

氏名	きたひろ ゆみ 北廣 優実
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博薬第37号
学位授与の日付	令和2年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項
学位論文題目	漢方薬物治療の効果向上を指向した 生薬の「薬能」と「品質」に関する科学的評価
論文審査委員	(主査) 教授 浦田 秀仁 (副査) 教授 宇佐美 吉英 (副査) 准教授 芝野 真喜雄

論文内容の要旨

漢方薬は、現代医療において西洋医学的な考えで取り扱われ、その特性が十分に活かされていない場合が多い。その要因として、漢方医学理論は古代中国医学や鍼灸学に基づいて構築されてきたため、現代医学とは異なる知識が求められることが挙げられる。さらに、漢方薬は生薬の永年の臨床経験により構築された「薬能」（生薬の経験的効能）に基づいて創製されていることも大きな要因である。

現代医療において、漢方薬を積極的に治療に取り入れ、治療効果を向上させるためには、生薬の伝統的「薬能」の科学的なエビデンスに基づく評価が重要である。一方、その「薬能」は、生薬の品質に大きく左右される。これらの背景より、本研究では、重要生薬・麦門冬の「薬能」に対する科学的評価と、著しい品質低下が問題となっている生薬・営実の品質調査およびその化学的評価を検討した。

(1) 生薬・麦門冬の伝統的薬能「滋陰」に対する科学的評価

麦門冬（バクモンドウ、OPHIPOGONIS RADIX）は第十七改正日本薬局方において、ユリ科ジャノヒゲ *Ophiopogon japonicus* Ker-Gawler (Liliaceae) の根の膨大部と規定されている。麦門冬は、麦門冬湯や清暑益気湯等の医療用漢方エキス製剤に配合

される重要生薬であり、特に麦門冬湯は感染後咳嗽や高齢者の喀痰を伴わない乾性の慢性咳嗽に対して大学病院等の多くの医療機関で頻用されている。

麦門冬の伝統的薬能は「滋陰」であり、「気血水概念」のうち、「水」を補い身体に潤いを与えるとされている。また、婦経は「心・肺・胃」であり、これらの臓腑に潤いを与え機能を改善する。すなわち、滋陰生薬は、「過剰な熱（陽）」（現代医療における炎症）によって消耗した「水（陰）」を補うことにより、慢性炎症と考えられる病態に対して古くから使用されてきた。そこで、最近の研究から慢性炎症に大きく関与している細胞老化に伴う Senescence-associated secretory phenotype (SASP) に着目し、過酸化水素処理により誘導した SASP モデル細胞に対する麦門冬の抗炎症効果を調査した。

流通していると考えられる 2 種類の麦門冬 [セッコウリュウノヒゲ *O. chekiangensis* (Type A) またはジャノヒゲ *O. japonicus* var. *japonicus* (Type B) を基原とする生薬] のメタノール抽出エキスについて、SASP モデル細胞における抗炎症効果を調査した。その結果、2 種類のエキスはいずれも IL-6 および IL-8 の遺伝子発現を有意に抑制した。さらに、IL-6 のタンパク産生量についても濃度依存的に抑制した。一方、活性を示した 2 種類の麦門冬メタノール抽出エキスは主成分組成が異なる HPLC profile を示したことから、各エキスから分取 HPLC により、3 種類の指標成分を単離精製し、Type A からホモイソフラボノイド成分の *metylophiopogonanone A* (1) と *metylophiopogonanone B* (2) を、Type B から *metylophiopogonanone A* (1) と *ophiopogonanone A* (3) を同定した。さらに、主ステロイドサポニン成分として *ophiopogonin B* (4) を、両タイプから単離、同定した。化合物 1 - 4 は、IL-6 および IL-8 の遺伝子発現を有意に抑制した。さらに、IL-6 のタンパク産生量についても濃度依存的に抑制した。以上より、ホモイソフラボノイドやステロイドサポニン類の複数の成分が SASP 抑制効果を示し、「滋陰」作用を示す麦門冬の慢性炎症に対する作用を科学的なエビデンスの基に評価した。

(2) 瀉下活性成分 *multiflorin A* を含有するノイバラ *Rosa multiflora* Thunb. の分布調査と生薬・営実の化学的品質評価法の検討

