

## P-07 ★

## 脳卒中易発症高血圧ラットにおける脳卒中発症関連タンパク質の探索と漢方薬の効果

○木我千鶴<sup>1,2</sup>、林 和子<sup>1</sup>、後藤博三<sup>3,4</sup>、櫻井宏明<sup>1,4</sup>、嶋田豊<sup>3,4</sup>、済木育夫<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>富山大学 和漢医薬学総合研究所 病態生化学分野、<sup>2</sup>富山県新世紀産業機構、<sup>3</sup>富山大学 大学院医学薬学研究部 和漢診療学講座、<sup>4</sup>富山大学21世紀 COE プログラム

【目的】 SHR-SP ラットにおける血漿プロテオーム解析を行い、脳卒中発症関連タンパク質を探索した。さらに、黄連解毒湯、五苓散、および七物降下湯の脳卒中発症予防効果を検討し、脳卒中マーカーとしての有用性について検証した。方法 1) 9週齢の Wistar、SHR、および SHR-SP、およびカルシウム拮抗作用のあるベラパミル (0.1%混餌) で治療した SHR-SP ラット (各群 n=4) の 4 群について、18週齢まで体重と血圧の推移を測定した。脳卒中発症前後 (12~17週) の SHR-SP と、同週齢の Wistar および SHR の血漿を SELDI-TOF/MS で測定し、4群間のタンパク質発現を比較した。2) SHR-SP ラット 8 週齢を血圧に差がないように 4 群 (各群 n=8) に分け、対照群、黄連解毒湯治療群、五苓散治療群、七物降下湯治療群とした。飲水中に漢方薬を溶解し (0.3%)、9 週齢から治療を実施した。投与開始後約 20 週齢まで体重と血圧の推移を測定した。脳卒中発症前後の血液検体を SELDI-TOF/MS で測定した。

【結果】 1. SHR-SP 群は 15 週齢以降から体重減少が認められた。SHR 群と SHR-SP 群は、Wistar 群に比べ 8 週齢以降有意に血圧が上昇した。プロテオーム解析により、SHR-SP 群において、脳卒中発症とともに著しく発現が低下するピークを見出した。ベラパミル投与群では、体重減少、血圧上昇に加えて、プロテオームパターンの変化が認められなかった。2. 黄連解毒湯群および五苓散群は、対照群と比較して体重減少において有意な差は認められなかった。一方、七物降下湯群の体重減少は明らかに遅延した。また、五苓散群および七物降下湯群は、対照群に比べ 12 週齢では血圧を有意に減少させたが、14 週齢では効果は認められなくなった。対照群に比べ、すべての漢方薬投与群において生存期間が有意に延長した。発症に伴う血漿ピークの低下に対する効果については現在検討中である。【考察】 脳卒中発症に伴う体重減少とともに著しく低下するピークは、脳卒中マーカーとなり得る可能性があることが示唆された。今回使用した漢方薬 3 方剤はいずれも脳卒中発症を遅延したが、方剤によって体重や血圧変化に違いが見られたことから、作用機序の違いが示唆された。

## P-08 ★

## ストレプトゾトシン糖尿病マウスの血中インスリンの低下に対する粉防己成分 Fangchinoline と黄耆成分 Formononetin の複合作用

○Ma Wen-Jie<sup>1</sup>、野村政明<sup>1</sup>、西岡達雄<sup>1</sup>、古林伸二郎<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>北陸大学 薬学部 臨床薬理学、<sup>2</sup>北陸大学 学術フロンティア研究組織

目的：漢方方剤防己黄耆湯がストレプトゾトシン (STZ)-糖尿病マウスの高血糖を改善した。その構成生薬の粉防己エキスが高血糖を低下させ、黄耆エキスが粉防己の血糖下降作用を増強することを既に報告した。今回はこの複合作用を成分レベルで明らかにするために、STZ-糖尿病マウスにおいて、粉防己成分 Fangchinoline と黄耆成分 Formononetin の血中インスリン含量に対する効果を血糖値に対する効果と比較検討した。方法：ddY 系雄性マウス (4 週齢、体重:16~20 g) の尾静脈内に STZ (150 mg/kg) を投与して、3~4 週間後に高血糖 (300~1000 mg/dl) 状態となった糖尿病マウスを実験に使用した。3 時間絶食したマウスに生薬エキス及びそれぞれの成分を腹腔内投与した。薬物投与 6 時間後に採血し、遠心後に血清中の血糖値を測定して、血糖下降率を算出した。更に血清インスリン値も同時に測定した。結果と考察：1. 粉防己の主要成分 Fangchinoline は Tetrandrine とは異なり、STZ-糖尿病マウスに対して血糖下降作用と血中インスリン増加作用を示した。2. 黄耆成分 Formononetin 及び Calycosin, Ononin は単独で STZ-糖尿病マウスの血糖値や血中インスリン値に効果を示さなかった。3. Formononetin と Calycosin は Fangchinoline の血糖下降作用とインスリン遊離増加作用を増強させた。この増強作用は Formononetin の方が Calycosin より強力であった。4. Ononin は Formononetin や Calycosin とは異なり、Fangchinoline の作用に全く影響を示さなかった。5. 以上から、Formononetin と Calycosin が Fangchinoline の血糖下降作用とインスリン遊離作用を共に増強することを見出した。今後 Fangchinoline のインスリン遊離作用に対する Formononetin や Calycosin の増強作用機序を検討する予定である。粉防己と黄耆の複合作用およびこれらの成分の複合作用の研究から、Formononetin や Calycosin が Fangchinoline と併用されることにより、全く新しい血糖下降作用を示すことを明らかにできた。