

論 文 内 容 要 旨

題 目

Treatment with the Biscoclaurine Alkaloid Cepharanthin Significantly Increases Salivary Secretion in Primary Sjögren's Syndrome Patients

(ビスコクラウリン型アルカロイドであるセファランチンは、1次性シェーグレン症候群患者の唾液分泌量を著明に増加させる)

著 者

山ノ井 朋子

内容要旨

目的: これまでの研究から、tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )によって促進される matrix metalloproteinase (MMP)-9 の産生をビスコクラウリン型アルカロイドであるセファランチンによって抑制する事により、シェーグレン症候群(SS)モデルマウスの唾液腺腺房構造の破壊を阻止することを明らかにした。そこで本研究においては、1次性 SS 患者の刺激時唾液分泌量に対して、セファランチンがいかなる影響を及ぼすかにつき研究を行った。

方法: 単一施設において、open-label pilot 試験を行った。1次性 SS 患者 29 名 (女性: 28 名、男性:1 名)にセファランチンを 12 か月間 (6 mg/day) 内服させた。29 名の患者に対し、初診時と 12 か月後に、標準的な臨床評価と唾液分泌量の測定を行った。8 名の患者においてはセファランチン投与前・後で口唇腺生検を行った。さらに、口唇腺組織における p65、リン酸化 I $\kappa$ B- $\alpha$ 、MMP-9 および type IV collagen の発現について免疫組織化学的に解析を行った。

結果: 研究期間中、すべての患者において有害事象の発現は認められなかった。セファランチン投与後において投与前と比較して唾液分泌量の有意な増加が認められた。血清学的解析から、抗 SS-A/Ro 抗体価が陰性もしくは 64 U/ml 未満の患者 14 名においては、抗 SS-A/Ro 抗体価が 64 U/ml 以上の患者 15 名に比較して、セファランチンがより治療効果的に作用することが明らかとなった。免疫組織化学的解析から、セファランチン投与前の SS 患者唾液腺腺房細胞においては p65、リン酸化 I $\kappa$ B- $\alpha$ 、MMP-9 の強発現と腺房構造周囲の type IV collagen の断裂が認められたが、セファランチンを投与することにより p65、リン酸化 I $\kappa$ B- $\alpha$  と MMP-9 の発現低下と type IV collagen の連続性が認められた。これらの結果より、セファランチンは NF- $\kappa$ B 経路を抑制することにより基底膜を安定化させ、腺房細胞の生存に寄与することが明らかになった。

結論: セファランチンは SS 患者の腺房構造を再構築することにより唾液分泌量を促進することが示唆された。