



肥満症に用いられる 3 種の漢方薬の 女性ホルモン様作用と脂肪蓄積抑制効果

山口朋子¹⁾ / 羅 鳳琳²⁾ / 橋本統星¹⁾ / 赤木淳二¹⁾ / 萬瀬貴昭²⁾ /
二宮清文²⁾³⁾ / 森川敏生²⁾

Estrogen-Like Effects and Inhibition of Fat Accumulation of Three Kampo Medicines Used for Obesity

Tomoko YAMAGUCHI¹⁾ / Fenglin LUO²⁾ / Subaru HASHIMOTO¹⁾ / Junji AKAKI¹⁾ /
Yoshiaki MANSE²⁾ / Kiyofumi NINOMIYA²⁾³⁾ / Toshio MORIKAWA²⁾

1) Central R&D Laboratory, Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.

2) Pharmaceutical Research and Technology Institute, Kindai University

3) School of Pharmacy, Shujitsu University

● 要約

卵巣摘出によりエストロゲン分泌を低下させたマウスに、漢方エキス（防己黄耆湯エキス：BOT，防風通聖散エキス：BTS，大柴胡湯エキス：DST）を添加した高脂肪食を与えたところ、対照群（高脂肪食）と比べて体重増加が有意に抑えられ、血清中の総コレステロールや、AST、ALT などの肝数値についても改善した。また、飼育 6 週間後の内臓脂肪量および皮下脂肪量を測定したところ対照群よりも有意に低く、これらの漢方エキスにエストロゲン低下に伴う脂肪蓄積の抑制効果が認められた。次に、エストロゲン依存的に増殖する MCF-7 細胞を用いて BOT、BTS および DST のエストロゲン様作用を検討したところ、BOT は 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度において、BTS および DST は 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度において MCF-7 細胞の増殖が誘導され、これらの漢方エキスにエストロゲン様の活性が認められた。それぞれの漢方薬の構成生薬について検討した結果、カンゾウ、ダイオウ、キジツ、オウギ、オウゴン、マオウ、およびハッカから調製したエキスに活性が認められた。これらの結果から、肥満症に用いられる上記 3 種の漢方薬はいずれもエストロゲン様作用を有し、継続的な服用により、エストロゲン低下に伴う脂肪蓄積に対して抗肥満効果を発揮することを見出した。

Key words : 防己黄耆湯, 防風通聖散, 大柴胡湯, エストロゲン様作用

1) 小林製薬株式会社 中央研究所, 2) 近畿大学 薬学総合研究所, 3) 就実大学 薬学部

連絡先 : 小林製薬株式会社 中央研究所 山口朋子

〒 567-0057 大阪府茨木市豊川 1-30-3

TEL : 080-4666-8781 FAX : 072-640-0121 E-mail : tom.yamaguchi@kobayashi.co.jp

はじめに

女性の体は、年齢とともに女性ホルモンの影響で大きく変化する。代表的な女性ホルモンであるエストロゲンは、30歳を過ぎた頃からその分泌量が徐々に低下し始め¹⁾、さらに更年期の卵巢機能の低下に伴い分泌量が急激に低下することで、更年期障害だけでなく、内臓脂肪型肥満を引き起こし、糖尿病や脂質異常症、脂肪肝などのリスクが高まることが明らかにされている²⁾³⁾。これは、エストロゲンが内臓脂肪の蓄積制御や、肝臓でのLDLコレステロールの代謝に影響するなど、脂質代謝に深く関与していることに起因している。一方、肥満症の効能・効果を有する医薬品成分として、防己黄耆湯、防風通聖散、大柴胡湯に代表される漢方薬が知られている。これらはドラッグストア等においても販売されており、医療用のみならず一般用医薬品としても広く普及している。それぞれの漢方薬は、男性だけでなく、更年期世代を含む20歳から60歳の幅広い年齢の女性においても抗肥満作用が報告されている^{4)~8)}。一方、これらの漢方薬について、女性ホルモンやエストロゲン分泌の低下を対象とした薬理研究は乏しい。そこで本研究では、卵巢摘出し、高脂肪食を与えた肥満マウスを用いて、エストロゲン分泌の低下状態に対する上記3種の漢方薬の抗肥満作用を検討することとした。さらに、エストロゲン依存的に増殖するMCF-7細胞を用いてこれらの漢方薬のエストロゲン様作用の有無について検討した。

I. 材料および実験方法

1. 使用薬物

防己黄耆湯エキス（以下、BOT）、防風通聖散エキス（以下、BTS）、大柴胡湯エキス（以下、DST）は、いずれも第十八改正日本薬局方⁹⁾の規格に適合したもの（小林製薬）を使用した。また、それぞれの漢方薬の構成生薬（鉱物系生薬を除く、小林製薬）に15倍量の蒸留水を加えて1時間加熱抽出し、乾燥させたものを生薬エキスとして使用した。

2. 卵巢摘出マウス

エストロゲン分泌が低下した動物モデルとして、卵巢摘出マウスを用いた。すなわち、雌性C57BL/6Jclマウス（日本クレア）に対し、6週間

時に両側卵巢摘出处置または偽手術（SHAM）を行い、1週間の回復期を設けたのちに搬入して使用した。飼育はステンレスケージにて行い、予備飼育から高脂肪食としてHigh Fat Diet 32（HFD32、日本クレア）を与えた。飼料および水道水は自由に摂取させ、飼料への漢方薬の添加はマウスの摂餌量に影響のない量で行った。動物実験は、小林製薬株式会社実験動物委員会にて審査・承認された内容に従い実施した。

