

生薬による抗酸菌症治療

— Th17の免疫機能調節との関連から —

¹多田納 豊 ²佐野 千晶 ³清水 利朗 ^{4,5}富岡 治明

要旨：多剤耐性結核とHIV感染者での難治性結核の増加が結核治療をますます困難なものにしているが、治療期間の短縮と多剤耐性結核への対応に欠かせない新規抗結核薬、特に休眠型の結核菌に有効な薬剤の開発は進んでいない。本稿では、生薬と抗菌薬との併用療法の可能性について、結核菌をはじめとする抗酸菌による感染症に対する宿主抵抗性の発現においてTh1細胞系に並んで重要な役割を演ずるとされるTh17細胞系の感染防御免疫反応に対する生薬の与える影響について概説する。

キーワード：結核菌、多剤耐性結核、抗結核薬、薬剤ターゲット、休眠型結核菌

はじめに

多剤耐性結核（MDR-TBやXDR-TB）の増加とHIV感染者での難治性結核の増加が、結核治療をますます困難なものにしている¹⁾。ところが、治療期間の短縮と多剤耐性結核への対策に欠かせない新しい抗結核薬、特に潜伏感染宿主体内に生存しているdormant type（休眠型）や、抗菌薬治療に应答して増殖能を極度に低下させるかあるいは欠如するに至ったpersistent type（持続型生残型）の結核菌に有効な抗結核薬の開発は遅々として進んでいない²⁾³⁾。既に結核菌の全ゲノムが解明され、結核菌をはじめとする種々の病原性抗酸菌の増殖能や病原性に関わる遺伝子に関する多くの知見も蓄積されてきており、新しいタイプの抗結核薬やMycobacterium avium complex（MAC）症に対する抗菌治療薬の開発のための分子創薬研究が近年精力的に進められているが、まだその道りは厳しいものと言わざるを得ない⁴⁾。こうした現状に鑑み、本稿では既存の抗菌薬に生薬を併用した免疫補助療法の可能性について考えてみたい。なお本稿では、抗酸菌感染症に対する宿主抵抗性の発現においてTh1細胞系に並んで重要な役割を演ずるとされるTh17細胞系の感染防御免疫反応に焦点を当て、Th17細胞の免疫機能に対する生薬の及ぼす影響について概説したい。

抗酸菌症に対する生薬を用いた免疫補助療法

結核をはじめとする種々の抗酸菌症に対する生薬を用いた免疫補助療法については、著者らの総説⁵⁾に詳しく記載されているので、本稿ではその概略を説明するに留めたい。結核やMAC感染症などの治療に、生薬単独あるいは抗菌化学療法に生薬を併用した場合には、下記のような臨床成績が報告されている。①結核に対する標準化療レジメンに生薬投与を加えた1000人以上の症例についてのメタ解析では、結核に対する治療効果の増強がみられており、副作用も少なく、化療後の再発頻度は生薬併用で増加する傾向を認めていない⁶⁾。②難治性結核患者に対する生薬を用いたQi-boostingとYin-nourishing処方では、喀痰陰性化に要する期間の短縮、肺病巣の軽減の促進がみられる⁷⁾。③補中益気湯、人參養榮湯、柴陷湯、炙甘草湯、竹葉石膏湯、四逆湯などが難治性のMAC症、M. fortuitum感染症、M. xenopi感染症の患者の治療に使われているが、抗菌化学療法との間にある程度の併用効果が認められている^{8)~10)}。従って、特定の難治性抗酸菌感染症に対して生薬を抗菌化学療法の免疫補助剤として用いた場合には、ある程度の臨床効果が期待できそうである。

¹国際医療福祉大学福岡薬学部薬学科、²島根大学医学部地域医療支援学、³安田女子大学家政学部管理栄養学、⁴安田女子大学現代心理学科看護学科、⁵島根大学医学部

連絡先：多田納豊，国際医療福祉大学福岡薬学部，〒831-8501 福岡県大川市榎津137-1（E-mail: tatanoy@iuhw.ac.jp）
（Received 29 Nov. 2021/Accepted 15 Feb. 2022）

抗酸菌感染症に対する宿主の感染防御システムへのTh17細胞の関わり

近年の研究により、Th17細胞サブセットは細菌感染症に対する宿主抵抗性の発現に深く関わっていることが知られている^{11)~14)}。Th17細胞は、自己免疫疾患や炎症反応の誘導に関わっているが、他方、細菌感染症に対する宿主防御システムのための免疫反応の成立・発現にも関わりが強い。そうした感染防御免疫反応におけるTh17細胞の関わりは、抗原提示能を有する樹状細胞の機能調節、好中球の感染部位への動員、Th1細胞の機能亢進、さらにはTreg細胞誘導に対する制御反応をベースとしている¹⁵⁾。Th17応答は、細胞外寄生菌や真菌感染に対する宿主抵抗性発現に重要とされているが^{11) 16)}、Th17細胞は肺炎桿菌や*Citrobacter rodentium*などの細胞外寄生菌に対する宿主感染抵抗性の成立・発現にTh1細胞機能を補完する形で関わっていると考えられている (Table 1)¹⁷⁾。さらに、Th17細胞は感染菌に対する自然免疫と獲得免疫との間のTLR蛋白などを介した免疫シグナルの橋渡しにも一定程度の役割を演じていることが知られている¹⁴⁾。Th17細胞は、主にIL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22を産生するが、これらのTh17に特異的なサイトカインは粘膜上皮細胞や線維芽細胞などの粘膜に存在している種々の細胞を標的にしている^{11) 15) 16)}。例えば、IL-17ファミリーのサイトカインは肺胞上皮細胞上のレセプターに結合し、肺胞上皮細胞の抗菌タンパク産生のup-regulationを

