

ISSN 1880-1447



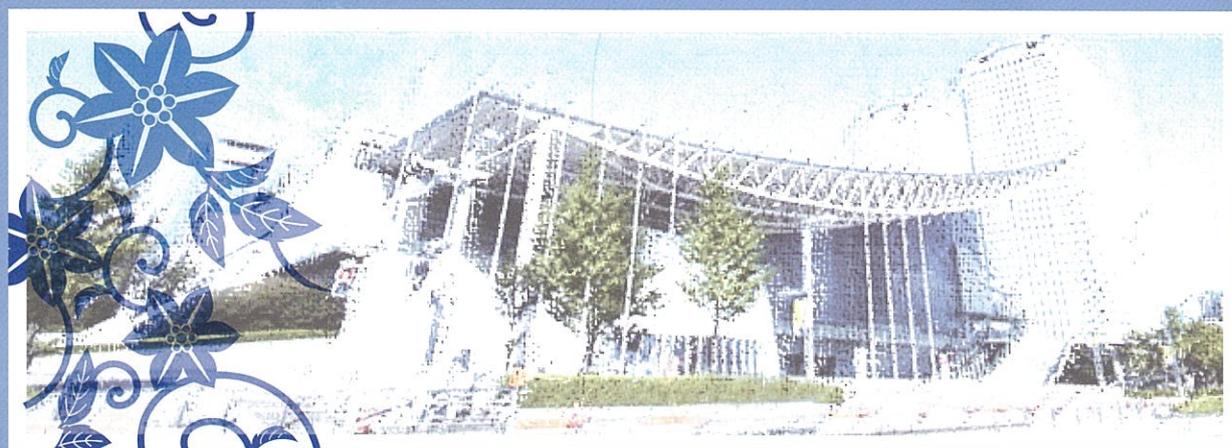
Journal of Traditional Medicines

Vol.26, Supplement, 2009
<http://www.wakan-iyaku.gr.jp/>

The 26th Annual Meeting of
Medical and Pharmaceutical Society
for WAKAN-YAKU

August 29-30, 2009
Makuhari Messe, Chiba

明日の和漢医薬学を創る（人材育成）



Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU

粘膜型マスト細胞に対する葛根湯の効果とその作用機序の検討

○末廣陽子、影山夏子、前田 太、門脇 真
富山大学和漢医薬学総合研究所消化管生理学

【目的】食物アレルギー (FA) は、ヒトや病態モデルの解析により、腸管における粘膜型マスト細胞がその病態形成において重要な役割を果たしていることが示唆されている。これまで我々は、FA 病態モデルマウスの腸管で粘膜型マスト細胞の著しい増多が見られることを明らかにしている。さらに、有効な治療薬が見出されていない本疾患において、FA 病態モデルマウスで葛根湯が治療効果を示すことを報告している。我々は、葛根湯の作用機序を細胞レベルで検討するために、粘膜型マスト細胞の培養細胞系を用い、葛根湯の粘膜型マスト細胞に対する効果を調べた。【方法と結果】BALB/c マウスの大腿骨髄細胞を粘膜型骨髄細胞由来マスト細胞 (mBMMC) に分化させ、mBMMC における IgE 介在性 β -hexosaminidase 遊離に対する葛根湯の抑制効果を検討した。mBMMC を葛根湯含有培地で 24 時間前培養および DNP 特異的 IgE 抗体による感作を行い、DNP-BSA 抗原を用いて脱顆粒させた。その結果、既存の抗アレルギー薬は脱顆粒抑制効果を示さなかったが、葛根湯は濃度依存的に脱顆粒を抑制した。また flow cytometry 解析の結果、葛根湯処理により mBMMC 細胞表面の高親和性 IgE 受容体 (Fc ϵ RI) 量が低下することを見出した。さらに葛根湯の構成生薬の芍薬および芍薬の含有成分である pentagalloylglucose (PGG) が、mBMMC の脱顆粒を抑制し、また Fc ϵ RI の細胞表面発現量を低下させることを見出した。PGG 処理により、mBMMC の抗原刺激時の細胞内カルシウム濃度上昇が顕著に抑制された。また western blotting 解析の結果、PGG 処理によって Fc ϵ RI の総タンパク質量が減少することを見出した。FA 病態モデルマウスに PGG を経口投与したところ、アレルギー性消化器症状の発症が抑制され、腸管粘膜固有層のマスト細胞の Fc ϵ RI 細胞表面発現量の減少が見られた。【考察】葛根湯および葛湯構成生薬の芍薬に含まれる PGG は、mBMMC の細胞膜表面上の IgE 受容体を減少させることによって、抗原刺激時の細胞内カルシウム濃度の上昇を阻害して mBMMC の活性化を抑制し、アレルギー誘発物質の放出を抑える作用を示すことが示唆された。

十全大補湯による大腸インターフェロン α 産生促進の作用機序

○皆川紗代¹、宗形佳織¹、山本雅浩^{1,2}、渡辺賢治¹
¹慶應義塾大学医学部漢方医学センター、²株式会社ツムラツムラ研究所育薬 3 グループ

【目的】近年、SARS やブタ由来インフルエンザ A などの新興感染症や薬剤耐性菌が問題となり、新たなタイプの薬剤が求められている。漢方薬は宿主側の生体防御能を向上させることによって感染を防御する可能性が示唆されている。我々はこれまでに十全大補湯 (JTT) が大腸において最も大きな影響を与える遺伝子群として Irf7、Isgf3g などの type1 インターフェロン (IFN) 関連遺伝子を見出した。また、大腸の type1 IFN が感染防御の第一線として働く可能性をも示唆してきた。JTT の作用は、マウスの系統や腸内細菌の有無によって方向が異なり、C57BL/6 (B6) マウスでは IFN alpha 関連遺伝子の発現レベルが上昇し、IFN 誘導剤による IFN alpha 産生を早める効果がある。細菌や病原体由来の物質を認識する toll like receptor (TLR) 3, 4, 7, 9 は type1 IFN 産生の重要なトリガーであり、漢方薬による感染防御能の増強には TLRs の関与が考えられる。今回、我々は JTT が IFN alpha 産生に及ぼす作用について、グラム陰性菌由来のエンドトキシン (LPS) を初めとする極めて広汎な物質を認識する TLR4、及び TLR3 を除くほぼ全ての TLRs のアダプター分子としてシグナル伝達に大きな役割をもつ MyD88 の関与を検討した。

【方法】7 週齢の雄性 B6 マウス・TLR4KO マウス・MyD88KO マウスに十全大補湯 1.0 g/kg もしくは精製水を 2 週間連続経口投与した。その後大腸を採取し、マイクロアレイ及び RT-PCR 法にて type1 IFN 関連遺伝子の発現を検討した。

【結果】Type1 IFN 関連遺伝子の定常状態での発現レベルは、B6 マウスと比較して、TLR4KO マウスでは変わらず、MyD88 KO マウスでは顕著に増加していた。JTT 投与は B6 マウスにおいては発現レベルの上昇、MyD88 KO マウスにおいては減少をもたらした。TLR4KO マウスでは影響しなかった。

【考察】IFN 関連遺伝子の発現レベルの相違と JTT の作用の逆転は正常 IQI マウスと無菌 IQI マウスの間でも認められており、腸内細菌が IFN 産生能の制御に重大な役割を持つことが推定される。JTT の影響が TLR4KO マウスでは認められず MyD88KO マウスでは認められたことから、JTT は TLR4 依存的 MyD88 非依存的経路を介して IFN alpha 産生に作用している可能性が示唆された。

患者自動問診システムを用いたアトピー性皮膚炎患者における処方特徴の検討

○徳永秀明¹、西村 甲¹、松浦恵子¹、今津嘉宏¹、井元清哉²、山口 類²、長崎正朗²、斉藤あゆむ²、宮野 悟²、渡辺賢治¹
¹慶應義塾大学医学部漢方医学センター、²東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターDNA情報解析分野

