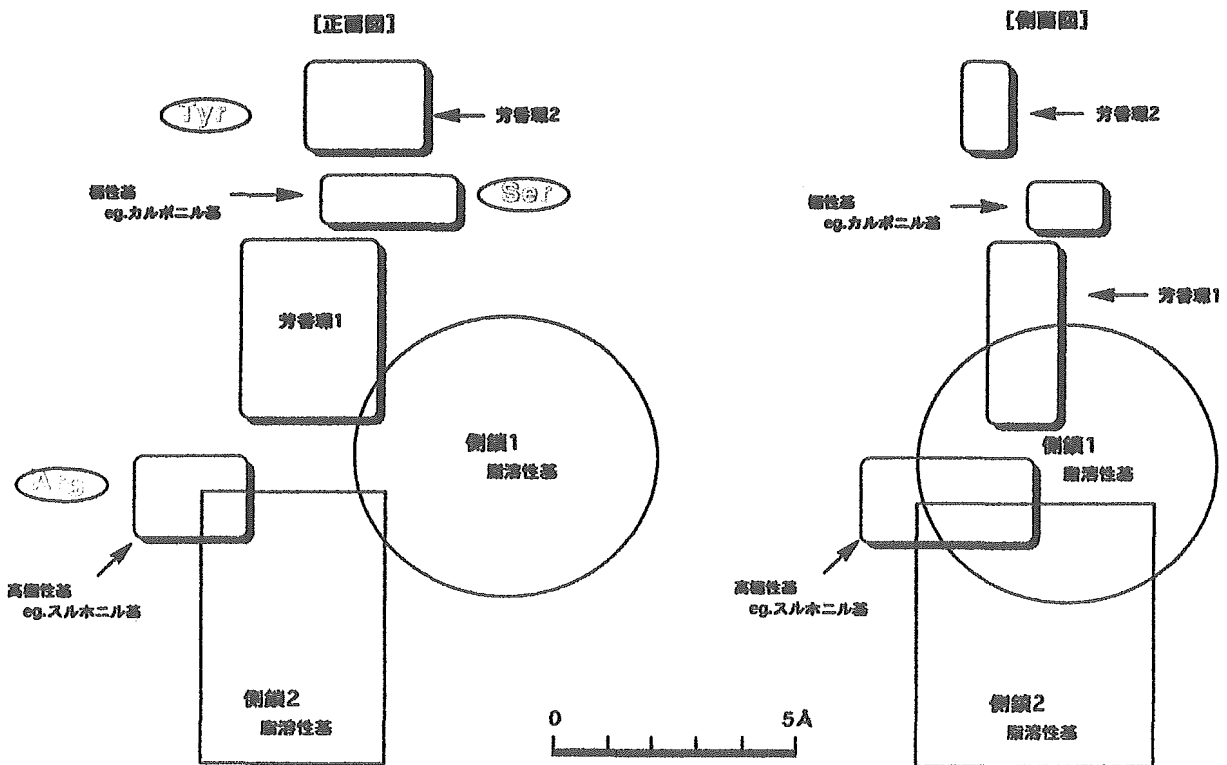


Fig.7 COX-2 阻害模式図

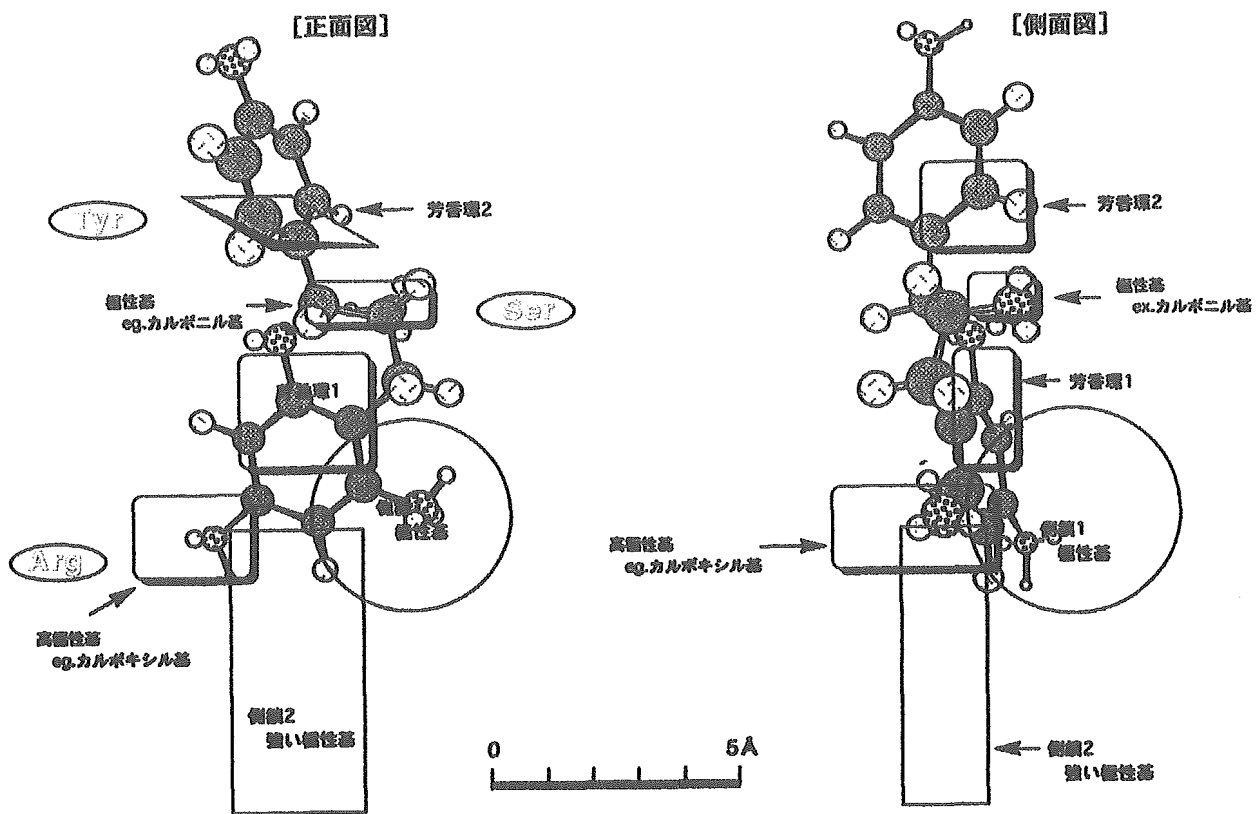


Fig.8 (-)-epiafzelechin の COX-1 阻害推定図

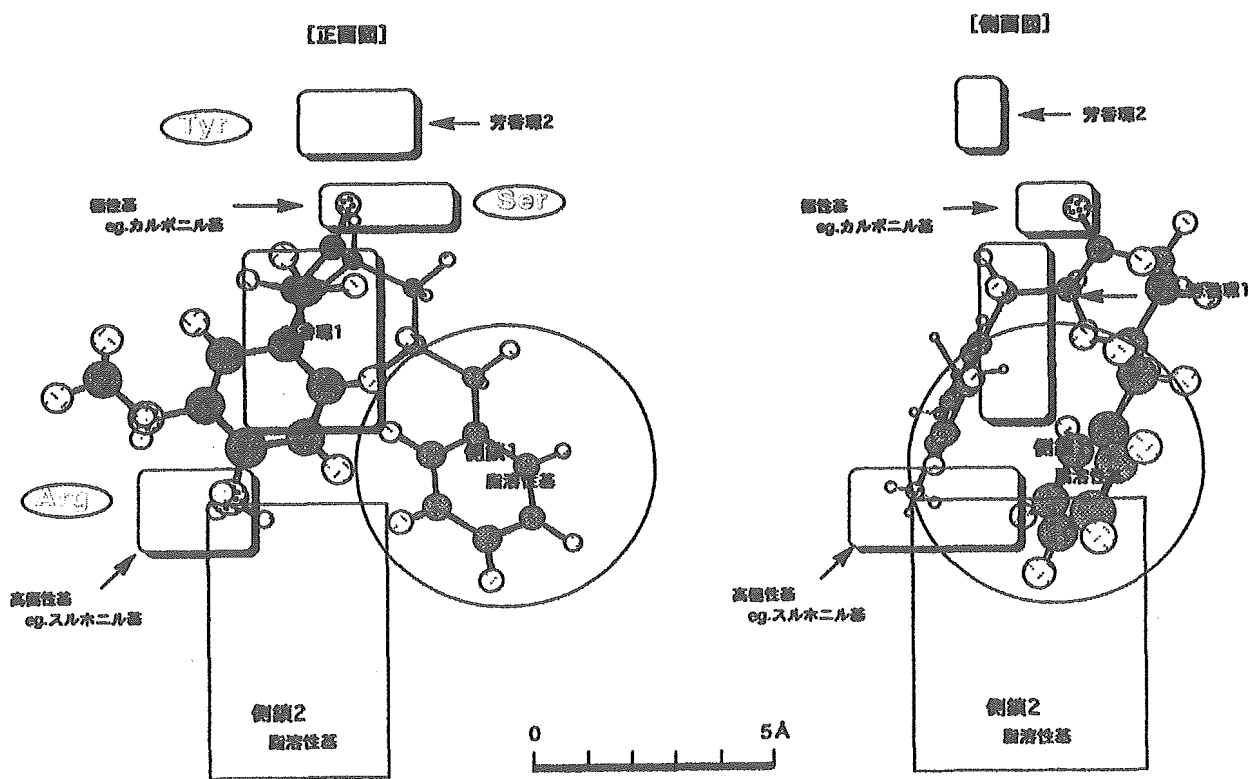


Fig.9 yakuchinone A の COX-2 阻害推定図

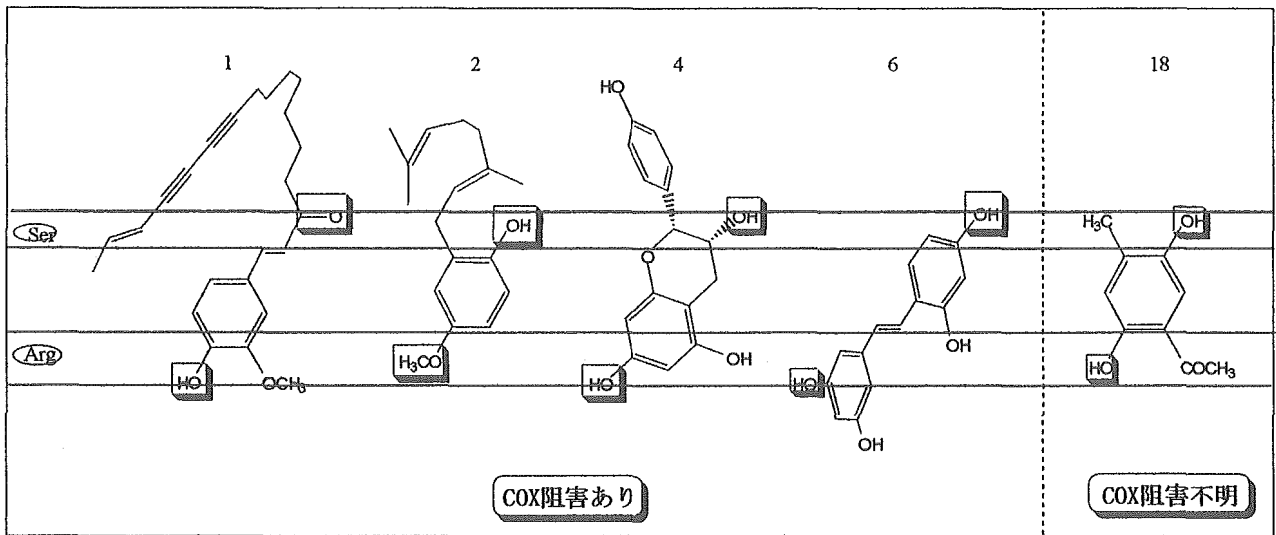


Fig.10 COX-I 阻害模式図の平面表記と阻害推定化合物例

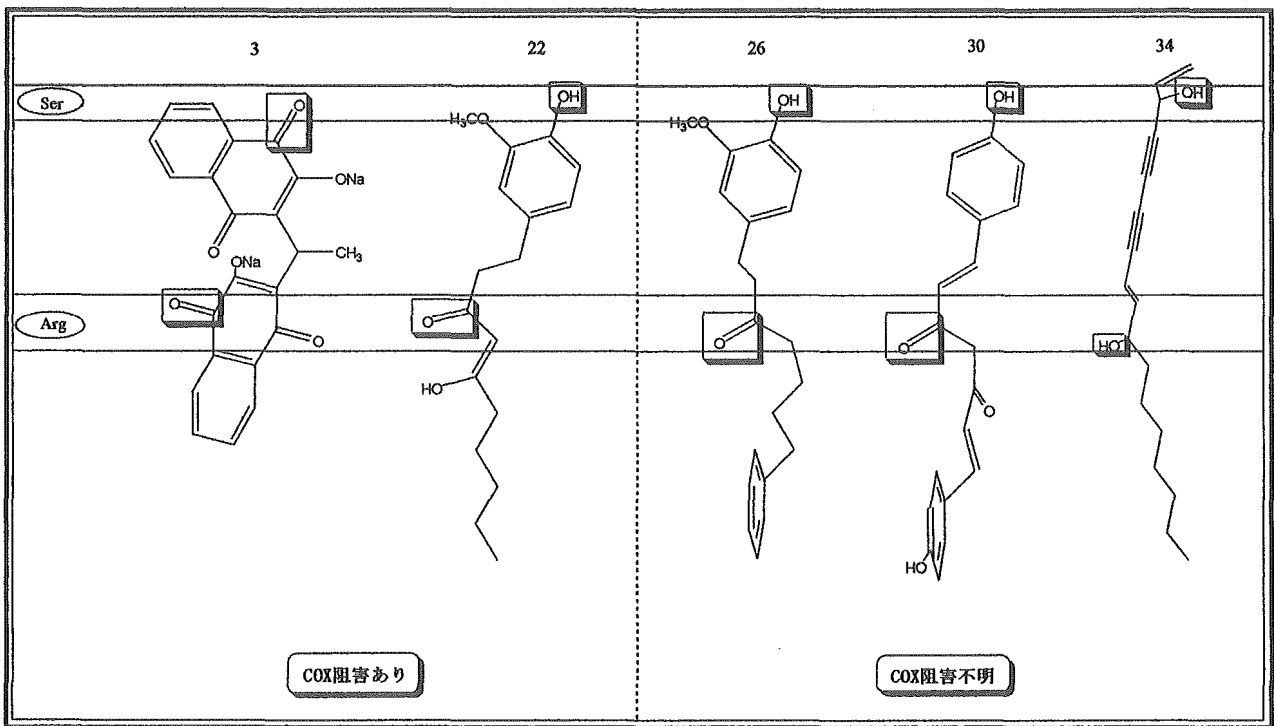


Fig.11 COX-II 阻害模式図の平面表記と阻害推定化

