

研究成果普及計画書

研究機関名称：熊本大学大学院医学薬学研究部

代表研究者氏名：矢原正治

研究課題：エストロゲン受容体モジュレーターとして作用する香辛料成分の分子評価

助成年度：平成15年度

1. 研究課題・内容の主旨

エストロゲンは性ホルモンとして、女性の二次性徴や生殖機能に必須なステロイドホルモンであり、脳神経や免疫組織、血管、脂質・骨代謝等において多彩な生理的作用を及ぼしている。また、エストロゲンは乳癌、動脈硬化症、骨粗鬆症等の疾患の病因に深く関与している。

この研究では、現在のホルモン補充療法に代わる奏効確実で且つ副作用の少ない新規のエストロゲン低下による疾患に対する治療薬の開発を目的とし、臨床でしばしば用いられている漢方処方に含まれる生薬エキスや生薬由来の化合物、またそれらの類似体について検討を試みた。まず、種々の生薬エキスを用いて検討した結果、細辛にはそれ自体にはエストロゲン受容体転写促進活性はないが、 17β -estradiolの存在下で転写を亢進するという新規の作用が認められた。この作用を「エストロゲン受容体モジュレーター」と呼ぶことにし、細辛のどのような成分が「エストロゲン受容体モジュレーター」作用を示すのかを検討した。

2. 研究成果のアピール・ポイント

1) エストロゲン受容体モジュレーター活性を有する生薬および細辛の活性成分の検索

1-1) ルシフェラーゼ遺伝子を用いた活性測定方法

エストロゲン受容体モジュレーター活性評価は、エストロゲン感受性のプロモーター遺伝子を5'-末端に組み込んだルシフェラーゼ遺伝子をグリア細胞株に導入し、ルシフェラーゼの転写活性に対する作用を基に行った。

1-2) 種々の生薬抽出エキスの作用

マメ科の葛根、黄芩、およびキク科の蒼朮などは単独でエストロゲン様作用を示した。また、川芎、麻黄は 17β -estradiolの作用を抑制することが見出された。そして、これらの生薬の中で、細辛は興味深

い作用を示した。細辛は、単独ではそれ程大きなエストロゲン様作用を示さなかったが、17 β -estradiol と併用すると、エストロゲン作用は著明に亢進された。

細辛メタノール抽出エキス (0.1 mg/ml) は 転写促進作用を示す 17 β -estradiol の最低濃度 (10⁻¹¹ M) のには著明な影響を与えなかったが、10⁻⁸ M で得られた最大反応を著明に亢進した。

細辛の精油分画より単離した methyl-eugenol および eugenol は、10⁻¹⁰ M という低濃度で 17 β -estradiol (10 nM=10⁻⁸ M) との併用により、17 β -estradiol の転写活性を有意に亢進することを明らかにした。

3. 研究成果に対する進捗ならびにその発展性

その後活性試験の試験系に問題が生じ、余り進展はしていません。エストロゲン活性を直接調べましたが、細辛の精油から単離した methyl-eugenol および eugenol の成分には活性が有りませんでした。しかし、本研究で細辛の精油成分に低濃度での 17 β -estradiol の転写活性を見いだしたことは今後の幾多の研究者の研究の引き金となるものと考えている。

4. 研究成果に対する活用と今後の展望

細辛以外にも細辛以外にも、黄芩、葛根、蒼朮、川芎、麻黄の水抽出エキスで面白い結果が得られており、生薬を用いたホルモン補充療法への足がかりとなるものと確信している。またこれらの生薬の精油成分にエストロゲン受容体モジュレーター作用及び抑制作用が有るものと確信している。

5. 代表者として研究に関連する自己アピール

この研究から得られた結果をネパールで話す機会が有り、それが発端で、現在、ネパールの精油含有植物に関して、ネパールポカラ大学、トルバン大学と共同研究を行っている。まず始めに、各種植物から得た精油成分の同定はガスクロマトグラフィー質量分析装置 (GC-MS) を用いて行っている。これらの結果を考察し、今後の研究の発展へとつなげていきたいと考えている。

今回アッセイ系が巧く機能しなくなったことも有り、思うような発展が出来なかったことは残念である。その後共同研究者の磯浜准教授がアッセイ系の改善をこころみているが、思うような展開にはいっていないのが現状である。本助成を無駄にしないように、何かの形で今後の研究に繋げていきたいものである。助成に感謝いたします。