



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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43355">https://hdl.handle.net/11094/43355</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	おう 陽 しん 収
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 5 2 7 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 Angiotensin II 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、Angiotensin II (Ang II) による心筋リモデリングモデルを再現した。Ang II 刺激後の細胞の変化として量的および質的变化を、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 Ang II 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、Ang II 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 Ang II 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、Ang II 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 Ang II 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 Ang II による fibronectin および TGF- $\beta$  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 ~ 80  $\mu$ M の濃度範囲で心筋細胞毒性を示さなかった。STS は Ang II 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 Ang II (1nM) 作用直後から  $\text{Ca}^{2+}$ -transient が増加したが、STS を作用させると、 $\text{Ca}^{2+}$ -transient の増加は抑制された。このことから、STS は Ang II 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  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  動態への関与が考えられた。

本研究により、「丹参」は Ang II 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。本研究結果は、「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 (Ang II) 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스는、Ang II 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、Ang II 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스에 60% 以上含有される lithospermic acid B は、Ang II による非心筋細胞増殖や質的变化を軽減し、「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 tanshinone II A の誘導体 sodium tanshinone II A sulfonate は、Ang II 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  $\text{Ca}^{2+}$  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られる。