③薬局などにおける抗アレルギー関連商品に対する検討では、調査対象商品をアレルギー・炎症・アトピー、花粉症などに効果があるされるシジュウム、ヨモギ、柿の葉、甜茶などを含めて食品・健康飲料・健康食品など商品の形態も飲料、貼付・塗布薬等など形態を問わないものとした。回収されたアンケートから両地区とも約30%が販売していたが、昨年病院調査の実態からすると少ないと考えられた。販売商品の約90%は甜茶、カキ、ヨモギ関連の商品が占めていた。同じ植物を原料にしている商品でも販売会社数(-15)は多く、商品の形態は、1-4種類あった。民間薬の使用者の年齢層は、壮年層であり、女性の購入が多い結果であった。薬局1店当たりの販売商品数は都市部が地方に比較し、約1品目多かった。平成14年度の調査で、特定保健用食品、JHFA等を除くものについて調査した結果、販売品目については、差がなく、満遍なく他種類の商品が販売されている。更に、「販売していない」の件数が20%であり、多くの薬局等で販売されている(Fig.13)。これは東邦大グループの調査結果に近いものであった。また、3分野未満の商品しか扱っていない所は45%であり、5分野以上の商品を扱っている所は、25%以上とかなり広範囲のものが取り扱われていた。更に業態の分布は、薬局が91.5%、一般販売業が6.3%、卸業が0.7%、薬種商が1.5%であり、この販売していない薬局は薬局における調剤の比率が60%以上と高い薬局であった。平成14年度の東邦大学グループで調査したときに、患者が使用経験のあるものとして挙げた天然薬物についての薬局での販売経験について調べた結果をTable 1に示す。Fig.17で民間薬を販売していない店舗でも、95%販売経験があると答えていた。Table 6に示す、天然生薬のうち取り扱ったことのある種類は、3種未満は20.8%であり、5種以上は56.1%以上で、前述の千葉市の調査より、更に多くの商品を扱っているものと思われた。

