

論 文 要 旨

The in vitro estrogenic activity of the crude drugs found in Japanese herbal medicines prescribed for menopausal syndrome was enhanced by combining them

(更年期障害に対して処方される漢方製剤のエストロゲン活性は構成生薬の組合せにより増強される)

関西医科大学衛生・公衆衛生学講座
(指導：西山 利正 教授)

王 澤 蘊

【はじめに】

更年期以降に現れる不定愁訴を含む様々な症状を示す更年期障害は特に閉経後の女性に多く見られ、その原因の 1 つにエストロゲンの欠乏が考えられる。この治療法としてホルモン補充療法があるが、より副作用が少ないコンプライアンスのよい治療法として漢方薬が注目されている。漢方薬は、長年にわたる使用経験に従って疾患の種類や症状や体質にあわせて複数の薬草を組合せることでその効能、効果が発揮されるものと考えられる。中でも婦人科領域において更年期障害の症状を改善する目的で処方される漢方製剤は植物を原料として作られるため、それ自身に植物エストロゲン様作用を持ち症状の改善に寄与しているものと考えられるが、その詳細な機序についてはまだ明らかにされていない。

そこで、本研究は酵母 two-hybrid system 及びエストロゲン応答性のラット下垂体腫瘍細胞株 MtT/Se を用いて更年期障害で使用される漢方製剤及びこれら代謝物のエストロゲン活性を検討した。さらに複数の構成生薬による相互作用を検討するため、高い β 型エストロゲン活性を示した漢方製剤の構成生薬の組み合わせによる相加・相乗的な作用の検討を行った。

【研究方法】

最初にラットの下垂体腫瘍細胞 MtT/Se の増殖活性を指標として漢方製剤のエストロゲン作用を検討した。1x10⁵/ml となるよう調整した MtT/Se を 96 well plate に播種し更年期障害に対して処方される漢方製剤 5 種類（加味逍遥散、温経湯、女神散、桂枝茯苓丸、当帰芍薬散）を添加した後、6 日間培養し、その細胞増殖活性を指標として漢方製剤のエストロゲン作用を検討した。続いて漢方製剤のエストロゲンレセプターへの結合能を検討するため α 型と β 型それぞれのエストロゲンレセプターの LBD(ligand binding domain)が組み込まれた酵母を用いて two-hybrid system によるレセプターへの結合能を検討した。また漢方製剤の代謝によるエストロゲン活性の影響を検討するため、ラット肝 S9 による代謝産物を用いてエストロゲン活性を検討した。

5 種類の漢方製剤のうち最も高いエストロゲン活性を有していた温経湯の構成生薬を用いて同様にエストロゲン活性を検討した。さらに活性のあった生薬を混合することでエストロゲン活性の相加・相乗的に活性が増強されるか検討を行った。

【結果】

In vitro におけるラット下垂体腫瘍細胞 MtT/Se を用いた漢方製剤のエストロゲン作用を検討した結果、温経湯、加味逍遥散、女神散においてコントロールと比較して有意に高いエストロゲン活性を有していた。また、S9 による代謝後の活性を検討したところ温経湯と女神散において代謝前と比較して有意に増強していた。酵母 two-hybrid system によるエストロゲンレセプターへの結合能を検討した結果、温経湯、加味逍遥散、女神散において高い β 型エストロゲンレセプターへの結合能が検出された。また 3 種類の漢方製剤ともに S9 による代謝後の活性は代謝前と比較して有意に増加した。さらに、最も高いエストロゲン活性が検出された温経湯の個々の構成生薬を用いて同様にエストロゲン活性を検討した結果、カンゾウ、ケイヒ、ゴシュユ、ショウキョウにおいて高いエストロゲン活性が検出された。またこれらの活性が認められた生薬を 2

種類ずつ混合した時の相加・相乗効果を検討した結果、カンゾウとゴシユユ、ゴシユユとケイヒの組合せにより β 型エストロゲン活性の相乗効果が認められた。

【考察】

下垂体腫瘍細胞 MtT/Se の増殖活性及び酵母 two-hybrid system にてエストロゲン活性が検出された温経湯、加味逍遥散、女神散の3種類の漢方製剤において、3D-HPLC による成分分析による結果を用いて考察を行った。その結果、いずれの漢方製剤においてもフェノール基とヒドロキシル基を基本構造とした一般的にエストロゲン活性を有する共通の構造を持つ成分が複数検出された。また脂溶性化学物質であるフェニル基及びフェニルエーテル残基は、代謝によりフェノール残基に置換されエストロゲン様活性を示すようになるため、本研究の結果において肝臓の代謝後に活性が有意に増加したものと推測された。

本研究の結果から、漢方製剤の更年期障害に対して効果を示すメカニズムの1つを生薬レベルにおいて解明することが出来た。今後、エストロゲン活性の生薬間の組み合わせによる相乗効果のメカニズムの解明を行う予定である。