

## 伝統医薬由来の抗インフルエンザウイルス活性探索と作用機序解明

申請代表者	渡邊 健	長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科	助教
所外共同研究者	マカウ ジュリアン ジェンビ	長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科	大学院生

### ■背景・目的

インフルエンザが引き金となる死者は日本で年間 1 万人といわれる。今後新型コロナウイルスや高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトでの流行も懸念されるが、抗ウイルス薬にはすぐに耐性ウイルスが出現するなど、合成された化合物を用いた抗ウイルス薬開発が限界にきている。これまで歴史上長年用いられてきた生薬・和漢薬とその成分の抗ウイルス効果を明らかにする事は、国民の健康増進に寄与し、予防医学上極めて有用である。本研究では、培養細胞レベルにおいて 1, 活性のある化合物・エキスを見いだす 2, 様々なインフルエンザウイルスに対する活性の程度を定量 3, 作用機序の解明 4, 既存の抗ウイルス薬との相加相乗作用 を明らかにする。

### ■結果・考察

イヌ腎臓 MDCK 細胞を用いてインフルエンザウイルス標準株感染による細胞変性 (CPE) を抑制するか否かを指標としたアッセイ系を用いてスクリーニングを行った。方剤、生薬については 100ug/mL, 化合物ライブラリセットは 10uM の濃度で用いた。その結果、漢方方剤ではインフルエンザに処方される麻黄湯に活性が認められた。またインフルエンザに処方されることのない 3 種類の方剤 X, Y および Z についても活性が認められた。一方マウス実験で抗インフルエンザ効果が報告されている小青竜湯は今回の実験条件では活性を認めなかった。生薬エキスでは麻黄湯に含まれる生薬である麻黄および桂皮、および方剤 X の構成生薬である生薬 A を含む合計 18 種類に活性がみられた。また生薬由来化合物についての抗ウイルス活性試験は再現性に問題があったが、少なくとも没食子酸ほか化合物 B および C の合計 3 化合物が再現性をもって抗ウイルス活性が認められた。

以上でスクリーニングを終了し、以後の実験では特に活性の強かった漢方方剤 X について着目した。市販の方剤エキス散を用いて抗ウイルス試験を行い、漢方方剤 X の抗ウイルス活性の再現性を確認した。その方剤 X に含まれる生薬 A を単味で用いた場合、漢方方剤 X と同等の濃度で活性を示した。このことより漢方方剤 X の抗インフルエンザウイルス効果は生薬 A に由来するものと考えられた。漢方方剤 X および生薬 A は H1N1 亜型、H3N2 亜型の実験室株 A 型インフルエンザウイルスおよび 2009 年より流行している H1N1 亜型臨床分離株にも効果を示した。

### ■結論

本探索研究プロジェクトにおいてこれまでに抗インフルエンザウイルス効果の報告のない方剤 X を見出した。今後作用機序の解明、活性化化合物の同定、既存の抗ウイルス薬との相加相乗作用について研究を進めていく予定である。