

研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	生薬からの抗アレルギー剤の探索研究	
研究者所属・氏名	研究代表者：薬学部創薬科学科・村田 和也 共同研究者：	

1. 研究目的・内容

本研究は、副作用が少なく効果の高い抗アレルギー剤の開発に向けたシード化合物を、生薬・植物を起源とする素材から探索することを目的とした。本報告書では、フラバノン類のマスト細胞の脱顆粒抑制メカニズムの解明および生薬のスクリーニングについて報告する。

2. 研究経過及び成果

本研究でははじめに、ラット由来マスト細胞を用いた IgE を介する脱顆粒抑制作用の評価系を構築した。この評価系は生体内のアレルギー反応のメカニズムと類似しており、この評価系で阻害活性が認められたサンプルには抗アレルギー作用が認められる可能性が高く、臨床予測性が高いと考えられる。

予備試験において、未熟柑橘類果実（温州ミカン、ハッサク）に含有するフラバノン配糖体のヘスペリジン、ネオヘスペリジン、ナリルチンおよびナリンギンには脱顆粒抑制作用はほとんど認められなかった。しかしながら、フラバノン配糖体の代謝産物のフラバノンであるヘスペリチンおよびナリンゲニンに高い脱顆粒抑制作用が確認された。そこで、これら 2 種の化合物について、脱顆粒シグナル伝達経路の作用点解明を実施した。

はじめに、ヘスペレチンを用いて脱顆粒誘発剤の違いによる阻害作用の差を検討した。IgE 凝集剤である DNP-HSA（生体内のアレルギー反応を模倣した系）およびカルシウムイオノフォアを用いて検討した。その結果、ヘスペレチンはカルシウムイオノフォアによる脱顆粒を強く抑制し、その強度は DNP-HSA の場合の約 4 倍であった。この結果から、ヘスペレチンは、マスト細胞の膜を安定化することにより、脱顆粒阻害活性を有していることが明らかとなった。さらに、脱顆粒シグナリングの作用点を検証したところ、ヘスペレチンおよびナリンゲニンは、Syk および Akt のリン酸化を阻害することが、詳細なウエスタンブロット解析により判明した。

以上の結果から、フラバノン類は、マスト細胞の細胞膜の安定化および脱顆粒シグナリング阻害のマルチなターゲットに作用して、抗アレルギー作用を発現していることが明らかとなった。このようにフラバノンについて総括的にメカニズム解明を実施した例はほとんど無く、新規な知見である。

スクリーニングに関しては、『中薬大辞典』から抗アレルギー作用が知られている生薬 6 種の抽出エキスを調製し、活性を検討した。その結果、1 種に活性を見いだした。脱顆粒抑制作用を指標に有効成分の精製に着手したが、既知の化合物が得られ、これ以上の検討を断念した。前述の検討に時間を要したたこと、スクリーニングも不調に終わったことから、これ以上の検討は実施していない。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

未熟柑橘類果実の抗アレルギー作用は、眠くならず効果が高いことが知られている。今回の研究で、ヘスペレチンおよびナリンゲニンの作用点が判明した。この作用点を基にしたスクリーニングを前述の生薬エキスを用いて検討する。また、新たな素材を選定し、スクリーニングを実施する予定である。これらの検討を重ねて、新規な抗アレルギー剤の発見を目指す。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)