

各種茶飲料が薬物代謝酵素に及ぼす影響 —ヒト CYP 3A 活性阻害作用の検討—

荻窪哲也, 日高宗明, 奥村 学*, 藤田健一, 山崎啓之,
浅生将英, 岩切智美, 佐々木裕美, 児玉裕文, 有森和彦

宮崎大学医学部附属病院薬剤部

Inhibitory Effect of Tea Beverages on Human Cytochrome P 450 3A (CYP 3A) Activity

Tetsuya Ogikubo, Muneaki Hidaka, Manabu Okumura*, Ken-ichi Fujita,
Keishi Yamasaki, Masahide Asai, Tomomi Iwakiri, Hiromi Sasaki,
Hirofumi Kodama and Kazuhiko Arimori

Department of Pharmacy, Miyazaki Medical College Hospital

[Received February 10, 2005]
[Accepted February 23, 2006]

In view of the lack of information on the extent to which tea beverages inhibit the activity of human cytochrome P 450 3A (CYP 3A), we investigated their effect on the midazolam 1'-hydroxylation activity of CYP 3A contained in human liver microsomes. "Grapefruit (white)" was used as a positive control, and "Valencia Orange", as a negative control. All the tea beverages tested significantly inhibited the midazolam 1'-hydroxylation activity of CYP 3A in a concentration-dependent manner and inhibition was particularly marked for Katekin 600® and Banso-reicha® (5.0%, v/v). The potency of the inhibitory effects was similar to that of grapefruit. The inhibitory effects on the activity of CYP 3A were enhanced by preincubation of tea samples (2.5%, v/v) with microsomal fractions for 5 to 30 min in a preincubation period-dependent manner. These results suggest that Katekin 600® and Banso-reicha® contain mechanism-based inhibiting agents. Further, the inhibitory effects on CYP 3A of green tea beverages seemed to be enhanced by catechins with the enhancement depending on the catechin concentration indicated on the label.

In conclusion, we found that there were ingredients that inhibited CYP 3A activity in all of the tea beverages, and they were probably catechins.

Key words — inhibition of CYP 3A activity, tea beverage, mechanism-based inhibitor, catechins

緒 言

チトクローム P-4503A(CYP 3A)はヒトの肝臓および小腸において高発現しており、現在臨床に供されている薬物の約半数の代謝に関与する重要な分子種である¹⁾。近年、この分子種と食物中に含まれる成分との相互作用により、投与された薬物の血中濃度が上昇し、その薬物の副作用の発現率が高まるという報告がなされている²⁾。この現象の代表的な例として、グレープフルーツジュースによるCa拮抗薬の副作用発現が挙げられ

る^{3,4)}。その機序としては、グレープフルーツジュース中のフラノクマリン類等の成分により、小腸上皮細胞のCYP 3 Aが阻害され、細胞内のCa拮抗薬の代謝量が減少し、残存Ca拮抗薬量が上昇することによりCa拮抗薬の吸収量が増加するためであると考えられている。

このように薬物と食品の相互作用が臨床上重大な問題となることが明らかになり、近年グレープフルーツ以外の果実や野菜中の成分がCYP 3 Aを阻害するか否かについての報告も増加してきている。以前われわれは宮崎特産の柑橘類や南国特有の亜熱帯性果実を中心に薬物代謝酵素の阻害作用を検討し、柑橘類や亜熱帯性果実の中

* 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200; 5200, Kihara, Kiyotake-cyo, Miyazaki-gun, Miyazaki, 889-1692 Japan

にはCYP3Aを強力に阻害する物質が存在することを明らかにした^{5,6}.

一方、さまざまな要因による生活習慣病に関心が高まり、これらを未然に防止、あるいは早期の回復を目的として、さまざまな自然食品や健康補助食品類が、薬物との相互作用を考慮することなく一般に広く用いられるようになってきている。その中でも、緑茶に含まれるカテキン類は、生活習慣病の主要な原因となる活性酸素を消去する作用を有することが明らかになり、最近注目を集めつつある⁷。さらに、最近では緑茶以外のさまざまな茶についても生理作用が明らかになっており、茶飲料常飲者も急増しているものと思われる。そのため、柑橘類などと同様に、これらの各種茶飲料に含有する未解明成分と薬物との相互作用による有害作用が懸念される。

そこで、本研究では、薬物と各種茶飲料との相互作用を予測し、特に代謝酵素の阻害による副作用の発現を回避することにより、国民の健康の保持、増進に寄与することを目的とし、各種茶飲料が及ぼすCYP3A活性への影響について検討を行った。

方 法

1. 試薬

グルコース6-リン酸、グルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼおよびNADP⁺はオリエンタル酵母(株)製を使用した。ミダゾラム1'-水酸化体およびミダゾラムは和光純薬工業(株)製を使用した。ヒト肝ミクロソームはBD Gentest 製 Pooled human liver microsomesを使用した。その他のすべての試薬および溶媒は和光純薬工業(株)製の特級以上を使用した。

2. サンプルの調製

茶飲料製品(おいしつ茶ね[®] [エーコープみやざき:緑茶]、おーいお茶[®] [伊藤園:緑茶]、おーいお茶冬緑茶[®] [伊藤園:緑茶]、カテキン500[®] [サンガリア:緑茶]、カテキン式[®] [サントリー:緑茶]、カテキン600[®] [サンガリア:緑茶]、十六茶[®] [アサヒ:混合茶]、白折れ玉露入りお茶[®] [サッポロ:緑茶]、蕃爽麗茶[®] [ヤクルト:グアバ茶]、煌[®] [コカコーラ:烏龍茶]、ヘルシア[®] [花王:緑茶]、まろ茶120[®] [コカコーラ:緑茶]、緑茶習慣[®] [伊藤園:緑茶])については、市販のペットボトルの製品を開封後ただちに実験に用いた。

茶葉製品(アガリクス茶、イチョウ葉茶、グアバ茶、桑の葉茶、甜茶、杜仲茶、ヤーコン茶、よもぎ茶)は製品パッケージに記載されている方法に従い、2gのパックを沸騰した500mLのお湯に入れ、弱火で5分間加熱後、サンプルとした。

3. ヒトCYP3Aによるミダゾラム1'-水酸化活性の評価

ヒトCYP3Aによるミダゾラム1'-水酸化活性の分析は、われわれが以前報告した方法に準じて行った⁵。すなわち、100mM リン酸ナトリウムカリウム緩衝液(pH 7.4)、50μM EDTA二ナトリウム塩、NADPH-反応系(0.5mM NADP⁺、5 mM MgCl₂、5mM グルコース6-リン酸、および1 unit/mL グルコース6-リン酸デヒドロゲナーゼ)、およびヒト肝ミクロソーム画分からなる反応混合液0.5mLを調製した。基質であるミダゾラムの濃度はミクロソーム画分に含まれるCYP3Aの活性が飽和に達することないと考えられる10μMとした。ミクロソームタンパク濃度(~0.2mg/mL)と反応時間(~4分)間の代謝物生成速度に直線性が認められたことから、タンパク含量、反応時間をそれぞれ0.2mg/mL、4分間と決定した。反応はミダゾラムを添加することで開始した。37℃で4分間インキュベート後、酢酸エチル5mLを添加することで反応を終了した。その後、500pmol クロナゼパムを内部標準として添加し、硫酸アンモニウム120mgを加えてタンパクを除去した後、10分間激しく振盪した。遠心分離(3000rpm、10分間)を行い、二層に分離した上層の酢酸エチル層を他の試験管に移し、エバポレーターで溶媒を乾固した。残渣を75mM 酢酸ナトリウム(pH6.5)30μLおよびアセトニトリル20μLで溶解した。代謝物であるミダゾラム1'-水酸化体を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。高速液体クロマトグラフ装置はHPLC-10Avp(株島津製作所製)を用い、分析用カラムはCadenza CD-C18(Intact 製、4.6×250mm、3 μm)を使用した。カラム温度は40℃、吸光度は240nmに設定した。移動相にはA液として75mM 酢酸ナトリウム(pH6.5)、B液としてアセトニトリルを用いた。流速は0.7mL/minに設定し、0~25分にかけてA液を50~70%に変化させ、線形勾配を利用して代謝物を分離した。代謝物の定量は、ピークの面積を測定した後、内部標準法により計算した。

4. ヒトCYP3A活性に対する各種茶飲料の阻害作用

ヒトCYP3A活性に対する各種茶飲料の阻害作用はGuoら⁸の方法に準じた。すなわち、各種茶サンプル適量を試験管に分注し、エバポレーターで水分を留去した。前述したミダゾラムを除く反応混合液をサンプルの残渣に添加し、2秒間攪拌再懸濁させた。反応液を37℃であらかじめ5分間インキュベートした後、基質であるミダゾラムを添加し、前述と同様の条件で反応を行った。ヒトCYP3A活性に対する各種茶飲料の阻害作用は茶飲料を加えていないコントロールとの比較により、残存活性の割合として表した。

5. 茶飲料によるCYP 3A活性阻害におけるメカニズム依存性阻害機構の関与の検討

CYP 3A活性阻害にメカニズム依存性阻害が関与せず、基質同士の競合的阻害によるものであれば、茶飲料とCYP 3Aとの反応時間の違いに影響されないと考えられることから、反応基質となるミダゾラム添加前に反応混合液中で各種茶サンプルを37°Cで5, 10, 20, 30分間インキュベートし、その後ミダゾラムを加え阻害作用の増減を測定した。

6. 統計学的解析

多重間比較を必要とするものに関してはDunnett法を用い(Table 1およびTable 2), その他はStudent-tテストを用い有意差検定を行い, P<0.05をもって有意差ありとし、平均値±標準偏差で表した。

結果および考察

I. ヒトCYP 3Aによるミダゾラム1'-水酸化活性に対する各種茶飲料の阻害作用

今回のわれわれの検討により、市販されている茶飲料製品において、カテキン600®, 蕃爽麗茶®を添加時のヒトCYP 3Aによるミダゾラム1'-水酸化活性は20%以下まで低下し、強い酵素阻害作用を示すことが明らかとなった(Table 1)。市販の茶飲料製品においてはすべてコントロールに対し有意な阻害作用がみられた。一方、市販の茶葉製品よりわれわれの研究室にて調製した茶飲

料では、Table 2に示したように、グアバ茶、甜茶においてコントロールと比較して若干の酵素活性低下が認められるのみであった。これらの結果より、製品パッケージに記載されている条件に従い調製した茶葉製品の茶飲料については、すでに調製されている茶飲料製品とは異なり、ヒトCYP 3Aによる酵素活性に大きな影響を与えないことが示唆された。しかしながら、強い酵素阻害作用を示した茶飲料製品である蕃爽麗茶®の主成分はグアバ茶であることから、今回われわれの研究室で調製したグアバ茶においても同等の阻害作用を有するはずである。この矛盾は、われわれの研究室と蕃爽麗茶®の製造会社における煮出し条件等およびグアバ茶の品種や生産地の相違により、阻害成分の濃度が異なることによると考えられる。

2. 各種茶飲料による阻害作用に対するサンプル量の影響

食物が薬物代謝酵素に及ぼす影響を検討する上で、その摂取量は重要な因子の一つとなる。これは茶飲料においても同様であり、飲用する量によっては相互作用により重篤な副作用を引き起こす危険性が高まると考えられる。そこで、今回検討した市販の茶飲料製品の中で強いCYP 3A阻害作用を示したカテキン600®, 蕃爽麗茶®において、用量の違いによる阻害作用の強度差について検討した(Fig. 1)。その結果、いずれの茶飲料においても、反応液に添加する量に依存してヒトCYP 3Aによるミダゾラム1'-水酸化活性の阻害は増強され、その阻

Table 1. ミダゾラム1'-水酸化酵素活性に対する各種茶飲料の阻害作用(1)

茶の名称	メーカー	種類	残存活性(%)
おいしつ茶ね®	エーコープ宮崎	緑茶	62.3 ± 1.7 *
おーいお茶®	伊藤園	緑茶	65.6 ± 0.2 *
おーいお茶冬緑茶®	伊藤園	緑茶	41.2 ± 6.9 *
カテキン500®	サンガリア	緑茶	63.3 ± 0.8 *
カテキン式®	サントリー	緑茶	42.5 ± 1.5 *
カテキン600®	サンガリア	緑茶	16.9 ± 0.2 *
十六茶®	アサヒ	ブレンド茶	78.0 ± 1.6 *
白折れ玉露入りお茶®	サップロ	緑茶	65.8 ± 1.1 *
蕃爽麗茶®	ヤクルト	グアバ茶	17.1 ± 1.2 *
煌®	コカコーラ	烏龍茶	48.5 ± 2.3 *
ヘルシア®	花王	緑茶	28.9 ± 2.8 *
まろ茶120®	コカコーラ	緑茶	63.7 ± 3.1 *
緑茶習慣®	伊藤園	緑茶	51.0 ± 1.7 *

反応混合液への茶飲料添加量は25 μL(5.0%, v/v)とし、茶飲料無添加時に測定したヒト肝ミクロソームによるミダゾラム1'-水酸化反応のコントロール活性は1.75 nmol/min/mg proteinであった。コントロールに対し、すべてのサンプルで有意な差が認められた。* p < 0.05
平均値 ± 標準偏差 (N = 3)

Table 2. ミダゾラム 1'-水酸化酵素活性に対する各種茶飲料の阻害作用(2)

茶の名称	主原材料	残存活性(%)
アガリクス茶	アガリクス莖	113.4 ± 1.0 *
イチョウ葉茶	イチョウ葉	103.3 ± 1.0
グアバ茶	グアバ葉	79.5 ± 2.8 *
桑の葉茶	桑の葉	106.6 ± 2.0 *
甜茶	甜茶葉	87.7 ± 2.5 *
杜仲茶	杜仲葉	111.0 ± 1.9 *
ヤーコン茶	ヤーコン	99.6 ± 1.0
よもぎ茶	よもぎ葉	102.2 ± 2.9
グレープフルーツ	-	14.7 ± 0.5 *
バレンシアオレンジ	-	60.8 ± 4.9 *

反応混合液への茶飲料、果汁の添加量は25 μL (5.0%, v/v)とし、茶飲料、果汁の無添加時に測定したヒト肝ミクロソームによるミダゾラム1'-水酸化反応のコントロール活性は 1.61 nmol/min/mg protein であった。各種茶飲料は、2 gのパックを沸騰した500 mLのお湯に入れ、弱火で5分間加熱した。ヤーコン茶、よもぎ茶以外は、コントロールに対し、すべてのサンプルで有意な差が認められた。* p < 0.05 平均値 ± 標準偏差 (N = 3)

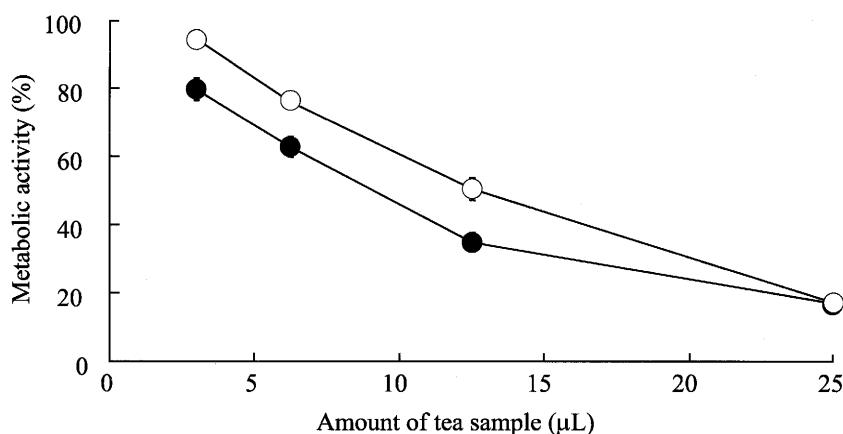


Fig. 1. 各種茶飲料によるヒト CYP 3 A の阻害作用

反応混合液への茶飲料添加量はそれぞれ、3.0, 6.25, 12.5, および 25 μL (0.6, 1.25, 2.5, および 5.0%, v/v)とした。茶飲料無添加時に測定したヒト肝ミクロソームによるミダゾラム 1'-水酸化反応のコントロール活性は 1.59 nmol/min/mg protein であった。●, カテキン 600®; ○, 蕃爽麗茶®
平均値 ± 標準偏差 (N = 3)

害作用が用量依存性であることが明らかとなった。

3. 各種茶飲料による阻害作用のメカニズムの検討

グレープフルーツによる CYP 3 A の阻害作用には、メカニズム依存性阻害(mechanism-based inhibition)機構を含む⁸⁾。これは、グレープフルーツの成分による CYP 3 A の不可逆的な阻害であると同時に、成分の代謝物がさらに CYP 3 A を不活性化する阻害反応も含むもので

ある。そのため、グレープフルーツジュースの飲用後もしばらく阻害作用が持続し、阻害の消失には影響を受けている CYP 3 A の新たな生合成を待たなくてはならず、グレープフルーツジュース飲用後から CYP 3 A がもとのレベルに回復するまで三日を要するとされる⁹⁾。したがって、CYP 3 A を阻害する食物と医薬品の同時併用を未然に防止できても、服用以前にその食物を摂取していた場合、相互作用を引き起こす可能性が考えられ

る。そのため、メカニズム依存性阻害機構の有無は、薬物代謝酵素が関与する相互作用のメカニズム解明において大変重要な要素となる。そこで、各種茶飲料によるヒト CYP 3 A の阻害作用においてもこのメカニズム依存性阻害(mechanism-based inhibition)が関与するか明らかにするため、カテキン600[®]、蕃爽麗茶[®]について検討を行った。