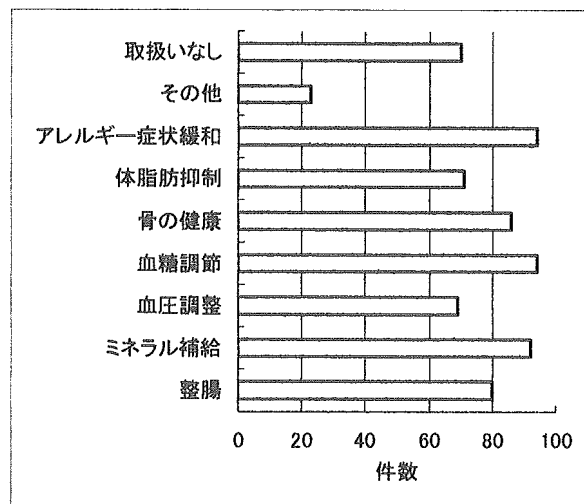


Fig.13 取扱い商品群

Table 2 対象商品の販売、相談、副作用報告件数

対象商品	販売実績	相談対象物	副作用報告
キンカン	41	27	4
カリン	36	36	2
アロエ	117	130	24
ニンニク	64	69	14
ドクダミ	184	112	6
シジュウム	38	34	2
ビワの実	61	71	1
紫蘇	76	75	1
オオバコ	76	47	1
ユキノシタ	13	13	1
羅漢果	74	49	1
甜茶	135	113	0
日本山人参	21	27	1
靈芝	100	105	2
杉の葉エキス	18	24	0
パパイヤ	2	7	2
ヨモギ	85	47	1
モモ	32	27	3
ナンテン	51	33	1

評価について、患者からの情報を薬剤師がまとめたもので、疾病との関連でその有効性は少数であつ

た。その中で最も意見の多かった甜茶についての意見を Table3 にまとめた。これまで天然物の利用により有効との情報が寄せられているが、その根拠は曖昧で、また薬局独自に作成している生薬などの製品の有無とその状況の調査では、薬局の約 3%関与していた。

Table 3 甜茶に対する評価

症状	風邪、鼻水、花粉症、鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症、スギ花粉症、花粉症による鼻水、鼻づまり
評価	症状が軽い場合なら有効、薬だけより軽減、鼻がすっきり、季節になっても軽症、免疫系の薬物の低減化、不明

平成 14 年の調査では、東邦大学グループで調査により患者が使用経験のあるとした物についての薬局での相談・副作用報告を調べた結果を Table2 にまとめた。副作用については、「ない」との回答を多数得たが、アロエ、ニンニクでは、~1%程度の報告が見られた。平成 14 年に副作用報告のあったものの中からシジュウム、キンカン、甜茶等について追跡調査を行ったが、比較的軽い下痢と不快感、これは植物成分のタンニンに由来するものと思われた。

認可されている物を除く健康食品（民間薬）の情報量について危惧している面はあるもののその効用を考える薬局等は多い（Table 4）。しかし、その安全性については、有効性に対する評価ほど高くなく、安全でないとするものが相当数いることが分かる（Table 5）。これは、アレルギーに的を絞った質問で、他の治療法との補完的役割としては、有効でないとする評価は極めて少なく、「有効」28%、「少しは有効」70%とする意見がほとんどであった。

Table 4 健康食品（非認可等）の有効性の評価

効果があり、有用である物もある。	54
効果がありそうで、有用であると思う物もある。	56

効果はわからないが、有用であると思う物もある。	89
効果はないと思うので、有用な物はないと思う。	14
情報が少なく分からない。	42

Table 5 健康食品（非認可等）の安全性の評価

多くの物は、非常に安全だと思う	24
多くの物は多分、安全だと思う。	94
多くの物は、必ずしも、安全だとは思わない	57
情報が少なく分からない。	59

④ 初年度の調査では、商品の情報については、情報の中身に曖昧で、商品間のバラツキが多いのではないかとの意見が見られた。しかし、平成 14 年度の調査では、民間薬に対する相談は 93%で受けており、その中でも、アレルギー疾患の関連が非常に多いことが示された(Fig14)。多数の相談の中で解答に困った比率は 73%にもものぼっていた。相談された疾患としては、花粉症 39%、アトピー性皮膚炎 28%に対するものが多く、その内容は有効性 38%、治療薬との併用 28%、安全性 17%などに関するものが他に比較して多く、治療薬との併用による不安が内在しているのではないかと推察された。現在、薬剤師等が利用している情報源は、雑誌 33%、新聞 17%、業者のチラシ 17%、テレビ 15%、インターネット 8%などであるが、これら相談を受けている薬剤師等が持っている情報量としては、不足(52%)(48%)と十分が拮抗していた。相談され困ったことがあると回答した者の内、天然薬物の販売経験のある薬局の平均比率は、68%に達していた。これらの相談の中で要望される情報項目として、薬理作用、副作用成分名、植物の一般名・別名、作用機構について半数以上人があげていた(Fig.15)。

