

# 化膿性皮膚疾患(尋常性痤瘡)に対する十味敗毒湯の作用機序の検討

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 遠野弘美

原著論題：桜皮及び桜皮成分のエストロゲン受容体結合能の評価:薬学雑誌 2010(in press)

桜皮配合の十味敗毒湯は、女性の尋常性痤瘡に対して有用性が高いとの報告がある<sup>1)</sup>。また、桜皮エキスはエストロゲン産生を促進することが報告<sup>2)</sup>されている。皮膚局所でのエストロゲン産生も十味敗毒湯の作用機序に関連している可能性があると考え、新たな作用機序について検討した。

## はじめに

十味敗毒湯は、尋常性痤瘡のような化膿性皮膚疾患に用いられる漢方処方である。出典の違いから桜皮(ヤマザクラの樹皮)配合と樅櫨(クヌギの樹皮)配合のものがあり、特に桜皮が配合されている十味敗毒湯は、女性の尋常性痤瘡に対して有用性が高いとの報告がある<sup>1)</sup>。

これまで十味敗毒湯の作用機序は、荊芥、甘草などの生薬が持つアクネ菌に対する抗菌作用<sup>3)</sup>が主と考えられてきた。しかし1990年に皮下の線維芽細胞よりエストロゲンが産生されることが海外で報告<sup>4)</sup>され、さらに2006年には桜皮から抽出されたエキスがその作用を誘導することも報告<sup>2)</sup>された。

これらより、桜皮を配合する十

味敗毒湯は皮膚局所でのエストロゲンの産生もその作用機序に関連している可能性があると考え検討した。

## 皮下線維芽細胞増殖促進によるエストロゲン分泌増加(推定)

桜皮エキスはエストロゲン産生を促進することが確認されている<sup>2)</sup>。エストロゲンが線維芽細胞のER(エストロゲンレセプター)- $\beta$ に結合することにより、細胞増殖因子であるTGF- $\beta$ 1または上皮細胞増殖因子(EGF)を誘導し、線維芽細胞が増殖促進されるため、エストロゲンが相対的に増加すると推察される<sup>5,6)</sup>。

## 桜皮および樅櫨の成分分析

桜皮の含有成分としてサクラネチン、ナリンゲニン、ゲニステイン、ゲンクワニンなど8種類の成分が検出されたが、樅櫨から $\beta$ -シトステロール以外の成分はほとんど検出されず、桜皮の特徴的な成分であることが同定された。

表 LC-MSによる桜皮および樅櫨水抽出エキスの成分定量

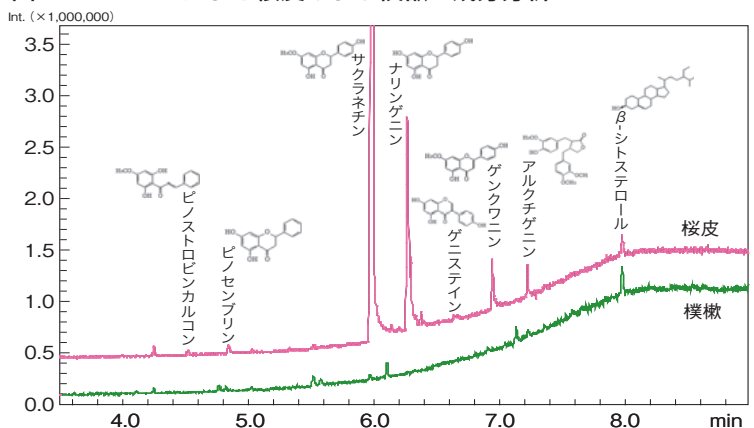
	桜皮エキス	樅櫨エキス
サクラネチン	11.04	N.D.
ナリンゲニン	1.21	0.01
ゲニステイン	0.04	N.D.
ゲンクワニン	0.96	N.D.
アルクチゲニン	0.13	N.D.

単位: mg/g

図1 エストロゲン分泌増加のメカニズム(推定)



図2 GC-MSによる桜皮および樅櫨の成分分析



試験方法：桜皮および樅櫨刻み生薬に蒸留水を加え加熱抽出後ろ過したエキスに、水/ジエチルエーテルを加え調整した試料溶液を作製し、ガスクロマトグラフィ/質量分析(GC-MS分析)を行った。また、GC-MS分析により同定した成分をマスクロマトグラム(LC-MS)にて定量した。

## エストロゲン受容体β (ER-β) 結合能の評価

桜皮エキスはER-β結合能を示したが、樺櫨には認められなかった。また、桜皮成分ではゲニステインのER-βへの結合能がもっとも高く、次いでナリンゲニン、サクラネチンに認められたことから、これらが桜皮中の活性成分であると同等できた。これらの結果

