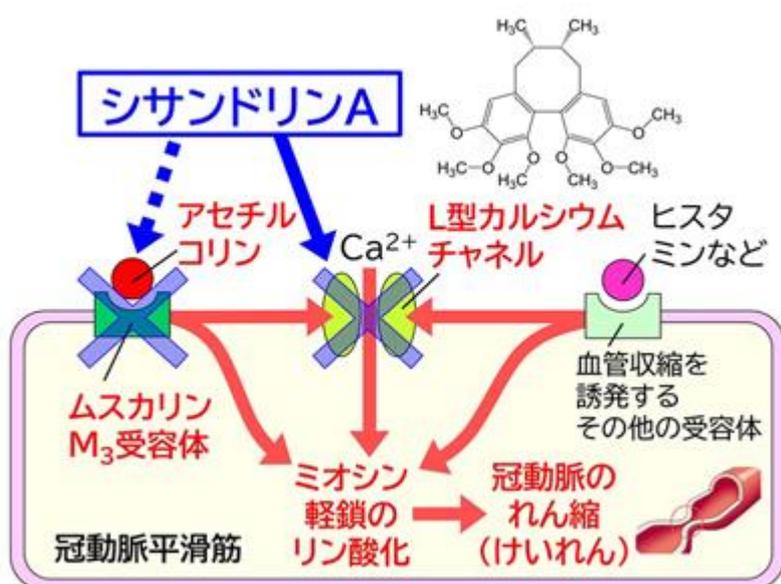


天然物由来シサンドリン A、冠動脈スパズムの抑制作用が判明—東邦大生薬「五味子」に含まれるシサンドリン A、心血管系への作用は未検証だった  
東邦大学は 6 月 6 日、生薬「五味子 (ゴミシ、*Schisandra chinensis*)」に含まれる天然成分「シサンドリン A (Schisandrin A)」に、冠動脈の異常収縮 (血管れん縮) を抑える作用があることを明らかにしたと発表した。この研究は、同大薬学部薬理学教室の洪強昊地氏 (博士課程 1 年)、吉岡健人講師、小原圭将准教授、田中芳夫教授らの研究グループによるもの。研究成果は、「Journal of Pharmacological Sciences」に掲載され



ている。シサンドリン A は、古くから滋養強壯薬として知られる生薬「五味子」に含まれる主要な天然成分で、これまでに抗酸化作用、肝機能保護、抗炎症作用などの生理活性が報告されている。しかし、心血管系への直接的な作用、特に冠動脈の異常収縮 (スパズム) に対する影響についてはこれまで明らかにされていなかった。

血管収縮物質による冠動脈収縮の抑制をブタで確認、既存薬と同等またはそれ以上の効果

今回の研究では、シサンドリン A が心筋を取り巻く冠動脈にどのような作用を及ぼすかを明らかにするため、ヒトに類似した構造と生理機能を持つブタの冠動脈を用いた薬理的評価を行った。その結果、アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、トロンボキサン A<sub>2</sub> (正確にはその安定誘導体である U46619)、プロスタグランジン F<sub>2α</sub>、エンドセリン-1 といった血管れん縮に関与する生理活性物質 (およびその誘導体) を用いて誘発された冠動脈の収縮に対し、シサンドリン A が濃度依存的に抑制することが確認された。また、シサンドリン A の冠動脈収縮抑制効果は、現在狭心症の治療に広く用いられているカルシウム拮抗薬「ジルチアゼム」と同等、あるいはそれ以上の効果を示した。特に、アセチルコリンによる収縮に対しては、ジルチアゼムよりも大きな最大抑制効果が見られた。これらの効果は、細胞膜に存在する L 型カルシウムチャネル (L-type Ca<sup>2+</sup> channel : LCC) を介したカルシウム流入を阻害することに起因しており、同時にムスカリン M<sub>3</sub> 受容体への遮断作用 (抗コリン作用、Anticholinergic effect) も一部関与していることが明らかになった。

