

A群溶血性連鎖球菌咽頭炎治療薬の和漢医薬探査研究プロジェクト

(申請代表者) 藤井 豊 福井大学 医学部 分子生命化学講座 教授
(研究分担者) 田中 幸枝 福井大学 医学部 分子生命化学講座 助教

【背景・目的】A群溶血性連鎖球菌咽頭炎は、5類感染症定点把握疾患に定められ、年間通して10万人以上が発症している。溶血性連鎖球菌は、エネルギー毒素のNADaseなどさまざまな毒素を分泌し、発熱や咽頭痛などの症状を呈する。こうした症状を緩和するため、NADaseの阻害剤を、生薬由来化合物100種および生薬エキス115種からスクリーニングし、A群溶血性連鎖球菌咽頭炎治療薬の探査を行うことを目的とする。

【結果・考察】

I：生薬由来の化合物のNADase阻害活性を表1にまとめ、図1に強い順に表した。Baicalein (13), (-)-Epigallocatechin Gallate(39), Bufalin(20), Honokiol(60), Sennoside A(89), Alisol B(4), Sennoside B(90), Magnolol(70)およびAlkannin(5)等は、終濃度0.05mMでそれぞれ100, 100, 92, 89, 87, 86, 85, 83および81と80%以上の強い阻害作用が確認された。

1) Baicalein(化合物1)はFlavoneの仲間で、ゴマノハグサ科コガネバナ (*Scutellaria baicalensis*)の根(生薬オウゴン)の成分として知られる。Lipoxygenaseの阻害作用が知られ、消炎効果を有する。しかし同属化合物であるWogonin(表1;96)およびそれらを含む生薬エキス・オウゴン(表2;5)の阻害効果は弱かった。それは、グルクロニド配糖体であるBaicalin(14)には全く阻害作用が無いためであろう。

2) (-)-Epigallocatechin Gallate (39) (化合物2)はお茶の成分として有名なカテキンの誘導体であり、癌などに有効な作用が期待されている。抗酸化作用を期待した特定保健機能食品としての利用がある。前述のフラボンの併用効果が多方面で期待されているが、今回のA群溶血性連鎖球菌咽頭炎の症状緩和にも大いに期待できそうである。

3) Bufalin(20) (化合物3)は、ガマの油のステロイド性強心成分として単離された。Na⁺, K⁺-ATPaseの強力な阻害剤であり、胃癌細胞などのアポトーシスを誘発する効果が知られている。A群溶血性連鎖球菌は、溶血毒素streptolysin Oを分泌して宿主細胞膜コレステロールと結合して大きな孔を空け、共発現したエネルギー毒素NADaseを宿主細胞へと輸送する。Bufalinのstreptolysin Oとの結合活性は知られていないが、仮に強く結合することがあれば、NADaseのみならずstreptolysin Oも阻害するので咽頭炎の症状緩和に大きな効果が期待できる。

4) Honokiol (60) (化合物4)は、Magnolol (70) (化合物5)と共にモクレン科ホオノキ (*Magnolia obovata*)に含まれるフェニルプロパノイド2量体として知られている。中枢抑制作用の他、抗癌作用、抗菌作用および胃酸分泌抑制作用が知られている。ポリフェノール系ではない芳香族モノ水酸化物であるフェノール系の化合物にNADase阻害作用が認められたことは大変興味深く更なる研究を進めたい。

5) Sennoside A(89) (化合物6)およびSennoside B(90) (化合物7)は、タデ科ダイオウ (*Rheum sp.*)やマメ科センナ (*Cassia angustifolia*など)に含まれる瀉下作用の有効成分である。生薬エキスのダイオウ (66)にも82%と強いNADase阻害作用が認められるのは、Sennoside A・Bによるものと思われる。咽頭炎の症状緩和にこうした薬としての適用が考えられるが、飲用されてしまうと強い下剤としての副作用が問題となる可能性がある。

6) Alisol B(化合物8)には阻害活性が認められたが、Alisol A(化合物9)には、強い活性が認められなかった。これらもBufalin(20) (化合物3)と同じステロイド系と考えられるので、streptolysin Oとの結合活性を評価して実際の治療薬としての可能性を評価検討したい。Alisol A・Bはサジオモダカ (*Alisma plantago-aquatica* var. *orientale* -)の成分で、塊茎を澤瀉として利尿剤などとして用いる。