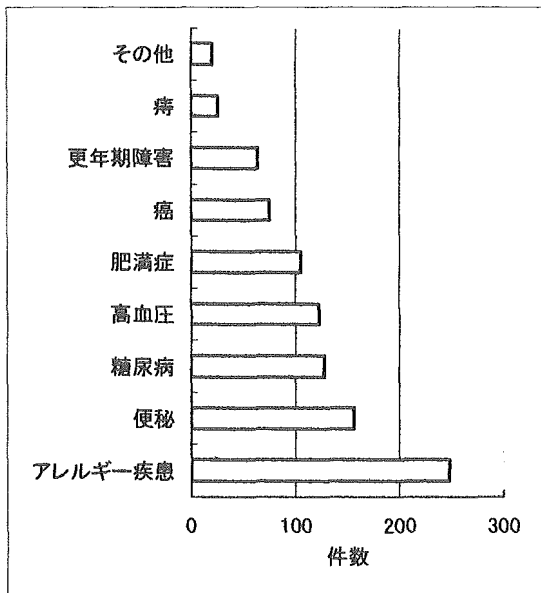


Fig.14 民間薬について相談を受けた疾患

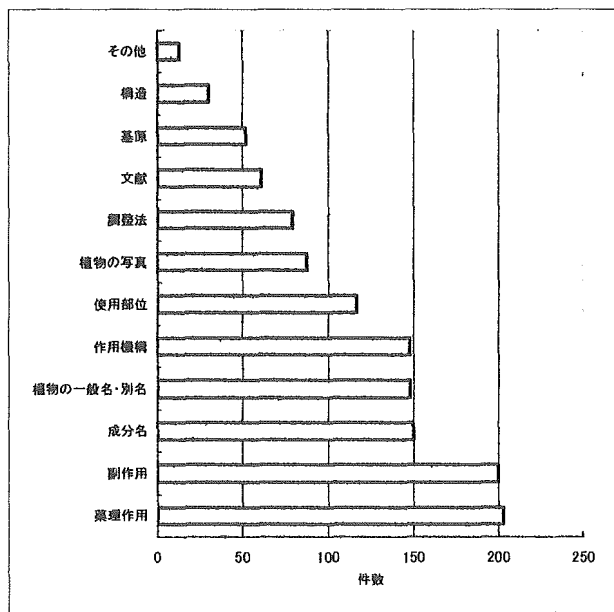


Table 9 webにおける各素材の不適広告数

素材	Google ヒット数	Yahoo ヒット数	対象数(件)	不適広告数(件)	不適率(%)
A	約 13100 件	約 11000 件	100	29	29
B	約 8030 件	約 8080 件	98	20	20.4
C	約 15200 件	約 15200 件	100	44	44
D	約 39200 件	約 39200 件	100	44	44
合計/平均			398	137	34.4

Fig.14 データベースとして希望する項目

⑤ 消費生活センターによると、健康食品に関する被害相談は約 60%が通信販売による購入であった。近年のインターネットの普及に伴い、web を介して、商品の購入が容易となったことにあると考えられる。販売数量の多い物を対象にした調査では、web 上に 3 件に 1 件の割合で不適切な内容と判断される健康食品の広告が見られ、広告依頼者の第一義的責任者である製造販売企業が出している広告においても約 3 割が不適切な広告であった (Table 6)。前に示した商品についても、数十から 1000 以上に上るサイトがヒットしていることから、その内容にも検討を加えている。このように、乱れた情報の中から消費者が適した健康食品を選択するためには、十分な知識を持つ薬剤師等が積極的に正確な情報提供を行うことが必要であると考えられる。

2)

- ① シジュウムより clovandioli (1)、guavepoxyn (2)、guavinoside A (3)、guavinoside B (4)、quercetin 3-O- β -6-galloylarabinoside (5)、quercetin 3-O- β -arabinofuranoside (6)、quercetin 3-O- β -arabinopyranoside (7)、quercetin 3-O- β -xylopyranoside (8)、quercetin 3-O- β -galactopyranoside (9)、quercetin 3-O- β -glucopyranoside (10)、quercetin 3-O- β -xylopyranoside (11)、quercetin (12)、casuarinin (13)、tellimagrandin I (14)、castalagin (15)、comp 16 (16)、guavin A (17)、methyl gallate (18) を単離した。これらの化合物のうち 2、3、4 及び 5 は新規化合物として構造決定した。
- ② ヒスタミン遊離抑制実験にて、15、16、17 は IC₅₀ 15-25 μ g/ml を示し比較的強い活性が認められた。
- ③ NO 産生抑制活性実験によって、15、16、17 は IC₅₀ 4-8 μ M を示し強い活性が認められた。
- ④ シジュウムの葉、樹皮、根の熱水並びにエタノール抽出エキスはいずれも PHA や抗 CD3 抗体の存在下でヒト末梢血 T 細胞 IFN- γ 産生を増強したが、IL-4 に影響を与えなかった。この増強は主に IFN- γ 産生細胞比の増加によるものであった。
- ⑤ シジュウム樹皮熱水抽出物は、ヒト、マウス共に Th2 細胞の選択的なアポトーシスを誘導した。
- ⑥ シジュウムは GATA-3 mRNA 及び FOX-p3 mRNA 発現を与えなかった。
- ⑦ シジュウムの各抽出成分は *in vitro* における Th1 細胞や Th2 細胞の誘導増殖には何の影響も与えなかったが、IL-10 依存的な Tr1 細胞の誘導に共なう増殖を強く抑制した。3 B16 細胞増殖はシジュウムの EtOH 抽出の葉、皮、根で抑制されるが、熱水抽出の葉では抑制されなかった。
- ⑧ 経口投与後のマウス脾細胞の Tr1 細胞活性は葉 (熱水抽出) で保持されていたが、葉 (エタノール抽出) > 皮 (エタノール抽出) > 根 (エタノール抽出) の順で抑制されていた。葉 (エタノール抽出) 経口投与後のマウス脾臓では、コントロール (無処理) または葉 (熱水抽出) 投与群) に比べ IL-4, IL-10,