## KCl 刺激による平滑筋由来細胞のカルシウム濃度上昇を有意に抑制

さらに、平滑筋由来の A7r5 細胞を用いた蛍光測定実験では、高濃度カリウム (KCl) 刺激によって引き起こされる細胞内カルシウム濃度の上昇をシサンドリン A が有意に抑制することが確認され、LCC の機能抑制が主な作用機序であることが支持された。これらの結果から、シサンドリン A は冠動脈収縮の共通経路である LCC を抑制することにより、さまざまな刺激による異常収縮を抑える可能性を持つことが示された。

## シサンドリン A、冠動脈スパズム治療の効果を示唆する初の実験的証拠

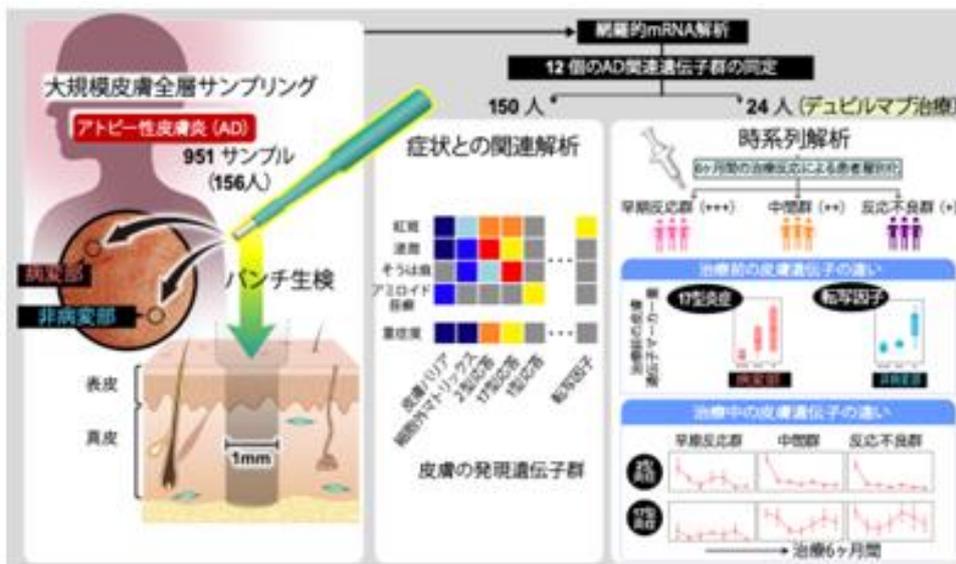
今回の研究は、シサンドリン A が、狭心症や心筋梗塞の発症に関与する冠動脈スパズムの予防・治療に応用可能であることを示唆する初めての実験的証拠となる。五味子を含む製剤は現在、経口剤や注射剤としても臨床使用されており、適切な製剤や投与経路を選択することで、シサンドリン A が研究で用いた有効濃度に達することが可能と考えられる。「今後は、動物モデルやヒトを対象とした検証を通じて、安全性・有効性・適用条件をさらに明確にしていく必要がある」と、研究グループは述べている。(QLifePro 編集部)

## アトピー性皮膚炎、症状と治療反応に関連するバイオマーカー発見—慶大ほか

### 炎症メカニズムが複雑な AD、治療薬効果の個人差の原因は未解明

慶應義塾大学は 6 月 3 日、アトピー性皮膚炎 (Atopic dermatitis : AD) の症状や治療への反応を、皮膚で働いている遺伝子の状態から読み取ること成功したと発表した。この研究は、同大医学部皮膚科学教室の野村彩乃助教、川崎洋専任講師、天谷雅行教授、理化学研究所生命医科学研究センター (IMS) の川上英良チームディレクター (医