7) Alkannin (5) (化合物10)は、ルリジサの天然食用赤色色素である。抗酸化作用、ブドウ球菌抗菌作用、解熱作用、抗血栓作用などが知られている。ムラサキ科ムラサキ (*Lithospermum erythrorhizon*) 紫色の色素であるshikonin(91) (化合物11)とは光学異性体で、ナフトキノン誘導体である。Shikoninにも58%の阻害活性が

ある。ナフトキノン誘導体にはVitamineK3のメナジオン(化合物12)が知られているが、VitamineKシリーズによる阻害活性を評価する必要がある。

II : 生薬エキスのNADase阻害活性を表2にまとめ、図2に強い順に表した。ボタンピ(牡丹皮)(100)、ピンロウジ(檳榔子)(93)、ダイオウ(大黄)(66)、ケイケツウ(鶏血藤)(25)、チョウジ(丁子)(72)、マオウ(麻黄)(101)、カシユウ(何首烏)(11)、セキシヤク(赤芍)(58)、シヤクヤク(芍薬)(51)、サンシユユ(山茱萸)(43)およびサンシヨウ(山椒)(44)には、それぞれ100, 99, 98, 97, 97, 93, 92, 92, 86, 84および83%と80%以上の高い阻害活性が認められた(表2)。

1) ボタンピ(牡丹皮)(100)は、ボタン科PaeoniaceaeボタンPaeonia moutan Sims. の根皮である。セキシヤク(赤芍)(58)およびシヤクヤク(芍薬)(51)は、同じボタン科に属する多年草の芍薬(Paeonia lactiflora)の根を利用している。これらのエキスには強いNADase阻害活性が認められた。ボタンピの主成分はペオノール(化合物13)が知られている。芍薬にはモノテルペン配糖体のペオニフロリン(化合物14)が含まれている。これらの化合物のNADase阻害作用を評価する必要がある。

2) ピンロウジ(檳榔子)(93)は、ヤシ科ピンロウ(Areca catechu)の種子のことで、キンマ(コショウ科の植物)の葉にくるみ、少量の石灰と一緒に噛むとアルカロイドのアレコリン(arecoline)(化合物15)が染み出して来る。生薬由来の化合物ではアルカロイドに強力なNADase阻害作用は認められていないので本化合物によるかは疑わしい。まだ未知の化合物による阻害作用が期待できる。

3) ダイオウは、タデ科ダイオウ(Rheum sp.)の根茎には下剤のSennoside A(89)(化合物6)およびSennoside B(90)(化合物7)が含まれている。Sennoside A・Bに強いNADase阻害作用が認められることから本化合物による効果と考えられる。

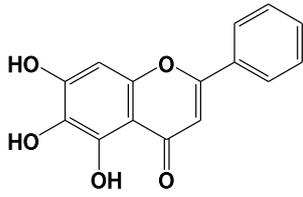
4) ケイケツウ(鶏血藤)(25)は、マメ科(Leguminosae)の蜜花豆(Spatholobus suberectus Dunn)又は、白花油麻藤(Mucuna birdwoodiana Tutcher)の茎を乾燥したものである。主要成分にリグナン(化合物16)やネオリグナン化合物(化合物17)が知られている。チョウジ(丁子)(72)は、香辛料のクローブ(Clove)のことでフトモモ科の植物チョウジノキ(Syzygium aromaticum, syn. Eugenia aromatica)の開花前の花蕾を乾燥させたものである。主成分はオイゲノール(化合物18)である。これはリグナンの構成単位にあたる。1種のポリフェノール類であるためNADase阻害活性が期待できる。

5) マオウ(麻黄)(101)は、長井長義が発見したエフェドリンなどのアルカロイドが有名であるが、flavan-3-olいわゆるカテキンを構成単位とするタンニン(化合物19)も含まれている。カテキン類には強力なNADase阻害活性が期待できる。

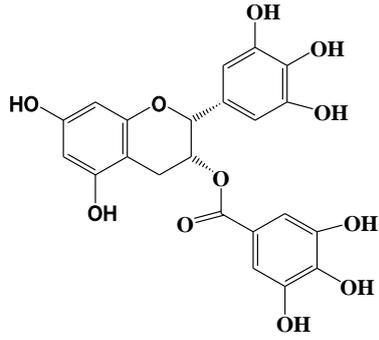
6) カシユウ(何首烏)(11)は、別名ツルドクダ(Polygonum multiflorum)でタデ科のつる性多年草。地下の塊根を漢方薬でいう何首烏と称する。成分には植物に広く分布しているアントラキノン系の色素エモジン(化合物20)やレインなどが知られている。

