

## 分担研究報告書

### 生薬及び漢方方剤スクリーニングの概要

研究分担者 内 博史 九州大学大学院医学研究院皮膚科学 准教授

**研究要旨** HaCaT細胞を用いて、AhR活性化の指標であるベンゾピレン(BaP)誘導性CYP1A1発現に及ぼす生薬の影響を検討した。

#### A. 研究目的

ダイオキシン類はアрил炭化水素受容体(AhR)を介して毒性を発揮することが知られており、AhRを阻害することでダイオキシン類中毒の症状が緩和できる可能性があると考えられる。本研究では、ヒトケラチノサイト細胞株であるHaCaT細胞を用いて、AhR活性化の指標であるベンゾピレン(BaP)誘導性CYP1A1発現に及ぼす生薬の影響を検討した。

#### B. 研究方法

生薬(川芎、蒼朮、甘草、当帰、黄連、桂皮、黄芩、連翹、芍薬、独活)及び漢方方剤(柴胡桂枝湯、桂枝茯苓丸、十全大補湯、桂枝加芍薬湯、女神散)は株式会社ツムラより購入した。HaCaT細胞はFBS添加DMEM培地で培養し、BaPおよび100 µg/mlに調整した各種生薬で5時間処理したあとRNAを抽出し、BaP誘導CYP1A1発現に及ぼす各種生薬の影響をreal time RT-PCRにより検討した。

#### C. 研究結果

今回検討した10種類の生薬のなかで、桂皮、黄芩、連翹、芍薬、独活、黄連に有意なBaP誘導CYP1A1に対する抑制作用が認められた。このなかでは桂皮に最も強い作用が認められた(図1)。桂皮を含む5種類の漢方方剤を同様に検討した結果、桂枝茯苓丸が最も強い抑制効果があった(図2)。

#### D. 考察

油症はダイオキシン類の経口摂取によって発生した慢性ダイオキシン中毒である。これまでに体内に摂取されたダイオキシン類を排泄させるため、陰イオン交換樹脂や食物繊維などの効果が検討されてきたが、臨床症状の改善は認められなかった。一方、油症の皮膚症状、呼吸器症状、神経症状、全身倦怠感に対して、それぞれ荊芥連翹湯、麦門冬湯、牛車腎気丸、補中益気湯の効果を検討した臨床試験では、麦門冬湯に呼吸器症状の改善効果が認められた。レスベラトロールやクルクミン、ケルセチンなど様々な植物ポリフェノールにAhRを阻害する作用があることが知られており、麦門冬湯に含まれる何らかの成分が気道上皮のAhRに作用し、呼吸器症状の改善につながった可能性が考えられる。この試験の前後で患者の血中ダイオキシン類濃度に差はなかったことから、ダイオキシン類の排泄促進に拘泥するより、AhR阻害作用を有する植物由来成分により症状の緩和を目指すほうが、油症の治療として現実的と考えられる。今回最も強いAhR抑制効果があった桂枝茯苓丸は代表的な駆瘀血剤で、広く日常診療に用いられる漢方方剤の一つである。桂枝茯苓丸に慢性ダイオキシン中毒の症状を緩和する効果があると考え、現在油症患者を対象とした医師主導臨床研究を実施している。

#### E. 結論

桂皮、及び桂皮を含む漢方方剤に強いAhR

阻害作用があった。

## **F . 研究発表**

### 1 . 論文発表

Nakahara T, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Takahara M, Tsuji G, Uchi H, Yan X, Hachisuka J, Chiba T, Esaki H, Kido-Nakahara M, Furue M. Antioxidant Opuntia ficus-indica Extract Activates AHR-NRF2 Signaling and Upregulates Filaggrin and Loricrin Expression in Human Keratinocytes. J Med Food 2015;18:1143-9.

Mitoma C, Mine Y, Utani A, Imafuku S, Muto M, Akimoto T, Kanekura T, Furue M, Uchi H. Current skin symptoms of Yusho patients exposed to high levels of 2,3,4,7,8-pentachlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyls in 1968. Chemosphere 2015;137:45-51.

Wu Z, Uchi H, Morino-Koga S, Shi W, Furue M. Z-ligustilide ameliorated ultraviolet B-induced oxidative stress and inflammatory cytokine production in human keratinocytes through upregulation of Nrf2/HO-1 and suppression of NF- $\kappa$ B pathway. Exp Dermatol 2015;24:703-8.

Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Uchi H, Takahara M, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Furue M. Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. J Dermatol 2015;42:171-80.

## **G . 知的財産権の出願・登録状況**

( 予定を含む。 )

なし

