

氏名(本籍) 加藤 崇雄 (宮城県)  
学位の種類 博士(歯学)  
学位記番号 乙 第606号  
学位授与日 2015年3月26日  
学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規程第11条第3項該当者)  
学位論文題目 漢方製剤および構成植物抽出液の培養細胞に対する抗炎症作用、抗UV作用  
およびHIV複製阻害作用の検討  
論文審査委員 (主査)教授 坂上 宏  
(副査)教授 草間 薫  
(副査)教授 大森 喜弘  
(副査)教授 坂下 英明

### 論文内容の要旨

多数の漢方製剤が、口腔疾患の治療に使用されているが、これら漢方製剤間の相対的な効力や、その効能がどの構成生薬成分に帰属しているか、そして、lipopolysaccharide (LPS)など微生物成分の汚染度についてはほとんど研究されていない。今回、より効率的な臨床応用のための基礎データを得るため、glycyrrhizin、10種の漢方製剤、25種類の構成植物抽出物の抗炎症作用、ultraviolet (UV)吸収活性、human immunodeficiency virus (HIV)の複製に対する抑制効果、LPS様物質の汚染度について比較検討した。生細胞数はMTT法により測定した。NOとPGE<sub>2</sub>は、それぞれ、Griess法およびEIA法により定量した。superoxide anion および、NOを消去する活性はESRにより測定した。COX-1、2を阻害する活性は、EIA法で測定した。COX-1、2の発現、PARPの切断はウェスタンブロット法で測定した。抗UV活性は、HSC-2およびHaCaTに対する50%傷害濃度を求めた。抗HIV活性の測定は、ヒトMT-4細胞に対する50%傷害濃度を、HIV-1<sub>IIIB</sub>感染細胞の生細胞数を50%まで復帰させる濃度で割り求めた。試料中へのエンドトキシンの混入は、kinetic chromogenic endotoxin-specific LAL reagentを用いて測定した。Glycyrrhizinは、LPSで活性化されたRaw264.7によるNOおよびPGE<sub>2</sub>の産生を濃度依存的に抑制し、O<sub>2</sub><sup>-</sup>を消去したが、NOは消去しなかった。COX-2活性を約40%抑制した。HSC-2細胞を使用した場合、漢方製剤や構成植物抽出液の抗UV活性は全体的に弱かった。HaCaT細胞を用いた場合、細辛、黄耆、黄連、山梔子などに高い抗UV活性が検出された。半夏瀉心湯は、IL-1β誘導性PGE<sub>2</sub>の産生を強く抑制した。Glycyrrhizinは、RAW264.7細胞において、LPSの刺激の有無に関わらずCOX-2の発現を抑制しなかったが、半夏瀉心湯は、HGFにおいてIL-1βで発現誘導されたCOX-2タンパク質の発現を抑制した。しかし、HPLFおよび、COX-1タンパク質の発現には影響を与えなかった。漢方製剤・構成植物抽出液は、抗HIV活性を示さなかった。Glycyrrhizinおよび半夏瀉心湯中のLPSは検出限界以下、比較的低かった。スキンケアおよび口内炎の治療への応用が考えられた。

### 論文審査および試験結果の要旨

本論文は、半夏瀉心湯は、IL-1β誘導性歯肉線維芽細胞における種々の炎症物質の産生を強く抑制することを確認し、口内炎や歯周炎、歯肉炎に対する有効性を示唆した。さらに、小柴胡湯、半夏瀉心湯、温清飲、人參養榮湯、柴苓湯などの漢方製剤、黄芩、猪苓、山梔子、竜胆、防風などの構成生薬は、強い抗UV活性及びUV吸収活性を確認し、スキンケアを目的とした化粧品などへの応用の可能性を示唆したこと学問的意義があると考えられる。論文審査ならびに申請者・加藤崇雄に対する試験は、2014年10月8日に、主査・坂上 宏教授、副査・草間 薫教授、大森喜弘教授ならびに坂下英明教授により実施した。主論文の内容については口頭試問を行い、英文読解試験をもって語学試験とした。その結果いずれも合格と判定した。よって、申請者・加藤崇雄は、博士(歯学)の学位を授与されるに値すると判定した。