7) サンシユユ(山茱萸)(43)は、ミズキ科の落葉小高木のハルコガネバナ、アキサゴあるいはヤマグミとも呼ばれる果実の種を除いた果肉を乾燥させたものをいう。成分は、イリド配糖体のモロニサイド(morroniside)(化合物21)、ロガニン(loganin)(化合物22)、サポニン、タンニンなどがある。

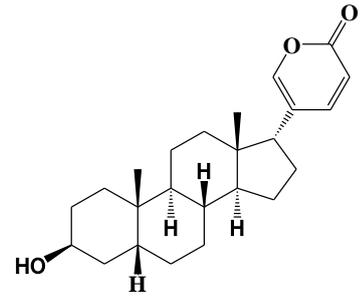
8) サンシヨウ(山椒)(44)は、ミカン科サンシヨウ属(Zanthoxylum piperitum)の落葉低木で、葉はアゲハチョウウの食葉である。果皮を薬用とし、その成分にはβ-サンシヨール(化合物23)やゲラニオール(化合物20)およびシトラール(化合物20)が知られている。今後NADase阻害活性を評価する必要がある。



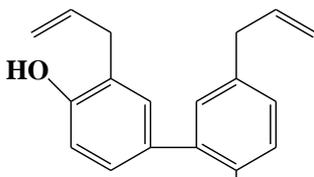
化合物1 Baicalein(13)



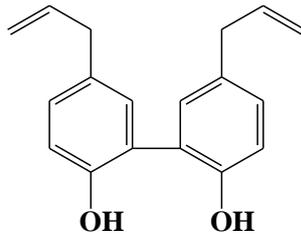
化合物2 (-)-Epigallocatechin Gallate (39)



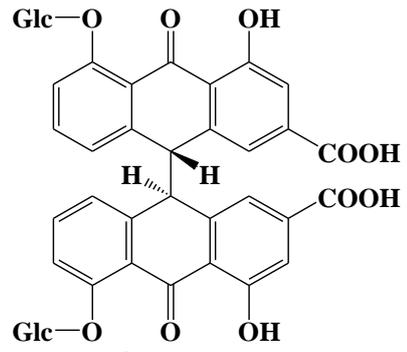
化合物3 Bufalin(20)



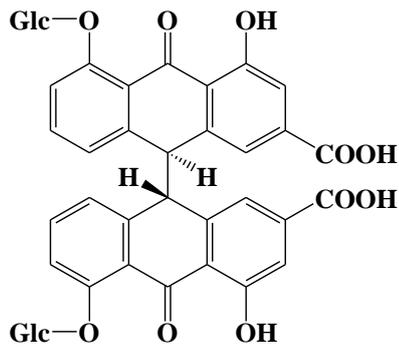
化合物4 Honokiol(60)



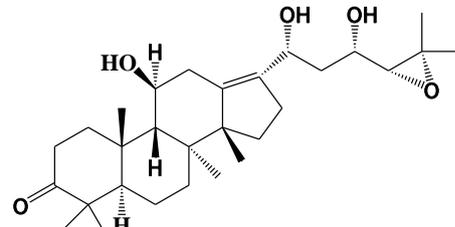
化合物5 Magnolol(70)



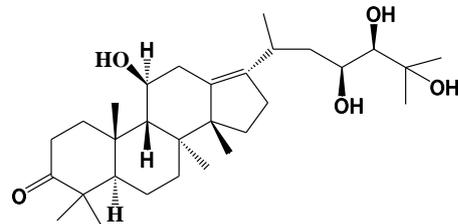
化合物6 Sennoside A(89)



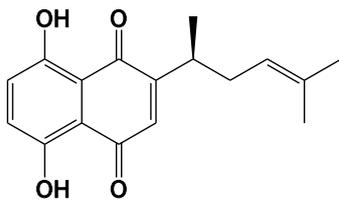
化合物7 Sennoside B(90)



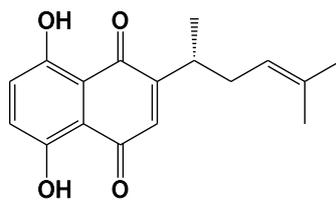
化合物8 Alisol B(4)