営実（エイジツ、*ROSAE FRUCTUS*）は第十七改正日本薬局方において、バラ科ノイバラ *Rosa multiflora* Thunberg (*Rosaceae*) の偽果又は果実と規定されている。現在、営実が配合される処方では医療用漢方エキス製剤には存在しないが、瀉下作用を期待して「毒掃丸」等の家伝薬に配合されている。また、主瀉下活性成分として *kaempferol*

配糖体の multiflorin A が報告されている。現在、市場品・営実のほぼ全てを中国や韓国からの輸入に頼っているが、これらは瀉下活性成分の multiflorin A を含有せず、瀉下作用も弱いことが報告されている。そこで、市場品の瀉下作用が低下している原因を明らかにするため、日本国内に自生するノイバラ類および韓国に自生するノイバラについて、成分調査と植物形態学的調査を実施した。さらに、瀉下活性成分を安定して含有する営実の供給を目的に、化学的品質評価法の構築を試みた。

日本に自生するノイバラについて HPLC profile 分析を行った結果、長崎県対馬島以外で採集した全ての果実は multiflorin A を含有していた。また、指標成分として multinoside A (1), quercetin-3-O- α -L-rhamnoside (quercitrin) (2), multiflorin B (3), multinoside A acetate (4), multiflorin A (5) を単離、同定した。一方、韓国および長崎県対馬島には multiflorin A を含有するタイプ (Type I) と含有しないタイプ (Type II) の 2 つのケモタイプが存在することを明らかにした。また、これら 2 つのケモタイプは、日本国内においてテリハノイバラ (*R. luciae*) にも存在した。さらに、Type II の指標成分として、hyperin (6), isoquercitrin (7), quercetin 3-O-glucuronide (8), 3'-methoxy-isoquercitrin (9), quercetin 3-O- β -D-(6''-O-(E)-p-coumaryl) glucopyranoside (10) をテリハノイバラより単離、同定した。一方、2 つのケモタイプは植物形態学的に同一であった。さらに、生薬としての外部形態も一致することから、瀉下作用を主目的として営実を使用する場合は、5 を安定的に含有する日本本土のノイバラ (Type I) を基原とすることが望ましいと結論付けた。さらに、瀉下活性成分を安定して含有する営実の国内生産を目的に、瀉下活性成分 3, 4, 5 の活性強度を考慮した「Total multiflorin A」含量を指標とする化学的品質評価法を確立した。

論文審査の結果の要旨

現代医療において、漢方薬の特性が十分に活かされていない場合が多い。その要因として、漢方医学は鍼灸などの古代中国医学を起源としており、現代医学とは異なる知識が求められることが挙げられる。さらに、漢方薬は生薬の永年の臨床経験により構築された経験的「薬能」に基づいて創製されていることも大きな要因である。これら漢方薬を現代医療に積極的に取り入れ、治療効果を向上させるためには、生薬の「薬能」に対する科学的評価が重要である。一方、その「薬能」は、生薬の品質に大きく左右されると考えられている。

以上の背景より、本論文では、重要生薬・麦門冬 (OPHIOPOGONIS RADIX) の経験的「薬能」に対する科学的評価および昨今の著しい品質低下が問題となっている生薬・菅実 (ROSAE FRUCTUS) の品質調査およびその化学的評価を検討している。

