

Th1/Th2 型ヘルパー T 細胞機能へのシジウムの影響に関する研究

分担研究者 豊島 聡 星薬科大学教授

研究要旨 methyl gallate より Th2 サイトカン (IL-4) 産生抑制に関し、選択性及び抑制活性の高い化合物を検索するため、methyl gallate 及びその類縁化合物 (gallic acid、ethyl gallate、propyl gallate) について Th2 サイトカンである IL-4 の産生に対する影響を検討した。いずれの化合物も抗 CD3 抗体刺激マウス脾リンパ球における IL-4 の産生を抑制したが、Th1 サイトカンである IFN- γ の産生にはあまり影響しなかった。しかし、gallic acid は IL-4 産生を抑制する濃度で細胞毒性を示したため、毒性を示さない量で抗アレルギー作用を期待できないと考えられた。また、propyl gallate は接触性皮膚炎など IV 型アレルギーを誘発することが報告されている。従って、methyl gallate と ethyl gallate が抗アレルギー作用を示す化合物として期待されたが、ethyl gallate は methyl gallate より低濃度で IL-4 産生を抑制したことから、その有用性が示唆された。

A. 研究目的

昨年度までに、シジウム抽出物より単離・同定した methyl gallate は、I 型アレルギー発症に関わる Th2 サイトカンである IL-4 の産生を選択的に抑制するとともに I 型アレルギーモデルマウスにおける IgE 産生を抑制することを報告した。本年度は methyl gallate より、Th2 サイトカン (IL-4) 産生抑制に関し、選択性及び活性の高い化合物を見出すことを目的に、methyl gallate の類縁化合物について検討を加えた。

B. 研究方法

抗 CD3 抗体刺激マウス脾 T 細胞に methyl gallate あるいは、その類縁化合物 (gallic acid、ethyl gallate あるいは propyl gallate) を加え、2 日間培養する。培養後の上清中に含まれる IFN- γ (Th1 サイトカン) と IL-4 (Th2 サイトカン) を、ELISA 法により測定した。

C. 研究結果

ethyl gallate と propyl gallate は 1 μ g/ml の濃度で、IL-4 産生を抑制した (図 1 A)。この濃度の ethyl gallate は、IFN- γ 産生に影響しなかったが、propyl gallate は弱い産生抑制作用を示した (図 1 B)。10 μ g/ml の濃度では、gallic acid、methyl gallate、ethyl gallate、propyl gallate のどれもが、IL-4 産生抑制作用を示した (図 2 A)。一方、この濃度では、methyl gallate と propyl gallate が弱い IFN- γ 産生抑制作用を示した (図 2 B)。100 μ g/ml の濃度では、gallic acid、methyl gallate、ethyl gallate、propyl gallate のどれもが、強く IL-4 産生を抑制した (図 3 A)。一方、この濃度では methyl gallate と propyl gallate に弱い有意な IFN- γ 産生抑制作用が見られた (図 3 B)。なお、100 μ g/ml の濃度では、gallic acid に細胞毒性が見られた。以上の結果は、花粉症など I 型アレルギーの発症に関わる Th2 サイトカインである IL-4 の産生を ethyl gallate が、methyl gallate 及び他の methyl gallate 類縁化合物よりも選択的に抑制す

ることを示唆するものであった。

D. 考察

10 μ g/ml の濃度では、一昨年報告したように、methyl gallate は比較的選択的に IL-4 産生を抑制したが、ethyl gallate および propyl gallate もこの濃度で IL-4 産生を抑制した。しかし、1 μ g/ml の濃度では、ethyl gallate と propyl gallate は有意に（特に ethyl gallate）IL-4 産生を抑制したが、methyl gallate は抑制しなかった。この濃度で、ethyl gallate は、IFN- γ 産生に全く影響せず propyl gallate は、弱い産生抑制を示すのみであった。従って、ethyl gallate と propyl gallate は methyl gallate より選択性及び活性の高い IL-4 産生抑制物質と考えられた。しかし、propyl gallate は、接触性皮膚炎のようなIV型アレルギーを誘発することが知られているので、propyl gallate をアレルギー治療へ応用することは不可能と考えられ、今後、本研究結果のヒトへの応用は ethyl gallate を用いて調べるべきと思われた。

E. 結論

花粉症など I 型アレルギーの発症に関わる Th2 サイトカンである IL-4 の産生を ethyl gallate が、methyl gallate よりも低濃度かつ選択的に抑制することが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

