

J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn.
報 文
27(3) 506 - 513 (1993)

プラセンタエキス中の活性成分の検討†¹
——炎症に対するプラセンタエキスの効果——

伊東泰美, 松田良蔵, 伊東泰通
株式会社壽ケミカル 山科研究所†²

Studies on Active-Ingredients of Placenta Extract†¹
——**Effet of Placenta Extract on Inflammation**——

Hiromi Itoh, Ryouzo Matsuda and Hiromichi Itoh
Kotobuki Chemical Co., Ltd. Yamashina Research & Laboratories.

This study was aimed at examining the mechanism of anti-inflammatory actions of placenta extract. Placenta extract suppressed carrageenin edema. Carrageenin edema is a model of acute inflammation.

Carrageenin edema is mediated by serotonin, histamine, bradykinin, arachidonic acid prostaglandin E₁ and prostglandin E₂. We investigated the effect of placenta extract on rat hind paw edema induced by carrageenin edemas chemical mediators.

Placenta extract suppressed serotonin edema and histamine edema. Serotonin and histamine are regarded as allergy inducing factors. Moreover placenta extract had inhibitory effect on prostaglandins. Namely, placenta extract suppressed arachidonic acid-mediated edema and prostaglandin E₂-mediated edema.

Arachidonic acid is a precursor of prostaglandin E₂.

Arachidonic acid and prostaglandin E₂ are regarded as edema enhancing factors. From these results, placenta extract had inhibitory effect on arachidonic acid and prostaglandin E₂. Aspirin is a non-steroid anti-inflammtory drug. Non-steroid anti-inflammtory drugs have inhibitory effect of synthetic process from arachidonic acid to prostaglandin E₂.

Differently from the mechanism of non-steroid anti-inflammatory drugs, placenta extract might have direct suppressive actions on prostaglandin E₂. On the other hand, inflammatory exudates are an important response in inflammation. The post-treatment of placenta extract for 7days showed anti-exudative actions. This experiment is a model of subacute inflammation. The above results suggested that anti-inflammatory actions of placenta extract are very particular.

1. 緒 言

プラセンタエキス (PE) は、臨床および化粧品分野で汎用され、臨床分野では進行性指掌角皮症、湿疹 (アトピー皮膚)、酒皰および、老人性乾皮症に対する治療効果が報告されている¹⁾。化粧品分

†¹ 第17回 IFSCC 横浜大会 ('92年10月) でポスター発表

†² 〒607 京都市山科区西野岸ノ下町75; Kishinoshita-cho 75, Nishino, Yamashina-ku, Kyoto 607 Japan

野ではメラニン形成阻害²⁾, 細胞賦活³⁾, 保湿および角質溶解⁴⁾などの作用が知られている。PE 中にはアミノ酸, ビタミン, ミネラル, 核酸, アルカリホスファターゼおよび, シアル酸などの成分が確認されている。

著者らは以前に PE が急性炎症モデルであるカラゲニン誘発浮腫に対し, 阻害効果を示すことを発見した³⁾。

本実験では, そのメカニズムを明らかにするため, カラゲニン浮腫のケミカル・メディエーターであるヒスタミン, セロトニン, ブラジキニンおよび, プロスタグランジン類により誘発されるラット後肢足蹠浮腫に対する PE の影響を検討した。

さらに, 亜急性炎症モデルにおける PE の抗炎症作用を確認するため, ラットの炎症滲出液に対する影響を試験した。

2. 実 験

2.1 動物

雄性 Wistar 系ラット (体重130~198g; 三協ラボサービス) を, 恒温恒湿 (23±1°C, 55±5%) 下に, 固型飼料 (CE-21; 日本クレア) と水道水を自由摂取させて飼育し, 7 動物よりなる数群に分けて実験に用いた。

2.2 被検物質

プラセンタエキスとして, プラセンタリキッド (CLR. Chemisches Laboratorium Dr. Kurt Richter GmbH. 製; ドイツ) を用いた。