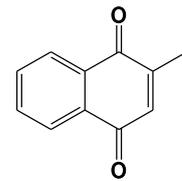
化合物9 Alisol A(3)



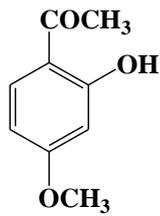
化合物10 Alkannin(5)



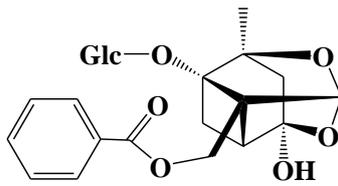
化合物11 shikonin(91)



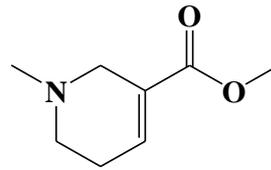
化合物12 メナジオン



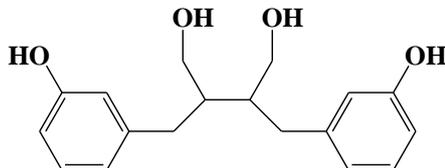
化合物13 ペオノール



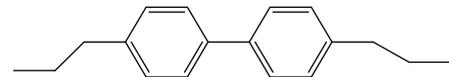
化合物14 ペオニフロリン



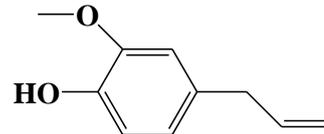
化合物15 アレコリン



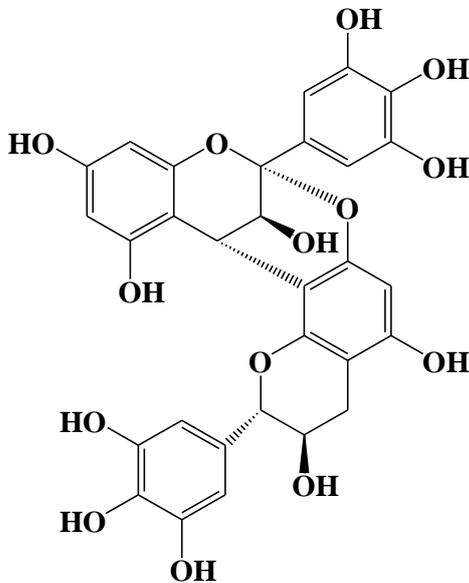
化合物16 リグナンの1種エンテロジオール



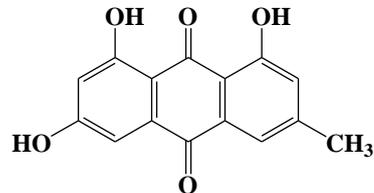
化合物17 ネオリグナンの骨格(ポリOH化する)



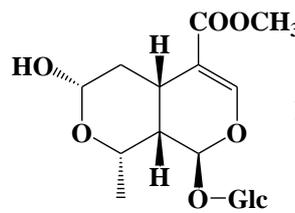
化合物18 オイゲノール



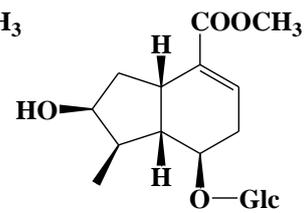
化合物19 マオウに含まれるタンニンの1種



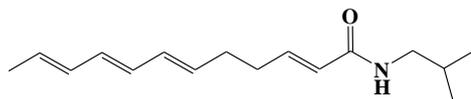
化合物20 アントラキノン系のエモジン



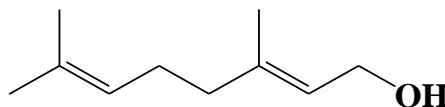
化合物21 モロニサイド



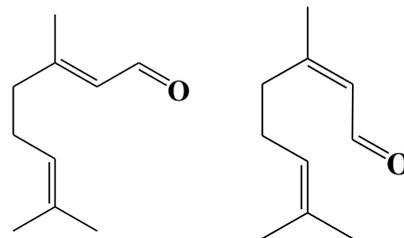
化合物22 ログニン



化合物23 サンショオール



化合物24 ゲラニオール



化合物25 シトラール
左=ゲラニール(トランス),
右=ネラール(シス)

【結論】フラボン類やカテキン類などポリフェノール化合物に強力なNADase阻害活性が認められたことから、健康食品等としての実用化が見込まれる。