

## 五味子(Schisandrae fructus)に含まれる チトクロム P450 3A4阻害成分の同定

○岩田 宏<sup>1,2)</sup>、金子 哲也<sup>2)</sup>、Usia Tepy<sup>1)</sup>、手塚 康弘<sup>1)</sup>、門田 重利<sup>1)</sup>、  
平塚 明<sup>3)</sup>、渡部 烈<sup>1)</sup>

富山医科薬科大学・和漢薬研究所<sup>1)</sup>、株式会社 三菱化学・安全科学研究所<sup>2)</sup>、  
東京薬科大学・薬学部<sup>3)</sup>

### 【目的】

漢方薬は、その多くが西洋薬と併用されているにも関わらず、西洋薬との薬物相互作用はほとんど明らかにされていない。チトクロム P450 3A4(CYP3A4)は、現在臨床で使われている西洋薬の約50%の代謝に関与している重要な酵素である。我々は、漢方薬の構成生薬83種についてCYP3A4に対する阻害作用を検討し、複数の生薬がCYP3A4に対して阻害作用を有することを昨年の本学会で報告した。今回、その中で強い阻害作用を示した五味子について、その阻害成分を検索した。

### 【方法】

五味子エキス粉末(株式会社 ツムラより恵与)のエーテル可溶性画分をHPLCで分画し、各フラクションのCYP3A4阻害作用を測定した。CYP3A4代謝活性は、酵素源として市販のヒト肝ミクロソーム、基質として[N-methyl-<sup>14</sup>C]erythromycinを用い、NADPH産生系存在下、脱メチル化反応によって生成した放射性HCHOを固相抽出カラムにより分離し、その放射能を測定することにより算出した。単離した阻害成分の構造決定は、各種スペクトル解析により行った。また、阻害メカニズムの解析は、常法に従って行った。

### 【結果・考察】

五味子エキス中より複数の阻害成分を見出し、これらの構造をスペクトル解析により明らかにした。最も強い阻害作用を示した成分は、Gomisin Cであった。Gomisin CのCYP3A4代謝活性に対する阻害定数( $K_i$ 値)は $0.049\mu\text{M}$ であり、CYP3A4の強力な阻害剤であるketoconazole( $K_i$ 値 $0.070\mu\text{M}$ )より強い阻害を示した。また、Gomisin Cは、濃度、反応時間、NADPH依存的な阻害を示したことからmechanism-based inhibitorであることが示唆された。本研究によって、五味子エキス中にGomisin BおよびC、その他3種のCYP3A4阻害成分の存在を明らかにした。以上の結果より、五味子は、西洋薬と併用された場合、CYP3A4代謝阻害に基づく薬物相互作用を示す可能性が示唆された。なお、本*in vitro*研究の成果は、今後の臨床薬物動態学的研究によって検証される必要がある。