療データ数理推論特別チーム)、古関明彦チームディレクター (免疫器官形成研究チーム) らの研究グループによるもの。研究成果は、  
「 Nature



Communications」にオンライン掲載されている。

AD は、かゆみを伴う慢性的な皮膚疾患で、症状や重症度の多様性から個別化医療の実現が必要とされている。AD はこれまで 2 型炎症が中心と考えられてきたが、最近では、17 型炎症や 1 型炎症の関与も示唆されており、炎症の分子動態は非常に多様であることがわかってきている。これまでも、患者の血液や皮膚を用いた研究は数多く行われ、皮膚のバリア機能や免疫応答の破綻が複雑に絡み合っていることが示唆されてきた。しかし、多くの研究では、皮膚の縫合が必要な患者負担の大きい生検手法を用いられることが多く、少数サンプルによる病変部と非病変部の比較などにとどまっており、皮膚の多彩な分子学的異常が、「赤み」([紅斑](#))や「ごわごわとした皮膚」(苔癬化：たいせんか)といった個々の皮膚症状とどう関連するかは、明らかになっていなかった。また、2 型炎症の抑制薬である「デュピルマブ」のような分子標的薬が登場しても、全ての患者に効果があるわけではなく、その理由も十分にはわかっていなかった。また、これまでの多くの研究は、既知の遺伝子や分子に注目した“仮説駆動型”の解析が中心であり、病態に関わる新たな遺伝子の同定には限界があった。

#### **負担少ない 1mm 皮膚生検で 951 検体を採取、症状・治療反応と関連する遺伝子群同定**

そこで研究グループは、「どのような皮膚症状が、どのような遺伝子の働きと関係しているのか」、また「なぜ一部の患者が薬に反応しないのか」という疑問に対し、1mm 全層皮膚生検という患者負担の少ない組織採取手法と、教師なし機械学習アルゴリズムを組み合わせ、大規模かつ網羅的な皮膚組織の解析を行った。その結果、仮説に依存せず遺伝子の働き（発現）のパターンを抽出することで、新たな遺伝子群とそれを代表するバイオマーカー候補を同定し、症状や治療反応との関連を明らかにした。

今回の研究では、156 人の AD 患者から病変部および非病変部皮膚を対象に、直径 1mm の全層パンチ生検で 951 検体を採取した。これらの皮膚組織で RNA シークエンシング (RNA-seq) を行い、遺伝子の発現パターンを網羅的に解析した。横断解析では、皮膚のさまざまな症状と関連する分子動態の特徴を明らかにし、縦断解析では、デュピルマブ治療を 6 か月間受けた 24 人の患者における、治療反応と関連する皮膚の分子プロファイルの変化を追跡した。

#### **機械学習で新規含む 29 遺伝子群発見、皮膚構造・バリア機能・2/17/1 型炎症に関連**

取得した遺伝子発現データに対して、非負値行列因子分解 (Non-negative Matrix Factorization : NMF) という教師なし機械学習アルゴリズムを用いて解析を行った。NMF は、多数の遺伝子の発現データから、特定の状態で一緒に働く (= 共発現する) 遺伝子群を抽出する手法である。何万もの遺伝子による高次元データを、少数の要素に要約する“次元圧縮”としても機能し、各サンプルにどの遺伝子群がどの程度関与しているかを明らかにする。この解析により、仮説や事前知識に依存せず、AD 患者の

皮膚の潜在的な共発現パターンを抽出した。解析の結果、29 個の遺伝子群を同定し、これらを「SKIn-Tissue derived Metagenes (SKITm)」と名付けた。同定された 29 個の SKITm には、毛穴や汗腺など皮膚の構造に由来する遺伝子群や、皮膚のバリア機能や 2 型炎症、17 型炎症、1 型炎症に関連する既知の AD 関連遺伝子群に加えて、従来あまり注目されてこなかった新規遺伝子群も含まれており、複雑な疾患病態に対する理解を深める上で新たな知見を提供するものだった。

