

# 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 他

桜皮及び桜皮成分のエストロゲン受容体 $\beta$ 結合能の評価：薬学雑誌, 2010 (in press)

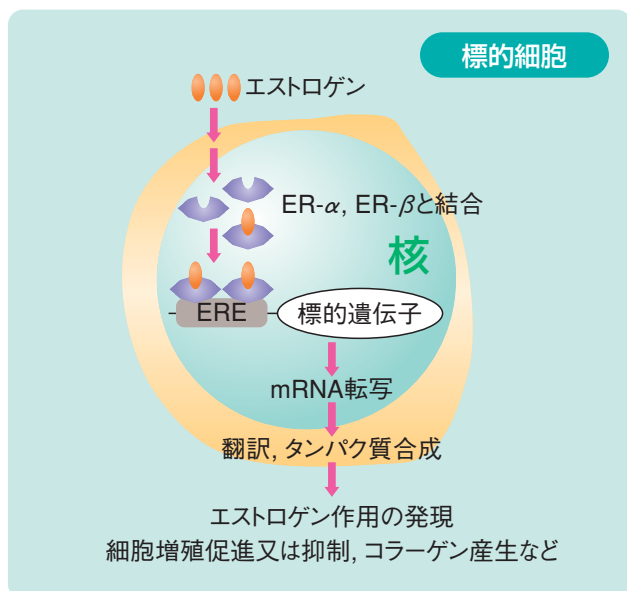
十味敗毒湯は、尋常性痤瘡のような化膿性皮膚疾患に用いられる漢方処方である。出典の違いから桜皮(ヤマザクラの樹皮)配合と樺櫨(クヌギの樹皮)配合のものがあり、特に桜皮が配合されている十味敗毒湯は、女性の尋常性痤瘡に対して有用性が高いとの報告がある<sup>1)</sup>。

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>2)</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>3)</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>4)</sup>された。

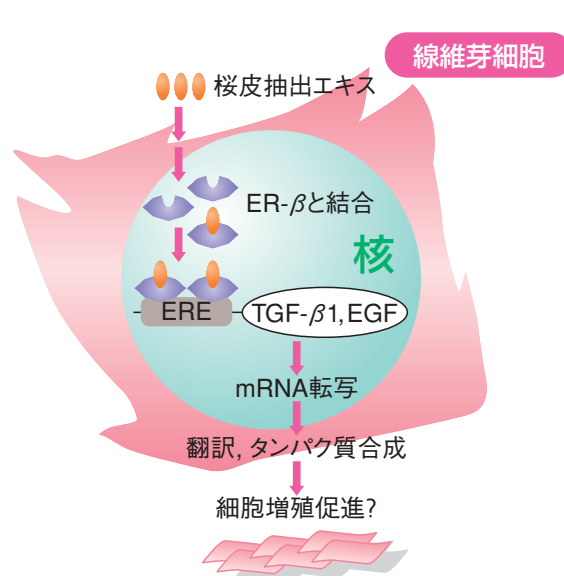
これらより、桜皮を配合する十味敗毒湯は皮膚局所でのエストロゲンの産生もその作用機序に関連している可能性があると考え検討した。

## 皮下線維芽細胞のエストロゲン産生作用(推定)<sup>5)6)</sup>

一般にエストロゲンの受容体は男性より女性に多く存在し、また皮膚ではエストロゲン $\alpha$ と $\beta$ の2つの受容体のうち $\beta$ 受容体が多く発現することが知られている。



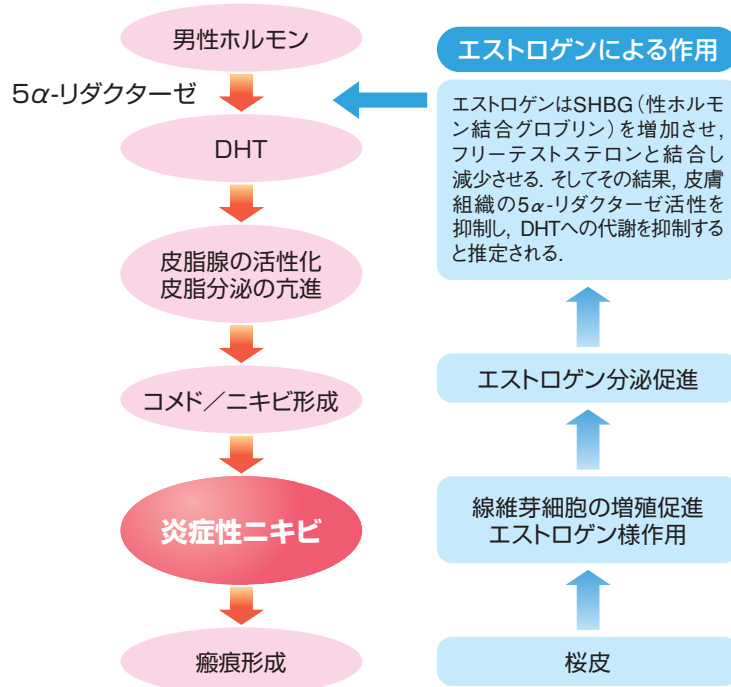
エストロゲンは、エストロゲンレセプター(ER)と結合し、2量体でゲノムDNA上のエストロゲン応答配列(ERE)に結合し、標的遺伝子の転写を活性化します。その後、タンパク質が合成され、エストロゲン作用が起こる。



