

2 | B10-1

葛根湯に含まれるシンナミル関連化合物の サイトカイン産生調節機序の解析

富山医科薬科大学・医学部・ウイルス学教室

○黒川昌彦, 釣田美奈子, 白木公康

【目的】これまで、我々はマウスのインフルエンザウイルス経鼻感染系を用いて、葛根湯さらにその成分と考えられるシンナミル関連化合物によるサイトカインの産生修飾と感染病態の修飾を検討してきた。そこで、これらシンナミル関連化合物のサイトカイン産生調節を介した病態改善効果を解析する目的で、まず、培養細胞を用いて、種々のシンナミル関連化合物からサイトカイン産生調節作用を示す化合物を検索した。さらに、その化合物のサイトカイン産生調節作用を、サイトカインの産生誘導と病態変化が密接に関連しているマウス疾患モデルを用いて明らかにした。

【材料と方法】シンナミル関連化合物の炎症性サイトカイン産生調節活性をスクリーニングした。このため、種々の化合物存在下でリポポリサッカライド (LPS) 処理 DBA/2 マウス由来マクロファージ様 P388D1 細胞の培養上清中あるいは細胞内の炎症性サイトカイン産生誘導を、ELISA法、ウェスタンブロット法、ノーザンブロット法で調査した。シンナミル関連化合物を経口投与した LPS 処理 DBA/2 マウスの体重、生存率、さらに、血清中の炎症性サイトカイン濃度を非投与群と比較した。また、DBA/1J マウスのコラーゲン関節炎モデルを用いて、シンナミル関連化合物の関節炎の軽症化を検討した。

【結果と考察】スクリーニングした化合物の中には、P388D1 細胞からの炎症性サイトカインの誘導を抑制、あるいは、促進する化合物が存在することが明らかとなった。これら化合物の中で、7-amino-4-methylcoumarin (7AM)は、LPS 処理 P388D1 細胞からのIL-1 α , IL-6, TNF- α の培養液中への誘導を抑制した。この時、7AMの濃度に依存して細胞中のこれらサイトカイン量、mRNA 量が減少した。7AMを経口投与した LPS 処理マウスの生存率が有意に上昇した。LPS 処理後2日目で7AM投与マウスの血清中TNF- α , IL-6濃度は非投与群に比べて有意に減少していた。また、7AMの経口投与は、関節炎の誘導を有意に遅延し、症状を緩和した。したがって、LPS 処理あるいは関節炎マウスの病態改善は、7HCの炎症性サイトカイン産生調節作用に基づくと考えられた。これより、7AMが、in vitroでもin vivoでもサイトカイン産生調節機序の解析に有用であることが明らかとなった。