



Title	黄耆の有効性に関する研究：日本脳炎ウイルスの感染に対する効果を指標として
Author(s)	梶村, 計志
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3155592
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	梶 村 計 志
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 14239 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 11 年 1 月 14 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	黄耆の有効性に関する研究 —日本脳炎ウィルスの感染に対する効果を指標として—
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西原 力 (副査) 教 授 那須 正夫 教 授 真弓 忠範 教 授 山元 弘

論 文 内 容 の 要 旨

市場に流通している医薬品のうち、合成薬は許認可されるまでに、薬事法で定められた複数の Phase をクリアしてきている。従って、薬理作用や作用機序について詳細な検討が行われている。しかし、生薬の有効性を解明するのには、容易ではなく、有効性に関する科学的見地からの知見は、質、量ともに合成薬と比較して不充分である。近年、生薬の需要が急激に増加している現状を考慮すると、有効性に関する検討を行うことが急務であると考えられる。本研究では、中国の古い薬物書で、また漢方医学における経験則に基づいた適用方法で、生体防御系を賦活化させる効果を示すことが推測される生薬「黄耆」を取り上げ、日本脳炎ウィルス (Japanese encephalitis virus : JEV) の感染に対する生体防御効果を指標とした有効性について検討を行った。

まず JEV の感染に対する黄耆の水抽出エキスの腹腔内投与による生体防御効果と作用機序についてマウスを用いて検討したところ、黄耆の水抽出エキスは JEV の感染に対して有意な生体防御効果を示し、その防御には感染の初期における非特異的な防御因子である好中球やマクロファージの走化性、活性酸素産生能および貪食能などの活性化が関与している可能性が明らかとなった。

次に生薬類は、一部の外用剤に配合されているものを除いてほとんどが、経口的に服用されていることから、JEV の感染に対する経口投与による防御効果とその作用機序について検討した。その結果、黄耆の水抽出エキスは、JEV の感染に対して経口投与でも有意な生体防御効果を示すこと、その防御効果には腹腔内投与の場合と同様、マクロファージの貪食能および活性酸素産生能などの活性化が関与している可能性が明らかとなった。また併せて、黄耆中に含まれている経口投与で腹腔内細胞の機能を賦活化させる物質の検索を試み、Glucose を主構成糖とする強酸性多糖画分を含む複数の画分が効果を示すことを明らかにした。

以上の結果は、ウィルスの感染に対する宿主の生体防御として、従来から有効であると考えられてきた免疫系を中心とする特異的な機構とともに、感染の初期に発動する非特異的な機構も同様に重要であることを指し示すものであり、黄耆は食細胞系などの非特異的な機構に対して、賦活化効果を示すことが本研究から明らかとなった。

抗体は生体にとって重要な特異的防御因子のひとつであり、JEV などウィルス血症 (Viremia) をおこすタイプのウ

イルスの感染に対する生体防御因子として特に有効であると考えられている。そこで次に、抗体産生能に及ぼす黄耆の水抽出エキスの効果について検討した。抗体には IgG, IgM, IgA, IgE, IgD の 5 つのクラスが存在することが知られているが、本研究ではこのうち、異物の侵入後比較的早期に產生されることや微量の異物抗原に対しても產生されやすいことが知られている IgM 抗体に着目し、まず、抗 DNP-IgM 抗体産生能に及ぼす黄耆の水抽出エキスの効果について 10, 36, 60 週齢のマウスを用いて検討した。黄耆の水抽出エキスは、若年期のマウス（10 週齢）の IgM 抗体産生能にはほとんど賦活化効果を示さなかったが、加齢マウス（36 オよび 60 週齢）の衰退している抗体産生能に対して、Age-matched control との比較で有意な賦活化効果を *in vitro* および *in vivo* で示すことが明らかとなった。また、この *in vivo* で確認された効果は、36 週齢および 60 週齢のマウスの衰退している IgM 抗体産生能を 10 週齢のマウスとほぼ同じレベルにまで賦活化させるものであった。次にこの加齢マウスに対する黄耆の水抽出エキスの効果が JEV の感染に対しても示されることを証明するため、加齢マウスの抗 JEV-IgM 抗体産生能に及ぼす効果について検討した。その結果、黄耆の水抽出エキスを投与したマウスでは JEV に特異的な IgM 抗体産生の賦活化が認められ、その賦活化は JEV の感染に対する防御効果の増強をもたらすことが確認された。また、加齢マウスの脾臓中の抗体産生細胞数の増加に及ぼす黄耆の水抽出エキスの効果についても検討し、抗体産生細胞数を増加させる有意な効果を示すことを明らかにした。さらには併せて、黄耆中に含まれている経口投与で加齢マウスの IgM 抗体産生能を賦活化させる物質の分画をセタブロン沈殿法、イオン交換クロマトグラフィーおよびゲル濾過クロマトグラフィーなどを組み合わせて試み、HPLC ゲルろ過クロマトグラフィーで単一のピークを示す 2 種類の多糖画分（F-7 オよび F-8）を分画した。F-7 オよび F-8 の構成要素について検討したところ、中性糖が大部分であり、その中でも Glucose が高い割合を占めたことから、その主成分はグルカンであることが推測された。また、F-7 オよび F-8 の分子量を測定したところ、約 12000 (F-8) と約 22000 (F-7) であった。

加齢により生体防御系の機能が低下する現象やそのメカニズムについては数多くの報告が存在するが、加齢に伴い衰退している防御能を賦活化させる試みはほとんど行われていない。経口投与で加齢マウスの IgM 抗体産生能を賦活化させる物質を黄耆から分画し、その化学的性状を明らかにし、さらに JEV の感染に対する生体防御効果を指標として漢薬「黄耆」の有効性を証明したのは、本研究が初めてである。本研究における成果は、古来から経験則に基づいて使用してきた黄耆の有効性を科学的見地から示すひとつの大きな知見になるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

黄耆は漢方で病態に対する抵抗力を高める生薬であるとされているが、その科学的証明はない。梶村君は日本脳炎ウイルス（JEV）感染に対する防御効果を指標として、黄耆の有効性について検討した。その結果、黄耆は腹腔内投与でも経口投与でもマクロファージや好中球の貪飢能や活性酸素産生能を高めることにより、JEV の感染防御作用をもつことを示した。また加齢マウスでは、抗体産生細胞数と抗 JEV-IgM 抗体の産生を有意に増加させることを明らかにするとともに、それらは黄耆中のブドウ糖を主構成糖とする多糖成分であることを示した。

これらの知見は、黄耆の有効性について初めて科学的検討を加え、生薬研究に重要な方向性を与えるものであり、学術的に高く評価され、博士（薬学）学位論文として充分価値あるものと認められる。