### **皮膚症状ごとの特有遺伝子群が判明、血中サイトカインで皮膚炎症推定できる可能性も**

紅斑（赤み）、浸潤（皮膚の盛り上がり）、苔癬化（ごわごわとした皮膚）、そう破痕（引っかき傷）といった局所皮膚症状や、全身の重症度との関係を検討した結果、それぞれの症状に特有の遺伝子群が確認された。例えば、紅斑は SKITm17（2 型炎症）や SKITm10（17 型炎症）と、アミロイド苔癬（固いぶつぶつ）は SKITm11（1 型炎症）と関連が認められた。また、血中サイトカインとの関連解析では、血中 EDN（好酸球由来ニューロトキシン）は皮膚 SKITm17（2 型炎症）と、血中 CCL20（17 型炎症関連サイトカイン）は SKITm10（17 型炎症）と特異的に関連していた。さらに、AD の疾患活動性マーカーとして診療現場でも用いられている血中の CCL17(TARC)は、皮膚の SKITm17 および SKITm10 のいずれとも関連していた。これらの結果により、血中のサイトカイン濃度を指標とした場合でも、皮膚局所の炎症状態を推定できる可能性が示唆された。

### **患者 24 人のデュピルマブ治療反応解析、反応不良群は治療前から 17 型炎症遺伝子高値**

次に、2 型炎症を選択的に抑制する分子標的治療薬デュピルマブの効果に着目し、24 人の AD 患者を対象とした縦断研究を実施した。まず、治療開始後 6 か月間における重症度の推移に基づき、患者を反応早期群、中間群、不良群の 3 群に分類した。各群における治療前の皮膚遺伝子発現および血中サイトカイン濃度を比較したところ、SKITm10（17 型炎症）や、今回新規に発見された SKITm16（細胞外マトリックス）や SKITm5（転写因子）が、反応不良群の治療前の皮膚で発現量が変化していることがわかった。また血中では CCL20（17 型炎症関連サイトカイン）などが反応不良群で高いことがわかった。また治療期間中の皮膚遺伝子発現量の推移を検証すると、SKITm17（2 型炎症）は全群で速やかに抑制されたが、SKITm10（17 型炎症）は反応不良群において治療前から高値を保っていた。これらの結果は、デュピルマブの効果が限定的となる症例において、残存する炎症経路や組織特異的な遺伝子異常を標的とした治療が有効な選択肢となる可能性を示唆している。

### **診断・治療選択支援や新規薬剤開発に期待**

今回の研究では、AD における皮膚症状の多様性や治療反応の個人差に対し、非仮説

駆動型の網羅的解析により、その分子基盤の一端を明らかにした。特に、症状ごとの遺伝子群の同定や治療前に予測可能な遺伝子のサインであるバイオマーカーの抽出は、個別化医療の実現に貢献する成果である。今後は今回明らかになったバイオマーカーを活用した診断補助や治療選択支援の開発、さらには治療不応例に対する新規標的の探索や薬剤開発が期待される。「患者負担の少ない 1mm 全層皮膚生検を用いた手法は、他の皮膚疾患への応用可能性もあり、今後の臨床・創薬研究を支える基盤となると考えられる」と、研究グループは述べている。(QLifePro 編集部)

