

氏 名 木村 友香

授与した学位 博士

専攻分野の名称 薬学

学位記授与番号 甲第 4331 号

学位授与の日付 平成 23 年 3 月 25 日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第 5 条第 1 項該当)

学位論文の題目 薬物代謝酵素活性に影響を与えるポリフェノールの探索研究

論文審査委員 准教授 伊東 秀之 教授 成松 鎮雄 教授 檜垣 和孝

### 学位論文内容の要旨

近年、ポリフェノールなどを中心とした様々な成分が、幅広い生理活性を有することが明らかにされてきている。それに伴い、その機能性を期待したサプリメントや健康食品などの製品が、市場でも多く見受けられるようになった。セルフメディケーションという概念が広まるにつれ、消費者がサプリメントや健康食品を日常的に摂取する機会も増加している。しかし、飲食品の中には、ある特定の医薬品との飲み合わせで相互作用を引き起こし、治療不全や副作用を引き起こすものも存在する。医薬品に関する多くの相互作用は、薬物代謝酵素、シトクロム P450 (CYP) の阻害を原因としているため、CYP 阻害活性を有する食品成分を明らかにすることは、食品-医薬品間相互作用のリスクを未然に防ぐための重要な基礎的情報となり得る。本研究では、CYP 阻害活性を有するポリフェノール成分の探索を目的として、食品添加物、香辛料、および食品に含まれるポリフェノール成分 60 種について、CYP2C9 および CYP3A4 阻害活性を評価した。また、CYP 阻害成分を含有するプロポリスの Warfarin との相互作用の可能性について *in vitro* およびラットを用いた *in vivo* 実験系により検討した。

食品添加物のうちウコン色素、コウリャン色素、タマリンド色素、ベニコウジ色素、ブドウ果皮色素、カカオ色素、パーム油カロテンおよびマリーゴールド色素がいずれかの酵素に対して阻害活性を示した。また、コウリャン色素を CYP 阻害活性を指標に分画した結果、Apigenin および数平均分子量約 4,000 の高分子ポリフェノール含有画分を CYP 阻害成分として見出した。香辛料では、メース、ナツメグ、黒胡椒、シナモン (中国産、スリランカ産)、ショウガ、山椒、セージ、花椒、ウコン、および白胡椒が比較的強い阻害活性を示した。メースからは、CYP2C9 の顕著な阻害剤として、(1*S*,2*R*)-1-Acetoxy-2-(4-allyl-2,6-dimethoxyphenoxy)-1-(3,4-dimethoxyphenyl) propane を見出し、その阻害定数は、CYP2C9 阻害剤として知られる Sulfaphenazole の 14 倍低かった。野菜や果物などに多く含まれるポリフェノールでは、Amentoflavone が、CYP2C9 に対してかなり強い阻害剤となり得ることが示唆された。ラットによる *in vivo* 実験では、中国産あるいはブラジル産プロポリスエキス投与に由来する Warfarin の血漿中濃度変化は認められなかったが、高濃度のプロポリスエキス投与により抗凝固活性の指標である International Normalized Ratio (INR) 値の有意な上昇が認められた。また、血漿中に検出されたプロポリス成分を中心に、ラット血清を用いて Warfarin タンパク結合率への影響を検討した結果、中国産プロポリスエキス投与後の血漿中に検出された Apigenin および Chrysin がわずかに遊離 Warfarin 率を増加させた。反対に、ブラジル産プロポリス投与後の血漿中に検出された Drupanin および Artepillin C は遊離 Warfarin 率を有意に減少させた。

## 論文審査結果の要旨

我々の身近な食品の中には、医薬品との飲み合わせによって、ある種の相互作用を引き起こし、治療不全や副作用を引き起こすものも存在する。食品-医薬品の相互作用は、薬物代謝酵素、即ちシトクロム P450 (CYP) の阻害が原因となっている場合が多い。本研究では、CYP 阻害活性を有するポリフェノール成分の探索を目的として、食品添加物、香辛料、その他食品素材に含まれるポリフェノール成分 60 種について、CYP2C9 および CYP3A4 阻害活性を評価した。また、CYP 阻害成分を含有するプロポリスと Warfarin との相互作用の可能性について *in vitro* およびラットを用いた *in vivo* 実験系により検討した。

食品添加物のうちウコン色素、コウリヤン色素、タマリンド色素、ベニコウジ色素、ブドウ果皮色素、カカオ色素、パーム油カロテンおよびマリーゴールド色素、香辛料ではメース、ナツメグ、黒胡椒、シナモン（中国産、スリランカ産）、ショウガ、山椒、セージ、花椒、ウコン、および白胡椒に強い薬物代謝酵素阻害活性を有することを見出した。そのうちメースからは、CYP2C9 阻害剤として知られる Sulfaphenazole と同等の阻害活性を有するリグナン成分を特定した。またプロポリスと Warfarin の相互作用については、ラットにプロポリス投与後、Warfarin の血中濃度に変化がみられなかったが、INR 値が有意に上昇する現象が認められた。さらにラット血清における Warfarin タンパク結合率への影響を検討した結果、プロポリス成分には、遊離 Warfarin 率を増加又は減少させる成分が混在していることが示され、INR 上昇の原因は不明であるが、プロポリスと Warfarin との相互作用の可能性を示唆するデータを提供した。

食品-医薬品間相互作用の可能性を事前に予測するためには、本研究のような科学的基礎データの集積が重要である。本論文は、セルフメディケーションを有効活用した安全な健康社会に向けた研究発展に貢献することから、博士（薬学）の授与に値するものと認める。