2.3 方法

2.3.1 ラット後肢足蹠浮腫実験

ラット後肢足蹠へ起炎剤を皮下注射して浮腫を誘発した。

PE (10ml/kg) または, 生理食塩液 (10ml/kg) は, 起炎剤処置30分前に, 背部へ皮下投与した。

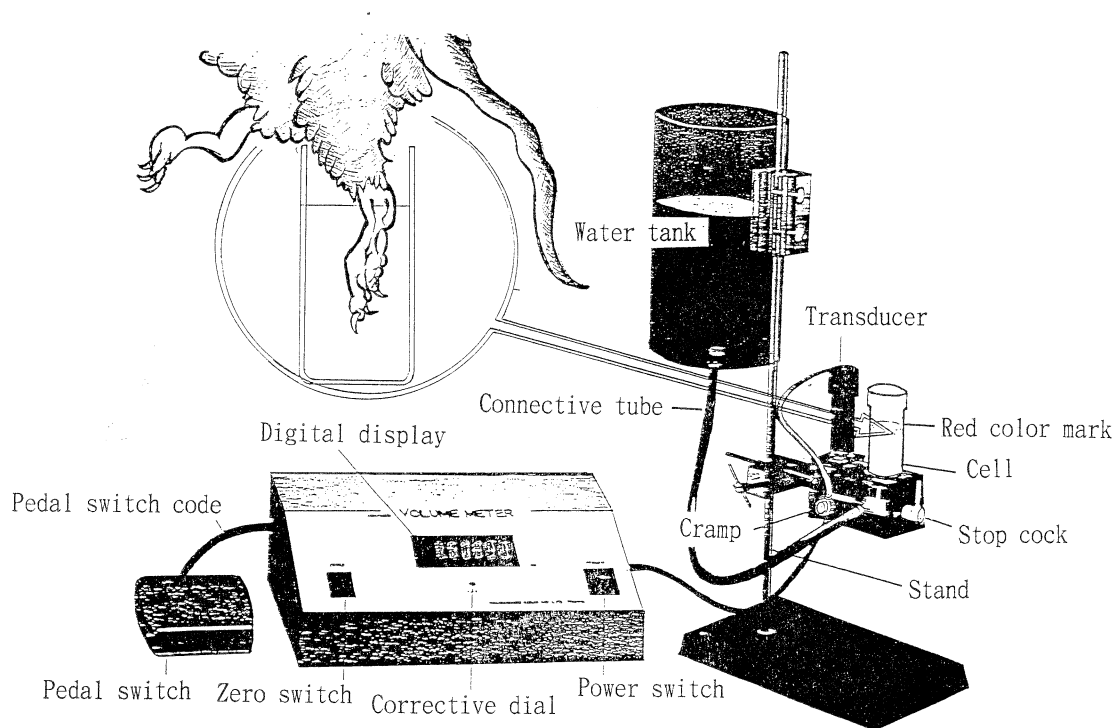


Fig.-1 The structure of DIGITAL VOLUME METER.

The swelling volumes are determined by the difference of electrical resistance based on the changes of water volume.