3. 抗肥満効果の評価

10日間の予備飼育を行った卵巢摘出マウス（平均体重：23.0 ± 0.2 g）を5群に分け、対照群（CON群）、BOT群、BTS群、DST群とした。CON群は高脂肪食で飼育し、BOT群は2.0% BOT（w/w）を添加した高脂肪食、BTS群は3.5% BTS（w/w）を添加した高脂肪食、DST群は4.0% DST（w/w）を添加した高脂肪食で飼育した。偽手術を行ったマウス（平均体重：19.5 ± 0.3 g）はSHAM群として、CON群と同様に高脂肪食で飼育した。また、偽手術を行わずに通常飼料（CE-2、日本クレア）のみを与える雌性C57BL/6Jclマウス（平均体重：18.1 ± 0.2 g）をNOR群として飼育した。経時的に体重を測定し、7週間後にイソフルラン麻酔下にて採血し、血清を凍結保存した。血清中の総コレステロール、中性脂肪、肝臓数値（AST、ALT）、血糖値、およびエストラジオール値をオリエンタル酵母工業に委託して測定した。なお、エストラジオール値は各群の血清を等量ずつ混合して測定した。

4. 脂肪蓄積量の評価

7日間の予備飼育を行った卵巢摘出マウス（平均体重：22.6 ± 0.2 g）を5群に分け、CON群、BOT群、BTS群、DST群、および比較対照として「大豆胚芽抽出発酵物（エクオール含有）」（小林製薬）を投与する群（EQ群）を設定した。CON群には高脂肪食を飼料として与え、EQ群にはエクオールとして0.016%（w/w）となるように大豆胚芽抽出発酵物を高脂肪食に添加して与えた。漢方エキス群はすべて2.0%（w/w、エクオールの125倍）となるよう高脂肪食に添加した飼料を与えた。6週間後にイソフルラン麻酔下にて剣状突起から仙骨までを1.5 mm間隔でCT撮影（Latheta LCT-100、日立ヘルスケア）し、内臓脂肪量と皮下脂肪

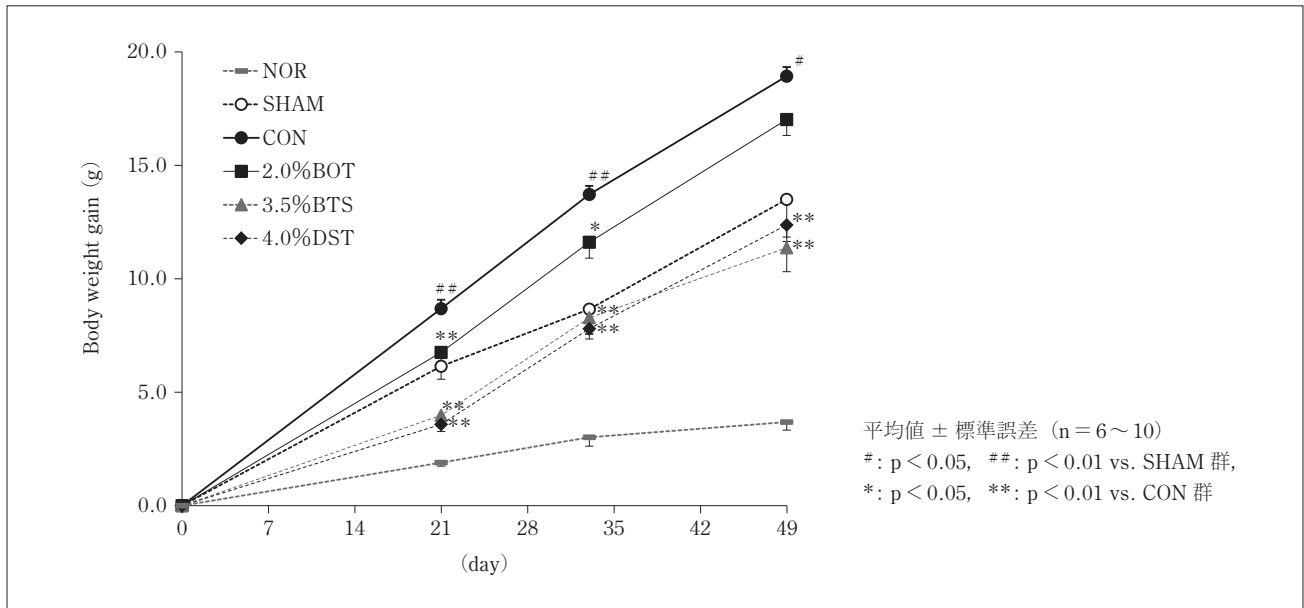


図1 体重増加量

量を算出した。

5. ヒト乳腺癌由来細胞株 MCF-7 細胞

理化学研究所より購入したヒト乳腺癌由来細胞株 MCF-7 (RCB1904) 細胞を培養して実験に供した。培地は Minimum Essential Medium Eagle (MEM, Sigma-Aldrich) に 10% (v/v) ウシ胎児血清 (Gibco by Life Technologies), 100 units/mL ペニシリン, 100 μ g/mL ストレプトマイシン, 0.1 mM 非必須アミノ酸 (Gibco by Life Technologies) および 1 mM ピルビン酸ナトリウム (富士フィルム和光純薬) を添加して使用した。細胞の培養は, 75 cm² 培養フラスコ中, 5% CO₂ 下 37°C にて行った。継代操作は, 培養した細胞を PBS (-) (日水製薬) で洗浄した後, 0.02% (w/v) トリプシンおよび 0.05% (w/v) EDTA・2Na (同仁化学) を含む PBS (-) により剥離して, 定法に従って行った。

