

所属・職名 国立がんセンター研究所がん予防研究部・室長

氏名 (フリガナ) フクダ カズノリ 福田 一典

生年月日 昭和28年9月10日

題目 和漢薬による一酸化窒素産生調節作用

一酸化窒素 (Nitric Oxide, NO) は生体内における重要な伝達物質であり、循環器系、免疫系、神経系、消化器系など多くの生体機能の調節に関与している。その作用において NO は両刃の剣としての2面性を持っており、その調節においてはバランスが重要である。生体機能調節に対する和漢薬の作用メカニズム研究の一環として、種々の細胞での NO 産生に及ぼす作用を多くの生薬や漢方方剤について検討してきた。ここでは、免疫系や循環器系への薬効、炎症や発癌に対する抑制作用を NO 産生調節の観点から検討した研究を紹介する。

1) 炎症の場合での過剰な NO 産生は、組織障害や発癌の原因となっている。そこで、抗炎症及び発癌抑制作用との関連から、培養細胞を用いて NO 産生を誘導する実験系にて検討した。サイトカイン刺激肝癌細胞からの NO 産生に対しては黄連が、また、LPS 刺激マクロファージからの NO 産生に対しては黄芩が最も強い抑制作用を示した。一方、NO 産生刺激を指標としてマクロファージ活性化作用を検討したところ、黄耆、人参など免疫賦活作用が指摘されている生薬に NO 産生刺激活性を認めた。これらの作用が NO 合成酵素の遺伝子発現の調節であることも確認した。NO 産生に対して、抗炎症作用を有する黄芩や黄連に抑制作用を認め、免疫賦活作用を有する生薬に刺激作用を認めたことより、これらの薬効に NO 産生に対する作用が関与している可能性が示唆された。また、方剤では両方向の作用を示す生薬を組み合わせることにより、生体機能のバランス調節を行っている可能性も示唆された。

2) NO は血圧や血流のコントロールにおいて重要な役割を果たす。そこで、血管平滑筋細胞に対する NO 産生刺激作用について検討し、人参、黄耆、黄芩が、血管平滑筋細胞の NO 合成酵素発現を転写レベルで誘導し、さらに、NO による guanylate cyclase の活性化により細胞内の cGMP を増加させることを明らかにした。これらの生薬による血管拡張作用や抗動脈硬化作用などの循環系に及ぼす薬理作用の機序の一つとして、血管平滑筋細胞の NO-guanylate cyclase-cGMP 系に対して直接作用している可能性が示唆された。

3) 黄芩エキ스는マクロファージと血管平滑筋細胞からの NO 産生に対して異なる作用を示したが、その機序として、フラボノイドや多糖成分など複数の成分による複合的な作用による事を明らかにした。炎症性疾患や循環器系などに多彩な作用を有する黄芩の薬効における NO 産生調節の関与と、生体機能調節における多成分系薬剤の有用性が示唆された。