麦門冬は、麦門冬湯や清暑益気湯等の医療用漢方エキス製剤に配合される重要生薬であり、特に麦門冬湯は感染後咳嗽や高齢者の喀痰を伴わない乾性の慢性咳嗽に対して大学病院等の多くの医療機関で頻用されている。これらの処方の主薬となる生薬・麦門冬の薬能である「滋陰」(消耗した「水(陰)」を補うという作用)について、古くからの経験的使用法の調査から現代医療における慢性炎症病態に対して治療効果を示すという仮説を立てることにより、慢性炎症に大きく関与している細胞老化に伴う Senescence-associated secretory phenotype (SASP) に着目し、過酸化水素処理により誘導した SASP モデル細胞に対する麦門冬の抗炎症効果を調査している。研究に使用している麦門冬も現在の市場品を考慮し、2種類の生薬〔セッコウリュウノヒゲ *Ophiopogon chekiangensis* (Type A) またはジャノヒゲ *Ophiopogon japonicus* (Type B) を基原とする生薬〕のメタノール抽出エキスについて、SASP モデル細胞における抗炎症効果を調査し、2種類のエキスがいずれも IL-6 および IL-8 の遺伝子発現を有意に抑制することを見出している。さらに、IL-6 のタンパク産生量についても濃度依存的に抑制することも報告している。一方、活性を示した2種類の麦門冬メタノール抽出エキスは主成分組成が異なる HPLC profile を示したことから、各エキスにおける3種類の指標成分を単離精製し、Type A からホモイソフラボノイド成分の *metyllophiopogonanone A* と *metyllophiopogonanone B* を、Type B から *metyllophiopogonanone A* と *ophiopogonanone A* を同定している。さらに、主ステロイドサポニン成分として *ophiopogonin B* を両タイプから単離・同定し、これら4種類の化合物は、いずれも IL-6 および IL-8 の遺伝子発現を有意に抑制し、IL-6 のタンパク産生量についても濃度依存的に抑制することを見出している。すなわち、麦門冬に特異的に含有されているホモイソフラボノイドやステロイドサポニン類の複数の成分が SASP を抑制することを明らかにし、「滋陰」作用を示す麦門冬の慢性炎症に対する作

用を評価している。さらに、これらの作用は、多くの慢性炎症疾患に対して有効な治療薬になる可能性もあり、今後の応用が期待される。

一方、漢方薬などの伝統薬の効果は、それらを構成している生薬の品質に大きく左右される。

営実は、瀉下作用を期待して使用される生薬である。その瀉下活性成分は kaempferol 配糖体の multiflorin A であると報告されている。現在、市場品・営実のほぼ全てを中国や韓国からの輸入に頼っているが、昨今の営実は、瀉下活性成分の multiflorin A を含有せず、瀉下作用も弱いことが報告されている。そこで、本論文では、市場品の瀉下作用が低下している原因を明らかにするため、日本国内に自生する営実の基原植物であるノイバラ (*Rosa multiflora*) およびその近縁植物および韓国に自生するノイバラについて、HPLC profile 分析による成分調査と形態学的調査を実施している。その結果、日本に自生するノイバラについて、長崎県対馬島以外で採集した全ての果実は multiflorin A を含有していたことを見出した。また、指標成分として multinoside A (1)、quercetin-3-O- α -L-rhamnoside (quercitrin) (2)、multiflorin B (3)、multinoside A acetate (4)、multiflorin A (5) を単離、同定している。一方、韓国および長崎県対馬島には multiflorin A を含有するタイプ (Type I) と含有しないタイプ (Type II) の 2 つのケモタイプが存在することを明らかにし、これら 2 つのケモタイプは、日本国内においては、テリハノイバラ (*Rosa luciae*) にも存在し、Type II の指標成分として、hyperin (6)、isoquercitrin (7)、quercetin 3-O-glucuronide (8)、3'-methoxy-isoquercitrin (9)、quercetin 3-O- β -D-(6"-O-(E)-p-coumaryl) glucopyranoside (10) を明らかにしている。このように、現市場品の品質低下の原因を明らかにしたことは品質向上に向けての対策を可能にした点で高く評価できる。また、このようなケモタイプの分布様態は、植物分類学の多数の研究者からも注目されている。さらに、以上の研究成果を基盤として安定した瀉下作用を有する営実生産にも着手しており、その実用化に向けた取組みとともに、瀉下活性成分 3、4、5 の活性強度を考慮した「Total Multiflorin A 含量」を用いる化学的品質評価法も提唱しており、営実の安定供給と品質保証における今後の発展が期待される。

以上のように本論文は、麦門冬、営実の二種の生薬の薬能および品質に関する科学的評価を行い、経験的療法に由来する漢方薬を科学的根拠に基づく現代医療への応用、およびその安定供給への基礎となるものであり博士論文として十分な価値を有するものとする。

以上により、上記の論文は、博士(薬学)論文として適当と判断する。