6. エストロゲン様活性の評価

動物細胞の培養に必要な血清は内在性のエストロゲンを含んでおり, また pH 指示薬として培地に添加されるフェノールレッドには弱いエストロゲン様活性が報告されている¹⁰⁾。そのため, 既報¹¹⁾¹²⁾ に従い, 活性炭処理血清およびフェノールレッドを含まない培地を使用して, 培地中のエストロゲン活性を除去した培養条件にてエストロゲン様活性の評価を実施した。すなわち, 培地は phenol red-free Dulbecco's Modified Eagle Medium (Gibco by Life

Technologies) に 5% (v/v) charcoal stripped FBS (Sigma-Aldrich), 100 units/mL ペニシリンおよび 100 μ g/mL ストレプトマイシンを添加して使用した。MCF-7 細胞を 5 × 10³ cells/well (100 μ L/well) の細胞密度で 96 ウェルプレート (住友ベークライト) に播種して実験を行った。培養 1 日後, 培地を抜き取り, 新しい培地 (90 μ L/well) を添加し, さらに被験物質を含む培地 (10 μ L/well) を添加して 4 日間培養した。培養後 MTT アッセイ法により細胞の増殖の程度 (細胞増殖能) を評価し, 被験物質のエストロゲン様作用の指標とした。すなわち, 5 mg/mL に調製した 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT, PBS (-) 溶液) 溶液を 10 μ L/well 添加し, 37°C にて 4 時間インキュベートした。インキュベート後, 培地を除去し, 0.04 N HCl 含有 2-propanol (80 μ L/well) を添加し, 産生した formazan 色素を溶解させた後, マイクロプレートリーダーにて O.D. 値を測定 (測定波長 560 nm, 参照波長 670 nm) することで, 細胞増殖能を評価した。被験物質は DMSO に溶解し, DMSO 終濃度 (v/v) が 0.1% になるように添加した。なお, 比較対照として, エストロゲン様作用が報告されている加味逍遙散エキス¹³⁾ (以下, KSS, 小林製薬), ゲニステイン, ダイゼイン, および (S)-エクオール (いずれも富士フィルム和光純薬) を用いた。

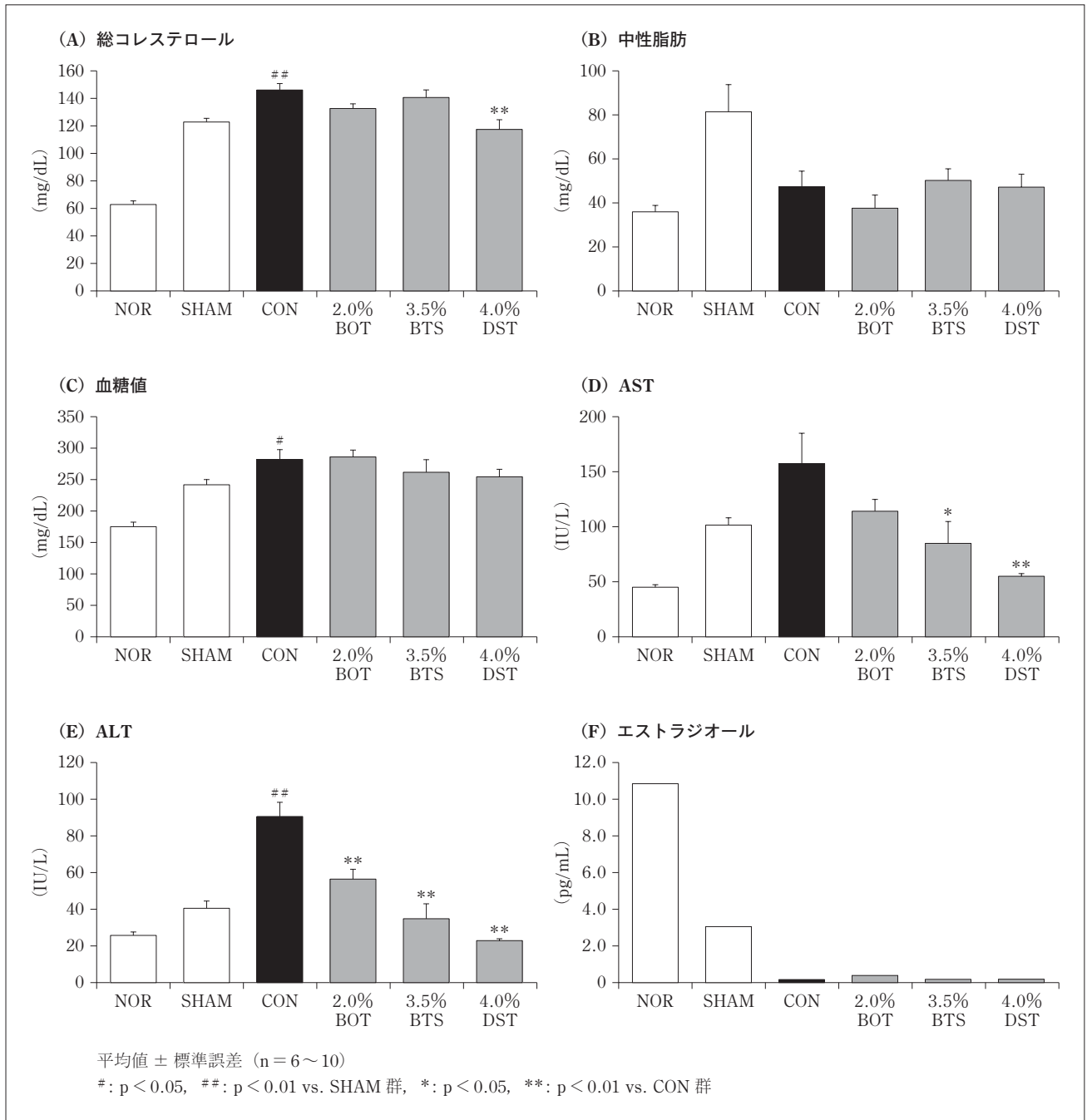


図2 血液検査

7. 統計解析

結果はすべて平均値および標準誤差で示した。動物実験では、SHAM 群と CON 群の有意差検定には Student の t 検定を用い、CON 群と試験群の有意差検定には Dunnett 多重比較検定を用いた。細胞実験の有意差検定には Dunnett 多重比較検定を用いた。いずれの検定においても有意水準は両側 5% とした。統計解析には Excel 統計 Ver.3.21 を使用した。