介して肺胞上皮細胞の抗菌機能を増強する¹⁸⁾。加えて、Th17細胞は顆粒球形成、好中球動員、組織修復に関与しているとされている¹⁸⁾。

他方、Th17細胞は、結核菌、*Listeria monocytogenes*, *Chlamydia*, *Salmonella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Leishmania donovani*などの細胞内寄生菌に対する宿主感染防御システムにも深く関わっていると報告されている (Table 1)^{19)~25)}。Liらの総説¹⁵⁾によれば、実際にIL-23とIL-12を欠損するマウスでは、結核菌や細胞内寄生性原虫*Toxoplasma gondii*に対する感受性が、IL-12のみの欠損マウスに比して高まるという。特記すべきことに、Th17細胞系は肺での好中球のみならずTh1細胞の活性化にも関わっている²⁶⁾。KhaderらのBCGワクチンモデル系での検討によると、Th17細胞はCXCL9, CXCL10, CXCL11ケモカインの発現増強やIFN- γ 産生細胞の動員を介して、宿主マクロファージ内での抗酸菌の増殖を抑制する²⁰⁾。加えて、Th17細胞は、宿主マクロファージによるTNF- α , IL-1 β , GM-CSF, IL-6などの炎症性サイトカインやCC, CXCケモカインの産生増強に働いている¹⁵⁾。こうした仕組みにより、Th17細胞は細胞外寄生性細菌のみならず結核菌をはじめとする諸種の細胞内寄生性菌や真菌あるいは原虫による感染症に対する宿主防御免疫系の成立とその機能発現に関わっていると考えられる (Table 1)。付言するに、著者らはMAC感染マウスの脾細胞中にM17マクロファージと称するユニークなマクロファージポピュレーションが誘導されることを見出しているが²⁷⁾、この

Table 1 Role of Th17 cells and their effector cytokines IL-17 and IL-23 in protection against bacterial infection

Bacterial and fungal pathogen	<i>In vivo</i> action	Effects of IL-17 and IL-23
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Protection	Prevents colonization
<i>Bordetella pertussis</i>	Protection	Required for vaccine-primed protection
<i>Citrobacter rodentium</i>	Protection	Increases survival of host animals
<i>Escherichia coli</i>	Protection	Reduces bacterial burden
<i>Salmonella enterica</i>	Protection	Reduces bacterial burden
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Protection	Reduces bacterial burden, Increases survival of host animals
<i>Listeria monocytogenes</i>	Protection	Reduces bacterial burden in liver, Contributes to granuloma formation
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Protection	Prevents periodontal bone destruction
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Protection	Enhances Th1 memory response, Reduces mycobacterial burden after vaccination
<i>Mycobacterium bovis</i> BCG	Protection	Contributes to acute neutrophil-mediated inflammation and granuloma formation
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Protection	Enhances the kinetics of bacterial clearance
<i>Candida albicans</i>	Protection	Reduces fungal burden, Increases survival of host animals
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Protection	Reduces fungal burden, Increases survival of host animals
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Protection	Reduces fungal burden

Cited from the review article written by Curtis and Way. With some modifications: Curtis MM and Way SS. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. *Immunology*, 126 : 177-185, 2009.

M17マクロファージサブセットは、今までに知られているM1タイプやM2タイプのマクロファージサブセットとは異なる形質を有しており (IL-12⁺, IL-1 β ^{high}, IL-6⁺, TNF- α ⁺, NOS2⁺, CCR7^{high}, IL-10^{high}, Arg⁻, MR^{low}, Ym1^{high}, Fizz^{low}, and CD163^{high}), 興味深いことにTh1細胞サブセットの分化・活性化は抑制するが、反面, Th17細胞サブセットの分化・活性化には強力な亢進作用を及ぼすことが明らかになっている²⁷⁾。こうした特定のマクロファージポピュレーションによってTh17細胞が誘導されるというメカニズムもまた、抗酸菌感染症に対する宿主感染防御システムの構築に大きな役割を演じているのかもしれない。

Th17細胞の抗酸菌感染症の病態への関わり

上述のごとく, Th17細胞が抗酸菌感染症に対する宿主抵抗性の発現に重要な役割を演じていることが示唆されている一方で, 病態の悪化への関与が示唆される報告もある。Th17細胞が自己免疫疾患や慢性炎症疾患の病因として役割を果たしていることはよく知られているが¹¹⁾, 例えば, *M. avium* subsp. *paratuberculosis* 感染により発症するクローン病やI型糖尿病などの自己免疫症状の発現にTh17が関与している²⁸⁾。また, 結核において, Th17かつ・またはその主要なサイトカインであるIL-17が誘発する過剰な好中球性の免疫応答が, 結核の病態の悪化を引き起こすことが示唆されている¹¹⁾。Cruzらは, 結核菌感染後のマウスに繰り返しBCGワクチンを接種することにより抗原特異的なIL-17産生T細胞の増加とIL-17の過剰発現が誘導され, 好中球の誘導に基づく病態の悪化を引き起こすことを示した²⁹⁾。また, IL-17が肺における一次感染後の結核菌の播種を促進するという報告もある³⁰⁾。他方, 最近では, 結核における自然免疫細胞の一種である自然リンパ球 (ILC) の役割について明らかになりつつあるが, IL-17産生型ILC (IL-17⁺ILC) の血液中の存在割合と結核患者の臨床症状の悪化との相関が認められるという興味深い報告もある³¹⁾。このように, Th17かつ・またはIL-17の過剰な発現が組織傷害の増大と病態の悪化を導いている可能性が示唆される。

生薬とその有効成分によるTh17細胞機能の調節

Table 2に示すように, 種々の疾患モデルを用いて, Th17細胞機能に対する各種漢方薬, 薬用植物およびその有効成分の薬理効果についての多くの検討がなされている。

特に, 各種の生薬の免疫反応に及ぼす薬効については, Asadi-Samaniらの総説に詳しい³²⁾。下記に示すほとんどの生薬とそれらの有効成分はTh1細胞とTh17細胞の生体での免疫細胞の分化やサイトカイン産生などの免疫応答に対して抑制作用を示し, ひいては抗炎症作用を示すこ