図3 エストロゲン受容体β結合能 - 桜皮および樺櫨水抽出エキス -

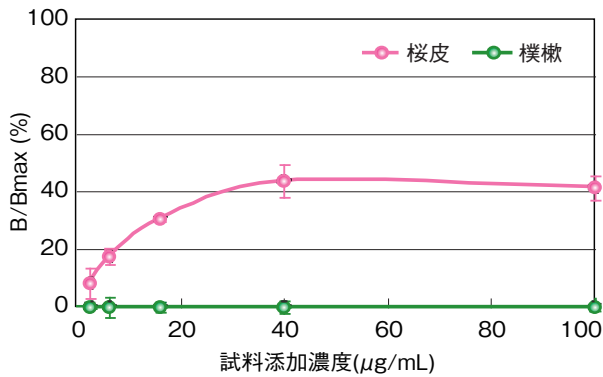
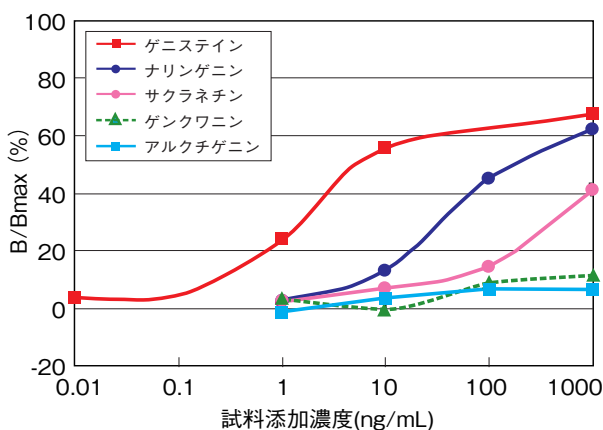


図4 エストロゲン受容体β結合能 - 桜皮成分 -



**試験方法:** 桜皮および樺櫨水抽出エキス、各桜皮成分をジメチルスルホキシドで溶解、段階希釈し試料溶液とした。この各試料溶液とER-βとの結合性をレセプター/コアクチベーター・リガンドバイディングアッセイ法を用いて検討し、陽性対照17β-エストラジオールのER-βとの結合能を100%として評価した。

から、桜皮はエストロゲン様作用を有し、エストロゲン分泌を促進させることが示唆された。

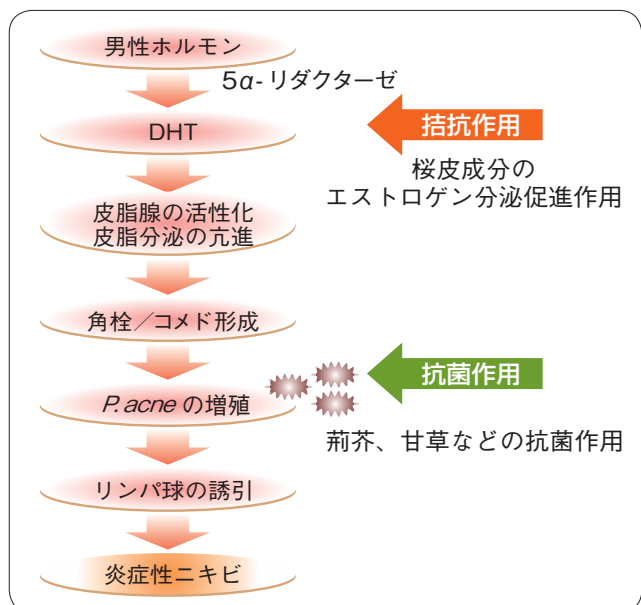
## 考察

テストステロンは皮脂腺において5α-リダクターゼによって最も作用の強力なジヒドロテストステロン(DHT)に変換され、DHTが皮脂腺を活性化し皮脂分泌の亢進および毛包漏斗部の角化細胞の角化亢進を起こす。一方、女性ホルモンであるエストロゲンは性ホルモン結合グロブリン(SHBG; Sex Hormone Binding Globulin)

を増加させ、遊離テストステロン(FT)を減少させることで、5α-リダクターゼ活性を抑制し、DHTへの変換を抑制させる。すなわち、女性ホルモンは男性ホルモンに対し拮抗的に働き、アンドロゲンの皮脂分泌によるニキビの産生促進を抑制すると考えられる。

今回検討した桜皮の成分分析およびER-β結合能の結果から、皮膚線維芽細胞から発現するER-β受容体に桜皮由来のエストロゲン作用を有する成分が結合することにより、皮膚線維芽細胞が増殖促進されるため相対的にエストロゲンが増加することが示唆された。以上により、桜皮を配合した十味敗毒湯は、尋常性痤瘡に対してエストロゲン分泌促進による男性ホルモン拮抗作用も作用機序の一つとして関与していると思われる。

図5 桜皮を配合した十味敗毒湯の推定される作用機序



## 引用文献

- 1) Takemura T: J New Rem. & Clin. 58(5):951-959, 2009.
- 2) 目片秀明ほか: Fragr. J. 34(8): 42-47, 2006.
- 3) Higaki S, et al.: J Derma. 23(12): 871-875, 1996.

- 4) Svenstrup B, et al.: J. Steroid Biochem. 35(6): 679-687, 1990.
- 5) Ashcroft GS, et al.: Nat. Med. 3(11): 1209-1215, 1997.
- 6) Kim DS, et al.: Pharmazie 53(1): 51-57, 1998.