II. 結果

1. 卵巣摘出肥満モデルマウスに対する抗肥満作用の検討

卵巣摘出マウスに高脂肪食を与えたところ、CON 群で顕著な体重増加が認められ、SHAM 群に対する有意差が認められた。一方、高脂肪食に漢方エキス (BOT, BTS, DST) を添加した飼料を与えたところ、いずれの群においても体重増加が抑え

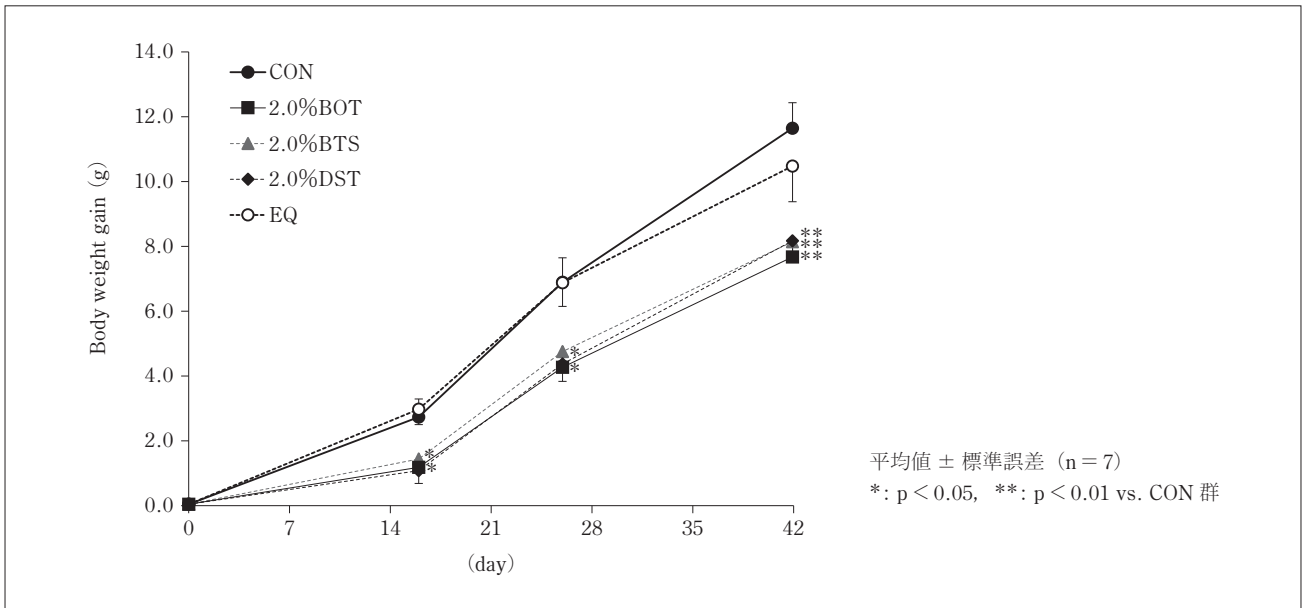


図3 体重増加量 (エクオールとの比較)

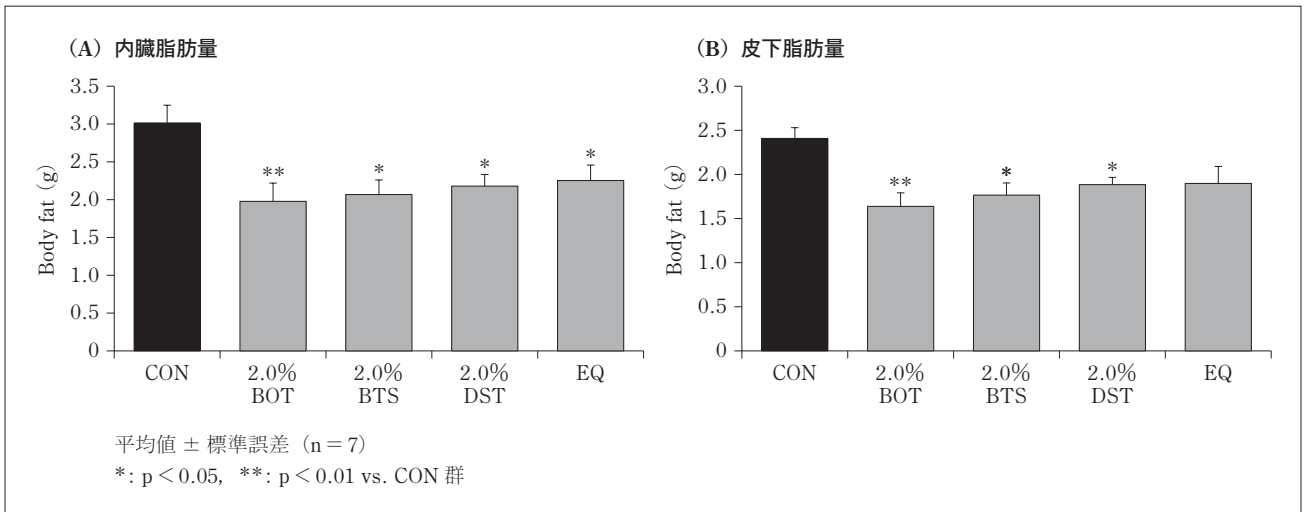


図4 脂肪蓄積量 (エクオールとの比較)