とが報告されている。Asadi-Samaniらの総説³²⁾では, 生薬として, *hyungbangpaedok-san*, *Salvia plebeia*, *Wedelia chinensis*, *Plectranthus barbatus*, *Ulmus davidiana*, *Atropa accuminata*, *Scutellaria baicalensis*, *Perilla frutescens*が, 生薬の有効成分として, celastrol (*Celastrus*), proanthocyanidin (*Metasequoia glyptostroboides*), berberine (*Berberis vulgaris*), salvianolic acid B (*Salvia miltiorrhiza*), curcumin (*Curcuma longa*), astragaloside IV (*Astragalus membranaceus*), ligustrazine (*Ligusticum chuanxiong*), plumbagin (*Droseraceae*, *Plumbaginaceae*, *Ancistrocladaceae*, *Dinophyllaceae*), matrine (*Radix sophorae*), arctigenin (*Arctium lappa*), eriocalyxin B (*Isodon eriocalyx*), baicalin (*Scutellaria baicalensis*), oleanolic acid (一般の植物), erythrodol (oleanolic acid前駆体), icariin (horny goat weed), daphnetin (*Daphne odora*), paeoniflorin (*Radix paeoniae*), triptolide (*Tripterygium wilfordii*), sinomenine (*Sinomenium acutum*), puerarin (*Radix puerariae*), artesunate (*Artemisia annua*); 生薬の処方: Ma Huang Tang, Daikenchuto, Bu Shen Yi Sui Capsule, Bu Shen Yi Qi formula, Huang-Lian-Jie-Du-Tang, Qingkailing, DCB-SLE1などが紹介されている。

他方, 数は少ないが, Th17細胞の機能増強に働く生薬も知られており, Liらによれば, *Leonurus japonicus*, *Codonopsis pilosula*, *Astragalus membranaceus*, *Prunus persica*, *Angelica sinensis*, *Ligusticum chuanxiong*, *Glycyrrhiza uralensis*などの生薬はTh17細胞の分化とIL-17Aの産生をupregulateするという³³⁾。

生薬とその有効成分がTh17細胞の分化と機能発現に及ぼす影響について調べた代表的な研究報告は以下のとおりである。まずTh17細胞の分化・機能発現の促進に働く生薬とその有効成分については, 下記の2つの報告がある。

(1) Murakamiらによれば, 2種類の生薬*Cyclopia genitoides*, *C. subternata*のエタノール/水抽出成分は特異抗原で刺激した視細胞のIL-4, IL-17, IFN- γ 産生能を増強する薬効が認められている³⁴⁾。

(2) Wongkajornsilpらによると, 鎮痛作用と食欲増進作用を有するAyurved Siriraj Wattana処方には抗酸化作用, 抗炎症作用, 抗がん作用が知られているが, この処方は転写因子STAT3, RORCを介してTh17細胞の分化に作用し, この処方で樹状細胞を処理するとTh1細胞の分化に働くIL-12と, Th17細胞の分化に働くIL-6とIL-23の再生誘導が起こる³⁵⁾。

次に, その他の生薬とその有効成分に関しては, Th17細胞の分化と機能発現に対しては, 以下に示すように抑制的に働くという報告が多い。

(1) ウコン (*Curcuma longa*) の主要な有効成分である

Table 2 Pharmacological effects of various Chinese herbs, medicinal plants, and their chemical components on Th17 cell function

Herbal medicines, medicinal plants, and their concoctions	Biological effects related to Th17	Disease model (animal) tested
Hyungbangpaedok-san	Decreased the elevated population of CD4 ⁺ /IFN- γ ⁺ (Th1), and CD4 ⁺ /IL-17 ⁺ (Th17) T cells in the spinal cord in the onco-treatment. Increased the elevated population of CD4 ⁺ /CD25 ⁺ /Foxp3 ⁺ (Treg) and CD4 ⁺ /Foxp3 ⁺ /Helios ⁺ (thymus-derived Treg) T cells.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
<i>Salvia plebeia</i> extract	Decreased Th1, Th2 and Th17 expansion in the lymph node and the expression of Th1, Th2 and Th17 cytokines.	Collagen-induced arthritis (mouse)
Specific extract of <i>Wedelia chinensis</i>	Suppressed the Th1 and Th17 response in dendritic cells.	Dextran sulfate sodium-induced colitis (mouse)
Ethanol extract of <i>Plectranthus barbatus</i>	Decreased in cytokine production of pro-inflammatory cytokines IL-2, IL-6, IL-10, TNF and IL-17A.	Peripheral blood mononuclear cells and the TZM-bl cell line
Containing elements of the bark of <i>Ulmus davidiana</i> var <i>japonica</i> Nakai	The numbers and frequencies of Th1 and Th17 cells significantly decreased by downregulating the Th1 and Th17 responses via IL-4 secretion in the small intestine.	Normal (mouse)
Ethanol extract of <i>Atropa accuminata</i>	Promoted Th2 cytokines (IL-4 and IL-10), and suppressed Th1-Th17 cytokines (IL-2, TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-6) and pro-inflammatory mediators (PGE2, NO, IL-1 β and LTB4).	CFA induced arthritis (rat)
<i>Scutellaria baicalensis</i> extract	Reduced Th17 cytokines (IL-17) and Th2-related cytokines (IL-4, IL-5, IL-10 and IL-13) enhanced by food allergies.	Food allergy (mouse)
<i>Perilla frutescens</i> leaf extract	Decreased generation of proinflammatory cytokines, including IL-1 β , IL-6, IL-17A and TNF- α .	Dextran sulfate sodium-induced colitis (mouse)
Luteolin	Reduced the secretion of IL-17A and enhanced the antiinflammatory cytokine IL-10.	
Apigenin	Enhanced the regulatory T cell population.	
Rosmarinic acid	Decreased Th17 cells but enhanced Treg in the joints, and reduced Th17 differentiation.	Rheumatoid arthritis (rat)
Celastrol (<i>Celastrus</i>)	Down-regulated the mRNA expression levels in activated T-cells and reduced the generation of Th1/Th17 specific cytokines (IL-2, IFN- γ and IL-17).	2,4-dinitrofluorobenzene-induced allergic contact dermatitis (mouse)
Proanthocyanidin fraction from the bark of <i>Metasequoia glyptostroboides</i>	Decreased differentiation of Th1 and Th17 cells directly through JAK/STAT pathway.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Berberine (<i>Berberis vulgaris</i> L)	Downgraded the infiltration of inflammatory cells, reduced Th1 responses and astrogliosis rather than that of Th17.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Salvianolic acid B (<i>Salvia miltiorrhiza</i>)	Decrease pro-inflammatory Th1 and Th17 cells and increase regulatory T cells.	Collagen-induced arthritis (rat or mouse), complete Freund's adjuvant (CFA)-induced monoarthritis (rat), etc.
Curcumin (<i>Curcuma longa</i>)	Inhibited the differentiation of pro-inflammatory Th1/Th17 cells and promoted Th2 cells. Inhibit differentiation and development of Th17 cells depends on down-regulating expression of IL-6, IL-21, ROR γ t signaling and inhibition STAT3-phosphorylation. Decreased the Th1/Th2/Th17 cell populations.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
	Suppressed the inflammatory cell accumulation and the expression of IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , and IL-17.	Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome (mouse)
	Suppressed the inflammatory cell accumulation and the expression of IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , and IL-17.	Experimental autoimmune neuritis (rat)
Astragaloside IV (<i>Astragalus membranaceus</i>)	Down-regulated the enhanced expressions of IL6, IFN- γ and TNF- α . Suppressed IFN- γ , TNF- α and IL-17 secretion from the CD4 ⁺ cells.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Ligustrazine (<i>Ligusticum chuanxiong</i>)	Alleviated allergic airway inflammation by reducing the influx of eosinophils and neutrophils, which was mediated the correction the Treg/Th17 and Th1/Th2 imbalance.	Asthma (mouse)
Matrine (<i>Radix sophorae</i>)	Inhibited the TLR4/MD2 pathway, which plays an important role in the induction of Th1 and Th17 cells.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (rat)