浮腫率および、浮腫抑制率は、浮腫容量の変化を電気抵抗の差としてMK-500・デジタル・ボリュームメータ（室町化学製）で測定して計算した（Fig.-1）。

起炎剤：カラゲニン、デキストラン、ヒスタミン、ブラジキニン、アラキドン酸、プロスタグランジン E₁ (PGE₁)、プロスタグランジン E₂ (P

GE₂) を用いた。

2.3.2 ラット背部皮膚空気囊中の炎症滲出液による実験

動物はペントバルビタール（50mg/kg、腹腔内注射）で麻酔し、背部の約 50×50mm 域を剃毛した。

剃毛した背部に空気囊（5ml/100g）を作り、24

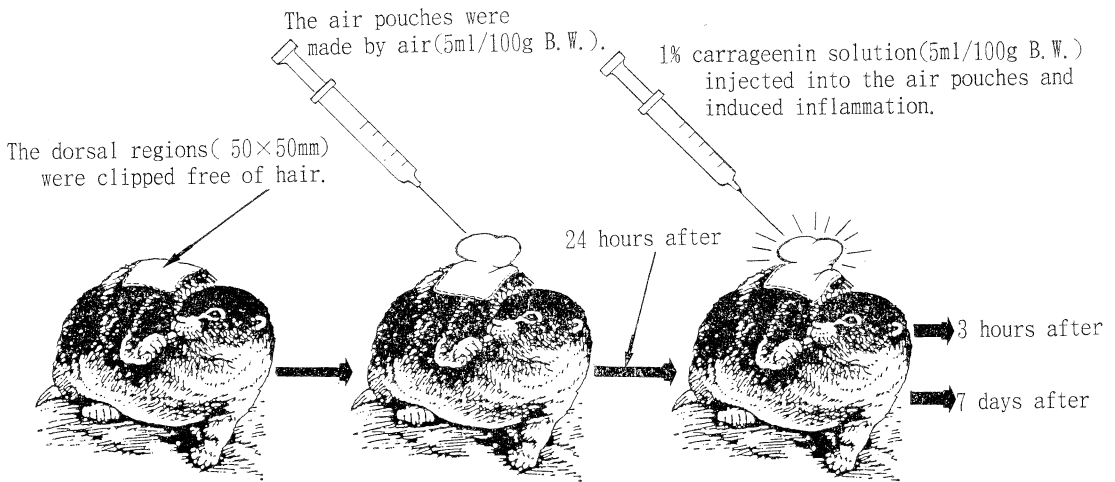


Fig.-2 Procedure of inflammatory exudate experiment in air pouches of rat dorsum skin.

Determine the change of exudate weights in air pouches with 1% carrageenin of dorsum skin.

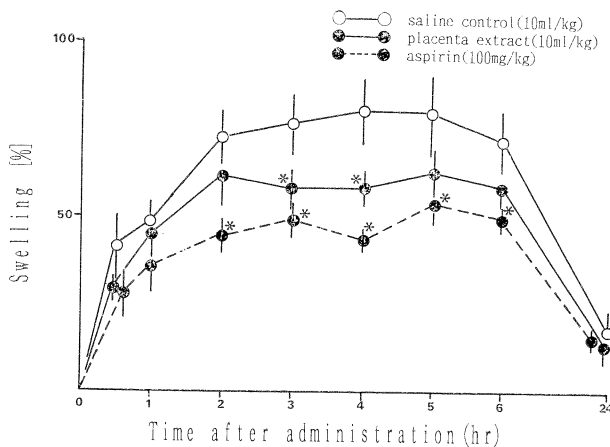


Fig.-3 Effects of placenta extract on rat hind paw edema induced by carrageenin (1mg).

Significantly different from saline control : * (p<0.05).

時間後に起炎剤として1%カラゲニン液(5ml/100g)を空気囊中へ注射して炎症を誘発した。

PE(10ml/kg per day)または、生理食塩液(10ml/kg per day)の処置は、カラゲニン初回投与の日から7日間にわたって皮下へ注射した。

PEまたは、生理食塩液の初回投与後3時間および、7日後に空気囊中の滲出液の重量変化を測定した(Fig.-2)。

2.4 統計処理

全てのデータ値は、平均値±標準誤差で表示した。

対照群との比較は、スチューデント・t検定を行ない、 $P < 0.05$ の場合有意と認めた。

3. 結果

3.1 カラゲニン誘発浮腫

PEはカラゲニン誘発浮腫を有意に抑制した。

3~5時間の最大浮腫の阻害率はPEが23.8%、陽性コントロールのアスピリンは36.7%であった(Fig.-3)。

3.2 デキストラン(セロトニン)誘発浮腫

デキストラン浮腫のメディエータはセロトニンとみなされる。PEはデキストラン誘発浮腫を有意に抑制し、30分~1時間後の最大浮腫の阻害率

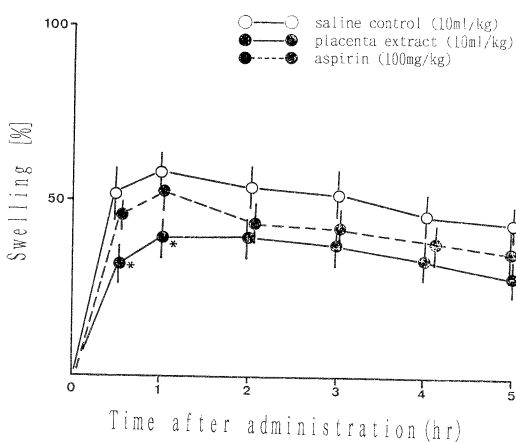


Fig.-4 Effects of placenta extract on rat hind paw edema induced by dextran (1mg). Significantly different from saline control: * ($p < 0.05$).