TGF- β 産生が抑制され、IFN- γ 産生が亢進していた。皮下移植した B16 細胞増殖は葉 (エタノール抽出) > 皮 (エタノール抽出) > 根 (エタノール抽出) の順で抑制されるが、葉 (熱水抽出) では全く抑制されなかった。

⑨ シジュウム葉エキスから単離した成分 5 種は IL-12 産生を顕著に増加させた。

⑩ アカメガシワ果皮エキス及びその成分は TNF- α 及び IL-6 産生を顕著に抑制した。この抑制作用の機序は I κ B の分解の抑制、NF κ B 活性化の阻止により、TNF- α 及び IL-6 の遺伝子発現を阻害するものであった。

⑪ ホップの酢酸エチル抽出物より前年度に引き続き 3 種の新規フロログルシン誘導体とカルコン誘導体を単離した。これらの化合物には、比較的強い NO 産生抑制活性が認められた。

⑫ 紅雪茶から 1 種の新規化合物を含む 3 種の化合物を単離した。これらの化合物は比較的強い NO 産生抑制活性を示した。

⑬ アカメガシワ、クスノハガシワ、ホソバキシソウ、阜康阿魏、猫眼草よりヒスタミン遊離抑制及び NO 産生抑制物質を単離した。

3)

① Fc ϵ RI β 鎖の役割では β 鎖 ITAM モチーフ内には 3 個のチロシン残基 (Tyr) が存在するが、この 3 つの Tyr をすべてフェニルアラニン (Phe) に置換すると、野生型 (W 型) β 鎖導入 BMMC に比して、Fc ϵ RI を介したマスト細胞活性化が顕著に低下する。則ち、Ca²⁺ 流入の減少、ヒスタミン遊離の減少が起こるが、TNF- α , IL-6 などの炎症性サイトカインの産生、放出は W 型に比して増強する。さらに 3 つの Tyr のうち中央の Tyr を Phe に置換すると、サイトカイン産生が増強する事を明らかにした。

② マスト細胞上の Toll-like-receptor を介するマスト細胞の活性化の検討ではマウスのマスト細胞には TLR-1, 2, 4 が発現していることを、mRNA、蛋白レベルで証明した。大腸菌などのグラム陰性菌の細胞壁成分である LPS はマスト細胞の TLR4 に結合し、TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-13 などのサイトカイン産生、

放出を惹起するが、脱顆粒は誘導しないことを明らかにした。一方、TLR2は、黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌の菌体成分であるペプチドグリカン(PGN)を結合する。PGNでマウスマスト細胞を刺激すると、サイトカイン産生、放出並びに脱顆粒が惹起されることを明らかにした。さらにマスト細胞のTRL4の役割をin vivoで解析するために、マスト細胞を欠損するW/W^vマウスにマスト細胞を移入し、大腸菌による腹膜炎を惹起した。野生型マスト細胞をW/W^vマウスの腹腔に移入すると、マウスは腹膜炎を生き延びるが、TLR4を欠損するマスト細胞の移入では敗血症を起こして死亡する。TLR4陽性マスト細胞が大腸菌に反応してTNF- α を産生し、好中球を動員して感染防御のフロントラインを構築することが明らかになった。

③高親和性IgEレセプター(Fc ϵ RI)を介したマスト細胞活性化におけるFc ϵ RI β 鎖の役割については、第4イントロンを含む遺伝子断片に転写抑制活性が検出されるので、欠失体の作製、部位特異的な変異の導入により詳細なマッピングを行った。その結果、転写因子MZF-1の結合モチーフの相同配列が抑制活性に寄与していることが判明した。EMSAにより、この配列に特異的に結合する因子の存在が明らかになった。大腸菌による組換えヒトMZF-1がこの配列に結合し、またKU812細胞にMZF-1のアンチセンスオリゴを導入すると β 鎖mRNA量が増加することから、MZF-1が結合して β 鎖発現抑制に機能していることが判明した。

④マスト細胞に発現するTLR4を介したシグナル伝達に関してはTLR4の情報伝達に係わることが知られているIRAKおよびTRAF6のdominant negative(D/N)体の過剰発現は、LPS刺激によるNF- κ B活性化を抑制した。しかし、その上流に位置するMyD88-D/N体の過剰発現は顕著な抑制効果を示さなかった。一方、MyD88非依存的なNF- κ Bの活性化経路として知られるPKRのD/N体はNF- κ Bを有意に抑制し、また、PKRの阻害剤である2-aminoprourineはLPSによるNF- κ Bの活性化を抑制した。