Table 2 (Continued)

Herbal medicines, medicinal plants, and their concoctions	Biological effects related to Th17	Disease model (animal) tested
Arctigenin (<i>Arctium lappa</i>)	Suppressed the differentiation of Th17 cells.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Eriocalyxin B (<i>Isodon eriocalyx</i>)	Blockage of Th1 and Th17 cell differentiation through JAK-STAT and NF- κ B signaling pathways.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Baicalin (<i>Scutellaria baicalensis</i>)	Inhibited splenic Th17 cell population expansion. Decreased Th17 cells through stimulation of Treg cells and inhibition of IL-6 and IL-23. Suppressed Th1 and Th17 cell differentiation via STAT/NF- κ B signaling pathways.	Adjuvant-Induced Arthritis (mouse) Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Oleanolic acid and erythrodiol	Induced Th2 cytokines in both serum and spinal cord, and suppressed Th1 and Th17 cytokines.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Icariin (horny goat weed)	Inhibited the production of Th1 and Th17 through inhibition of phosphorylations of STAT1 and STAT3 in CD4 ⁺ T cells.	Experimental colitis (mouse)
Daphnetin (<i>Daphne odora</i>)	Attenuated the levels of Th1, Th2 and Th17 type cytokines in spleen lymphocytes.	Collagen-induced arthritis (rat)
Paeoniflorin (<i>Radix paeoniae</i>)	Attenuated the expression of Th17 cytokines and phosphorylation of STAT3 in spleen cells under Th17 polarizing conditions.	Imiquimod-induced psoriasis (mouse)
Triptolide (<i>Tripterygium wilfordii</i>)	Attenuated the expression of both Th1/Th17 as well as Th2 cytokines in spleen mononuclear cells and spinal cord tissues.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Sinomenine (<i>Sinomenium acutum</i>)	Suppressed Th17, but not Treg and cell differentiation.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Puerarin (<i>Radix puerariae</i>)	Enhanced Th1 immunity and decreased Th2 and Th17 responses. Ameliorated the smoke inhalation-induced Th1, Th2 and Th17 imbalance.	Gunpowder smog-induced acute lung injury (rat)
Artesunate (<i>Artemisia annua</i>)	Attenuated TNF- α expression and Th1/Th17 response.	Dextran sulfate sodium salt, 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid or oxazolone induced colitis (mouse)
Carnosol (<i>Rosmarinus officinalis</i> and <i>Salvia officinalis</i>)	Inhibited Th17 cell differentiation and STAT3 phosphorylation, and blocked NF- κ B nuclear translocation.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Quercetin	Shifted balance in Th17 and Treg cells from Th17 dominance to Treg dominance.	Triptolide-induced liver injury (mouse)
Ma Huang Tang ^{a)}	Modulation of Th1 and Th2 cytokines and inhibition of Th17 cells.	Asthma (mouse)
Daikenchuto ^{b)}	Decreased Th17 cytokines in colons.	Colitis (mouse)
Bu Shen Yi Sui Capsule ^{c)}	Decreased the cytokines of IL-17A, IL-6, IL-23 and TGF- β 1 in the brain. Dropped the ratio of IL-17A and FoxP3 mRNA and protein in the brain or spinal cord.	Experimental autoimmune encephalomyelitis (mouse)
Bu Shen Yi Qi formula ^{d)}	Reduction in IL-6, IL-10 and IL-17A levels in serum. Improved IL-6 and IL-10 as well as a decrease in TGF- β 1 and IL-17A levels in bronchoalveolar lavage fluid (BALF).	Asthma (mouse)
Huang-Lian-Jie-Du-Tang ^{e)}	Suppressed the production of proinflammatory cytokines, including TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-17A.	Cecal ligation and puncture (rat)
Qingkailing ^{f)}	Inhibited the differentiation toward Th1 and Th17 effector cells and the secretion of relevant cytokines.	Experimental autoimmune (rat)
DCB-SLEI ^{g)}	Suppressed of Th1 and Th17 cytokine production and NF- κ B activation.	
Sheng-Hua Decoction ^{h)}	Increased the proportions of Th1 and Th17 cells whereas decreased those of Th2 and Treg cells. Expression of Th1- and Th17-type cytokines (IFN- γ and IL-17A) was up-regulated, while that of Th2-type and Treg-produced cytokines (IL-4 and TGF- β) was down-regulated significantly.	Excessive uterine bleeding
<i>Cyclopia genistoides</i> and <i>Cyclopia subternata</i>	Significantly enhanced production of several types of cytokines, including IL-4, IL-17, and IFN- γ .	Antigen-stimulated splenocytes (mouse)