小菅崇、宍倉弘記、北中進、豊島聰：ヘルパーT細胞のサイトカイン産生とアレルギー治療に対するフトモモ科シジウムからの抽出物の影響（2000）
YAKUGAKU ZASSHI, 120(4), 408-412

2. 学会発表

加藤慶、小菅崇、北中進、豊島聰：methyl gallate および類縁物質による I 型アレルギー抑制作用の検討、日本薬学会 120 年会（岐阜）、2000 年 3 月

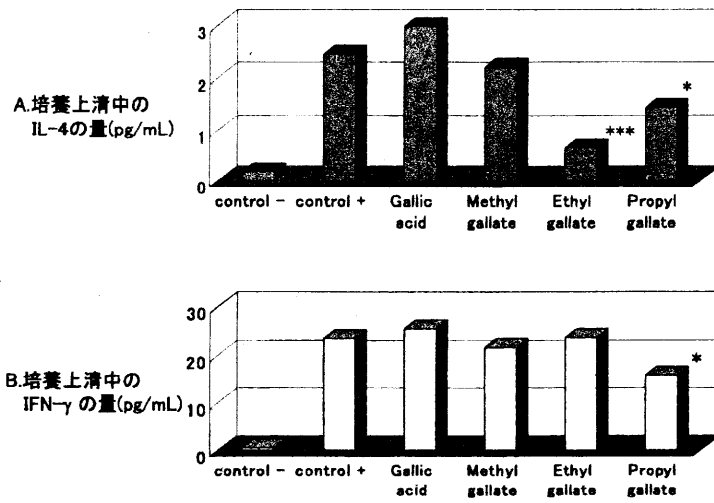


図.1 抗CD3 抗体刺激マウス脾細胞より産生されるサイトカインの量に対するMethyl gallate、類縁物質(1 μ g/mL)の影響

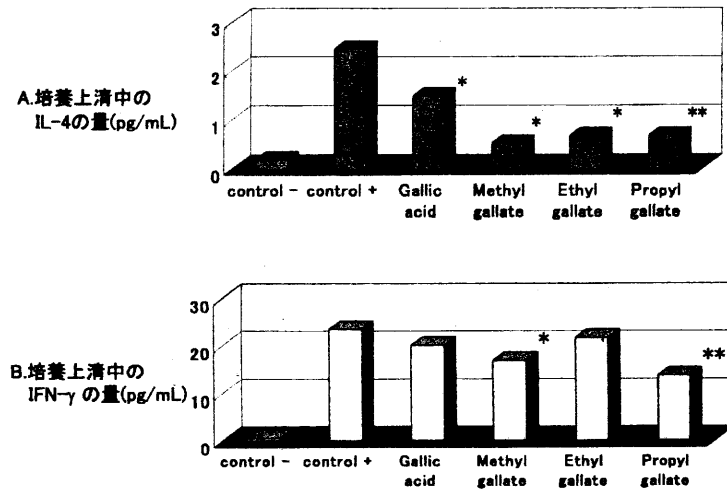


図.2 抗CD3 抗体刺激マウス脾細胞より産生されるサイトカインの量に対するMethyl gallate、類縁物質(10 μ g/mL)の影響

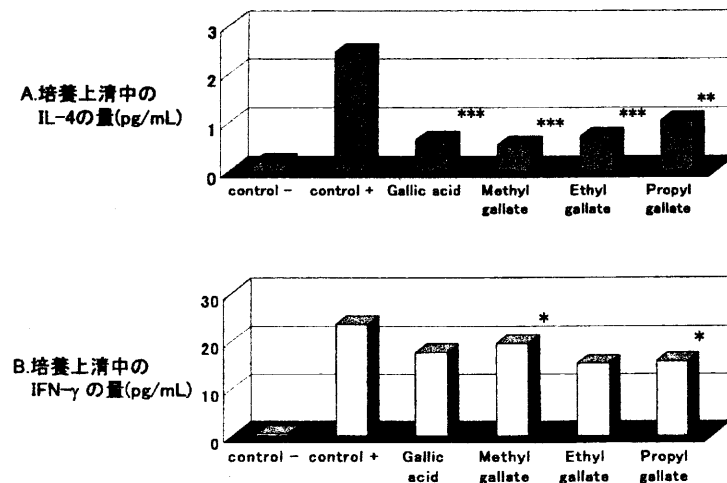


図.3 抗CD3 抗体刺激マウス脾細胞より産生されるサイトカインの量に対するMethyl gallate、類縁物質(100 μ g/mL)の影響