られた (図1)。

血液検査の結果を図2に示した。総コレステロール値、血糖値、およびALT値は、SHAM群に対してCON群で有意に高値を示した。一方、CON群と漢方エキス群を比較したところ、総コレステロール値はCON群 (147 ± 4 mg/dL) に対して4% DST群 (118 ± 6 mg/dL) で有意に低下し、また、ASTはCON群 (158 ± 28 IU/L) に対して3.5% BTS群 (85 ± 20 IU/L) および4% DST群 (55 ± 2 IU/L) で有意に低下した。ALT値はCON群 (91 ± 8 IU/L) に対して、すべての漢方エキス群で有意に低下した。エストラジオール値は、卵巣摘出し

た群 (CON群, BOT群, BTS群, およびDST群) ですべて1 pg/mLを下回った。

次に、漢方エキスの高脂肪食への添加量を2.0% (w/w) とし、エクオールの脂肪蓄積抑制効果との比較を行った。体重増加量の推移を図3に示した。漢方エキス群ではCON群に対する体重の増加抑制が認められたが、EQ群では認められなかった。

6週間後の内臓脂肪量および皮下脂肪量を図4に示した。漢方エキス群およびEQ群の内臓脂肪量は、それぞれ2.0% BOT群 (2.0 ± 0.2 g), 2.0% BTS群 (2.1 ± 0.2 g), 2.0% DST群 (2.2 ± 0.2 g), EQ群 (2.3 ± 0.2 g) であり、いずれもCON

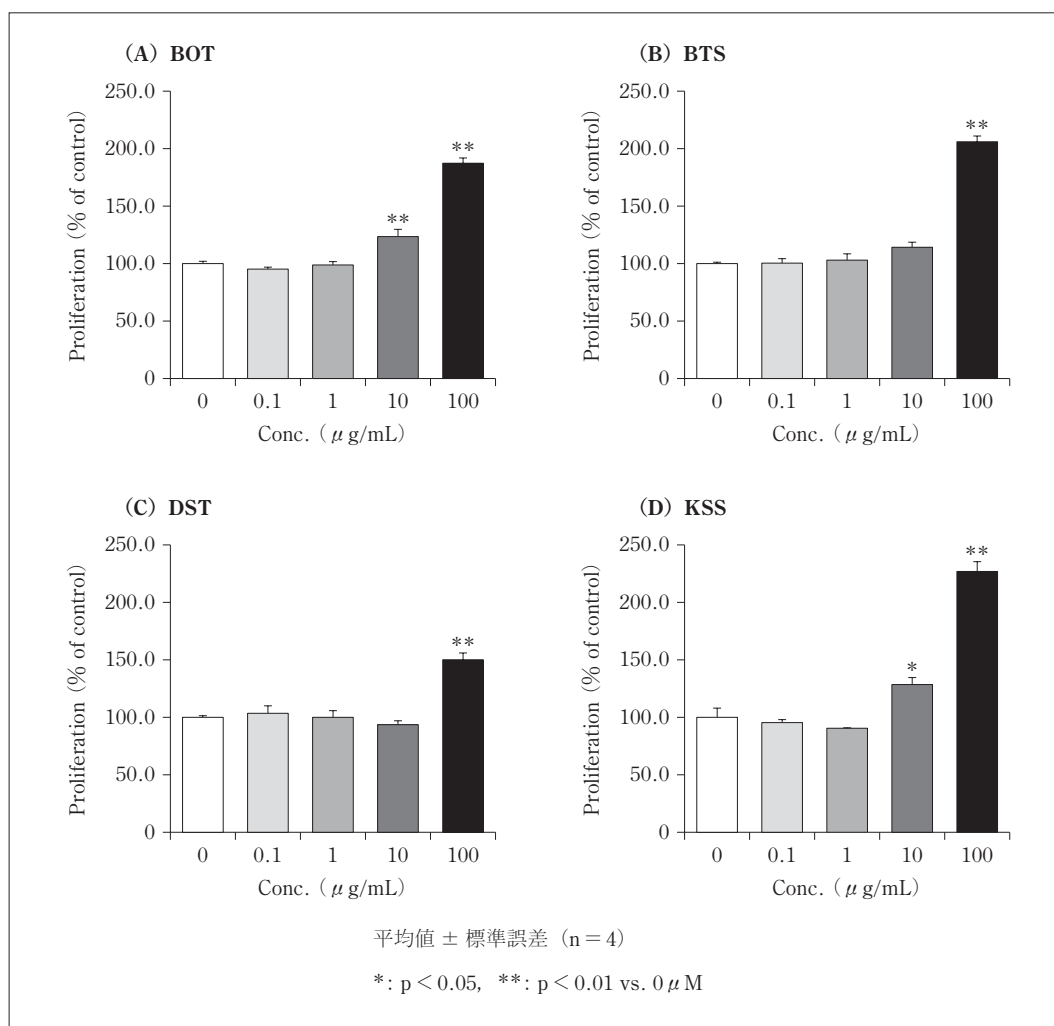


図5 漢方エキスのMCF-7細胞に対する影響

群 (3.0 ± 0.2 g) に対する有意差が認められた。また、皮下脂肪量は、2.0% BOT 群 (1.6 ± 0.2 g), 2.0% BTS 群 (1.8 ± 0.1 g), 2.0% DST 群 (1.9 ± 0.1 g), EQ 群 (1.9 ± 0.2 g) であり、EQ 群以外で CON 群 (2.4 ± 0.1 g) に対する有意差が認められた。

