



Title	サイコサポニンの免疫薬理学的研究
Author(s)	牛尾, 由美子
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37765
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 牛 尾 由 美 子

博士の専攻分野
の 名 称 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 第 9887 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 3 年 8 月 28 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

学 位 论 文 名 サイコサポニンの免疫薬理学的研究

論文審査委員
(主査) 教 授 三 村 務
(副査) 教 授 近 藤 雅 臣 教 授 真 弓 忠 範 教 授 西 原 力

論 文 内 容 の 要 旨

代表的な漢方製剤である柴胡剤（大柴胡湯、小柴胡湯、柴胡桂枝湯）は、古来より“胸脇苦満”を伴う各種の急性あるいは慢性の熱性、炎症性疾患に有効であると言われてきた。また、西洋医学の分野でも、慢性肝炎やネフローゼ症候群などの治療に応用されている。ところで、肝疾患及び炎症性疾患に対する柴胡剤の臨床効果について、柴胡剤の主生薬である柴胡及びその有効成分であるサイコサポニンが抗炎症作用及び抗アレルギー作用を有することが報告され、実験的に証明されつつあるが、その詳細な作用機序についての報告は少ない。近年、報告されている、慢性ウイルス性肝炎の治療における小柴胡湯の有効性からも、小柴胡湯の免疫賦活作用の可能性が推察されており、これまでの基礎的研究により、サイコサポニンの免疫系に対する作用が報告されているが不明の点が多い。そこで、本研究では、サイコサポニン中で特に薬物活性が強いと考えられているサイコサポニンd（以下,ssdと略す。）を用いて、ssdの肝保護作用を、ラット急性肝障害時の肝の過酸化脂質レベル及び血清中のGOT, GPT値を指標に検討するとともに、サイコサポニンの薬物としての効果の多様性を統合的に把握・理解するために、肝保護作用、抗炎症作用及び抗アレルギー作用発現に少なからず関与すると考えられている免疫機能に対するssdの影響を明らかにするために、免疫担当細胞であるマウス腹腔マクロファージ及び脾臓リンパ球を取り上げ、それら細胞に対するssdの作用をex vivo及びin vitroの系で検討した。さらに、免疫機能低下マウスの免疫系に対するssdの作用を検討することにより、免疫担当細胞に対するssdのin vivoでの作用態度をより明らかにすることを試みた。さらに、ssdの作用の構造的特異性を明らかにするために、ssdと他のサイコサポニンとの構造活性相関を検討するとともに、ssdと他の生薬有効成分との免疫担当細胞に対する作用の比較を行った。またあわせて、ssdの投与経路の違いによる免疫系に対する作用の相違も検討した。

まず、ssd の前投与（筋注）により、ラット CCI₄急性肝障害時の肝の過酸化脂質生成及び血清 GOT, GPT 値が有意に抑制されることが明らかとなった。また、ssd 前投与ラットの肝ミクロゾーム分画における in vitro での過酸化脂質生成反応が顕著に抑制されることが見いだされた。さらに、ssd は、フェノバルビタールで促進される過酸化脂質生成をも著明に抑制することが示された。

マクロファージは、異物や傷害細胞の残片の貧食、抗菌作用、抗腫瘍作用、リンパ球への抗原提示、IL-1 の分泌、PG の合成などを介した免疫応答の調節など多様にわたる作用を持っている。ssd の前投与により、マウス腹腔内マクロファージの貧食能、伸展能、消化能、細胞内 acid phosphatase 活性、Fc receptor の発現、活性酸素産生、IL-1 産生という機能が全て亢進し、その際、表層構造、細胞骨格（actin filament 及び B-tubulin）、内部構造の構築の変化を伴うことが見いだされた。また、この ssd によるマクロファージの活性化は、ssd の単なる刺激でも endotoxin の混入によるものではないことが確認された。また、ssd は in vitro の添加でマクロファージの遊走能及び活性酸素産生を促進した。

次に、マウス脾臓リンパ球の免疫応答に対する ssd の作用を、リンパ球の抗体産食能及び幼若化反応を指標に検討した。ssd は、SRBC に対する抗体産食能を増強し、リンパ球の mitogen 無添加での幼若化反応を亢進させたが、T cell mitogen に対しては抑制反応をもたらした。また、ssd は、in vitro の添加でそれ自身リンパ球の mitogen 活性を示さないが、T cell mitogen に対し抑制傾向を示し、B cell mitogen に対し促進傾向を示すことが明らかとなった。

さらに、各免疫機能低下マウスに及ぼす ssd の影響を検討したところ、nu/nu マウス及び老齢マウスに対しては ssd による顕著なマクロファージ活性化作用が認められたが、脾摘マウスに対しては顕著な作用が認められず、ssd は胸腺の正常な機能に非依存的にマクロファージを活性化するが、脾臓が何らかの役割をもつことが示唆された。

さらに、ssd をマウスに腹腔内投与したところ、筋注と比較してマクロファージの貧食能及び伸展能の亢進がより顕著で炎症的活性化の可能性が示唆された。

サイコサポニンと構造類似のグリチルリチンにはマクロファージの活性化傾向が認められたが、グリチルレチン酸及び人参サポニン Rg1 にはマクロファージ活性化作用が認められなかったこと、ssa, ssb₁, ssb₂, ssc, ssd にはマクロファージ活性化作用が認められたこと、サイコゲニン G (ssd のアグリコン部分) には弱い活性化作用しか認められなかったことより、顕著なマクロファージ活性化作用発現には、トリテルペン系オレアナン骨格を有する配糖体が重要な構造であることが示された。

ssd は、このように免疫応答の初期の段階でマクロファージのエフェクター機能を増強し、その結果、抗体産食能の上昇、T cell 及び B cell の幼若化反応の亢進または低下を示した。さらに、ssd により活性化されたマクロファージが何らかのケミカルメディエーターを分泌し、一方では B cell に作用し抗体産生細胞の分化増殖を促進し、地方では T cell 機能を抑制するという免疫調節機構が働いていることが示唆された。

さらに、小柴胡湯及び柴胡には生体の内因性副腎皮質ホルモンの分泌を亢進し、ステロイド剤の modifier 的な作用のあることが知られている。一方、近年、マクロファージより產生される IL-1

が視床下部-脳下垂体-副腎系を介してコルチコステロンの分泌を増加させることが見いだされている。ssd の抗炎症作用機序として、ssd 投与によりマクロファージからの産生の亢進した IL-1 が血中コルチコステロンを上昇させ、抗炎症作用に寄与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は古来、炎症性疾患に有効とされてきた柴胡剤（大柴胡湯、小柴胡湯、柴胡桂枝湯）の有効成分、サイコサポニン d の各種免疫担当細胞に対する作用を検討したものである。

サイコサポニン d の作用をまとめると次の通りである。

(1) マクロファージの貧食能、消化能、伸展能、活性酸素産生能、インターロイキン 1 産生能を亢進する。

(2) 抗体産生能を増強し、リンパ球のマイトージェン無添加での幼若化反応を亢進するが、T-cell マトージェンに対しては抑制的に、B-cell マトージェンに対しては促進的に作用する。しかしサイコサポニン d 自体にはマイトージェン活性はない。

(3) マクロファージの活性化は脾臓、リンパ球に対する作用は胸線依存性である。

(4) マクロファージ活性化には配糖体としてのナレアナン骨格が必須である。

以上のように本論分は柴胡の有効成分を用いて、その免疫担当細胞に対する作用を初めて明らかにしたもので、臨床的にも用いられている柴胡剤の作用機作を解明する上で寄与するところ大である。よって本論分は博士論文として価値あるものと認める。