## 妊娠中 PFAS 濃度と 4 歳時点の子の発達の遅れ、関連は認められず – 北大ほか

### 胎児や子どもの健康・発達への影響が注目される有機化合物「PFAS」

北海道大学は 6 月 6 日、妊婦の血中 PFAS (per- and polyfluoroalkyl substances) 濃度と生まれた子どもの 4 歳時点の発達の遅れの関連を解析した結果を発表した。この研究は、同大エコチル調査北海道ユニットセンターの伊藤真利子特任講師及び岸玲子特別招へい教授、国立研究開発法人国立環境研究所エコチル調査コアセンターの山崎新コアセンター長、中山祥嗣次長らの研究グループによるもの。研究成果は、「Environment Internationala」に掲載されている。子どもの健康と環境に関する全国調査(以下、「エコチル調査」)は、胎児期から小児期にかけての化学物質ばく露が子どもの健康に与える影響を明らかにするために、平成 22 (2010) 年度から全国で約 10 万組の親子を対象として環境省が開始した、大規模かつ長期にわたる出生コホート調査。さい帯血、血液、尿、母乳、乳歯等の生体試料を採取し、保存・分析するとともに、追跡調査を行い、子どもの健康と化学物質等の環境要因との関連を明らかにしている。エコチル調査は、国立環境研究所に研究の中心機関としてコアセンターを、国立成育医療研究センターに医学的支援のためのメディカルサポートセンターを、また、日本の各地域で調査を行うために公募で選定された 15 の大学等に地域の調査の拠点となるユニットセンターを設置し、環境省と共に各関係機関が協働して実施している。炭素とフッ素の結合を含む有機化合物のうち、ペル及びポリフルオロアルキル化合物(per- and polyfluoroalkyl substances)を総称して「PFAS」と呼ぶ。PFAS の中には撥水・撥油性を有するものがあり、撥水撥油剤、界面活性剤、消火剤、調理器具のコーティング剤などに使用されている。一方で、PFAS の一部は、環境中で分解されにくい性質を持ち、環境生物ならびに人への影響が懸念されている。特に、環境化学物質の影響を受けやすいとされる胎児や子どもの健康・発達への影響が注目されている。

### エコチル調査参加の妊婦 1 万 5,131 人対象、8 種類の PFAS を解析

そこで今回の研究では、胎児期の PFAS のばく露の指標となる母親の血中 PFAS 濃度と生まれた子どもの 4 歳時点の発達の遅れの関連を明らかにすることを目的とした。

エコチル調査に協力した妊婦 1 万 5,131 人の血液中の 28 種類の **PFAS** 濃度を測定。そのうち、60%以上の妊婦で報告限界値を超える濃度が検出された 8 種類の PFAS (**PFOA**、PFNA、PFDA、PFUnA、PFDoA、PFTrDA、PFHxS、**PFOS**) を解析に使用した。子どもの発達の遅れの評価には、質問尺度 (JASQ-3) を用いた。5 種類の発達領域 (コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人・社会) について発達の度合いを得点化した。日本人の標準的なデータに基づいて、定められた点数を下回った場合に「発達が遅め」と定義した。

### 妊婦の血中 **PFAS** 濃度と子の発達の遅れ、関連は認められず

その結果、妊婦の血中 **PFAS** 濃度と生まれた子どもの発達の遅れとの間に関連は認められなかった。8 種類の **PFAS** 濃度と 5 種類の発達領域との関連性を検討した 40 の統計的検定のうち、各 **PFAS** 濃度が相対的に高いと発達の遅れのリスクが高い傾向を意味する関連は 1、逆に、各 **PFAS** 濃度が相対的に高いと発達の遅れのリスクが低い傾向を意味する関連は 12 であった。検定の多重性を考慮すると、リスクが高まる関連性は認められないと判断された。8 種類の **PFAS** の混合物全体との関連も解析したが、発達の遅れとの間に関連は認められなかった。

### その他の種類の **PFAS** と発達との関連は不明、今後明らかに

今回の結果は、8 種類の **PFAS** を解析したものであり、その他の種類の **PFAS** と発達との関連はまだわかっていない。また、発達の遅れの評価は、養育者の回答に基づいており、専門家による診断とは異なる可能性がある。引き続き、子どもの健康・発達に影響を与える化学物質等の環境要因を明らかにしていくことが期待される、と研究グループは述べている。(QLifePro 編集部)

360044	<b>PFOA</b> 発ガン性物質 水道水、井戸水、魚、野菜、牛乳 etc のチェック	ng(400,300,200,100,40,30,20,10,4,3,2,1)	12 枚	価格 32000
360045	<b>PFOS</b> 水道水、井戸水、魚、野菜、牛乳 etc のチェック	ng(400,300,200,100,40,30,20,10,4,3,2,1)	12 枚	価格 32000