2. MCF-7細胞を用いたエストロゲン様作用の検討

終濃度 $0.1 \sim 100$ µg/mL にて試験した結果、BOT は 10 µg/mL 以上の濃度において、BTS および DST は 100 µg/mL の濃度において MCF-7 細胞の有意な増殖が認められた。比較対照の KSS は 10 µg/mL 以上の濃度において有意な増殖が認められた (図5)。次にそれぞれの漢方薬の構成生薬から調製したエキスについて評価した結果、カンゾウ、ダイオウ、キジツ、オウギ、オウゴン、マオウ、およびハッカで有意な増殖が認められ、特にカンゾウ

で最も高い活性を認めた (表1)。

III. 考 察

これまでエストロゲンやエストロゲン様作用を有する成分を用いて、脂肪の蓄積を抑制するアプローチが多数報告されている^{14)~17)}。今回、卵巣摘出マウスの脂肪蓄積に対する BOT, BTS, および DST の影響を検討したところ、いずれの漢方エキスにも内臓脂肪や皮下脂肪の蓄積抑制が認められ、これらの漢方薬が、エストロゲン低下に伴う脂肪蓄積に有用であることを見出した。今回、比較対照として使用したエクオールはエストロゲン様作用を有する代表的な化合物であり、女性ホルモンが減少した更年期女性において内臓脂肪蓄積を抑制することが報告されている¹⁸⁾。本研究においてもエクオールの脂肪蓄積抑制効果が観察されたことから、エクオールのエストロゲン様作用によって卵巣摘出マウスの脂質

表1 構成生薬エキスのMCF-7細胞に対する影響

Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Proliferation (% of control)				
	0	0.1	1	10	100
ボウイ (BOT)	100.0 \pm 4.1	91.6 \pm 5.9	95.9 \pm 1.5	96.6 \pm 3.1	84.4 \pm 3.5*
オウギ (BOT)	100.0 \pm 1.4	105.3 \pm 2.1	98.9 \pm 2.5	101.2 \pm 2.0	118.8 \pm 4.5**
ビャクジュツ (BOT, BTS)	100.0 \pm 2.6	99.9 \pm 1.3	100.9 \pm 2.9	101.6 \pm 2.3	105.3 \pm 3.1
ショウキョウ (BOT, BTS, DST)	100.0 \pm 5.7	104.5 \pm 4.9	91.8 \pm 5.1	86.9 \pm 5.2	82.3 \pm 6.4
タイソウ (BOT, DST)	100.0 \pm 3.8	96.1 \pm 4.7	93.1 \pm 3.2	90.3 \pm 3.3	90.0 \pm 1.7
カンゾウ (BOT, BTS)	100.0 \pm 3.3	98.7 \pm 2.6	103.7 \pm 4.1	148.6 \pm 1.6**	177.8 \pm 2.5**
トウキ (BTS)	100.0 \pm 1.8	99.2 \pm 3.5	97.8 \pm 0.6	98.7 \pm 3.3	100.7 \pm 1.2
シャクヤク (BTS, DST)	100.0 \pm 4.2	100.0 \pm 3.1	98.2 \pm 2.2	97.4 \pm 3.4	97.8 \pm 2.6
センキュウ (BTS)	100.0 \pm 3.1	91.5 \pm 1.6	93.5 \pm 3.2	95.7 \pm 1.8	96.6 \pm 0.9
サンシシ (BTS)	100.0 \pm 1.9	92.8 \pm 0.7	93.0 \pm 6.0	101.6 \pm 4.1	106.5 \pm 1.4
レンギョウ (BTS)	100.0 \pm 5.4	91.3 \pm 2.2	92.7 \pm 1.7	109.8 \pm 8.5	99.5 \pm 3.6
ハッカ (BTS)	100.0 \pm 2.2	102.5 \pm 1.9	100.2 \pm 2.3	106.2 \pm 1.9	108.7 \pm 2.4*
ケイガイ (BTS)	100.0 \pm 6.0	97.1 \pm 7.0	95.9 \pm 6.3	96.3 \pm 4.6	92.5 \pm 2.0
ボウフウ (BTS)	100.0 \pm 2.4	92.6 \pm 3.6	93.5 \pm 3.4	96.7 \pm 5.1	92.0 \pm 0.8
マオウ (BTS)	100.0 \pm 3.5	99.8 \pm 3.6	107.5 \pm 3.5	116.1 \pm 3.6*	113.6 \pm 1.9*
ダイオウ (BTS, DST)	100.0 \pm 2.1	100.1 \pm 1.0	103.9 \pm 1.1	110.5 \pm 2.4*	125.6 \pm 3.4**
キキョウ (BTS)	100.0 \pm 1.1	97.2 \pm 0.6	94.0 \pm 1.6**	99.3 \pm 0.5	98.7 \pm 1.1
オウゴン (BTS, DST)	100.0 \pm 5.2	84.9 \pm 0.8**	78.1 \pm 1.4**	84.9 \pm 2.2**	116.0 \pm 1.1**
サイコ (DST)	100.0 \pm 3.3	93.8 \pm 1.8	96.1 \pm 3.9	98.1 \pm 0.8	94.3 \pm 3.0
ハンゲ (DST)	100.0 \pm 1.4	101.6 \pm 7.8	92.9 \pm 2.5	96.0 \pm 5.0	98.4 \pm 2.7
キジツ (DST)	100.0 \pm 2.0	98.1 \pm 2.6	93.0 \pm 2.0	96.8 \pm 3.6	120.7 \pm 2.6**