Table 2 (Continued)

Herbal medicines, medicinal plants, and their concoctions	Biological effects related to Th17	Disease model (animal) tested
Ayurved Siriraj Wattana recipe ¹⁾	Increased of the expression of STAT4, T-bet, and IFN- γ (Th1 markers), and STAT3, RORC and IL-17 (Th17 markers) in AVS073-treated CD3 ⁺ CD56 ⁺ cells. Decreased of the expression of STAT6 (Th2 marker), and STAT5A, STAT5B and IDO (Treg markers) in AVS073-treated CD3 ⁺ CD56 ⁺ cells. Increased the level of IL-12, IL-6 and IL-23 in AVS073-treated mDCs.	CD3 ⁺ CD56 ⁺ cells and mature dendritic cells generated from peripheral blood Mononuclear cells (PBMCs) of healthy donors
Gu-Ben-Fang-Xiao-Tang ¹⁾	Decreased Th17 and increased Treg cell proportions.	Ovalbumin (OVA)-induced allergic inflammation (mouse)

^{a)} Ma Huang Tang consists of Ephedra stem (Ma Huang), Cinnamon twig (Gui Zhi), Apricot kernel (Xing Ren) and Honey Fried Licorice (Zhi Gan Cao).

^{b)} Daikenchuto consists of Zanthoxylum piperitum (Japanese paper), processed ginger, ginseng, and maltose syrup powder.

^{c)} Bu Shen Yi Sui Capsule composed of Rehmanniae radix praeparata, Radix Rehmanniae, Radix Polygoni Multiflori, Radix et Rhizoma Rhei, Leonurus japonicus Houtt., Bulbus Fritillariae Thunbergii, Hirudo, Scorpio, Rhizoma Gastrodiae and Fructus Forsythiae.

^{d)} Bu Shen Yi Qi formula composed of A. membranaceus (Fisch.) Bunge., Epimedium brevicornu Maxim. and Rehmannia glutinosa Libosch.

^{e)} Huang-Lian-Jie-Du-Tang composed of Rhizoma Coptidis, Radix Scutellariae, Cortex Phellodendri and Fructus Gardeniae

^{f)} Qingkailing mainly comprising of eight medicinal materials or extracts composed of adenosine, geniposide, chlorogenic acid, baicalin, ursodeoxycholic acid, cholic acid and hyodeoxycholic acid

^{g)} DCB-SLE1 composed of Atractylodis macrocephalae Rhizoma, Eucommiae cortex, Lonicerae caulis and Hedyotidis diffusae Herba.

^{h)} Sheng-Hua Decoction consists of Leonurus japonicus Houtt, Codonopsis pilosula (Franch.) Nannf., Astragalus membranaceus (Fisch.) Bge., Prunus persica (L.) Batsch, Angelica sinensis Diels, Ligusticum chuanxiong Hort. and Glycyrrhiza uralensis Fisch. References.

ⁱ⁾ Ayurved Siriraj Wattana recipe consists of Aegle marmelos (L.) Corrêa., Boesenbergia rotunda (L.) Mansf., Caesalpinia sappan L., Carthamus tinctorius L., Cinnamomum siamense Craib, Citrus sinensis L. Osbeck, Cladogynos orientalis Zipp. ex Span., Cryptolepis. buchmanii Roem. & Schult., Cyperus rotundus L., Derris scandens (Roxb.) Benth., Drypetes roxburghii Wall., Ferula assa-foetida L., Ligusticum sinense Oliv., Mallotus repandus (Willd.) Müll. Arg., Piper nigrum L., Saussurea lappa (Decne.) Sch. Bip., Terminalia chebulata Retz., Tinospora crispa (L.) Hook. f & Thomson.

^{j)} Gu-Ben-Fang-Xiao-Tang consists of Radix Astragali preparata, Ginseng radix, Largehead Atractylodes rhizome, Glabrous greenbrier rhizome, Calcined oyster shells, Periostracum cicadae, Pericarpium citri reticulatae, Sileris radix, Flos magnoliae, Schisandra chinensis (Turcz.) bail, Radix Glycyrrhizae.

ポリフェノール curcumin には、血流の乱れの軽減作用、鎮静・鎮痛作用、健胃作用が知られており、それらの薬効の他に抗酸化作用、抗菌作用、抗炎症作用も知られているが、Th17細胞を介した炎症に対する抑制作用やTreg細胞のIL-10産生増強を介する免疫抑制作用が報告されている。これらの知見は、Asteroららの総説に詳しい³⁶⁾。Leeらの検討では、自己免疫疾患IPEX症候群 (immuno-dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) 患者への curcumin の投与によりTh1細胞のIFN- γ 産生能、Th2細胞のIL-4産生能の抑制に加えて、Th17細胞によるIL-17Aの産生の抑制も認められている³⁷⁾。また、Xieらによる実験的自己免疫性脳脊髄炎についての検討では、curcuminによりTh17細胞のIL-17産生の抑制が起り、ひいては脊髄炎の症状が軽減されることが明らかにされている³⁸⁾。

