

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）  
分担研究報告書

分担課題：漢方薬の各構成生薬の薬効と相互作用の解析

研究分担者 丸山 征郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・特任教授

### 研究要旨

メタボリック症候群（以下メタボ）は、その基盤に「自然炎症」が介在する。この自然炎症は獲得免疫に先行する自然免疫系の中核をなし、抗体（液性、細胞性）に依存しない非特異的免疫反応であるが、バリアー障害に伴い、“侵襲のその場で緊急誘導される防御系”である。最近になり、メタボリック症候群の各臓器障害（腎臓、血管など）の発症にこの自然炎症が関係することが判明してきた。

本研究の目的はメタボの基盤をなすこの自然炎症を漢方薬で制御するという方策の確立である。結果として明らかにしえたことは、生薬のうち数種がこの自然炎症に効果あること、特に生薬“遠志”中の1,5-anhydrofructose が抗炎症作用を示すこと、その作用機序を明らかにしえた。

#### A．研究目的

遠志のなかに含まれる

1,5-anhydrofructose(1,5-AF) の生理活性について、

- 1．生体内での代謝とその経路、
- 2．1,5-AF の生理活性、
- 3．“遠志”含有の漢方薬の薬効と臓器志向性について、

それぞれ解明することである。

#### B．研究方法

1．遠志、1,5-AF をボランティアが経口服用し、尿中、血中の1,5-AFとその代謝産物の経時的ダイナミズムについて、主としてHPLCを用いて解析する。

2．1,5-AF の生理活性

*in vivo*: 上記服用したヒト血液の代謝系の解析（糖代謝、血栓形成能の定量と観測

ラット、マウスへの投与実験（腹腔内）エンドトキシンを投与して、死亡率と臓器病理所見の評価

*in vitro*: ラット、マウス腹腔内マクロファージ、骨髄単核球をエンドトキシン（LPS）±1,5-AFで培養し、上清中のIL-1を測定して、1,5-AFの効果を評価

（倫理面への配慮）

すべて本大学の倫理委員会の認可のもとに実験を実施した。

#### C．研究結果

1．1,5-AF の生体内代謝

1,5-AF を経口摂取すると速やかに吸収されて、血中に1,5-AF となった。すなわち、経口摂取した1,5-AF の血中濃度は摂取後2時間でピークとなり、以後減少し、4時間後に0となった。

2．循環血中、並びに肝臓で速やかな1,5-AF

1,5-AF 代謝が起きていることが、血清、培養細胞レベルで示されたが、脾臓細胞ではほとんど代謝されなかった。

3．1,5-AF 抗炎症活性

LPSでプライミングした培養ラット樹状細胞をDAMPs（ATP）、PAMPsで刺激し、1,5-AFの効果を解析したところ、1,5-AFは濃度依存性にIL-1 $\beta$ の産生放出を抑制した。1,5-AFは濃度依存性に抑制した。

同様、HMGB1の産生、放出も抑制した。

4．1,5-AF の全身性炎症抑制作用

LPSによる全身炎症とそれに引き続くショック死を1,5-AFは濃度依存性に抑制した。

#### D . 考察

なし

漢方薬の効果の一つに緩徐な抗炎症活性がある。今回の検討で、遠志中の 1,5-AF が *in vitro* のみならず *in vivo* でも抗炎症活性を示すことが明らかとなった。

#### 3 . その他

なし

自然炎症は生体内修飾代謝産物(AGE:

Advanced Glycation Endoproducs や酸化変性 L D L など ) などの DAMPs(Damage Associated Molecular Patterns)や、生体内組織細胞の障害によって生成される HMGB1 などが TLRs に作用して惹起される。この緩徐で、しかし遷延する炎症の制御はメタボリック症候群や加齢における臓器障害に対する極めて重要な治療戦略であるが、今回、生薬のなかに、この自然炎症を抑制する分子が同定されたことはメタボリック症候群などの自然炎症制御の武器の一つに漢方薬を選択しうることを示唆しており、今後さらに研究を持続発展させてゆきたい。

#### E . 結論

遠志中の 1,5-AF に自然炎症抑制活性があることを *in vitro* のみならず、*in vivo* の実験系で証明した。

#### F . 健康危険情報

特記すべき事項なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

Shrestha C<sup>1</sup>, Ito T, Kawahara K, Shrestha B, Yamakuchi M, Hashiguchi T, Maruyama I..Saturated fatty acid palmitate induces extracellular release of histone H3: a possible mechanistic basis for high-fat diet-induced inflammation and thrombosis. Biophys Biochim Res Commun. 2013 Aug 9;437(4):573-8.

##### 2 . 学会発表

なし

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

##### 1 . 国内、国際特許出願中

##### 2 . 実用新案登録