

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

漢方医学 (1998.01) 22巻1号:16~18.

漢方を科学する
豚皮膚器官培養系に与える各種生薬相互作用の検討
—豚表皮DNA合成と β アドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性に与える
影響—

橋本喜夫、飯塚 一

豚皮膚器官培養系に与える 各種生薬相互作用の検討

—豚表皮DNA合成と β アドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性に与える影響—

橋本喜夫*, 飯塚 一*

Key Words

ブレンド効果, 豚皮膚器官培養, 豚表皮DNA合成, β アドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性, 柴胡, 黄芩, 相互作用

要旨: 漢方薬の生薬配合の妙はブレンド効果ともいわれ, 非常に重要な作用であるが, その科学的な証明はかなり困難である. 古典的にも生薬の相互作用は相須, 相使, 相畏, 相惡, 相反, 相殺として記載されている. 今回, われわれは豚皮膚器官培養系を用いて, 豚表皮DNA合成と β アドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性の2つの系で, 12種の生薬について8種の組み合わせの相互作用を検討した. 柴胡と黄芩については2つの系ともに相加的作用が認められ, 古典的な相使に近い相互作用と考えられた. 他の7種の組み合わせについては著明な相互作用は認められなかった.

はじめに

抗乾癬効果のあるほとんどの薬剤^{1,2)}が, サイミジン取込み(表皮DNA合成)を抑制し, β アドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性を増強させることが知られている. われわれ^{3,4)}は過去に, 各種方剤や各種生薬の上記2つの系を検討することで, これらの抗乾癬効果をモニターしてきた. しかしながら実際の漢方方剤は生薬単味で構成されることは稀で, ほとんどは2種以上の生薬が配合され, 配合の妙をなしている. 今回われわれは, 主に皮膚科領域で使われる生薬の相互作用を検討する目的で豚皮膚器官培養系を用い, 上記2つの系で比較してみた.

方法

1. 材料

過去の報告^{3,4)}の通り, 豚背部からCastroviejo keratomeを用いて0.2mmの厚さの皮膚を採取し, 5mm角の皮膚片を多数作成して実験した. 皮膚片は角層を上にしてRPMI1640培養液に浮かべ, 37°C, 5%CO₂ in airの条件下で6時間培養し, 各種生薬の相互作用を検討した. 生薬は黄連, 黄芩, 荊芥, 連翹, 柴胡, 黄柏, 川芎, 甘草, 人參, 桂皮, 茯苓, 麻黄の12種を用いた. 生薬の組み合わせは黄連と黄芩, 荊芥と連翹, 柴胡と

黄芩, 黄連と黄柏, 黄連と川芎, 甘草と人參, 桂皮と茯苓, 桂皮と麻黄の8組の相互作用を検討した. これらの生薬は(株)ツムラから供与された生薬エキスを使用し, 各種生薬をRPMI1640培養液に250 μ g/ml(0.025%w/v)の濃度になるように添加した.

2. ³H-thymidine取込み

Taylorらの方法⁵⁾を用いた. 各種生薬で6時間培養後, 皮膚片をRPMIで3回洗浄し, ³H-thymidine(1 μ Ci/ml; specific activity 20Ci/mmol)を含むRPMI培養液に角層を上にして, 5%CO₂, 1気圧下で, 37°C 2時間培養した. その後, 生食洗浄し, 2MNaBrで2時間処理し, 純粋表皮成分を得た. これに200 μ lの0.5NNaOHを加え, 30分間95°C, 水浴煮沸後, 溶解液の放射活性を液体シンチレーションで測定した. 蛋白定量はLowryの方法⁶⁾により行った.

3. cAMP定量

皮膚片を生薬, 方剤で6時間培養した後, 37°Cで5分間, 50 μ Mエピネフリンで処理後, ドライアイスで反応を止めた. 皮膚組織中のcAMP量はYoshikawaraの方法⁷⁾で, cAMPを抽出, 除蛋白後, YAMASA cAMP kitを用い, radioimmunoassayにより定量した. なお, cAMP phosphodiesteraseの影響を除くため, その阻害剤であるisobutylmethylxanthine (IBMX) 1mMをエピネフリン処理時に添加した.