(2) Gubenfangxiao 処方 は 11 種類 の 生 薬 (*Astragalus membranaceus*, *Codonopsis pilosula*, *Poria cocos*, *Atractylodes macrocephala*, *Citrus reticulata*, *Saposhnikovia divaricata*, *Cryptotympana pustulata* など) を含んでいるが、古来喘息の治療に使われている。Ruanらは、マウスにオバロブミンで誘導されるアレルギー性喘息モデルでの検討で、Gubenfangxiao 処方により気道過敏症、methacholine 誘導性気道狭窄の軽減が起こるが、肺への好中球の遊走の抑制効果が関係しているとしている³⁹⁾。さらにRuanら

は、Gubenfangxiao 処方によりTh17細胞機能の抑制が起り、IL-17Aの分泌が減少すること、逆にTreg細胞の増加によってIL-10の分泌が亢進し、結果として気道でのアレルギー性炎症反応の軽減がもたらされるとしている³⁹⁾。

(3) 各種の炎症性疾患の治療に使われている生薬 *Scutellaria baicalensis* の根から抽出されるフラボノイド baicalin は、Zhangらの報告によると、自己免疫疾患性脳脊髄炎に有効であり、炎症反応や中枢神経系での脱髄反応に対して抑制的な作用を示すという⁴⁰⁾。この機序としては、STAT/NF- κ Bシグナル伝達系のブロック作用を介してのTh1細胞とTh17細胞の分化と機能発現の抑制作用を裏付ける成績が得られている⁴⁰⁾。興味深いことに、baicalinの抗炎症作用はSOCS-3が関与するTh17細胞内でのシグナル伝達系に影響を及ぼすことに起因している⁴⁰⁾。

(4) エゴマ (*Perilla frutescens*) は抗炎症作用を有するが、Urushimaらの検討によると、エゴマ抽出物はdextran sulfate sodiumで誘導される炎症性大腸炎の発症と進展に有効であるという⁴¹⁾。この場合、エゴマ抽出物の投与によりTNF- α 、IL-17A、IL-10の血清中のレベルが低下し、大腸組織でのTNF- α とIL-17AのmRNA発現が低下する⁴¹⁾。彼らは、エゴマの有効成分であるフラボノイド luteolin, フラボン apigenin, ポリフェノール rosmarinic acid について検討し下記の成績を得ている⁴¹⁾。

① Luteolin は TNF- α , IL-1 β , IL-6, and IL-17A などの炎症性サイトカインの産生を抑制する。

② Apigenin は IL-17A の産生を抑制し、逆に IL-10 の産生を増強する。

③ Rosmarinic acid は Treg 細胞の分化を促進する。

以上の成績より、エゴマ抽出物は Th1 細胞と Th17 細胞機能に対する抑制作用と、Treg 細胞機能に対する増強作用を介して生体内での抗炎症効果を発現しているものと考えられる⁴¹⁾。

(5) 免疫疾患の治療に使われているローズマリー (*Rosmarinus officinalis*) やセージ (*Salvia officinalis*) の有効成分であるジテルペン carnosol の薬効については、Li らの自己免疫性脳脊髄炎のマウス実験モデル系での検討により、中枢神経系への炎症性細胞の浸潤の抑制を介して脱髄反応を軽減することが報告されている⁴²⁾。この場合 carnosol は、Th17 細胞の分化の抑制作用と、NF- κ B の活性化と核への移行をブロックすることによる Th17 細胞機能の down-regulation を介して、Th17 細胞の炎症への関わりを制御しているという成績を得ている⁴²⁾。

(6) リンゴ、ブドウ、柑橘類などのフルーツ類に含まれるフラボノイド quercetin は肝保護効果を示すことが知られているが、Wei らによれば、quercetin は Th17/Treg バランスを Treg 優位な方向に向けることにより、triptolide で誘導される実験的肝傷害を軽減する作用を示すという⁴³⁾。Quercetin は、細胞内シグナル伝達系での転写因子 ROR γ t の働きをブロックすることにより、Th17 細胞の分化をブロックし、ひいては Th17 細胞の IL-17, IL-6 産生能を抑制する⁴³⁾。興味深いことに、TLR4 のシグナル伝達系をブロックすると、quercetin の Th17/Treg バランスを Treg 優位な方向に向ける作用が阻害されるという成績も得られている⁴³⁾。いずれにしても quercetin は Th17 細胞系の down-regulation を介して、肝傷害を引き起こす炎症反応を顕現しているらしい。

おわりに

以上本稿では、各種の生薬の抗酸菌症治療への臨床適用の現状について、特に諸種の生薬の有効成分が Th17 細胞の分化と機能発現にどのような影響を及ぼすのかに関しての基礎研究で得られてきている知見に焦点を当てて概説した。約めて言うと、一部の生薬は結核などの特に難治性抗酸菌感染症を発症している患者に処方した場合、ある程度の有効性が得られると結論付けてもよさそうに思われる。状況によっては、抗酸菌症に対する宿主の感染防御系に対して、Th17 細胞系は Th1 細胞に比肩しうるような重要な役割を演じている。ところが、Th17 細胞が産生するサイトカイン (IL-17, IL-22 など) は炎症反応の増強を惹起するため、Th17 細胞の過剰な活性化と

