The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Paeoniae Radix : マテリアルサイエンスに基づいた臨床生薬学研究
Author(s)	島田, 佳代子
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/60087
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【15】

氏　　名	島　田　佳　代　子
博士の専攻分野の名称	博　士（薬学）
学　位　記　番　号	第　２５９６７　号
学位授与年月日	平成25年３月25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	Paeoniae Radix：マテリアルサイエンスに基づいた臨床生薬学研究
論文審査委員	（主査） 教　授　平田　收正 （副査） 教　授　辻川　和丈　　教　授　宇野　公之　　准教授　高橋　京子

論　文　内　容　の　要　旨

近年、疾病の複雑化や高齢化により相補・代替医療、特に漢方医学に注目が集まってきている。しかし日本における生薬自給率は12%にまで低下し、8割以上を中国からの輸入に頼っている。生薬の安定供給と安全性確保の両面を達成するには、自給率の向上は有効な対策である。そこで、現代医療における漢方薬の適正使用の根幹となる薬効が担保された生薬原料の供給を志向して、国内使用量が2位であり、また国内での自給率の著しい低下が問題となっている芍薬(Paeoniae Radix)に着目した。本研究は、国産薬用芍薬の有効性・高品質性を、①データベースと統計解析の新視点での薬史学的解析、②当帰芍薬散を用いた臨床効果解析、③メタロミクスに基づく品質評価、の観点で標準化に最適な原植物種を文理融合した最新のマテリアルサイエンスで検証し、収益性の高い代替品種探索に応用した。

近年、中国伝統医学の標準化が中国により推し進められつつあるが、標準化には基準となる高品質なタイプ標本が必要である。我国には1900年代初頭の生薬標本が現存しており、大阪大学には多くが遺されている。我々はまず、大阪大学所蔵標本のうち1920-50年頃に蒐集された標本について整理・調査を行い、蒐集者の背景の明確な学術標本類として中尾万三・木村康一標本、津村研究所製和漢薬標本、独国メルク社製欧州標本、米国イーライリリー社標本の延べ1000点以上を確認した。これらは当時国際的品質基準品として流通し、実地医療で使用されたタイプ標本である。そこで次に、A.日本における医薬品の公定書である日本薬局方、B.近世の最新医薬品標本(タイプ標本)、C.近世の学術文献・書籍を伝統医学標準化における基準生薬選定の検討材料とし、日本薬局方に収載歴のある生薬についてA、B、C各試料中での収載の有無をデータベース化した。従来文字表現で説明されてきた薬史学的考察の数値化を志向し、作成したデータを主成分分析(principal component analysis: PCA)により解析することで、それぞれの生薬における時代特性を明確に検証することができた。また、本解析において、芍薬が東洋医学に特徴的な生薬であることを示唆した。

生薬の品質研究においては、「何を標準とするのか」が重要である。第一に、臨床薬効が担保された均一性の高い種を用いるべきである。日本産の薬用芍薬は高品質生薬としてかつては輸出されていたが、その臨床作用についての科学的検証はほとんど行われていない。そこで、国産薬用芍薬を指標とし、直接的に生薬材料品質を評価できる剤形として当帰芍薬散を用いて生薬品質と臨床効果についての検討を行った。評価には日本産の薬用品種芍薬及び洋種芍薬をそれぞれ含み、他の配合生薬は共通である当帰芍薬散(MTS、OTS)を調製し、用いた。鉄欠乏性貧血の患者にそれぞれを投与したところ、双方で自覚症状及び血液学的検査値の有意な改善が見られた。しかし、検査値のGA-PLS (genetic algorithm partial least squares)による総合的な解析により、その効果の発現様式に差異がないと

は断定できないとの結果が得られたため、両製剤の違いについて、特に貧血に関連の深い鉄に着目した解析を行った。両者の有機成分パターンやICP-MS (inductively coupled plasma-mass spectrometry)で測定した鉄の量に差はなかったが、Mössbauer効果測定により測定されたそれぞれの鉄の原子核の状態が異なっていた。他の要因も含めてさらなる検討が必要だが、こうした芍薬品質の差が臨床効果の違いに影響を及ぼしている可能性を初めて示唆した。