は32.1%であった(Fig.-4)。

3.3 ヒスタミン誘発浮腫

PEはヒスタミン誘発浮腫を有意に抑制し、15分~1時間後の最大浮腫の阻害率は、PEは25.5%、陽性コントロールの塩酸ジフェンヒドラミン(抗ヒスタミン剤)では46.7%であった(Fig.-5)。

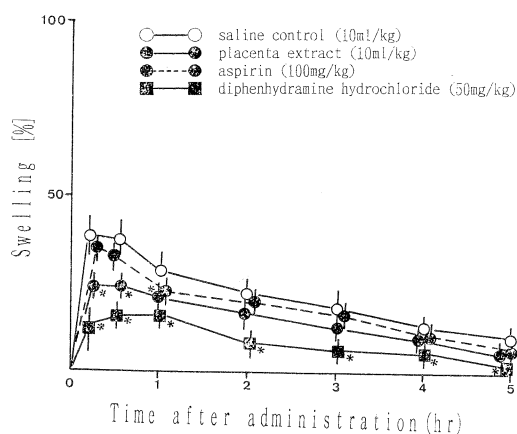


Fig.-5 Effects of placenta extract on rat hind paw edema induced by histamine (200 µg). Significantly different from saline control: * ($p < 0.05$).

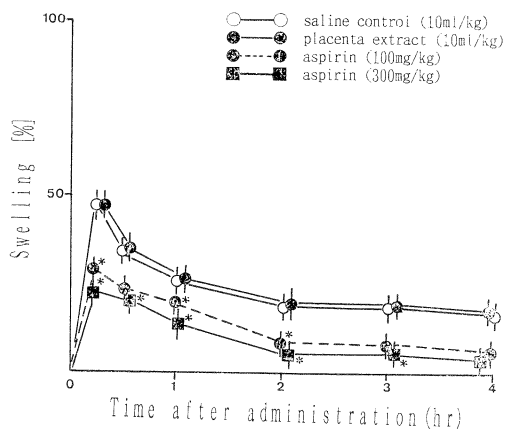


Fig.-6 Effects of placenta extract on rat hind paw edema induced by bradykinin (10 µg). Significantly different from saline control: * ($p < 0.05$).

3.4 ブラジキニン誘発浮腫

PE はブラジキニン誘発浮腫を抑制しなかった (Fig.-6)。

3.5 プロスタグランジン誘発浮腫

アラキドン酸, PGE₁ および, PGE₂ は, 単独投与の場合いずれも起炎力が弱く浮腫および, 浮腫抑制率を求める実験には適さないが, カラゲニンとの混合投与によって起炎力が増強されることが認められている⁵⁾ ため, 著者らは次の予試験を行なった。

アラキドン酸および, カラゲニンの単独投与1時間後の浮腫率は各々6.57%, 42.05%に止った。しかし, カラゲニンとアラキドン酸の混合投与では72.12%となり, 23.50% [72.12-(6.57+42.05)] の浮腫増強が認められた。同様に, PGE₁ および, PGE₂ の場合もカラゲニンとの混合により夫々1時間後に39.49%, 43.90%の浮腫増強が認められた (Table-1)。

これらの浮腫増強は, プロスタグランジン系物質が浮腫誘発に大きく関与したことを意味し, カラゲニンとプロスタグランジン系物質の混合浮腫の

場合, 投与後1時間まではプロスタグランジン系物質が強くメディエートしたことを示すものであ

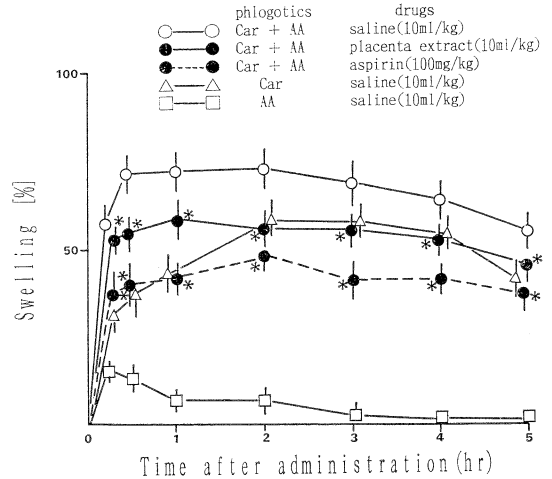


Fig.-7 Effects of placenta extract on rat hind paw edema induced by carrageenin (Car, 500μg) plus arachidonic acid (AA, 50μg).

