

C-10 ★

慢性疲労症候群 (Chronic Fatigue Syndrome) のマウスモデル作製と補中益気湯の治療有効性の検討

○守屋純二¹、山川淳一¹、元雄良治²¹金沢医科大学 総合内科学、²金沢医科大学 腫瘍治療学

【目的】慢性疲労症候群 (Chronic Fatigue Syndrome: CFS) は、その原因・病態には諸説あるが、未だ不明な点の多い疾患である。CFSの動物モデルを作製し、病態の解明・診断・治療を検討した。【方法】Brucella Abortus 反復投与を行いCFSマウスモデルを作成。サイトカインを測定した。【成績】CFSモデル・正常対照群 (Normal群) の比較では、CFSモデル群で1日運動量の56週間にわたる低下、リンパ組織である脾臓の腫大、脾臓組織での濾胞細胞の面積増加を認め、免疫系の変調が示唆されCFSの臨床症状と合致する変化がみられた。脳、胸腺、肺、心臓、肝臓の各臓器重量および体温、血圧、脈拍については有意差は認めず、炎症性サイトカインであるTh1由来のインターフェロン γ (IFN- γ) とTh2由来のインターロイキン10の脾臓でのmRNA発現量の変動によるTh1/Th2バランスの変化は認めなかったが、CFSモデル群ではNK細胞活性低下傾向がみられた。補中益気湯投与における多群間比較では、CFSモデルで補中益気湯投与により治療開始早期に運動量改善を示し、脾臓内IFN- γ 発現の有意な上昇を示した。【結論】以上からCFSの病態には何らかの免疫系の変調が存在し、補中益気湯投与の免疫賦活作用による治療効果が示された。

C-11 ★

ウコン属生薬と由来成分クルクミンのP-gpに対する作用の相違

○侯 曉瓏¹、高橋京子²、田中 謙³、小松かつ子³、高橋幸一¹、東 純一²¹武庫川女子大学 薬学部、²大阪大学 薬学研究科、³富山大学 和漢医薬学総合研究所

【目的】クルクミンやその原材料となるウコン属生薬は、代替療法の生薬製剤として国内外で多用されている。経口剤では、肝臓および小腸に多く存在し、薬物吸収時のバリアーとして機能しているP-糖タンパク質 (P-gp) の影響を把握することは重要である。そこでCaco-2細胞を培養し、ウコン属生薬による消化管P-gpを介した薬物間相互作用について検討した。【方法】Caco-2細胞を多孔性フィルタに播種し、3週間培養した。ウコン、ハルウコン、ガジュツは、遺伝子解析で同定した日本産市場品の根茎からMeOH抽出エキスを調製した。検討試料の細胞毒性は形態変化ならびMTS法により評価した。P-gpへの影響はmRNA発現、蛋白発現をReal-time RT-PCR法またはWestern blotting法で、活性測定にはP-gpの基質であるrhodamine123 (Rho123) ならび3H-digoxinを用いた。

【結果・考察】Basal側に添加したRho123のapical側への排出は、P-gp活性阻害剤verapamil (100 μ M) で50%阻害され、クルクミン (30 μ M) も同程度の強い阻害作用を示した。細胞内Rho123濃度からも同様の阻害作用が示唆された。これに対し各エキス (0.1 mg/ml) においては、apical側への排出は1.5~1.8倍と有意に増加し、細胞内残存量は低値であった。また、3H-digoxinを基質とした場合、クルクミンは3H-digoxinのnet effluxを約50%に低下させる強い阻害作用を示し、各エキスは2.5~4.1倍に誘導した。これらの誘導/抑制作用は、P-gp mRNAレベルでも確認されたが、各エキス/クルクミン除去72時間後にはコントロールレベルに回復した。クルクマ属生薬エキス/クルクミンが異なる作用で、消化管P-gp介在分泌輸送を変化させることを明らかにした。適正使用のためには原材料生薬と主要成分での作用が異なることへの十分な注意が必要である。一方、抗癌剤耐性に対するP-gp抑制は重要で、癌予防や抗癌剤の副作用軽減治療を期待した代替療法におけるクルクミン使用の根拠になると思われる。