

カバアナタケ *INONOTUS OBLIQUUS* (PERS.) PIL.

乾燥エキスの

抗潰瘍、順応性促進、抗腫瘍作用

Copyright: B.G.パシンスキー、N.V.グリベリ、T.N.ポヴェーチエヴァ、  
G.L.ルイジョーヴァ、S.S.クラフツォーヴァ、K.A.ドゥイチコ

医療の現場では、胃腸疾患の治療用に、また、腫瘍患者への対症療法として、カバアナタケ *Inonotus obliquus* (Pers.) Pil.の製剤であるベフンギンが用いられている(マシコーフスキー、1986年)。しかし、ベフンギンの製造法にはいくつかの重大な欠点がある。すなわち、製品歩留まりが低い(62~75%)、エタノールとコバルト塩が含有される、梱包がむずかしい、などである。トムスク国立大学では、医薬品としてより合理的な形態をもった *Inonotus obliquus* の乾燥エキスが開発済みで、添加物なしの水溶性粉末として紹介されている(ルイジョーヴァほか、1993年)。この製法(超音波抽出法)を用いれば、製品歩留まりを92~95%に高めることができる。こうしてつくられた製剤は、現在、臨床試験中である。

本稿の目的は、*Inonotus obliquus* 乾燥エキスと薬局方指定のベフンギン製剤のおのおのが実験動物における潰瘍形成プロセスの進行に及ぼす影響を比較検討し、あわせて、両製剤の抗ストレス作用を、密閉空間における低酸素状態や極端な肉体的負荷、移植による悪性新生物形成のもとで評価することである。

実験は、雌雄両方の白色雑種マウス、C57BL/6系統のマウス、白色雑種ラットについて行なわれた。抗潰瘍作用は、胃粘膜にできた潰瘍の数によって評価された。強いストレス(と、それに伴って形成される神経性潰瘍)は、雑種マウスの首すじを固定し、24時間にわたって吊り下げることによって作りだされた。第2の実験法として、雑種マウスに、2.5mg/kgのノルアドレナリンを一回経腹注入することによって胃粘膜に潰瘍を起こさせるということも行なわれた(ニクーリ

ン、ブダンツェヴァ、1973年；ドブリャコフ、1978年）。製剤は、病理形成の日を含め4日間を1コースとして処方された。結果の評価（胃粘膜にできた潰瘍の数の測定）は、肉眼とルーペにより、実験（吊り下げによるストレス）の直後、あるいはノルアドレナリン投与の1昼夜後に行なわれた。使用した動物には、レゼルピンが、3日間にわたり、おのおの2mg/kg ずつ経腹注入された。分析対象である製剤の投与は、胃ゾンデで同時的に行なわれた。レゼルピンはラットの胃粘膜に広範囲の潰瘍をつくり（ニクーリン、ブダンツェヴァ、1973年）、動物はこれによって死亡するが、その死亡までの時間が治療効果の判断基準とされた。カバアナタケ製剤の順応性促進作用も、同じく、低酸素状態モデルとしての密閉空間（容積250ml）に入れられたマウスの生存時間によって評価された。製剤は、低酸素状態がつくられる前に3日間にわたって処方された。最後の投与は動物を閉じ込める30分前に行なわれた。また、白色雑種マウスの尾におもり（体重の10%）を付けた状態で泳がせる実験も行われ、その水泳持続時間が記録された（水温28℃）。この場合は、分析対象の製剤の投与は7日間にわたって行なわれ、最後の投与は実験の1時間前であった。抗腫瘍作用分析のための実験では、C57BL/6系統のマウスに対し、ルイス肺癌種の移植が、標準的手法を用いて行なわれた（ソーフィイナほか、1979年）。製剤の処方では腫瘍移植の24時間後に開始され、20日間続けられた。ここで評価の対象となったのは、腫瘍の初期病巣の重量、肺表面の平均転移数、転移の起こった動物の割合（単位%）であった。動物の解剖は、頸椎転位法（マウス）またはエーテル（ラット）を用いて行なわれた。分析対象の製剤は、胃ゾンデによって投与され、投与量は、ベフンギンがラット0.45ml/kg、マウス1.0ml/kg、新製剤 — カバアナタケ乾燥エキス — はそれぞれ90mg/kgと180mg/kgであった。効果的な投与量は予備実験によってあらかじめ選ばれている。得られた結果は、スチューデント・フィッシャー法とヴィルコクソン・マン・ウィットニー法を用いて統計的に処理された（グブレル、1978年）。

実験結果を表1及び表2に示す。

ここで確認されるように（表1）、ストレス下では胃粘膜の潰瘍が進行する（一匹の動物の平均潰瘍数は約5） — G.セリエの有名な3本柱のうちの重要要素（1960年）。ストレス環境下で正規の製剤ベフンギンが胃の潰瘍数を減少させる効果は、2.2分の1への減少であったのに対し、カバアナタケ乾燥エキスは、4.7

分の 1 であった。この点での両製剤の効果の違いには統計的信憑性がある ( $P < 0.05$ )。指摘すべきなのは、その他のストレス反応 (胸腺と脾の退縮、副腎の肥大、体重減少) のあらわれ方も、*Inonotus obliquus* 製剤を投与した場合のほうがblankテスト群より弱いということである。このことは、確かな順応性促進作用があることの証左であり、それが、胃粘膜を潰瘍から守るという点に最も効果的に現れているのである。