炎症反応の増強は、必然的に組織傷害をもたらす抗酸菌症の病状の悪化を招くという両刃の剣のような現象が知られている。本稿では、この Th17 細胞に焦点を当て、生薬とその有効成分が宿主の Th17 細胞系にどのような作用を及ぼすのかについて、近年に報告された知見を基に考察してみたが、一部の生薬では Th17 細胞の分化と機能発現に対して亢進作用がみられるものの、その他多くの生薬では、逆に Th17 細胞の分化と機能発現には抑制的に働くという成績が報告されている。従って、多くの生薬とその有効成分は、Th17 細胞の機能発現には負の作用を示すものと考えてよさそうである。すなわち、Th17 細胞の分化と機能発現という観点で考えるかぎり、ほとんどの生薬には抗炎症作用が期待されるものと考えられる。なお、少数の生薬では Th17 細胞に依拠した炎症反応を増強することが報告されているので、抗酸菌症への生薬の臨床適用においては、その辺の事情を鑑みることが重要であると思われる。すなわち、Th17 や IL-17 の抗酸菌感染症における宿主防御機構における役割と病状の進行および重症化への影響について、かつ、様々な生薬およびその化学成分の免疫学的作用に関する詳細な解明が必要であり、それらの知見の蓄積が大前提ではあるが、その上で実践的な生薬の臨床適用を想定すると、患者の病態の変化に応じて、その症状を改善する目的での生薬またはその有効成分の流動的な選択が、長期に及ぶ抗菌薬治療の成功率の向上につながるのではないかと考える。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文の内容に関して申告なし。

文 献

- 1) World Health Organization: A Ministerial Meeting of High M/XDR-TB Burden Countries: The Key Bottlenecks Hampering the Prevention and Scale-up of M/XDR-TB Control and Patient Care. 2009. http://www.who.int/tb/challenges/mdr/bottlenecks/bottlenecks_full_version.pdf
- 2) Tomioka H: Current status of some antituberculosis drugs and the development of new antituberculous agents with special reference to their in vitro and in vivo antimicrobial activities. *Curr Pharm Des.* 2006; 12: 4047-4070.
- 3) Janin YL: Antituberculosis drugs: ten years of research. *Bioorg Med Chem.* 2006; 15: 2479-2513.
- 4) Tomioka H: New approaches to tuberculosis — novel drugs based on drug targets related to Toll-like receptors in macrophages. *Curr Pharm Des.* 2014; 20: 4404-4417.
- 5) Tomioka H: Usefulness of Chinese herbal medicines as host-directed therapeutics against mycobacterial infections: A review. *Am J Chinese Med.* 2017; 45: 1-15.
- 6) Jiang RH, Xu HB, Fu J: Outcomes of Chinese herb medicine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis:

- A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2015 ; 23 : 544-554.
- 7) Shi G, Zhang L: Effects on type 2 diabetes complicated with pulmonary tuberculosis: Regiment of insulin, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol versus the regiment plus Qi-boosting and Yin-nourishing decoction of Traditional Chinese Medicine. *J Tradit Chin Med.* 2015 ; 35 : 260-265.
 - 8) Enomoto Y, Hagiwara E, Komatsu S, et al.: Pilot quasi-randomized controlled study of herbal medicine Hochuekkito as an adjunct to conventional treatment for progressed pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *PLoS One.* 2014 ; 9 : e104411.
 - 9) Inagaki M: A case of patient with pulmonary atypical micobacteriosis to whom administration of Ninjin-Youei-To was effective. *Gendai Toyo Igaku.* 1994 ; 15 : 108-109.
 - 10) Hikizuna H, Terasawa K: A case of atypical micobacteriosis with chronic potent inflammatory reactions, to which the administration of Saikan-To was very efficacious. *Cur Ther.* 1997 ; 15 : 1403-1406.
 - 11) Lyadova IV, Pantelev AV: Th1 and Th17 cells in tuberculosis: Protection, pathology, and biomarkers. *Mediators Inflamm.* 2015 ; 2015 : ID 854507.
 - 12) Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al.: Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 2011 ; 34 : 149-162.
 - 13) Bystrom J, Taher TE, Muhyaddin MS, et al.: Harnessing the therapeutic potential of Th17 cells. *Mediators Inflamm.* 2015 ; 2015 : ID 205516.
 - 14) Graeber KE, Olsen NJ: Th17 cell cytokine secretion profile in host defense and autoimmunity. *Inflamm Res.* 2012 ; 61 : 87-96.
 - 15) Li Y, Wei C, Xu H, et al.: The immunoregulation of Th17 in host against intracellular bacterial infection. *Mediators Inflamm.* 2018 ; 2018 : 6587296.
 - 16) Rathore JS, Wang Y: Protective role of Th17 cells in pulmonary infection. *Vaccine.* 2016 ; 34 : 1504-1514.
 - 17) Curtis MM, Way SS: Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. *Immunology.* 2009 ; 126 : 177-185.
 - 18) Liang SC, Tan X-Y, Luxenberg DP, et al.: Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med.* 2006 ; 203 : 2271-2279.
 - 19) Orgun NN, Mathis MA, Wilson CB, et al.: Deviation from a strong Th1-dominated to a modest Th17-dominated CD4 T cell response in the absence of IL-12p40 and type I IFNs sustains protective CD8 T cells. *J Immunol.* 2008 ; 180 : 4109-4115.
 - 20) Khader SA, Bell GK, Pearl JE, et al.: IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4⁺T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nat Immunol.* 2007 ; 8 : 369-77.
 - 21) Scriba TJ, Kalsdorf B, Abrahams DA, et al.: Distinct, specific IL-17- and IL-22-producing CD4⁺T cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response. *J Immunol.* 2008 ; 180 : 1962-70.
 - 22) Bai H, Cheng J, Gao X, et al.: IL-17/Th17 promotes type 1 T cell immunity against pulmonary intracellular bacterial infection through modulating dendritic cell function. *J Immunol.* 2009 ; 183 : 5886-95.
 - 23) Schulz SM, Kohler G, Holscher C, et al.: IL-17A is produced by Th17, $\gamma\delta$ T cells and other CD4-lymphocytes during infection with *Salmonella enterica* serovar Enteritidis and has a mild effect in bacterial clearance. *Intern Immunol.* 2008 ; 20 : 1129-138.
 - 24) Wu Q, Martin RJ, Rino JG, et al.: IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microb Infect.* 2007 ; 9 : 78-86.
 - 25) Pitta MGR, Romano A, Cabantous S, et al.: IL-17 and IL-22 are associated with protection against human kala azar caused by *Leishmania donovani*. *J Clin Invest.* 2009 ; 119 : 2379-87.
 - 26) Umemura M, Yahagi A, Hamada S, et al.: IL-17-mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin infection. *J Immunol.* 20017 ; 178 : 3786-3796.
 - 27) Tatano Y, Shimizu T, Tomioka H: Unique macrophages different from M1/M2 macrophages inhibit T cell mitogenesis while upregulating Th17 polarization. *Sci Rep.* 2014 ; 4 : 4146.
 - 28) Brand S: Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut.* 2009 ; 58 : 1152-67.
 - 29) Cruz A, Fraga AG, Fountain JJ, et al.: Pathological role of interleukin 17 in mice subjected to repeated BCG vaccination after infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med.* 2010 ; 207 : 1609-1616.
 - 30) Redford PS, Boonstra A, Read S, et al.: Enhanced protection to *Mycobacterium tuberculosis* infection in IL-10 deficient mice is accompanied by early and enhanced Th1 responses in the lung. *Eur J Immunol.* 2010 ; 40 : 2200-10.
 - 31) Pan L, Chen X, Liu X, et al.: Innate lymphoid cells exhibited IL-17-expressing phenotype in active tuberculosis disease. *BMC Pulm Med.* 2021 ; 21 : 318.
 - 32) Asadi-Samani M, Bagheri N, Rafieian-Kopaei M, et al.: Inhibition of Th1 and Th17 cells by medicinal plants and their derivatives: A systematic review. *Phytother Res.* 2017 ; 8 : 1128-1139.
 - 33) Li X, Zhang M, Wang B, et al.: Shenghua decoction reduces uterine bleeding and regulates T-cell paradigm in human deciduas of RU486 medical abortion. *J Ethnopharmacol.* 2013 ; 150 : 907-917.
 - 34) Murakami S, Miura Y, Hattori M, et al.: Cyclopia extracts enhance Th1-, Th2-, and Th17-type T cell responses and induce Foxp3⁺ cells in murine cell culture. *Planta Med.* 2018 ; 84 : 311-319.