エストロゲンが線維芽細胞のER- $\beta$ に結合することにより、細胞増殖因子であるTGF- $\beta$ 1又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定される<sup>5,6)</sup>。

この作用は桜皮エキスでも起こることが確認されている<sup>4)</sup>。

# 線維芽細胞活性化とニキビ治療

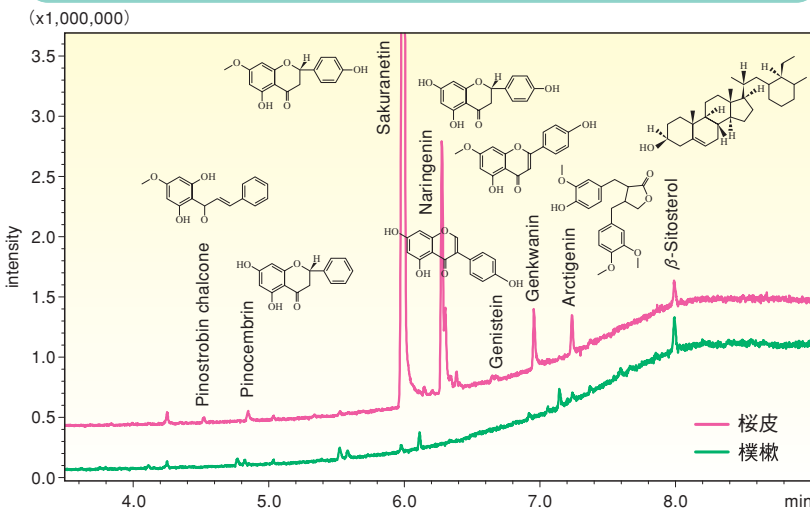


線維芽細胞からのエストロゲン分泌促進は、炎症性ニキビ発症に関わる男性ホルモンに対して、エストロゲンが拮抗作用を示すことにより、ニキビ産生を抑制する。

# 桜皮および樺櫨の成分分析

**試験方法** 桜皮および樺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成し、ガスクロマトグラフィ/質量分析(GC-MS)を行った。また、GC-MS分析により同定した成分を液体クロマトグラフィ/質量分析(LC-MS)により定量した。

## GC-MSによる桜皮および樺櫨の成分分析



## LC-MSによる桜皮および樺櫨エキスの成分定量

	桜皮エキス	樺櫨エキス
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.
ゲンクワンニン	0.96	N.D.
アルクチゲニン	0.13	N.D.

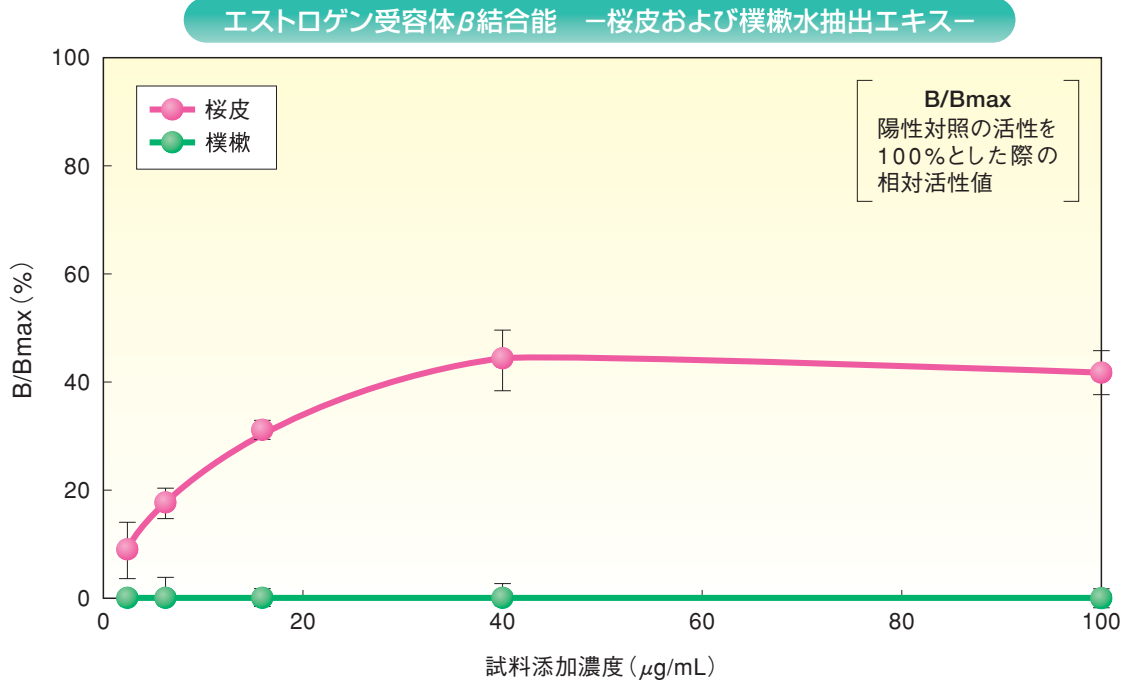
単位：mg/g

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、ゲンクワンニンなど8種類の成分が検出されたが、樺櫨からはβ-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。

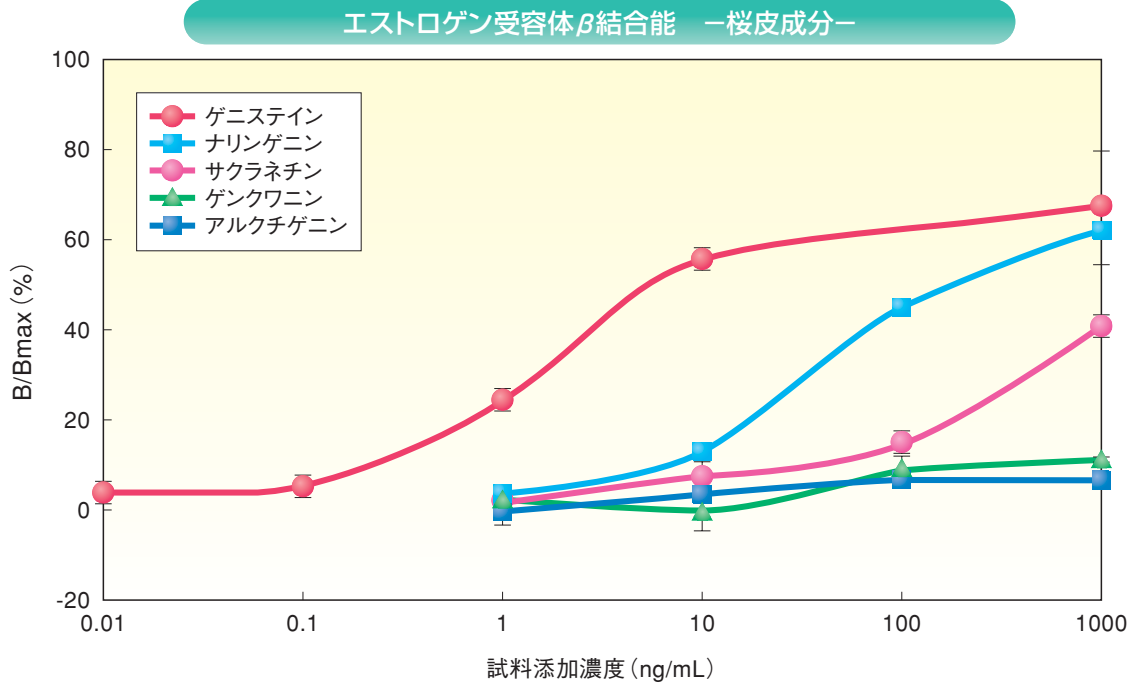
## エストロゲン受容体 $\beta$ (ER- $\beta$ )結合能の評価

**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- $\beta$ との結合性をレセプター/コアクチベーター・リガンドバインディングアッセイ法を用いて検討し、陽性対照17 $\beta$ -エストラジオールのER- $\beta$ との結合能を100%として評価した。