* 旭川医科大学皮膚科学

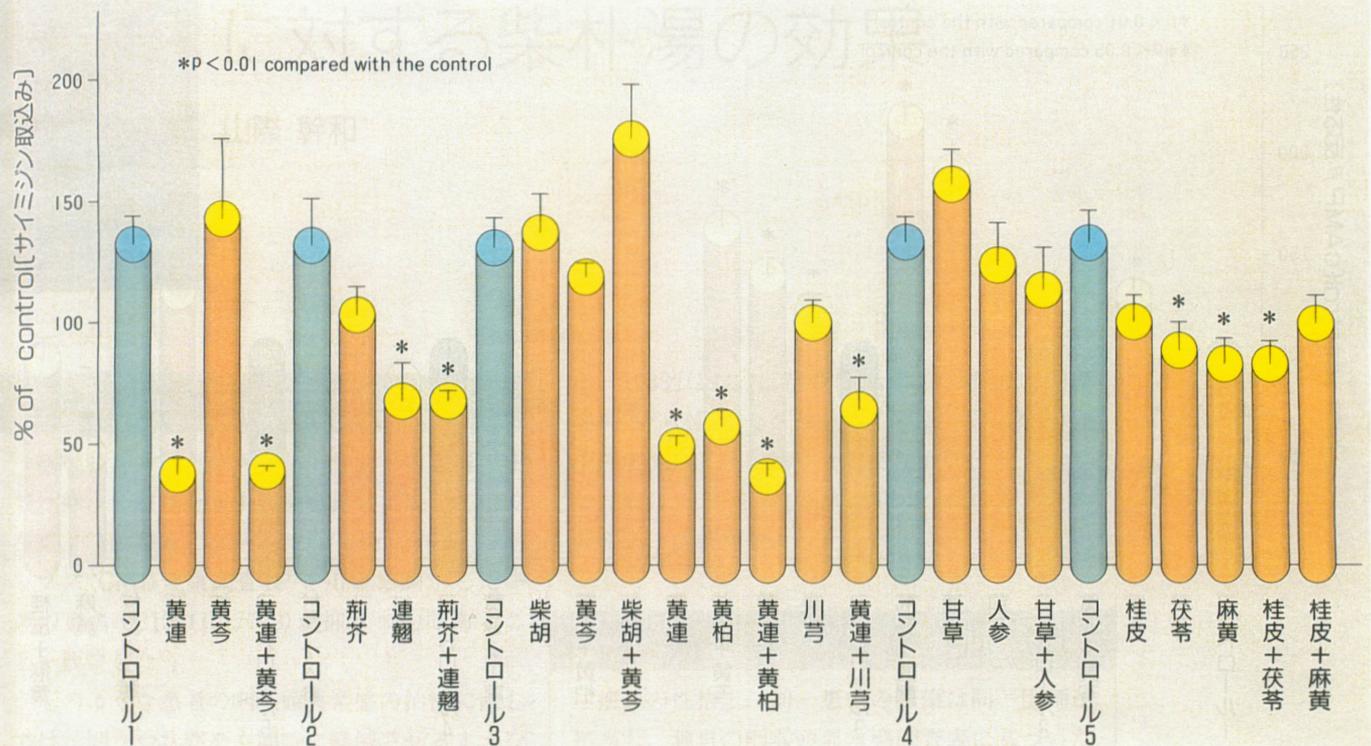


図1 豚表皮サイミジン取込みにおける各種生薬の相互作用

結果

生薬の組み合わせとしては、黄連と黄芩、荊芥と連翹、柴胡と黄芩、黄連と黄柏、黄連と川芎、甘草と人參、桂皮と茯苓、桂皮と麻黄の8つの組み合わせを検討した。図1は豚表皮サイミジン取込みについて% of controlで示したものである。生薬個々での作用と2剤を合わせた場合とを比較してみると、黄連と黄芩では黄連単味の作用と比較して変化はみられない。荊芥と連翹も、連翹単味の作用と同等であった。黄連と黄柏ではサイミジン取込み抑制作用が生薬単味より幾分強く認められる。黄連と川芎では黄連単味の抑制作用が幾分軽減されている。甘草と人參、桂皮と茯苓、桂皮と麻黄についても著明な相互作用はみられなかった。柴胡と黄芩については配合することによりサイミジン取込みの有意な増加作用が認められた。

