

## 恒常性機能解析部門 Department of analysis of homeostasis

客員教授 渡部 烈 Visiting Professor Tadashi Watabe (Ph.D.)

### ◇研究目的 Aims of the research projects

同時に複数の薬物を服用した際に生じる薬物相互作用には様々な原因があるが、薬物動態学的な相互作用が最も高頻度で起こる。シトクロム P450 (CYP) は、薬物代謝に関与する主要な酵素であり、薬物相互作用を考える上で重要である。ヒト CYP には多くの分子種が存在するが、その中で、CYP3A4 は現在市販されている合成医薬品の約50%、CYP2D6 は約30%の代謝に関与する重要な分子種である。

伝統医薬に対する世界的な需要が高まる中、その構成成分である生薬について、安全性および有効性を科学的に検証しようとする試みがなされはじめている。我が国において実施されたアンケート調査によれば、70%以上の臨床医が漢方薬を処方していると回答している。本調査結果は、生薬が合成医薬品と併用されるケースが多いことを示唆するものである。生薬と合成医薬品との間の薬物相互作用のリスクを回避するためには、どの生薬に、どの程度の CYP 阻害物質が含まれているかを明らかにする必要があると考えられる。

本研究においては、漢方薬に配合されている83種の生薬について、そのメタノール抽出液を用い、CYP3A4 および CYP2D6 代謝活性に対する阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討することを目的とした。

### ◇研究概要 Research projects

#### 1. 生薬エキス83種類によるヒト CYP3A4 および CYP2D6 の阻害

漢方薬の構成成分として使用されている生薬エキス83種 (榊ツムラより恵与された) を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の CYP3A4 と CYP2D6 に対する阻害作用を検討した。

CYP3A4 の指標として用いた human liver microsomal erythromycin *N*-demethylation 活性に対してソボク、ダイオウ、ゴミシ、キョウカツおよびビャクシなどが比較的強い阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値は、生薬エキス粉末換算量としてそれぞれ43, 77, 127, 144および185 $\mu$ g/mLであった。CYP2D6 の指標として用いた human liver microsomal dextromethorphan *O*-demethylation 活性に対してオウバク、オウレン、ボウイ、ソボクおよびダイオウなどが比較的強い阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値は、それぞれ4, 14, 40, 52および64 $\mu$ g/mLであった。

以上の結果から、ヒト CYP3A4 あるいは CYP2D6 に対する阻害活性を示す生薬が複数存在することが明らかとなった。

#### 2. ゴミシ (Schisandrae fructus) エキス中に含まれる CYP3A4 阻害成分の同定

ゴミシエキス中に含まれる CYP3A4 阻害成分を HPLC により分離し、検索した。

その結果、2種の強力な CYP3A4 阻害成分を見出した。これら阻害成分は、HPLC により精製したのちスペクトル解析により gomisin B および gomisin C と同定された。Gomisin B および gomisin C の human liver microsomal erythromycin *N*-demethylation 活性に対する阻害定数 ( $K_i$ 値) は、それぞれ0.131および0.049 $\mu$ Mであり、CYP3A4 の強力な阻害剤として知られている ketoconazole の  $K_i$  値 (0.070 $\mu$ M) とほぼ同等の強さを示した。

## ◇学会報告 Scientific presentation

- 1) 岩田 宏, Tepy Usia, 手塚康弘, 門田重利, 平塚 明, 渡部 烈: 生薬エキス83種類によるヒト肝シトクロムP450 (CYP3A4, CYP2D6) の阻害. 第19回和漢医薬学会大会, 2002, 8/31-9/1, 千葉.
- 2) 岩田 宏, Tepy Usia, 手塚康弘, 門田重利, 平塚 明, 鎌滝 哲也, 渡部 烈: 和漢薬によるヒト肝シトクロムP450の阻害. 第17回日本薬物動態学会年会, 2002, 11/20-22, 東京.