

S-5

15:20～15:40

和漢薬から創薬へ ④

グリチルリチン

—慢性呼吸器疾患治療薬開発に向けた基礎研究

○磯濱洋一郎、宮田 健

熊本大学大学院・医学薬学研究部・薬物活性学分野

【目的】種々の慢性呼吸器疾患では、気道粘液の過剰産生が問題となるが、気道粘液の産生抑制を目的として使用できる医薬品は現在までに存在しない。唯一、glucocorticoid には気道粘液の産生抑制作用が知られてはいるが、長期投与を余儀なくされる慢性疾患では副作用が問題となり、その使用は制限される。一方、和漢薬の中には鎮咳、去痰作用をもつと考えられているものは多く、特に臨床での有効性が高く評価されている麦門冬湯や柴朴湯などは新たな呼吸器疾患治療薬の創薬資源として有望である。そこで本研究では、これらの方剤から glucocorticoid のように奏効し副作用の少ない気道粘液産生制御薬の創薬のためのリード化合物を得ることを目的とし、基礎薬理的検討を行った。

【結果および考察】漢方薬の glucocorticoid 様作用の評価には GRE プロモーター遺伝子を導入した肺上皮細胞株を用いたルシフェラーゼアッセイ法により行った。本評価法において、麦門冬湯および柴朴湯はそれぞれ単独では glucocorticoid 様の転写促進作用を示さなかった。しかし、両方剤を dexamethasone (Dex) と併用すると、Dex 単独の作用に比べ著明に高い転写促進作用を認め、これらの方剤が glucocorticoid の促進的モジュレーターとして働くことが分かった。両方剤に共通して含有される構成生薬の中で、甘草に同様のモジュレーター活性を認め、甘草の主成分である glycyrrhizin (GL) が活性本体であることを突き止めた。GL によるモジュレーター作用を薬理的に追求したが、GL は Dex による転写促進作用の有効濃度に影響することなく最大反応を約2倍に亢進した。また、GL の作用には少なくとも 12 時間の潜時が存在した。すなわち、GL によるモジュレーター作用は従来知られている glucocorticoid の不活性化酵素阻害ではなく、新規の機序を介している可能性が考えられた。さらに、GL は Dex による粘液遺伝子の発現抑制作用並びに粘液分泌抑制作用を著明に亢進した。すなわち、内因性遺伝子の発現調節にも glucocorticoid のモジュレーターとして機能することが判明した。

これらは in vitro での成績ではあるが、GL が glucocorticoid モジュレーター作用に基づき、粘液産生制御薬として応用できる可能性を示唆している。GL は肝疾患の治療薬として既に臨床応用され、重篤な副作用は認められない。奏効確実で副作用の少ない呼吸器疾患治療薬の開発に向けたリード化合物として GL に期待したい。