【背景】慶應義塾大学医学部漢方医学センターでは、患者の主観的医療情報をベースにしたデータマイニングによって、治療効果の判定や漢方・鍼灸の診断「証」と症状との関連性を解析し、一般の医師が適切な漢方治療を行うための指針の確立と、漢方・鍼灸治療の普及を目的として自動問診システムを開発している。【目的】自動問診システムによるデータ収集蓄積の妥当性を検討するうえで、登録された特定の患者データを用いて特徴の解析が可能か否かを検討した。【方法】2008年5月から2009年1月に慶應義塾大学病院漢方クリニックを受診したアトピー性皮膚炎初診患者のうち自動問診システムに登録された128レコードを対象とした。自動問診システムで定めた八綱、気血水、腹診所見などの漢方医学的所見の高頻度集合をEclatを用いて抽出した。support > 0.005によって4637個の漢方医学的所見が抽出された。ある漢方医学的所見の集合にマッチするレコードの数がアトピー性皮膚炎と診断されたレコードに有意に集まっているか否かをFisherの正確検定を用いて評価した。p-valueをq-valueに変換し、q-value < 0.1を閾値とすると87個の高頻度漢方医学的所見集合がアトピー性皮膚炎患者に特異的と判定された。この項目をもとに処方された漢方薬の特徴をクラスター解析により検討した。【結果】1群：黄连解毒湯、消風散、猪苓湯、補中益気湯 2群：越婢加朮湯、黄连解毒湯、小柴胡湯加桔梗石膏、消風散、猪苓湯、白虎加人参湯、補中益気湯、加味逍遥散、黄耆建中湯、桂枝茯苓丸加よく苡仁 3群：加味逍遥散、桂枝加竜骨牡蛎湯、酸棗仁湯、十全大補湯、十味敗毒湯、当帰飲子、桂枝茯苓丸加よく苡仁、麻黄附子細辛湯 4群：越婢加朮湯、十全大補湯、十味敗毒湯、白虎加人参湯、桂枝加黄耆湯 5群：温清飲、柴胡清肝湯、十味敗毒湯、人参湯、桂枝加黄耆湯、黄耆建中湯、プシ末 6群：よく苡仁錠、四逆散、十味敗毒湯、桂枝加黄耆湯、黄耆建中湯、黄连解毒湯、紫雲膏、温清飲、当帰飲子、抑肝散、黄連湯、消風散、猪苓湯、補中益気湯 【考察】処方内容から各群の患者の特徴は以下のように考えられる。1群は湿潤中心、2群は湿潤+オ血、亡津液、3群は虚弱を中心に補法、4群は湿潤+虚弱、5群は血虚、虚弱 6群は気滯中心。

患者自動問診システムを用いた冷え症初診患者における処方特徴の検討

○松浦恵子¹、西村 甲¹、徳永秀明¹、今津嘉宏¹、井元清哉²、山口 類²、長崎正朗²、斉藤あゆむ²、宮野 悟²、渡辺賢治¹
¹慶應義塾大学医学部漢方医学センター、²東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターDNA情報解析分野

【背景】慶應義塾大学医学部漢方医学センターでは、患者の主観的医療情報をベースにしたデータマイニングによって、治療効果の判定や漢方・鍼灸の診断「証」と症状との関連性を解析し、一般の医師が適切な漢方治療を行うための指針の確立と、漢方・鍼灸治療の普及を目的として自動問診システムを開発している。【目的】自動問診システムによるデータ収集蓄積の妥当性を検討するうえで、登録された特定の患者データを用いて特徴の解析が可能か否かを検討した。【方法】2008年5月から2009年1月に慶應義塾大学病院漢方クリニックを受診した冷え症患者のうち自動問診システムに登録された97レコードを対象とした。自動問診システムで定めた八綱、気血水、腹診所見などの漢方医学的所見の高頻度集合をEclatを用いて抽出した。support > 0.005によって4637個の漢方医学的所見が抽出された。ある漢方医学的所見の集合にマッチするレコードの数がアトピー性皮膚炎と診断されたレコードに有意に集まっているか否かをFisherの正確検定を用いて評価した。p-valueをq-valueに変換し、q-value < 0.1を閾値とすると97個の高頻度漢方医学的所見集合が冷え症患者に特異的と判定された。この項目をもとに処方された漢方薬の特徴をクラスター解析により検討した。【結果】1群：加味逍遥散、桂枝加芍薬大黃湯、桂枝茯苓丸、桃核承気湯、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、八味地黄丸、補中益気湯、柴胡桂枝湯、苓桂朮甘湯、当帰芍薬散、人参湯、プシ末 2群：安中散、柴胡桂枝湯、当帰芍薬散、苓桂朮甘湯、加味逍遥散、牛車腎気丸、五苓散、プシ末 3群：安中散、五苓散、柴胡加竜骨牡蛎湯、当帰建中湯、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、当帰芍薬散、プシ末 4群：当帰芍薬散、人参湯、プシ末、安中散、柴胡桂枝乾姜湯、真武湯、抑肝散加陳皮半夏、牛車腎気丸、当帰建中湯、当帰四逆加呉茱萸生姜湯 【考察】処方内容から各群の患者の特徴は以下のように考えられる。1群は冷え+便秘、2群は冷え+水毒、3群は冷え+気逆。4群は冷えが重度。