

ラット子宮に対する植物エストロゲン投与効果

緒方 綾子¹、杉谷 恵¹、守 隆夫²、山内 兄人¹

(¹早稲田大・人間科学、²帝京平成大・薬)

Effects of phytoestrogens on rat uteri

Ayako Ogata¹, Megumi Sugitani¹, Takao Mori² and Korehito Yamanouchi¹

(¹Fac Human Sci, Waseda Univ and ²Sch Pharm, Teikyoheisei Univ)

【緒言】 エストロゲンは子宮に作用し妊娠の準備をする。エストロゲン受容体 (ER) は α 型 (ER α) と β 型 (ER β) の二種類のサブタイプが存在する。植物にはエストロゲンと同様の作用を及ぼす非ステロイド物質が含まれ、植物エストロゲン (phytoestrogen) と呼ばれている。植物エストロゲンは ER α への結合能力は弱く、ER β に対する結合能力は高い。植物エストロゲンにはダイズに含まれるダイゼイン、ゲニステインなどのイソフラボン類、クローバーやムラサキウマゴヤシに含まれるクメスタン類であるクメステロールがある。植物エストロゲンは ER α より ER β に対する結合力の強いことが報告されている。

このような性質の植物エストロゲンは、近年更年期におけるエストロゲン低下の補完薬として開発され使用されるようになってきた。しかし、生殖器官や脳における作用に対する解析は十分に行われていない。植物エストロゲンを長期間経口投与されると子宮に変化みられることが報告されているが、皮下投与による短期間の影響をみたものはない。その点を明らかにするため、本研究では卵巣除去ラットに種々の植物エストロゲンを皮下投与し 24 時間後の子宮の変化を見た。また、植物エストロゲンがどちらの ER に作用して効果をもつのか、ER α と ER β の作動剤を投与して同様にしらべた。本研究における全ての実験は、本実験は全て早稲田大学動物実験の指針に沿って行った (認可番号 09J004)。

【材料・方法】 Wistar 系雌ラット (250-360g) を一定周期照明 (明 : 暗=14 : 10、午前 5 時に点灯)、一定温度 (23°C-25°C) 下で飼育した。エーテル麻酔下で、卵巣除去 1 週間後、1mg Coumestrol (CM)、Genistein (GS)、Daidzein (DZ)、 β -Estradiol (E2) またはゴマ油を皮下投与した。また ER α 作動剤 Propyl pyrazole triol (PPT) を 0.5 か 1mg、ER β 作動剤 Diarylpropionitrile (DPN) を 1.0 か 2.5mg、または溶媒 (control) 皮下投与した。投与から 24 時間後、エーテルによる過麻酔でラットを屠殺した。子宮を重量を測定

後、ブブアン固定した。パラフィン切片を作成し、ヘマトキシリンエオシンの二重染色を施して、子宮の構造の変化を調べた。平均子宮重量の比較には ANOVA を用い、その後、2 群間の比較に post-hoc テストをもちいた。

【結果】

①植物エストロゲンの効果 : 子宮平均重量は Oil 群が 180.6 \pm 16.7 mg で E2 群は 370.2 \pm 16.4 mg と有意に高かった (P<0.05)。CM 群の子宮重量は 296.6 \pm 17.1mg で oil 群より高かった (P<0.01) が、E2 群より低かった (P<0.05)。一方、GS 群の子宮は 222.8 \pm 12.3mg、DZ 群が 211.8 \pm 32.6mg と oil 群よりやや高い値を示したが統計的には差がなかった。②エストロゲン受容体作動剤の効果 : Control 群の子宮重量は 237.4 \pm 7.9 で 1.0mg PPT 群は 392.6 \pm 25.5 と対照群より有意に高くなった (P<0.05)。PPT 量を 0.5mg にしても 371.4 \pm 24.8 mg と 1.0mg 群と差がなく、対照群より高かった (P<0.05)。③1.0mg DPN 群の子宮は 309.6 \pm 21.3 と対照群より高い値であり、統計的には有意差が見られた (P<0.05)。1.5 mg DPN 群の子宮重量は 320.7 \pm 22.2 と対照群よりも高い値であったが、統計的に有意差が見られなかった。

【考察】 本結果では 1mg クメステロール投与 24 時間後に子宮重量が 1mg エストラジオール投与と同程度の子宮重量増加が確認された。このことは、クメステロールがエストラジオールと同様に子宮粘膜や筋層を短時間で肥厚させる効果があることを示している。また、PPT を 1 mg または 0.5mg 投与すると子宮の肥大が見られることから、ER α が子宮の粘膜と筋層を肥厚させる作用に関わっていると考えられる。一方、DPN を 1mg 投与しても、PPT 程ではないが子宮の肥大が見られていることは、エストロゲンによる子宮の肥大は主に ER α を介し、植物エストロゲンであるクメステロールは ER β よりも ER α を通して子宮に作用していると考えられる。