### 桜皮エキスはER- $\beta$ 受容体の結合能を示した。



### ER- $\beta$ 受容体結合能はゲニステインが最も高かった。



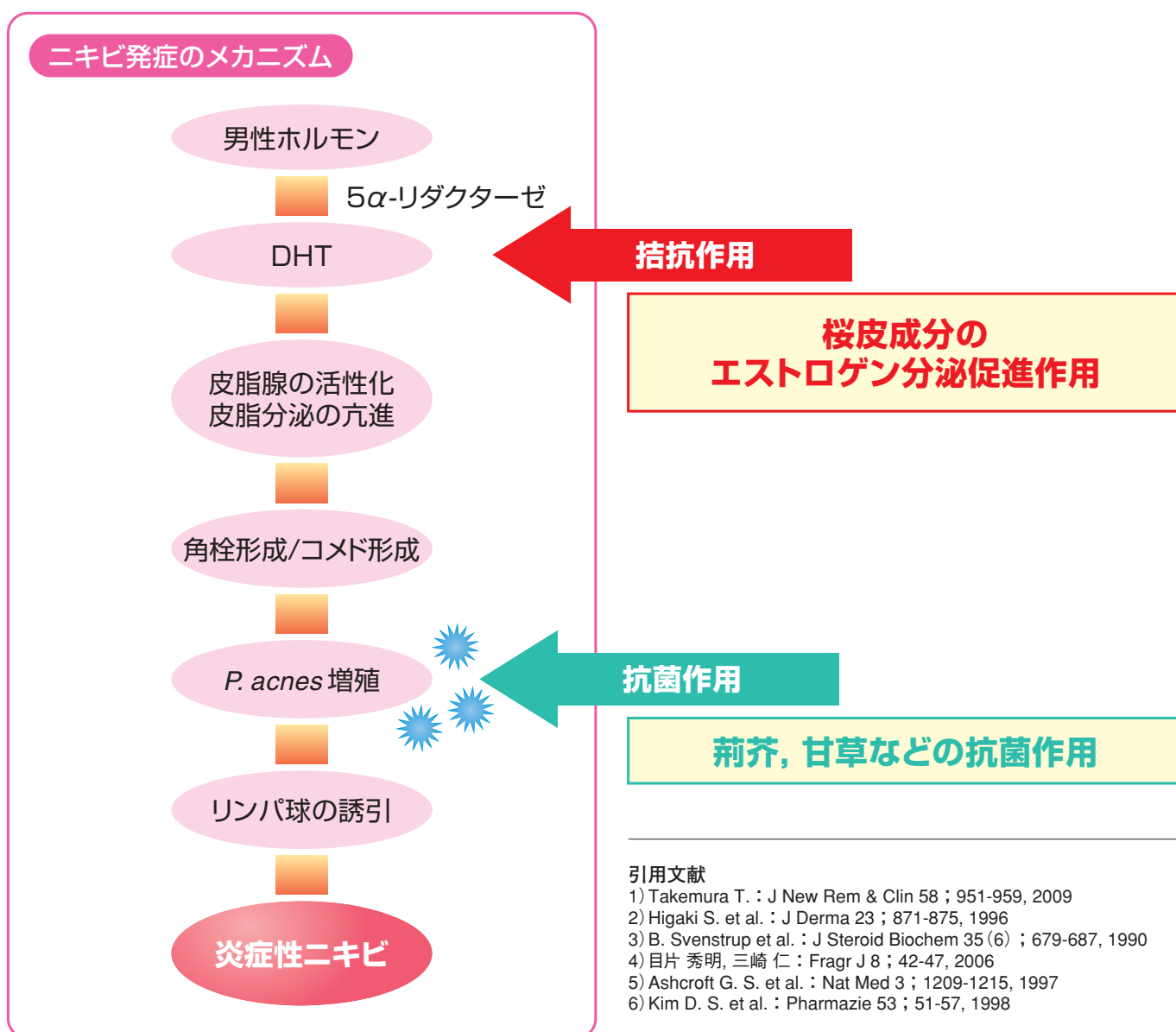
桜皮エキスはER- $\beta$ 結合能を示したが、樺櫨には認められなかった。また、桜皮成分ではゲニステインのER- $\beta$ への結合能がもっとも高く、次いでナリンゲニン、サクラネチンに認められたことから、これらが桜皮中の活性成分であると同定できた。これらの結果から、桜皮はエストロゲン様作用を有し、エストロゲン分泌を促進させることが示唆された。

## 考察

ニキビの発症は脂腺性毛包の皮脂腺の活性化に起因し、男性ホルモン(アンドロゲン)が影響を与え、分泌量が増加する思春期は男女ともにニキビが発症しやすい時期となる。テストステロンは皮脂腺において5 $\alpha$ -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、フリーテストステロン(FT)を減少させることで、5 $\alpha$ -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- $\beta$ 結合能の結果から、皮膚線維芽細胞から発現するER- $\beta$ 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。

### 桜皮を配合した十味敗毒湯の推定される作用機序



## クラシエ 薬品株式会社

[資料請求先] 〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20  
<http://www.kampoyubi.jp>