- 35) Wongkajornsilp A, Numchaisersuk N, Sa-Ngiamsumton K, et al.: Effects of the Ayurved Siriraj Wattana recipe on functional and phenotypic characterization of cytokine-induced killer cells and dendritic cells in vitro. *BMC Complement Altern Med.* 2016 ; 16 : 489.
- 36) Asterio E, Gkoutzourelas A, Mavropoulos M, et al.: Curcumin for the management of periodontitis and early ACPA-positive rheumatoid arthritis: killing two birds with one stone. *Rev Nutrients.* 2018 ; 10 : 908.
- 37) Lee G, Chung H-S, Lee K, et al.: Curcumin attenuates the scurfy-induced immune disorder, a model of IPEX syndrome, with inhibiting Th1/Th2/Th17 responses in mice. *Phytomedicine.* 2017 ; 33 : 1-6.
- 38) Xie L, Li X-K, Funeshima-Fuji N, et al.: Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by curcumin treatment through inhibition of IL-17 production. *Int Immunopharmacol.* 2009 ; 9 : 575-581.
- 39) Ruan G, Tao B, Wang D, et al.: Chinese herbal medicine formula Gu-Ben-Fang-Xiao-Tang attenuates airway inflammation by modulating Th17/Treg balance in an ovalbumin-induced murine asthma model. *Exp Ther Med.* 2016 ; 12 : 1428-1434.
- 40) Zhang Y, Li X, Ciric B, et al.: Therapeutic effect of baicalin on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated by SOCS3 regulatory pathway. *Sci Rep.* 2015 ; 5 : 17407.
- 41) Urushima H, Nishimura J, Mizushima T, et al.: *Perilla frutescens* extract ameliorates DSS-induced colitis by suppressing proinflammatory cytokines and inducing anti-inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015 ; 308 : G32-41.
- 42) Li X, Zhao L, Han JJ, et al.: Carnosol modulates Th17 cell differentiation and microglial switch in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front Immunol.* 2018 ; 9 : 1807.
- 43) Wei CB, Tao K, Jiang R, et al.: Quercetin protects mouse liver against triptolide-induced hepatic injury by restoring Th17/Treg balance through Tim-3 and TLR4-MyD88-NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol.* 2017 ; 53 : 73-82.

————— Review Article —————

TREATMENT OF MYCOBACTERIOSIS BASED ON CONTROL OF Th17 CELL LINEAGES WITH HERBAL MEDICINES

¹Yutaka TATANO, ²Chiaki SANO, ³Toshiaki SHIMIZU, and ^{4,5}Haruaki TOMIOKA

Abstract The increase in multidrug-resistant tuberculosis and refractory tuberculosis in HIV-infected persons makes its treatment increasingly difficult. However, the progress of new anti-tuberculosis drugs, which are indispensable for shortening the treatment period and treating multidrug-resistant tuberculosis, is very slow. It is also very difficult to develop a drug that effectively addresses the dormancy of *Mycobacterium tuberculosis*. In this paper, we focus on the possibility of combination therapy using herbal medicines as immunoadjunctive agents and antibacterial drugs. We outline the effects of herbal medicines on the immune response of Th17 cell lines, which are thought to play an important role in the development of host resistance to infections caused by *M. tuberculosis* and other mycobacteria.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Multidrug-resistant

tuberculosis, Antituberculous agents, Drug target, Dormant *Mycobacterium tuberculosis*

¹Department of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare; ²Department of Community Medicine Management, Shimane University School of Medicine; ³Department of Nutrition Administration, Yasuda Women's University; ⁴Department of Contemporary Psychology and Department of Basic Medical Science for Nursing, Yasuda Women's University; ⁵Shimane University School of Medicine

Correspondence to: Yutaka Tatano, Department of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare, 137-1, Enokizu, Okawa-shi, Fukuoka 831-8501 Japan. (E-mail: tatanoy@iuhw.ac.jp)