

C-5

心疾患治療薬としての丹参の有効性と薬物間相互作用 発現の可能性：心臓由来培養細胞ならびにヒト肝CYP代謝 での検討

○高橋京子¹⁾，小松かつ子²⁾，渡辺麻里子¹⁾，欧陽新収¹⁾，呂紅然¹⁾，高橋幸一³⁾，
服部征雄²⁾，東純一¹⁾

大阪大学大学院・薬学研究科¹⁾，富山医科薬科大学・和漢薬研究所²⁾，
武庫川女子大学・薬学部³⁾

【目的】丹参は心疾患治療薬として臨床応用されている生薬であるが，作用機序の客観的・科学的検証に乏しい。また，多剤併用による薬物間相互作用が疑われる臨床例が報告されているが，その詳細も不明である。そこで，培養心筋・非心筋細胞で再現したAngiotensin II(AII)誘導心肥大モデルを用いて丹参の有効性を検討し，次に薬物間相互作用について，ヒト肝ミクロソーム(Ms)を用い，临床上重要なCYP分子種に対する丹参の影響を検討した。

【方法】丹参*Salvia miltiorrhiza*(SM)の根から水溶性エキス(Fr.2:SM2)，MeOHエキスのEtOAc不溶性画分(Fr.3:SM3)及びEtOAc可溶性画分(Fr.4:SM4)を調製した。各画分の主要成分はHPLC法で定量した。AII誘導心肥大について，心筋細胞の肥大は，細胞表面積及び蛋白合成で，非心筋細胞増殖は，細胞数及びDNA合成で評価した。細胞毒性の測定はMTT法で行った。薬物代謝への作用はMsを用い，P450分子種のモデル基質代謝に対する活性阻害として検出した。

【結果・考察】Fr.2~4を心筋細胞に24時間処理すると，SM4のみ濃度依存的(1- 80 μ g/mL)に強い細胞毒性を示した。SM2(40 μ g/mL)はAIIによる非心筋細胞増殖に有効で，細胞数及び³H-thymidine取り込みを抑制した。一方，SM3(40 μ g/mL)は非心筋細胞では無効であったが，心筋細胞肥大軽減効果が認められ，表面積及び³H-Phenylalanine取り込みを有意に抑制した。SM4，SM2及びSM3にはそれぞれTanshinone IIA(TS)，Lithospermic acid B(LSB)及びLithospermic acid Aが主に含有されていた。TSは強い心筋細胞毒性を示し，SM4の作用との関連が示唆された。SM2(40 μ g/mL)は3A4，2C9及び1A2代謝活性を32-42%阻害したが，LSBは代謝に影響しなかった。SM3の阻害作用は小さかった。SM4は2C9，2D6及び1A2代謝を強く阻害した。TSによる1A2阻害は濃度依存的で，TSのKi値は0.7 μ Mであったが，2C9への阻害は30%程度であった。今回，丹参がAIIによる心肥大モデルに有効である一方で，その成分の一部が1A2，2C9を強く阻害することを明らかにした。