カバアナタケ製剤の抗潰瘍作用は、別のモデル — ノルアドレナリンによる胃粘膜刺激 — にもあらわれている (表 1)。このモデルはかなり厳しい環境を設定しているが (胃潰瘍の数はストレス下における数の 2 倍以上)、それでも、ベフンギンは、この環境のもとで潰瘍数を 6.6 分の 1 に減少させて、明らかに胃を保護する効果をもたらしている。いっぽう、カバアナタケ乾燥エキスは、潰瘍数を 13 分の 1 に減少させている (もっとも、この点に関しては、両製剤の差異に統計的信憑性は認められなかった)。このとき、blankテストの動物群では、胃潰瘍が 100% あらわれているが、ベフンギン処方群では 83%、カバアナタケ乾燥エキス処方群では 33% である。

大量のレゼルピン投与は、胃粘膜に広範囲な潰瘍プロセスを進行させ、これによって動物はその後 2~4 日の間に死亡する (表 1)。ベフンギンをコース処方した場合は、動物の生存時間延長の傾向が認められるだけであるが、カバアナタケ乾燥エキスは、統計的信憑性をもって生存時間を 2.1 倍に延長させている (表 1)。

低酸素ストレスモデルでは、密閉空間でのマウスの生存時間が評価された。ベフンギンは生存時間に影響を与えなかったが、新製剤 — カバアナタケ乾燥エキス — は統計的信憑性をもってこれを 23% 延長させた (表 1)。

当該の医薬品が持つ順応性促進作用の重要な証左のひとつが、肉体的能力に与える肯定的な影響である。われわれの実験では、ベフンギンを処方した場合、おもりを付けたマウスの水泳持続時間が 44% 延長される傾向が認められ、いっぽう、カバアナタケ乾燥エキスでは、2 倍を上回る 117% の延長という効果をもたらされた (表 1)。

表 2 は、*Inonotus obliquus* 製剤の抗腫瘍作用実験の結果を示すものである。ここで確認されているように、この植物性製剤は、腫瘍初期病巣の成長に対してはほとんど影響を与えないが、しかし、腫瘍の転移プロセスに対しては影響があ

らわれている。ベフンギンを処方した場合、肺表面の転移数は半分以下（57%の抑制作用）に減少し、それとともに、転移が観察された動物の数（転移率）も若干減少した。いっぽう、乾燥エキスをコース処方した場合は、転移プロセスはほぼ完全にブロックされた。すなわち、いくつかの転移が若干の動物に見られたただけであった（表2）。この結果が立証するところは、薬局方に指定された既存の製剤ベフンギンに比べ、新製剤 — *Inonotus obliquus* 乾燥エキス — は薬理療法的に多大な利点を備えているということである。

## 結 論

すでに知られている植物性生薬原料でも、その潜在的可能性が未だ利用し尽くされていないことの証左となるのが、ここに紹介したデータである。ここでは、新しい製法でつくられた *Inonotus obliquus* (Pers.) Pil. 乾燥エキスが、薬局方指定製剤 — 中濃度の抽出物であるベフンギン — に比して多大な利点を備えていることが示されている。このことは、事業化調査データについても、薬理療法効果についても言える。新製剤は、胃粘膜における潰瘍の形成をより強力にブロックする。また、潰瘍形成剤（レゼルピン）処方時の動物の生存時間を延長させ、さまざまな低酸素状態のもとでの動物の肉体的耐久性を高め、移植された悪性新生物の転移プロセスを大幅に抑制する効果をもたらしている。

表 1

*Inonotus obliquus* (Pers.) Pil. 製剤の抗潰瘍・順応性促進作用

項目	ブランクテスト	ベフンギン	乾燥エキス
胃粘膜にできた神経性潰瘍の数(ストレス環境下)	4.7±1.5	2.4±0.5*	1.0±0.2*
ノルアドレナリン投与後の胃潰瘍の数	10.5±3.5	1.6±0.6*	0.8±0.5*
レゼルピン投与後のラットの生存時間、日	3.03±0.21	5.04±1.81	6.36±0.63*
密閉空間におけるマウスの生存時間、分	26.8±1.0	23.6±0.7	33.0±1.5*
おもりを付けたマウスの水泳持続時間、秒	105.7±6.7	151.8±33.0	228.7±12.3*

備考 \* — ブランクテストとの差異が信憑性を持つのは  $P < 0.05$  の場合。

表 2

マウスにおけるルイス肺癌種の進行に対する

*Inonotus obliquus* (Pers.) Pil. 製剤の影響

実験バリエーション	主要な腫瘍病巣の重量、g	平均転移数、個	転移抑制のパーセンテージ	転移頻度、%
ブランクテスト	5.5±0.8	14.0±2.1	—	100
ベフンギン	5.8±1.0	6.0±1.5*	57	88
乾燥エキス	5.0±0.7	0.17±0.1*	99	16

備考 \* — 差異が統計的に信憑性を持つのは、ブランクテストとの比較で  $P < 0.05$  の場合。