

氏 名 D A X I A
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第511号
学位授与年月日 平成31年3月20日
審査委員 主査 教授 吉山 裕規
副査 教授 大谷 浩
副査 教授 原田 守

論文審査の結果の要旨

免疫抑制状態や化学療法中の患者では、真菌の日和見感染が致死的となることがあり、その対策は重要である。化学療法薬の増加に伴い、真菌感染症の増加が懸念されるため安全性の高い抗真菌薬の開発が求められる。漢方製剤は、多くの自然材料を含有し安全性の高い薬剤として国内では広く臨床使用されていることから、申請者は漢方薬に含まれる抗真菌物質の探索を試みた。

国内で臨床使用されている 61 漢方製剤の抽出液の抗真菌活性を *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) を用いてスクリーニングし、7 製剤の抽出液に有意な増殖抑制作用を認めた。7 製剤のうち 6 製剤に共通して含有される漢方剤はオウゴンであり、オウゴンの抽出物の抗真菌活性を測定したところ、20 mg/ml 濃度で有意な抑制作用が確認された。抽出溶媒を変更して抗真菌活性を測定し、酢酸抽出液に最も強い抗真菌活性が見られた。そこで、酢酸抽出液の成分を高速液体クロマトグラフィーにて分離して、各分画の抗真菌活性を測定し、質量分析器にて化合物を分析したところ、フラボノイドである Baicalein と Wogonin が抗真菌物質として同定された。Baicalein は *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Candida albicans* (*C. albicans*) に抗真菌活性を示し、その最小発育阻止濃度はそれぞれ 0.12 mM, 0.06 mM, 0.23 mM, 0.03 mM であった。Wogonin は *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *A. fumigatus* へ抗菌作用を示し、その最小発育阻止濃度はそれぞれ 0.06 mM, 0.03 mM, 0.23 mM であったが、*C. albicans* には作用しなかった。TUNEL アッセイにより、両化合物の抗真菌作用はアポトーシスであること、その主要因は活性酸素の過剰産生やミトコンドリアの細胞膜の障害であると考えられた。また、電子顕微鏡による観察で、Baicalein 処理した真菌では細胞内小器官の障害と細胞質の細胞外への流出が見られ、Wogonin 処理した真菌では細胞壁の障害や萎縮が見られ、両者の作用機序の相違が推察された。本研究では両化合物の *C. albicans* への作用の相違機序は明らかにできなかったが、Baicalein と Wogonin は抗真菌作用を示す濃度では動物細胞への障害作用はないことが報告されており、安全性の高い抗真菌薬となる可能性が示唆された。