Osaka University Knowledge Archive

Title	心筋リモデリングにおけるAngiotensin II の関与と中国伝統薬「丹参」の有効性
Author(s)	欧陽, 新收
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43355
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【2】

氏　　名	欧　阳　新　收（おう　よう　しん　しゅう）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　16527　号
学位授与年月日	平成13年9月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学　位　論　文　名	**心筋リモデリングにおけるAngiotensinⅡの関与と中国伝統薬「丹参」の有効性**
論文審査委員	（主査） 教授　東　純一 （副査） 教授　馬場　明道　　教授　松田　敏夫　　教授　淡田　修久

論文内容の要旨

本研究では、中国の数千年にわたる臨床現場での検証を通じて心疾患の治療に有効性が証明されている中国伝統薬「丹参」の作用を、西洋医学を基盤とした科学的検証をもって明確にすることを目的とした。まず、新生児ラット心臓より心筋および非心筋細胞の2種の培養系を作製し、AngiotensinⅡ（AngⅡ）による心筋リモデリングモデルを再現した。AngⅡ刺激後の細胞の変化として量的および質的変化を、1）心筋細胞の肥大、2）非心筋細胞の増殖、3）特異的遺伝子発現で解析し再現した。次に「丹参」の効果を本再現モデルで検討し、有効エキスならびに成分の探索を行なった。

「丹参」としては《中華人民共和国薬典》(1995) に規定される *Salvia miltiorrhiza* BUNGE（SM）の乾燥根を用い、それぞれメタノール可溶性（Fraction 2, SM2)、酢酸エチル可溶性（Fraction 4, SM4）および酢酸エチル不溶性（Fraction 3, SM3）とした3種類の抽出エキスを調製した。各エキスを用い、心筋リモデリングモデルに対する有効性の検討を行なった。その結果、心筋細胞において「丹参」(SM) の Fraction 3（SM3）エキスは AngⅡによる *c-jun* 発現および細胞肥大や自動拍動能亢進を軽減させた。非心筋細胞系では「丹参」(SM) の Fraction 2（SM2）エキスが、AngⅡによる細胞増殖を抑制したが、SM3では無効であった。また「丹参」市場品から基原植物が異なる2種の *Salvia yunnanensis* C. H. Wright (SP) および *Salvia przewalskii* Maxim (SY) を同定したが、これらの Fraction 2 エキスもそれぞれ AngⅡによる非心筋細胞増殖を抑制した。*Salvia* 属3種の水溶性・脂溶性エキスともに、lithospermic acid A (LSA)、lithospermic acid B (LSB)、rosmarinic acid (RA) および tanshinone IIA (TA) の含有量は基原植物により異なり、SM との薬理作用の違いに反映すると考えられる。SM2 エキスには LSB が60%以上含有することが明らかとなった。TA に由来する細胞毒性は、いずれもの市場品においても Fraction 4 で認められた。SP では Fraction 3 にも TA が含有されていた。

中薬は煎剤として使用されることが多く、調製方法としては主として熱水抽出であることから、その主要成分は水溶性成分に由来する可能性が高い。そこで、AngⅡ誘導非心筋細胞増殖に対する「丹参」エキスの抑制作用と LSB との関連性を検討した。LSB は AngⅡで誘発される非心筋細胞増殖（細胞数、DNA 合成）に対する抑制効果があり、LSB の濃度や処置方法により差異が認められた。また AngⅡによる fibronectin および TGF-β mRNA の発現誘導に対する抑制作用を示したが、*c-jun* の発現誘導には影響しなかった。

さらに、中国の臨床現場において心筋梗塞および狭心症患者に広く応用されている注射液 sodium tanshinone

IIA sulfonate (STS) の作用機序について心筋リモデリングモデルを用い検討した。STS は SM の根から単離された TA の誘導体で、5～80μMの濃度範囲で心筋細胞毒性を示さなかった。STS は AngⅡ誘導による心筋細胞肥大を軽減したが、非心筋細胞増殖には無効であり、両細胞の変化に対し有効な AT1 受容体拮抗薬の CV-11974の作用と異なった。心筋細胞では、immediate early response gene の発現及び細胞肥大に先立ち AngⅡ（1nM）作用直後から Ca^{2+}-transient が増加したが、STS を作用させると、Ca^{2+}-transient の増加は抑制された。このことから、STS は AngⅡによる心肥大形成を防止する可能性が示唆され、その作用機序として $[Ca^{2+}]_i$ 動態への関与が考えられた。

本研究により、「丹参」は AngⅡによる心筋リモデリングの改善に有効であることを明らかにした。「丹参」には異なった作用を示す複数の有効成分が含有され、それらが総合的に作用していると考えられる。本研究成果は、「丹参」の心不全治療薬としての根拠を提示するもので、臨床応用の可能性を開くものと期待する。

論文審査の結果の要旨

本研究は、中国の数千年にわたる検証を通じて虚血性心疾患の治療に使用されている中国伝統薬「丹参」の作用を、西洋医学を基盤とした科学的検証をもって明確にすることを目的としたものである。まず、心筋・非心筋細胞両培養系を用い、アンジオテンシンⅡ（AngⅡ）刺激後の細胞変化を量的および質的に捉え、1）心筋細胞の肥大、2）非心筋細胞の増殖、3）特異的遺伝子発現について解析し、心肥大から心不全への移行機構である心筋リモデリング病態を再現し、心不全治療薬のスクリーニングに有用な手段であることを確認した。

次に、本モデルを用いて「丹参」の有効成分の探索を行なった。その結果「丹参」（*Salvia miltiorrhiza* Bunge、SM）より調製した複数のエキスは、AngⅡによる心筋細胞肥大または非心筋細胞増殖に対し抑制効果を示すことを明らかにした。また、基原植物が異なる「丹参」市場品 *Salvia yunnanensis* C.H.Wright および *Salvia przewalskii* Maxim の含有成分比率は SM とは異なったが、AngⅡによる非心筋細胞増殖の抑制作用は同様に認められた。「丹参」水溶性エキスに60%以上含有される lithospermic acid B は、AngⅡによる非心筋細胞増殖や質的変化を軽減し、「丹参」の効果との関連性が示された。また、中国で注射剤として臨床応用されている「丹参」の主要な脂溶性成分である tanshinoneⅡA の誘導体 sodium tanshinoneⅡA sulfonate は、AngⅡによる心筋細胞肥大に対して抑制作用を示し、その作用機序として細胞内 Ca^{2+}動態の改善作用が示唆された。

以上、本研究は、「丹参」の心不全治療薬としての科学的根拠を提示し、今後の臨床応用の可能性を期待させる結果であり、博士（薬学）の学位を授与するに相応しいものと考える。