

## 分担研究報告書

### 桂皮およびシナムアルデヒドの効果について

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 細胞およびヒト正常ケラチノサイト(NHEK)を用いて、AHR および NRF2 の発現に及ぼすケイヒ及びその有効成分であるシナムアルデヒドの効果について検討した。

#### A. 研究目的

ダイオキシン類はアリル炭化水素受容体 (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。これまでの研究で生薬のスクリーニングを行い桂皮に AHR の強い阻害作用があることを見出した。本研究では桂皮及びその主成分であるシナムアルデヒド、さらに桂皮を含む漢方方剤について、AHR と抗酸化作用を制御する NRF2 に及ぼす効果を検討した。

#### B. 研究方法

培養ケラチノサイトを用い、ベンゾピレン誘導性の AHR の核内移行および CYP1A1 発現、NRF2 の核内移行および抗酸化酵素である HO1 発現に及ぼす桂皮およびシナムアルデヒドの効果を蛍光免疫染色、RT-PCR で検討した。またこれらの作用を AHR および NRF2 の siRNA 存在下で検討した。また同様の検討を桂皮を含む 5 種の漢方方剤(柴胡桂枝湯、桂枝茯苓丸、十全大補湯、桂枝加芍薬湯、女神散)について行った。

#### C. 研究結果

シナムアルデヒドにベンゾピレン誘導性の AHR の核内移行および CYP1A1 発現の抑制作用が認められた(図 1)。またシナムアルデヒドは NRF2 の核内移行および HO1 の発現を抑制した(図 2)。またこれらの作用

は 5 種の漢方方剤の中では、桂枝茯苓丸に最も強く認められた(図 3)。siRNA を用いた検討ではシナムアルデヒドの AHR 経路および NRF2 経路に及ぼす作用は、それぞれ独立していることが明らかとなった(図 4)。

#### 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。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。今回桂枝茯苓丸に強い AHR および NRF2 抑制効果があることを示し、その作用に寄与する成分が桂皮に含まれるシナムアルデヒドであることを示した。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おり、今回の結果が臨床研究の基礎的な根拠となると考えられる。

## 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

Uchi H, Yasumatsu M, Morino-Koga S, Mitoma C, Furue M. Inhibition of aryl Hydrocarbon receptor signaling and induction of NRF2-mediated antioxidant activity by cinnamaldehyde in Human keratinocytes. J Dermatol Sci. 2017 Jan; 65 (1) 36-43.

Fukushi J, Tokunaga S, Nakashima Y, Motomura G, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Iwamoto Y. Effects of doxin-related compounds on bone mineral density in patients affected by the Yusho incident. Chemosphere. 2016 Feb;145 25-33.

Matsumoto S, Akahane M, Kanagawa Y, Kajiwara J, Mitoma C, Uchi H, Furue M, Imamura T. Change in decay rates of doxin-like compounds in Yusho patients. Environ Health. 2016 Sep 7;15 (1) 95.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし