

E-1

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

○岩田 宏^{1, 2)}, Tepy Usia¹⁾, 手塚康弘¹⁾, 門田重利¹⁾, 平塚 明³⁾, 渡部 烈⁴⁾
 富山医科薬科大学・和漢薬研究所・化学応用部門¹⁾, (株)三菱化学安全科学研究所・分析代謝研究部²⁾, 東京薬科大学・薬学部・第二衛生化学教室³⁾, 富山医科薬科大学・和漢薬研究所・恒常性機能解析部門⁴⁾

【目的】薬害防止のために、最近の西洋薬の開発においては、ヒト肝ミクロソーム (Ms) を用いる *in vitro* 試験で、シトクロムP450 (CYP) の強力な阻害剤となる新薬の出現を排除している。ところが、多くの和漢薬が西洋薬と併用されているにもかかわらず、そのヒトCYP阻害効果に関して、これまで全く研究がなされていない。そこで今回、多くの西洋薬の代謝に関与しているCYP3A4 (既存西洋薬の約50%) とCYP2D6 (同約30%) に対する漢方薬の影響について、漢方薬の構成成分である生薬エキス83種を用いて検討した。

【方法】各生薬エキス粉末 ((株) ツムラより恵与) 約1.5 mgに相当するメタノール可溶性画分を、市販のヒト肝Ms, NADPH産生系を含む反応液 (1 mL, pH 7.4) に添加してCYP阻害効果を検討した。MsのCYP3A4およびCYP2D6の代謝活性測定には基質として、それぞれ[N-methyl-¹⁴C]erythromycinおよび[O-methyl-¹⁴C]dextromethorphanを用いた。両活性とも、脱メチル化反応によって生成した [¹⁴C]HCHOを固相抽出カラム (ENVI-carb, Supelco) により分離し、液体シンチレーションカウンターで定量することにより求めた。

【結果・考察】ヒト肝Ms中のCYP3A4活性に対して、70%以上の阻害率を示した生薬エキスは83種中23種であった。そのうち、キョウカツ、ケイヒ、ゴミシ、ソボク、ダイオウ、チョウジ、ビヤクシおよびボタンピの8種が90%以上の阻害率を示した。CYP2D6活性に対して、70%以上の阻害率を示したものは20種であった。そのうち、オウバク、オウレン、キョウカツ、ケイヒ、コウボク、サンショウ、ソボク、ダイオウ、チョウジ、チョウトウコウ、ボウイ、ボタンピおよびマオウの13種が90%以上の阻害率を示した。

本研究によって、ヒトCYPに対して強力な阻害作用を示す漢方生薬の存在がはじめて明らかになり、ヒトにおける西洋薬と漢方薬間の相互作用研究の道が拓かれた。なお、上記 *in vitro* 研究の成果は、今後のclinical pharmacokinetic研究によって検証される必要がある。現在、いくつかの生薬エキスについて、そのCYP阻害成分を検索中である。