⑤甘遂に関する検討では、RBL-2H3を用いたスク

リーニングより、脱顆粒抑制能が認められた化合物のひとつは、脱顆粒のみならず、LTC4、PGD2、PGE2合成も有意に抑制した。また、シグナル伝達分子のレベルでは細胞外カルシウム流入を濃度依存的に抑制し、PLC γ 、Syk、Erk1/2およびcPLA2の活性化を顕著に阻害した。また今回行った濃度において細胞毒性は全く認められなかった。

⑥シジュウムに関する検討では、すべてのエキスにおいてFc ϵ RIの発現低下が認められたが、特に根のエタノール抽出物で顕著であった。また、これらのエキスにはIgEとFc ϵ RIの結合を阻害する効果は無く、またc-KitやFc γ RII/IIIの発現にも影響を及ぼさなかった。さらにRT-PCRを用いた解析により、これらのエキスは β 鎖の発現には影響しないが、 α あるいは γ 鎖の発現を低下させていることが明らかになった。

4)

①民間療法の実態調査では対象症例は1548名、年齢6か月から68歳(平均21歳4ヶ月)、男子744名、女子443名、アレルギー家族歴は993/1548(64.1%)、平均罹患期間は16年3ヶ月であった。疾患の内訳は気管支喘息726名、アレルギー性鼻炎789名、アトピー性皮膚炎591名であった。経験した民間療法の経験者は気管支喘息826名中368名(44.6%)、アレルギー性鼻炎989名中378名(38.2%)、アトピー性皮膚炎591名中354名(59.9%)であった。主な内容はヨモギ、ドクダミ、シジュウム、にんにく、アロエ、シソ、モモ、クロレラ、ねぎ、しょうが、パパイア、甜茶、霊芝、羅漢果、日本山人参、アカザ、ユキノシタ、オオバコ、ナンテン、フキノトウなど植物を用いたものがあげられていた。使用期間は1回のみから7年、また経験種類は1-9種類と年齢と罹患年数に正の相関を示した。民間療法に効果があったと答えた者は全体で約35%であった。

②アトピー性皮膚炎38例(軽症18例、中等症20例)、老人性皮膚掻痒症12例をシジュウムローション(A液)とシジュウムを含まないローション(B液)、またシジュウムローション(A液)と市販用ヨモギローション(C液)を用いた掻痒のスコアの検討ではA液では7.4 \pm 2.3が2.5 \pm 2.

1に、一方 B 液では 7.2 ± 2.6 が 5.4 ± 3.7 と。また C 液では 7.2 ± 2.6 が 3.9 ± 3.5 とシジュウム含有しているローションの効果がヨモギおよびコントロールに比べ有意 ($p < 0.05$) に痒みを抑制していた。

日常生活に対する効果は A 液では 42 例中改善が 29 例、不変 12 例、悪化 1 例に、一方 B 液では 21 例中改善が 6 例、不変 15 例、悪化 0 例、また C 液では 21 例中改善が 10 例、不変 9 例、悪化 2 例とシジュウム含有しているローションの効果が日常生活の改善度が高かった。

③シジュウムエキスで作成した鼻点液（シジュウム群）とエキスが混入していない鼻点液（コントロール群）を用い、その効果の比較ではシジュウム群では臨床症状の改善は著明改善 13.5%、軽度改善以上が 70.6% であった。コントロール群は軽度改善以上が 23.1% であった。また鼻症状はくしゃみ、鼻水の改善が鼻閉に比べ有意であった。鼻粘膜所見では鼻汁量 71.9%、鼻粘膜色調 62.5%、腫脹 41.7% に改善を認めた。鼻汁好酸球数はシジュウム群（80%）で有意に低下していた。また鼻汁 ECP 値はシジュウム群で $31.3 \pm 13.6 \mu\text{g/l}$ が $17.4 \pm 10.1 \mu\text{g/l}$ と有意に減少し、ヒスタミン値はシジュウム群で $29.1 \pm 15.4\text{nM}$ が $21.8 \pm 13.2\text{nM}$ とコントロール群に比し有意に減少していた。

4. 考察

1) データベースに関しては、成分データ数が、300 を超え、一応の体裁は整えられた。今後、他のデータとの統合、Web 上での公開により、使用者（医師、薬剤師、患者、開発研究者）の批判を仰ぎ、追加・改良を重ねることが必要である。

一般の医薬品集などでは、構造式が便宜上さまざまな方向で並べられることが多い。そのため薬剤師が構造情報を活用しきれていないのが実情である。医薬品や植物成分の構造式を、阻害模式図に適合するように並べることにより、活性部分を中心とした構造上の類似性を視覚的にとらえることができるとともに、構造情報をもとに、阻害の有無や強さをある程度予測することが可能であり、食品や民間薬へ

の評価にも役立つことが期待できる。特に最近開発される医薬品が、機構の解明を利用したものが多いことから、そのターゲットになったタンパクの構造情報を基に本研究のような模式図を作成することができれば、医療の現場での利用だけでなく、教育、開発にも有効に利用できると考えられる。

販売状況や疫学調査では、都市部において民間薬の利用者が多く、患者に説明する情報不足も指摘された。調剤専門の薬局でも、民間薬の利用者からアレルギー疾患に対する民間薬について、具体的に安全性、医薬品との併用の問題など、通常の医薬品の相互作用についてと同様な事柄について患者は知りたがっていることが分かった。一方、薬局側にも患者の要求する情報の提供に 70% 以上が窮しており、半数は、それに答える情報が不足しているのではないかと思われた。更に、情報収集に使われる各種メディアにある商品広告に見られる情報は、必ずしも満足できるものでなく、時には患者、薬剤師にガイドラインの基準を超えた情報が流れていることも多々ある。これらのことから、この調査と平行して行ったアレルギー等の民間薬として使われる植物成分の成分データベースの構築・公開（現在未公開）により、これらの目的に有効に機能するものと考えられる。