## 大腸がん、5 割は腸内細菌関与の可能性 分泌毒素で固有のゲノム変異 国立がん研など

日本人の大腸がん患者の 5 割に一部の腸内細菌から分泌される毒素による固有のゲノム (全遺伝情報) の変異があったことが国際共同研究で明らかになったと、国立がん研究センターが発表した。世界 11 カ国で大腸がんのゲノムを調べた結果で、同センターは増加傾向にある若年層の大腸がんの発症に関わっている可能性があるとし

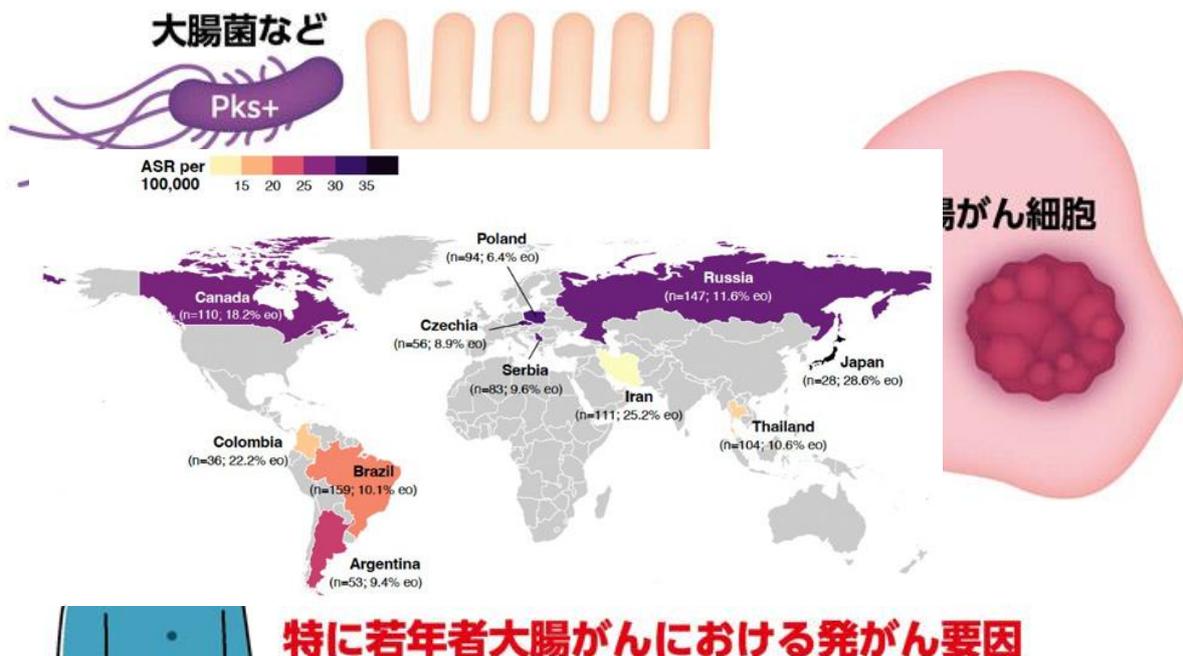
ている。 国立がん研究センター研究所がんゲノミクス研究分野の柴田龍弘分野長らは、米カリフォルニア大学サンディエゴ校、英国サンガー研究所、世界保健機関 (WHO) 国際がん研究機関との国際共同研究に参加。日本人 28 人を含む 11 カ国の計 981 人の大腸がん患者のゲノムを解析し、がん発症の原因となる変異のパターンを調べた。

その結果、大腸菌など一部の腸内細菌が分泌する「コリバクチン毒素」と呼ばれる分泌物が関与した特定の変異パターンが日本人患者の 5 割で見つかった。この割合は他国の平均の 2.6 倍だった。研究グループはこの毒素が大腸の細胞の DNA の 2 重鎖を切断して傷付け、がんの発症につながる変異を起こしているとみている。

