

生薬におけるホルモン作用物質の生殖機能への影響(中間報告)

山内 兄人 (早稲田大学人間科学学術院神経内分泌研究室)

研究目的

東洋医学で用いられてきた薬は草木、動物、鉱物からつくられた生薬であり、症状にあわせて組み合わせる服用し、からだの回復力を助ける役割を果たすものが多い。そのような生薬の中には動物のホルモンと同様の作用を持つ成分を含むものがある。風邪の症状のときに服する葛根湯の主成分である葛根はくずの貯蔵根であり、ダイゼインやゲニステインはエストロゲン作用をもち、女性の更年期のサプリメントとして近年商品化されている。

生薬に含まれているエストロゲンと同様の作用をもつ植物エストロゲンはからだの中に吸収されると、からだや脳に働いて生殖機能に影響を与えたり、胎児期の未成熟な脳の発達に影響を与えたりと考えられる。それらの点をラットを用いて明らかにしようとするのが本研究の目的である。

植物エストロゲンの出生直後の脳への影響

成長過程において正常な生殖能力の獲得は種の保存にとって不可欠である。ラットの脳機能の雌雄差は出生前後のテストステロンが脳に作用して生じさせる。ラットの脳の神経細胞内ではテストステロンはエストラディオールに芳香化されて作用する。すなわち、エストロゲンでラットの脳の雄性化が生じる。したがって、生薬はもちろん、食物にも含まれる植物エストロゲンが未成熟な脳に作用して、性分化に影響を及ぼす可能性が考えられる。

このプロジェクト開始時には、ゲニステインやダイゼイン、クメステロールを出生直後の雌ラットに投与すると排卵周期は消失し、雌特有の性行動であるロードシスの発現が低下する (Kouki et al., *Horm. Behav.* 44, 140-145, 2003; *Brain Res. Bull.* 64, 449-454, 2005) という結果を得ていた。

本研究において、赤ぶどうに含まれるレスベラトロールを出生直後に投与した結果、性行動に関しては影響がなかったが、排卵周期は異常をきたした (未発表)。これはレスベラトロールも未成熟な脳を雄化する能力を持つ可能性を示唆するものである。また、プロゲステロンはエストロゲンの働きを抑制することが知られているが、クメステロールと同時にプロゲステロンを投与しておく、雄性化が抑制される傾向がみられ、現在その点をより詳しく追及しているところである。このように、未成熟な脳に植物エ

ストロゲンはかなり影響を与えることが明らかになってきた。

成熟雌ラット脳機能に対する影響

生殖行動である性行動や母性行動は脳により制御されており、エストロゲンが影響力をもつ。しかし、卵巣除去ラットに多量のゲニステイン、ダイゼイン、クメステロールを投与したが、エストロゲンのように発情状態を誘起することができなかった。出産直後より生じる母性行動は未経産ラットに新生児を与えても生じないが、連日与え続けると生じるようになる。エストロゲンやクメステロールを投与して母性行動の発現を見た結果、未経産ラットは5日目(中央値)に母性行動を開始したが、エストロゲンを10日間投与すると、1.5日目にはやまった。しかし、クメステロールを投与しても影響がなかった (Saka, and Yamanouchi, *Zool. Sci.* 24, 894-898, 2007)。このように、現段階では、成熟雌ラットの生殖機能に植物エストロゲンは強い影響力を持たないという結果が得られている。

脳のエストロゲン受容体に対する影響

エストロゲンは脳内エストロゲン受容体 (ER) の発現を抑制する(ダウンレギュレーション)。植物エストロゲンにもERに対するダウンレギュレーションの能力があるか、クメステロールを投与してERの発現を調べた。

卵巣除去ラットにクメステロールを投与し24時間後、排卵に重要な視索前野前腹側脳室周囲核 (AVPvN) や弓状核 (ARC)、雌性行動に重要な視床下部腹内側核 (VMN) のエストロゲン α 受容体 (ER α) 免疫陽性 (ir) 細胞数を測定した。その結果、AVPvNやVMNではエストロゲンほどではないにしろクメステロールにより免疫陽性細胞数の低下がみられた。一方、ARCではエストロゲンの効果はあったが、クメステロールにはなかった (Sugitani and Yamanouchi, 12th Annual meeting of SBN Netherland, July, 2008)。このように、植物エストロゲンもエストロゲンと同様、脳のエストロゲン受容体発現に部位依存的に影響をもつことが示され、機能にも少なからず影響がある可能性が示唆された。

今後これらの結果をより正確なものにし、いろいろな物質が複合されている生薬そのものを投与して影響を見る予定である。