図2はβアドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性をみたものであるが、荊芥と連翹、柴胡と黄芩、桂皮と茯苓に相加的な反応性の増強がみられた。その他の組み合わせでは、著明な相互作用はみられなかった。

考按

漢方薬の生薬配合の妙はブレンド効果といわれてい

るが、その科学的な証明はかなり困難である。『神農本草経』という古典の時代から、生薬の相互作用は記載されている。薬を単味で与えることを“単行”，同じ性質の生薬が組み合わせにより作用を増強しあうことを“相須”，違う性質の生薬の組み合わせによって、その中の一つの生薬の薬効が他の生薬の存在により効果を増すようになることを“相使”，互いの生薬が抑制しあって一方の生薬の有害な作用を抑制することを“相畏”，2種の生薬が一緒になると両方ともに効果が減弱することを“相惡”，2種の薬剤が互いに相手の毒性を減じ合うことを“相殺”，互いに薬効を妨げあうことを“相反”という。このように薬物の相互作用のありかたを7通りにわけて，“七情”と呼んで、漢方医学では古くから重要視されてきた。

今回われわれが検討した8つの組み合わせのうち、例えば黄連と黄芩は相須、柴胡と黄芩、甘草と人參は相使、黄連と川芎は相畏といわれている。今回われわれが用いた2つの系であるサイミジン取込み(DNA合成能)、βアドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性は複雑な生薬の薬効の一部を反映しているにすぎないが、少なくとも柴胡と黄芩の組み合わせについては2つの系ともに相加的な作用が認められ、『神農本草経』でいう相使に近い作用が証明された。柴胡と黄芩はほとん