Significantly different from saline control : * (p<0.05).

Table-1 Effects of arachidonic acid (AA, 50μg), prostaglandin E₁ (PGE₁, 1μg) and prostaglandin E₂ (PGE₂, 1μg) upon paw edema induced by carrageenin (Car, 500μg).

phlogotics	Time after administration (hour)						
	1/4	1/2	1	2	3	4	5
AA (a) edema induced by AA	15.41%	13.74%	6.57%	7.29%	3.76%	1.82%	1.44%
(b) edema induced by Car	30.99%	37.61%	42.05%	58.57%	56.35%	53.87%	40.83%
(c) edema induced by combination Car+AA	56.96%	71.69%	72.12%	73.35%	68.97%	64.47%	55.12%
(d) difference c-(a+b)	10.56	20.34	23.50	7.49	8.86	8.78	12.85
PGE ₁ (a) edema induced by PGE ₁	15.57%	13.99%	4.94%	3.08%	1.76%	1.30%	0.00%
(b) edema induced by Car	30.26%	32.92%	35.21%	55.57%	62.55%	63.99%	60.93%
(c) edema induced by combination Car+PGE ₁	47.93%	73.72%	79.64%	68.19%	67.78%	65.42%	65.38%
(d) difference c-(a+b)	2.10	26.81	39.49	9.54	3.47	0.13	4.45
PGE ₂ (a) edema induced by PGE ₂	13.89%	8.51%	3.71%	0.14%	0.60%	1.74%	1.13%
(b) edema induced by Car	23.60%	29.98%	33.97%	61.38%	66.03%	63.25%	56.06%
(c) edema induced by combination Car+PGE ₂	44.06%	72.50%	81.58%	79.13%	80.70%	79.11%	75.34%
(d) difference c-(a+b)	6.57	34.01	43.90	17.61	14.07	14.12	18.15

る。

従って、この時間帯を抑制することはプロスタグランジン系物質を抑制することになる。

そのため、本実験では、カラゲニンとプロスタグランジン系物質の混合浮腫を用い、起炎物質投与15~60分後の時間帯に観察の重点をおいて実施

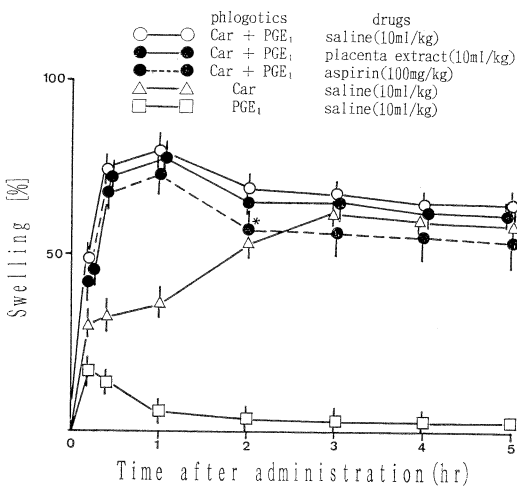


Fig.-8 Effects of placenta extract on rat hind paw edema induced by carrageenin (Car, 500 μ g) plus prostaglandin E₁ (PGE₁, 1 μ g).
Significantly different from saline control : * (p<0.05).