Conc. (μM)	Proliferation (% of control)				
	0	0.01	0.1	1	10
ゲニステイン	100.0 \pm 6.5	110.6 \pm 5.3	189.1 \pm 4.5**	218.5 \pm 2.9**	214.3 \pm 3.7**
ダイゼイン	100.0 \pm 1.9	144.7 \pm 6.3	150.1 \pm 3.4	160.4 \pm 6.5*	158.8 \pm 3.7**

Conc. (μM)	Proliferation (% of control)				
	0	0.01	0.03	0.1	0.3
エクオール	100.0 \pm 4.4	129.0 \pm 4.4	175.8 \pm 3.1	189.8 \pm 2.4*	170.4 \pm 1.5**

平均値 \pm 標準誤差 (n = 4)

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 vs. 0 μM

() 内は各生薬が用いられる漢方薬を示す

代謝が改善し、脂肪蓄積が抑制されたものと考えられた。そこで、BOT, BTS, および DST について、エストロゲン様作用の有無について検討した。MCF-7 細胞はエストロゲンレセプター陽性の細胞系であり、エストロゲン様作用を持つ物質によって著しく細胞増殖速度が亢進されることから、エストロゲン様活性を有する成分の探索研究に広く用いられている^{10)~13)19)}。本研究においても MCF-7 細胞を用いた評価を行った結果、これらの漢方エキスにエストロゲン様作用が認められ、3 大婦人薬のひとつであり、女性のホルモンバランスの乱れを整え、諸症状（血の道症）の改善に頻用される KSS にも活性が認められた。これらの漢方エキスのエストロゲ

ン様作用はゲニステインやエクオールなどの植物エストロゲンよりも弱いものの、漢方エキスはヒトにおける 1 日服用量が比較的多いことから、定められた用法を摂取した際に薬理活性が発揮されやすいと推察される。実際、エクオールのヒト 1 日用量は 10 mg であるのに対して²⁰⁾、漢方エキスのヒト 1 日用量は 200 ~ 600 倍程度多い²¹⁾。また、今回の動物実験においては漢方エキスの飼料への添加量をエクオールの 125 倍とやや低めに設定したが、いずれの漢方エキスにもエクオールと同等以上の脂肪蓄積抑制効果が認められた。つまり、BOT, BTS, および DST には、これまで褐色脂肪細胞の活性化作用²²⁾²³⁾ や脂質排泄促進作用²⁴⁾、食欲調整作用²⁵⁾ など

の抗肥満に関わる作用機序が報告されているが、これに加えて、エストロゲン分泌の低下状態においては、エストロゲン様作用も関与することで脂質代謝が改善し、脂肪蓄積抑制効果を発揮しやすくなると考えられた。また、今回実験に使用した肥満モデルは、内臓脂肪や皮下脂肪の蓄積とともに肝数値が上昇していた。エストロゲンの低下は肝臓における脂質代謝を低下させて脂肪肝を促すことから²⁶⁾、今回の肥満モデルにおいても肝臓脂肪の蓄積を引き起こし、その結果、肝数値が上昇した可能性が推察される。これに対して、BOT, BTS, およびDSTはいずれも、肝数値の改善が認められた。つまり、これらの漢方エキスによって肝臓での脂質代謝が亢進することで肝数値が改善された可能性があり、この効果に対しても、各漢方エキスのエストロゲン様作用が関与している可能性が推察される。

構成生薬のエストロゲン様作用について評価した結果、カンゾウ、ダイオウ、キジツ、オウギ、オウゴン、マオウ、およびハッカに活性が認められた。このうち、オウギに含まれるホルモノネチンや、カンゾウに含まれるリクイリチゲニン²⁷⁾²⁸⁾は、他の植物エストロゲンと同様に、高いエストロゲン様活性が報告されている²⁷⁾²⁸⁾。そのため、BOTについてはホルモノネチンやリクイリチゲニンが、BTSについてはリクイリチゲニンが活性成分の一部として寄与している可能性が推察される。一方、漢方薬は複数の成分の組み合わせでその薬効が発揮される多成分系の薬物であるため、今後、活性成分の特定については、構成生薬毎の解析だけでなく、構成生薬を組み合わせるなどの詳細な検討が必要と考えられる。

以上の結果から、本研究で用いた肥満症に用いられる3種の漢方薬はいずれもエストロゲン様作用を示し、継続的な服用により、エストロゲン低下に伴う肥満に対して脂肪蓄積抑制効果を発揮することを見出した。今後、これらの漢方薬の肥満症改善効果の特徴や作用機序の詳細が明らかになり、肥満症対策に積極的に利用されることを期待したい。