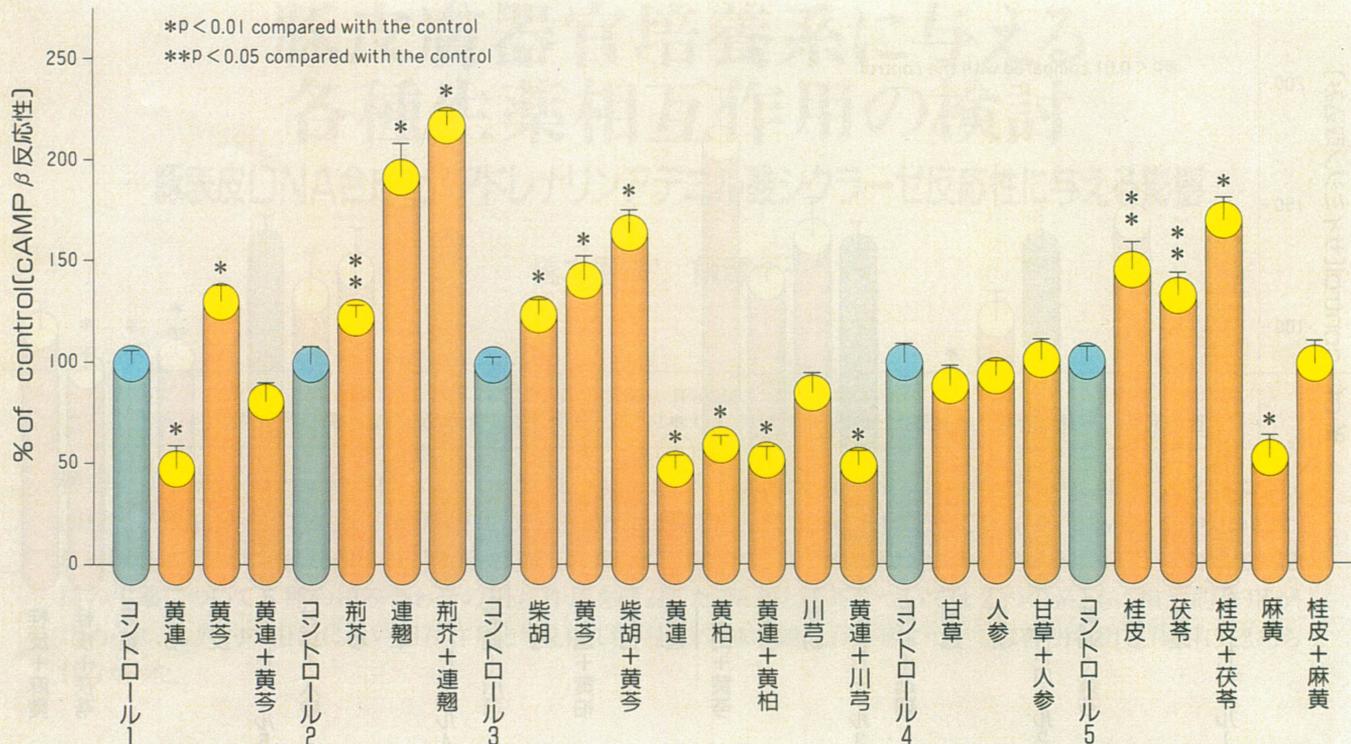


図2 豚表皮cAMPβアドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性における各種生薬の相互作用

どの柴胡剤に含まれる組み合わせで、黄芩は柴胡の作用の増強と、柴胡の副作用を防止するといわれている。

また黄連と黄柏ではサイミジン取込みにおいて、相加的な抑制作用がみられた。われわれ³⁾は、黄連の豚表皮サイミジン取込み抑制作用はベルベリンによることを報告しており、黄柏にもベルベリンが含まれるため、この場合の相互作用はベルベリンによる単なる濃度効果であると推定される。その他、荊芥と連翹、桂皮と茯苓の相加的なβアドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性の増強も興味ある所見であるが、これらの結果が臨床的にどのような意味があるかは不明である。これら生薬の組み合わせは尋常性乾癬に頻用される方剤(荊芥連翹湯、温清飲、桂枝茯苓丸)で認められる。これら生薬のβアドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性の増強は少なくとも、G蛋白の関与はみられないという結果⁴⁾が得られているので、今後はこれら生薬添加によって、β₂アドレナリン受容体の増加や、受容体mRNAの上昇の有無を検討する必要がある。

●文献

1) Iizuka H, Kajita S, Mizumoto T, et al : Glucocorticoid-induced modulation of the beta-adrenergic adenylate cyclase response of epidermis-Its relation to epidermal phospholipase A2 activity. J Invest Dermatol, 87 : 577~581, 1986

2) Iizuka H, Hirokawa M, Ara M, et al : Antipsoriatic and antimetabolic agents as stimulators of the beta-adrenergic adenylate cyclase response of epidermis. Clin Exp Dermatol, 11 : 238~245, 1986

3) 橋本喜夫, 筒井真人, 松尾忍, 他 : 各種生薬の豚表皮DNA合成とβアデニル酸シクラーゼ反応性に与える影響—特に黄連の作用を中心に—. 日皮会誌, 104 : 663~668, 1994

4) 橋本喜夫, 田村俊哉, 高橋英俊, 他 : 豚表皮DNA合成とβアドレナリンアデニル酸シクラーゼ反応性に与える各種漢方生薬, 方剤の作用. 日皮会誌, 106 : 1083~1089, 1996

5) Taylor JR, Halprin KM, Levine V : Inhibitors of epidermal cell DNA synthesis in surviving pig skin *in vitro*. J Invest Dermatol, 74 : 125~130, 1980

6) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al : Protein measurement with Folin phenol reagent. J Biol Chem, 193 : 265~275, 1951

7) Yoshikawa K, Adachi K, Halprin KM, et al : The effects of catecholamine and related compounds on the adenylate cyclase system in the epidermis. Br J Dermatol, 93 : 29~36, 1975

8) 橋本喜夫, 田村俊哉, 松尾忍, 他 : 抗乾癬効果の期待できる生薬の豚表皮DNA合成とβアデニル酸シクラーゼ反応性に与える影響. 皮膚科における漢方治療の現況 6, p94~105, 総合医学社, 東京, 1995