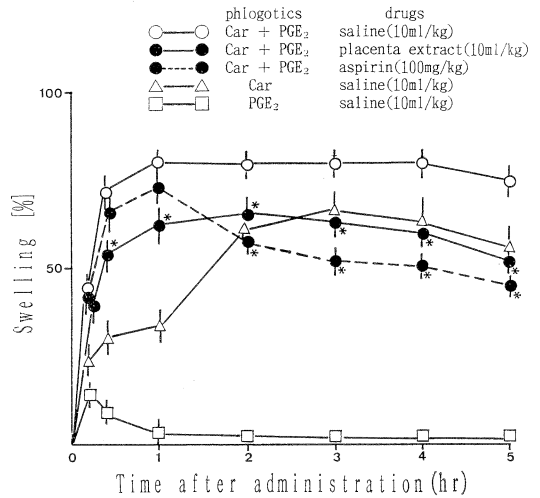


Fig.-9 Effects of placenta extract on rat hind paw edema induced by carrageenin (Car, 500 μ g) plus prostaglandin E₂ (PGE₂, 1 μ g).
Significantly different from saline control : * (p<0.05).

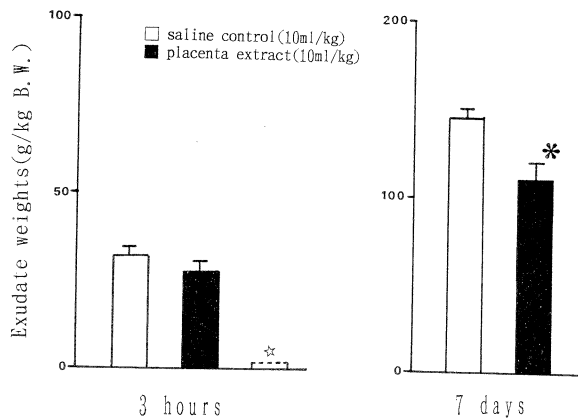


Fig.-10 The exudate weights in carrageenin-air pouches of rat dorsum skin. ☆: The exudate weights in saline-air pouches of rat dorsum skin was too little to determine.
Significantly different from saline control : * (p<0.05).