IV. 引用文献

- 1) 上田真寿美, 徳永幹雄: 中年期女性の更年期症状と運動・スポーツ. 健康科学, **22**: 37-45, 2000.
- 2) 西尾永司: メタボリックシンドローム—内臓脂肪とエストロゲン—. 日本女性医学誌, **23**: 322-327, 2016.
- 3) 笹岡利安, 恒枝宏史, 和田努: エストロゲンと糖代謝. 糖尿病, **51**: 829-832, 2008.
- 4) 千村哲朗, 舟山達, 青山新吾, 国井兵太郎, 宮田禮輔, 太田宏, 齊藤憲康, 小川哲司: 肥満・高脂血症に対する漢方製剤の臨床的検討. 産婦人科の世界, **45**: 339-346, 1993.
- 5) 福澤素子: 抗肥満症治療薬 漢方薬. 日本臨牀, **72**: 497-501, 2014.
- 6) 山野 繁, 澤井冬樹, 籠島 忠, 土肥和紘: 大柴胡湯の血清脂質代謝および総頸動脈血流動態に対する効果. 和漢医薬学雑誌, **11**: 38-43, 1994.
- 7) 岩崎 誠, 八木稔人, 七里元亮: 防風通聖散の肥満患者に対する効果と, アディポネクチン, レプチン, 高感度CRPに与える影響について. 肥満研究, **13**: 137-142, 2007.
- 8) 仙頭正四郎, 田中識章: 肥満および水分代謝異常の身体症状に対する防己黄耆湯の効果. Therapeutic Research, **20**: 339-346, 1999.
- 9) 第十八改正日本薬局方, 令和3年6月7日厚生労働省公示第220号.
- 10) 山田耕路, 韓 達昊, 宮崎義之, 菅野道廣, 立花宏文: ヒト乳がんMCF-7細胞の増殖に及ぼすイソフラボンの作用. 大豆たん白質研究, **3**: 54-58, 2000.
- 11) Yoshikawa M, Uemura T, Shimoda H, Kishi A, Kawahara Y, Matsuda H: Medicinal foodstuffs. XVIII. phytoestrogens from the aerial part of *Petroselinum crispum* MILL. (PARSLEY) and structures of 6"-acetylapiin and a new monoterpene glycoside, petroside. Chem. Pharm. Bull., **48**: 1039-1044, 2000.
- 12) Matsuda H, Shimoda H, Morikawa T, Yoshikawa M: Phytoestrogens from the Roots of *Polygonum cuspidatum* (Polygonaceae): structure-requirements of hydroxyanthraquinones for estrogenic activity. Bioorg. Med. Chem. Lett., **11**: 1839-1842, 2001.
- 13) 青木やよい, 道原成和, 韓 立坤, 藤田日奈: 加味逍遙散の冷えに対する有用性検討. phill 漢方, **71**: 26-27, 2018.
- 14) Alina K, Marta CJ, Monika PK: Targeting Abdominal Obesity and Its Complications with Dietary Phytoestrogens. Nutrients, **12**: 582, 2020.
- 15) Renee ES, Valerie BH, Jina H, Nomeli PN: Estrogen modulates abdominal adiposity and protects female mice from obesity and impaired glucose tolerance. Eur. J. Nutr., **51**: 861-870, 2012.
- 16) 青木直人, 荒川恵梨菜, 伊藤美幸: イソフラボンの酸化作用と植物エストロゲン作用による抗肥満効果の検討. 大豆たん白質研究, **9**: 96-101, 2006.
- 17) Jun HK, Hyung TC, Young JK: The role of estrogen in adipose tissue metabolism: insights into glucose homeostasis regulation. Endocr. J., **61**: 1055-1067, 2014.
- 18) 高橋敦史, 丹治伸夫, 安斎幸夫, 藤田将史, 林 学,

- 阿部和道, 大平弘正: メタボリックシンドロームにおけるエクオールの影響. 大豆たん白質研究, **22**: 118-121, 2019.
- 19) Young ML, Jung BK, Ji HB, Jong SL, Pan SK, Hwan HJ, Haeng RK: Estrogen-like activity of aqueous extract from *Agrimonia pilosa* Ledeb. in MCF-7 cells. *BMC Complement. Altern. Med.*, **12**: 1-8, 2012.
- 20) Aso T: Equol improves menopausal symptoms in Japanese women. *J. Nutr.*, **140**: 1386S-1389S, 2010.
- 21) 一般財団法人日本医薬情報センター: JAPIC 一般用医薬品集 2023.
- 22) Kobayashi S, Kawasaki Y, Takahashi T, Maeno H, Nomura M: Mechanisms for the anti-obesity actions of bofutsushosan in high-fat diet-fed obese mice. *Chin. Med.*, **12**: 8, 2007.
- 23) 吉田麻美: メタボリックシンドロームに対する漢方薬の臨床的有用性—防風通聖散・防己黄耆湯を中心に—. *日東医誌*, **58**: 229-233, 2007.
- 24) Akaki J, Tachi S, Nakamura N, Arai T, Yamasaki H, Inoue M, Makino T: Promotive effect of Bofutsushosan (Fangfengtongshengsan) on lipid and cholesterol excretion in feces in mice treated with a high-fat diet. *J. Ethnopharmacol.*, **220**: 1-8, 2018.
- 25) Azushima K, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Uneda K, Kobayashi R, Kanaoka T, Dejima T, Fujikawa T, Yamashita A, Toya Y, Umemura S: Bofu-tsu-shosan, an oriental herbal medicine, exerts a combinatorial favorable metabolic modulation including antihypertensive effect on a mouse model of human metabolic disorders with visceral obesity. *PLoS One*, **8** 2013.
- 26) Kamada Y, Kiso S, Yoshida Y, Chatani N, Kizu T, Hamano M, Egawa M, Takemura T, Ezaki H, Furuta K, Hayashi N, Takehara T: Pitavastatin ameliorated the progression of steatohepatitis in ovariectomized mice fed a high fat and high cholesterol diet. *Hepatol. Res.*, **43**: 401-412, 2013.
- 27) Mu H, Bai YH, Wang ST, Zhu ZM, Zhang YW: Research on antioxidant effects and estrogenic effect of formononetin from *Trifolium pratense* (red clover). *Phytomedicine*, **16**: 314-319, 2009.
- 28) Jiang Y, Gong P, Madak-Erdogan Z, Martin T, Jeyakumar M, Carlson K, Khan I, Smillie TJ, Chittiboyina AG, Rotte SC, Helferich WG, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS: Mechanisms enforcing the estrogen receptor β selectivity of botanical estrogens. *FASEB J.*, **27**: 4406-4418, 2013.
-