現在、芍薬の品質は日本薬局方(：局方)においてペオニフロリン量で規定されている。しかし、生薬の有機成分量は、加工や保存方法により変化することが近年明らかになってきている。芍薬生産の大半を占める中国では、白芍・赤芍の独自の分類に基づき、局方に規定されていない*P. veitchii*が流通するなど市場が混乱しており、輸入国の品質管理は困難を極める。芍薬品質の維持及び安定供給のためには外的環境因子の影響を受けにくい品質評価系を構築し、高品質芍薬種の標準化を明確にするとともに収益性の高い国産栽培品種の選定及び栽培奨励が必要であると考えた。まず、日本及び中国で薬用として使用される薬用芍薬及び日本で栽培された栽培品種芍薬を用いて品質の標準化についての検討を行った。全てのサンプルは、予め遺伝子解析により赤芍型(RPR型)と白芍型(WPR型)に分類した。外的要因の影響を受けにくい無機元素に着目し、全サンプルについて、ICP-MSで測定された元素プロファイルを用いてPCA及びSIMCA (soft independent modeling class analogy)を行った結果、基原植物(*P. lactiflora*か*P. veitchii*か)による鑑別が可能であった。また、薬用芍薬サンプルのみを対象に前述のメタロミクス的解析を行った結果、従来用いられてきた産地(日本・内蒙古・内蒙古以外の中国)による判別のみでなく、遺伝子型(RPR・WPR)によっても鑑別が可能であった。さらに、同一の遺伝子型(WPR)をもつ国産の薬用芍薬および栽培品種でPCAを行ったところ、薬用芍薬は産地(富山・奈良)に関わらず品質の類似性が明確で、無機元素の視点から品質の均一性と、育種・栽培による選択圧を示唆した。また、PCAの三次元スコアプロットより、薬用芍薬を基準として類似の無機成分パターンを有する栽培品種7品種を選定し、GA-PLSにより選択の妥当性を検証した。今後、有機成分プロファイルや臨床効果についてデータ蓄積することで、地上部を切り花に、地下部を生薬として利用可能な収益性の高い芍薬品種の選定・育種が実現できると確信する。

論文審査の結果の要旨

博士論文「Paeoniae Radix：マテリアルサイエンスに基づいた臨床生薬研究」では、芍薬の東西伝統医療における特徴と材料品質の重要性評価及びその解析について、以下のような研究成果を得た。

1．大阪大学所蔵標本を調査し収載生薬のデータベース化を行い、これを用いた局方収載生薬の性質についての統計的解析による東西伝統医薬における各生薬の特性の可視化を可能とし、さらに芍薬の東洋医学における重要性を示した。
2．伝統的剤形の当帰芍薬散を用いて、これに含まれる日本産薬用芍薬と園芸用栽培品種芍薬の鉄欠乏性貧血に対する有効性を評価し、両者の効果の違いが含有される鉄の原子核状態の違い等にみられる品質の差にあることを示唆した。
3．薬用及び栽培品種の芍薬について、加工や保存状態の影響を受け難い無機元素の網羅的解析により、基原植物や産地、遺伝子型によるメタロミクスを利用した品質評価法を構築した。
4．日本産薬用芍薬と栽培品種芍薬の無機元素の網羅的解析により、薬用芍薬の育種や栽培方法に基づく選択圧から品質の均質化を示唆し、さらにこれを用いて薬用芍薬の代替として用いることができる栽培品種を見出すことが可能であることを示した。

これらの研究成果は、学術的にも高いレベルにあり、有用な新規芍薬品質評価法の構築につながる知見として評価できる。また、今後海外からの供給が難しくなることが予測される重要な生薬について、栽培品種の代替えにより国内での安定供給が可能になることを示唆した点も有益な成果と言える。本成果の一部は、原著論文としてすでに英文学術雑誌に発表されている。

以上の研究内容の審査により、本論文は学術的な観点および今後の発展的な応用が期待できるという観点から、非常に優れた研究であることを確認し、大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程の博士論文に値するものと判断するに至った。