2) シジュウムから 18 種の化合物を単離した。この中でヒスタミン遊離抑制活性及び NO 産生抑制活性はタンニン類に認められ抗アレルギー活性成分の一部はタンニン類と考えられる。さらにヒト末梢血 T 細胞の IFN- γ 産生増強し、Th2 細胞の選択的なアポトーシスを誘導した。これらのことから、Th1/Th2 免疫バランスを調節していると考えられる。シジュウムから単離した 5 種の成分は IL-12 産生を顕著に増加させることから、Th1/Th2 免疫バランスを調節していると考えられる。

in vitro 及び in vivo において、Tr1 細胞を活性化させ Th1/Th2 免疫バランスを Th1 優位に誘導する結果が得られた。このことはシジュウムがアレルギー疾患はかりでなく、癌免疫療法にも応用される可能性がある。

ホップ、紅雪茶、アカメガシワ、クスノハガシワ、

ホソバキシンソウ、阜康阿魏、猫眼草などには、ヒスタミン遊離抑制及びNO産生抑制成分が確認され、アレルギー疾患などに用いられるこれらの薬効の一部が明らかになった。

3) FcεRIβ鎖はFcεRIを介するシグナルを約10倍増強し、マスト細胞のIgE刺激に対する感受性を高める重要分子であり、“アトピー遺伝子”の1つとも考えられている。β鎖ITAMに変異を導入する今回の実験で、ITAM内のチロシン残基の1つが、サイトカイン産生の抑制に関係していることを明らかにした。マスト細胞活性化を抑制する戦略の中で、この発見の意義は大きい。また、最近のトピックスとしてマスト細胞の自然免疫(Innate Immunity)における役割が注目されている。TLR2を介してマスト細胞が脱顆粒し、サイトカイン産生を起こすことの発見は、例えばアトピー性皮膚炎の病変局所などで、黄色ブドウ球菌によりマスト細胞が活性化されていることを示す重要な知見である。H14年度に行ったβ鎖の遺伝子発現制御機構の解析では、MZP-1によりβ鎖の転写が抑制されることを証明し、FcεRI発現低下を標的としたアレルギー治療法の開発にとって重要な発見であった。H13年度に引き続いて行ったマスト細胞におけるTLRsを介したシグナル伝達経路の解析では、PKR(dsRNA-activated protein kinase)を介した経路が、LPSによるMyD88を迂回するシグナル伝達に深く関与していることを明らかにした。FcεRIを介するシグナル伝達経路との相違、クロストークを明らかにし、脱顆粒反応との分岐点を検討することによって、アレルギー反応へと向かうマスト細胞の分子的基盤の解明が期待できる。H15年度は、生薬抽出物のマスト細胞活性化経路や、FcεRI発現に対する影響を検討した。甘遂より得られた化合物のひとつが、マスト細胞活性化に重要であると考えられている各種のシグナル伝達分子の活性化を抑制し、マスト細胞からの炎症性メディエーターの放出を効果的に抑制する物質であることが明らかになった。また、細胞毒性が極めて低いことなどから今後、有望な抗アレルギー薬としての展開が期待される。さらにシジュウムにはFcεRIの発現を低下させる効果を持つことも明らかにし、今

後は、シジュウム中に含まれるFcεRIの発現を低下させる成分の同定、またヒトFcεRI発現への影響を検討すべきだろう。

4) アレルギー外来におけるアンケート調査では、外来患者の半数以上が天然植物をアレルギー疾患の民間療法として用いられていることが認められた。特にアトピー性皮膚炎が最も多く、ついで気管支喘息、アレルギー性鼻炎の順であった。またアンケートで示された天然植物は52種類(主な植物はヨモギ、ドクダミ、シジュウム、にんにく、アロエ、シソ、モモ、クロレラ、ねぎ、しょうが、パパイア、甜茶、霊芝、羅漢果、日本山人参、アカザ、ユキノシタ、オオバコ、ナンテン、フキノトウなど)であった。しかしその有効性も30%前後であり、高額なこと、使用法、安全性、さらには数種を除いて科学的根拠がはっきりしないなどに問題があり、今後の重要な研究課題と考える。

北中らの検討で、シジュウムの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ともに、マクロファージのNO産生を抑制し、さらにIL-6の産生抑制、IL-12の産生を増強することを認めている。またシジュウムからえられたmethyl gallateが低濃度でIL-4産生を抑制することを明らかにしてきた。一方シジュウムの塗布剤によるアトピー性皮膚炎へ臨床的応用の検討では臨床像の改善と共にアレルギー性炎症の指標といわれる血清ECP、RANTES、EOTAXINの低下が確認された。このようにシジュウムの有効成分がアレルギー性の科学伝達物質を抑制し、免疫バランスを調節することが確認され、また我々は各種のアレルギー疾患に対する有効性を経験してきた。

臨床的検討として掻痒を有する疾患に対し、最も難治な掻痒に有効と言われる天然薬物シジュウムとヨモギのローションを作成し、コントロールとの有効性を検討した。その結果ヨモギおよびコントロール液に比較し、シジュウムローションに有意な効果を得た。また炎症の指標となるECP、RANTES、NOが有意に改善群に低下し、シジュウムの有効性が確認された。また、二重盲検によるシジュウムを用いた点鼻液は鼻アレルギーの治療に有効であり、今後