

漢方薬「麻黄湯」および構成生薬による呼吸器ウイルス感染の多段階的抑制機構の解明

藤兼, 亜耶

<https://hdl.handle.net/2324/7396312>

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (農学), 論文博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)



氏 名	藤 兼 重 耶			
論 文 名	漢方薬「麻黄湯」および構成生薬による呼吸器ウイルス感染の多段階的抑制機構の解明			
論文調査委員	主 査	九州大学	准教授	沼田 倫征
	副 査	九州大学	教授	中尾 実樹
	副 査	九州大学	教授	角田 佳充
	副 査	九州大学	教授	中村 崇裕
	副 査	九州大学	名誉教授	石野 良純

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、古くから知られている漢方薬の一種である麻黄湯に着目し、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）およびインフルエンザウイルスに対する抗ウイルス活性とその作用機序の解明を目的とした研究の成果をまとめたものである。申請者は麻黄湯ならびにその構成生薬の一部が、ウイルスの感染初期段階における宿主細胞への吸着および侵入を阻害し得ること、さらに RNA ポリメラーゼ複合体にも作用してウイルス複製を阻害することを明らかにしており、天然物由来製剤としての多面的な抗ウイルス作用を実証した点が高く評価される。

第 1 章では、RSV に対する麻黄湯および構成生薬の抗ウイルス効果を調べ、その作用機序を解析した結果、麻黄湯の成分が RSV の G タンパク質と直接相互作用して宿主細胞受容体 CX3CR1 との結合を阻害することにより、ウイルスの宿主細胞への吸着を抑制することを明らかにした。また、麻黄湯の構成生薬のうち、麻黄および桂皮の成分が主要な抗 RSV 作用を持ち、その作用が G タンパク質の CX3C モチーフ領域に対する選択的な結合と関連していることを示した。さらに、麻黄湯の成分が RSV のサブタイプ A だけでなく、B に対しても同様に感染阻害効果を示し、幅広い抗 RSV 活性を有することを発見した。

第 2 章では、麻黄からエフェドリン（アルカロイド）を除去した抽出物を用いて RSV に対する抗ウイルス活性を調べた結果、麻黄を用いた場合と同様の抗ウイルス作用を示したことから、麻黄による抗ウイルス効果がエフェドリン以外の成分に由来するものであることを明らかにした。エフェドリンは交感神経系を介して動悸、高血圧、不眠、排尿障害、発汗などを引き起こす可能性が知られているため、本章に示された研究成果の意義は、エフェドリンによる作用を回避した、より安全性の高い抗ウイルス製剤開発の可能性を示したものである。

第 3 章では、麻黄湯の成分がインフルエンザウイルスに対して、2 つの異なる作用機構によって抗ウイルス活性を示すことを明らかにした。まず、麻黄湯の成分がインフルエンザウイルスと直接結合し、宿主細胞へのウイルス侵入を阻害することを示した。その作用機構として、麻黄および桂皮の成分がヘマグルチニン（HA）と強固に結合し、ウイルスの宿主細胞への結合および侵入を阻害することを証明した。また、第二の作用として、麻黄湯の成分が、インフルエンザウイルスが自己複製する際に必須の RNA ポリメラーゼ複合体（RdRp）の PA サブユニットに結合し、PA が有するエンドヌクレアーゼ活性を阻害することで、複製過程の第一段階であるマイナス鎖のウイルス RNA ゲノムからプラス鎖への転写を抑制することを示した。以上の結果、麻黄湯はインフルエンザウイルスの宿主細胞への侵入過程とそのゲノム RNA 複製過程を標的とする複合的な抗ウイルス作用を有することを発見した。麻黄湯による抗ウイルス作用の多層性を示したという成果は、個々の

作用機構の解明と共に、創薬を進めるためにも極めて意義深い。

以上要するに、本論文は漢方薬に対する現代薬理学的解釈と機能的評価を示したものであり、既存の抗ウイルス薬とは異なる作用機序を持つ新規ウイルス感染治療薬候補の提示として、創薬科学や感染症研究の分野において重要な知見を提供することから、生物機能分子化学およびウイルス学の進歩に寄与する価値ある業績と認める。

よって本研究者は博士（農学）の学位を得る資格を有すると認める。