した。

3.5.1 カラゲニンとアラキドン酸混合誘発浮腫

PE は、30分～1時間後のカラゲニンとアラキドン酸混合浮腫を有意に抑制した。これらの時間帯におけるPEの阻害率は21.5%であった (Fig.-7)。

3.5.2 カラゲニンと PGE₁ 混合誘発浮腫

PE は、30分～1時間後のカラゲニンと PGE₁ 混合浮腫を抑制しなかった (Fig.-8)。

3.5.3 カラゲニンと PGE₂ 混合誘発浮腫

PE は、30分～1時間後のカラゲニンと PGE₂ 混合浮腫を有意に抑制した。これらの時間帯におけるPEの阻害率は25.3%であった (Fig.-9)。

3.6 ラット背部皮膚空気囊中の炎症滲出液

PE 投与3時間において、PE は滲出液の抑制傾向を示した。

PE の7日間継続投与において、PE は滲出液を有意に阻害した。PE の阻害率は24.6%であった (Fig.-10)。

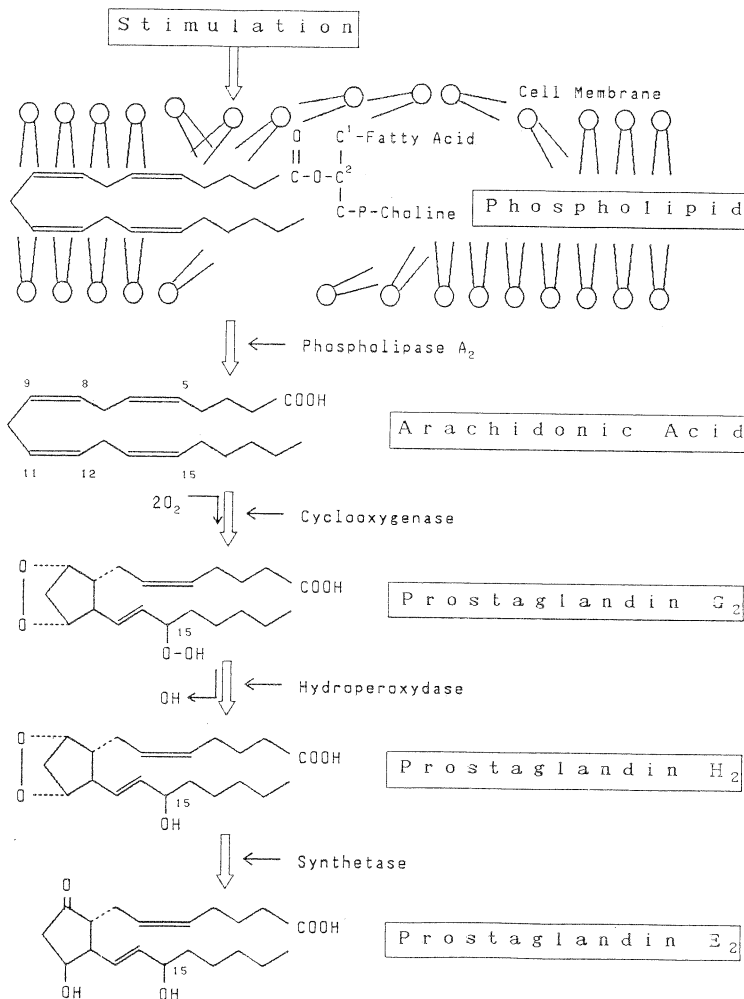


Fig.-11 Biosynthetic process of prostaglandin E₂.

Table-2 Summary of inhibitive effect of placenta extract on rat hind paw edema.

Phlogosis	Chemical mediator	Inhibitive effect on edema	
		PE	Aspirin
Carrageenin	Serotonin	}	+
	Histamine		
	Bradykinin		
	Prostaglandins		
Dextran	Serotonin	+	-
Histamine	Histamine	+	-
Bradykinin	Bradykinin	-	+
Arachidonic acid☆	Arachidonic acid	+	+
PGE ₁ ☆	PGE ₁	-	-
PGE ₂ ☆	PGE ₂	+	-

Remarks :

+ : inhibition. - : non inhibition. PE : placenta extract.

PGE₁ : prostaglandin E₁. PGE₂ : prostaglandin E₂.

☆ : We used carrageenin plus arachidonic acid, carrageenin plus PGE₁, and carrageenin plus PGE₂.

4. 考 察

以上の結果より、PE はアレルギー誘発因子とみなされるヒスタミン、セロトニンに拮抗を示した。

さらに、PE は、アスピリンと同様に、PGE₁ の前駆物質であるアラキドン酸 (Fig.-11) に拮抗を示し、PE のプロスタノイドへの関与が示唆された。

著者らは、PE とプロスタノイドの関係を明らかにするため、浮腫増強因子とみなされる PGE₁ および、PGE₂ に対する効果を検討した結果、アスピリンは PGE₂ に拮抗を示さなかったが、PE は PGE₂ に拮抗を示したことは、アラキドン酸から PGE₂ への合成過程を阻害するものと考えられるアスピリンなどの非ステロイド剤のメカニズムとは異なり、PE は PGE₂ がメディエートする反応に対して直接拮抗するものと考えられ (Table-2)、PE の抗炎症性のメカニズムは非常に特異的であることが示唆された。

他方、PE の後処置は亜急性炎症相において抗滲出作用を示したことは、PE が炎症反応に対して予防的のみならず治療的効果をも有することが明らかにされた。

さらに、著者らは今後 PE と PE の活性因子とみなされるシアル酸との相関性を抗炎症分野において検討を続ける予定である。

文 献

- 1) 渡辺 靖, 山本達雄, 戸田 淨, 富沢尊儀, 山口 淳子, 堀口峰生, 朝田康夫, 山本野人, 尾高達雄, 南 晃次, 野口房子, 早川 実, 吉永花子, 松尾 孝彦, 宗 義朗, 大郷典子, 西日本皮膚, 42, 487 (1980)
- 2) 今原広次, 西崎郁夫, 伊東泰美, 粧技誌, 13, 52 (1979)
- 3) 伊東泰美, 松田良蔵, 西崎郁夫, 同誌, 22, 109 (1988)
- 4) 伊東泰美, 西崎郁夫, 松田良蔵, 中井修三, 東邦医学会誌, 32, 255 (1985)
- 5) A. J. Lewis, D. J. Nelson, M. F. Sugrue; Br. J. Pharmac., 55, 51 (1975)

(1993年2月1日受理)