

## L-4

## クマリン誘導体のサイトカイン産生調節によるマウスの コラーゲン誘発関節炎の改善

○黒川昌彦, 白木公康

富山医科薬科大学・医学部・ウイルス学教室

【目的】葛根湯は、感染局所でのIL-12の産生亢進・局所細胞性免疫の賦活化による感染防御能の増強と、全身性にIL-1 $\alpha$ の産生調節による解熱作用とサイトカインによる過剰反応の抑制によりその作用を示すことを明らかにしてきた。さらに、解熱作用（IL-1 $\alpha$ 産生調節作用）の活性成分（シンナミル誘導体と関連化合物）のサイトカイン調節能の有用性を研究した結果、種々のシンナミル関連化合物を経口投与したインフルエンザ感染マウス、エンドトキシンショックマウスで、サイトカイン産生調節と病態の改善を明らかにした。そこで、葛根湯のサイトカイン調節作用を検証し、その成分のサイトカイン産生調節活性物質としての有効利用を目的として、マウスのコラーゲン（CG）誘発関節炎モデルにおける7-amino-4-methylcoumarin（AMC）のサイトカイン産生調節効果と病態改善効果を検討した。

【材料と方法】6週令雌DBA/1マウスにCGを皮内接種し関節炎を誘導した。一次CG接種から3週間の間、一日1回、AMC（0, 3, 30 mg/kg）を経口投与し、二次CG接種後2週間は一日3回投与した。2回目のCG接種後、毎日体重を測定し、四肢関節炎の進展度を観察した。また、四肢の重量測定、関節部のX線解析、組織学的検討により関節の変性度、骨破壊度を評価した。さらに、CG接種後経時的に、ELISA法により血清中サイトカイン濃度、抗CG抗体量を測定した。

【結果と考察】AMC（30 mg/kg）投与群のCG誘発関節炎の発生頻度は、AMC非投与群に比べ有意に減少し、マウス四肢の組織学的骨破壊の程度、その重量、骨破壊を伴う関節数が減少していた。しかし、抗CG抗体量は、AMC投与群と非投与群マウスの間で有意な差は認められなかった。CG免疫マウスでは30 mg/kgのAMC投与による死亡例や体重減少は認められなかった。さらに、CG誘発関節炎の発症初期から30 mg/kgのAMCを治療的に投与した場合、関節の変形を伴う重症の関節炎の進展を有意に遅延した。したがって、AMCはCG誘発関節炎の発症率を抑え、抗CG抗体産生に影響せず関節炎に対して治療効果を示した。CG誘発関節炎の発症初期段階で、AMC投与によりIFN- $\gamma$ レベルは有意に正常レベルに減少したが、IL-10レベルは影響されなかった。このように、*in vitro*で認められたAMCのサイトカイン産生調節作用による病態改善効果が*in vivo*で確認できたことにより、今後、葛根湯、さらにその成分の有効利用法が明らかになると考えられた。