また、毒素による変異は 50 歳未満の患者に多く 70 歳以上の高齢患者の 3.3 倍で、若年層の大腸がんの発症に強く関連している可能性があることも分った。患者から毒素を分泌する腸内細菌が検出されない症例も多く、以前に毒素にさらされ、その後かなりの時間を経てがんになったと推定できるという。

国立がん研究センターが発表した研究成果の概念図（国立がん研究センター提供）  
大腸がん患者のゲノム解析を行った 11 カ国の地図（色が付いた国、色は発症頻度別）  
（国立がん研究センター提供）

大腸がんは結腸や直腸にできるがん（悪性腫瘍）の総称で、国内では増加傾向にあり、2020 年には全てのがんのうち最も多い 14 万人以上が罹患し、23 年には 5 万 3000 人以上が死亡している。若年層も年々増え、女性より男性に多い。喫煙や飲酒、欧米型の食生活、肥満などが発症リスクとされる。早期では無症状の場合が多く、血便や腹痛などが現れる進行がんで見つかるケースも少なくない。日本は諸外国の中でも患者が多く、50 歳以上では世界 3 位で、大腸がん予防はがん対策の柱の一つになっている。腸内細菌は 1 人の腸内に数百種類以上、100 兆個以上も存在するとされその総重量は 1~2 キログラムにもなるという。消化や免疫、ビタミン合成などに重要な機



Copyright © National Cancer Center All Rights Reserved.

能を持っている一方、一部の細菌は大腸がんの発生や悪性化に関わることが知られている。国立がん研究センターの柴田分野長らは、今後、日本人の若年層の大腸がんの全貌を明らかにする方針という。毒素の働きを邪魔したり、関連する腸内細菌のみを除去したりする方法を開発できれば大腸がんの予防につながると期待される。研究成果は 4 月 23 日付英科学誌ネイチャーに掲載され、同センターが 5 月 21 日に発表した。

脳全体の **アミロイドβ** と **タウタンパク質** の蓄積量は性別によっ

## て異なる

女性や父親にアルツハイマー病 (AD) 歴がある人の方が、脳全体のアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) とタウタンパク質の蓄積量に強い関連が認められるという研究結果が、「Neurology」5 月 13 日号に掲載された。

マギル大学 (カナダ) の Valentin Ourry 氏らは、患者自身の性別や AD を発症した親の性別が  $A\beta$  とタウタンパク質の蓄積に影響を与えるかどうかを検討するため、カナダで実施された Presymptomatic Evaluation of Experimental or Novel Treatments for AD コホート研究から対象者 243 人のデータを分析した。

ベースライン時、すべての対象者の認知機能は正常であった。242 人の対象者から長期的な認知機能データが得られた (追跡期間  $6.72 \pm 2.38$  年)。対象者のうち 71 人が軽度認知機能障害を発症した。解析の結果、女性の方がタウタンパク質の蓄積量が多く (標準化  $\beta = 0.13 \pm 0.3$ )、脳全体の  $A\beta$  蓄積量とタウタンパク質蓄積量の関連は男性より女性の方が強かった (同  $0.79 \pm 0.1$ )。脳全体の  $A\beta$  蓄積量とタウタンパク質蓄積量の関連は、父親が AD を発症している対象者の方が、母親が AD を発症している対象者よりも強かった (同  $0.65 \pm 0.1$ )。女性において、 $A\beta$  と関連のある海馬の萎縮は経時的に減少した (同  $0.24 \pm 0.1$ )。

著者らは、「女性の方が、そして驚いたことに、父親が AD を発症している人の方が、 $A\beta$  と関連のあるタウタンパク質が側頭葉内側部の外に広がりやすいと考えられる。このように女性ではタウ病変が形成されやすいにもかかわらず、 $A\beta$  と海馬の萎縮の関連が低下した。これは何らかの脳のレジリエンスが働いているか、または女性で起こる萎縮の促進要因として  $A\beta$  がそれほど重要ではないことを示唆している可能性がある」と述べている。(HealthDay News 2025 年 4 月 14 日)