反応混合液中で各種茶サンプルを37°Cで5, 10, 20, 30分間インキュベート後、ミダゾラムを添加し、酵素活性を測定した。その結果、阻害作用は、Fig. 2 に示すようにいずれの茶飲料においてもミダゾラム添加前のインキュベート時間に依存して増強された。これらの結果から、カテキン600[®]、蕃爽麗茶[®]はCYP 3 A を不可逆的に阻害し、メカニズム依存性阻害物質(mechanism-based inhibitor)を含む可能性が示された。

4. 各種茶葉製品による阻害作用に対する抽出時間の影響

茶葉製品の茶飲料はその抽出の条件により茶成分の濃度も大きく変化し、ヒト CYP 3 A による酵素活性に影響を与える可能性が考えられる。また、記載されている条件に従わずに抽出を行ったり、抽出後も茶葉を入れたままにしておいたりする消費者も存在することも予想される。そこで、本研究においてヒト CYP 3 A の阻害作用を示すことが確認された甜茶、また蕃爽麗茶[®]の主成分であるグアバ茶、および以前ヒト CYP 3 A を阻害すると報告されたイチョウ葉茶¹⁰⁾について検討を行った。

上記の三種類の茶葉製品において、抽出時間のみを製品パッケージ記載の5分の他に、10分、20分、30分、45分を設定し、その他の条件は記載されている条件に従い調製後、ヒト CYP 3 A によるミダゾラム 1'-水酸化活性への影響を検討した(Fig. 3)。その結果、三種類の茶葉製品とも、抽出時間に依存してヒト CYP 3 A の阻害作用を増強した。特に、抽出時間45分において、グアバ茶は酵素活性が9.3%まで、甜茶では5.7%までと非常に強い阻害作用を示した。このことから、Table 1 で示した蕃爽麗茶[®]と Table 2 で示したグアバ茶との阻害作用強度の違いは抽出条件による可能性があり、抽出時間を延長すれば阻害作用も同等となるものと考える。

さらに、抽出した後にティーパックを取り除かなかつた場合においても阻害作用が増強される可能性が考えられるため、次に、CYP 3 A の阻害作用の強度に対するティーパック遺残による影響について検討を進めた。通常通りに抽出を行い、沸騰後パックを取り除かず一定時間経過した後に経時的にサンプリングを行い、酵素活性を測定した。その結果、今回、結果は示していないが、阻害作用は経時に若干増強される傾向であったが、有意な差は認められなかった。したがって、茶葉製品の阻害作用において、ティーパック遺残の影響は少ないものと考える。

5. 緑茶飲料におけるカテキン類含有量と阻害作用

緑茶中にはカテキン類と称されるフラバノール(flavan-3-ol)の単量体を主体とした低分子ポリフェ

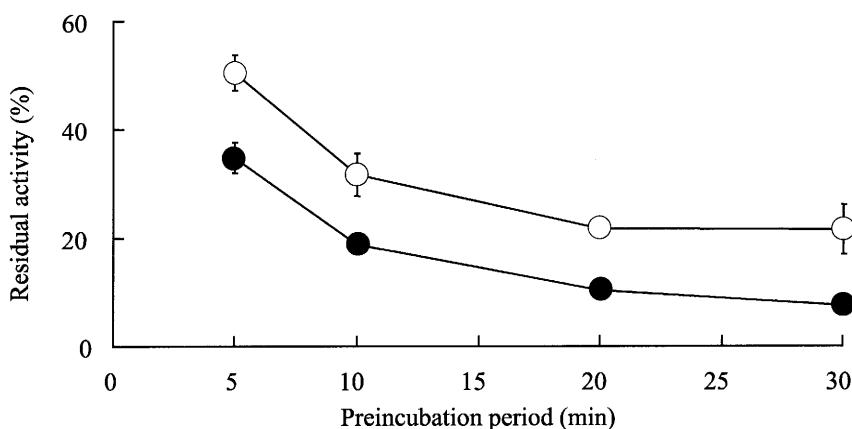


Fig. 2. 各種茶飲料によるヒト CYP 3 A の阻害作用に及ぼす予備加熱時間の影響

反応混合液への茶飲料添加量は12.5 μL (2.5%, v/v)とし、ミダゾラム濃度は10 μMとした。茶飲料を反応混合液に添加し、基質の添加による反応開始前に、5, 10, 20, 30分間予備加熱を行った。茶飲料無添加時に測定したヒト肝ミクロソームによるミダゾラム 1'-水酸化反応のコントロール活性は1.55 nmol/min/mg protein であった。

●, カテキン600[®]; ○, 蕃爽麗茶[®]

平均値土標準偏差(N= 3)

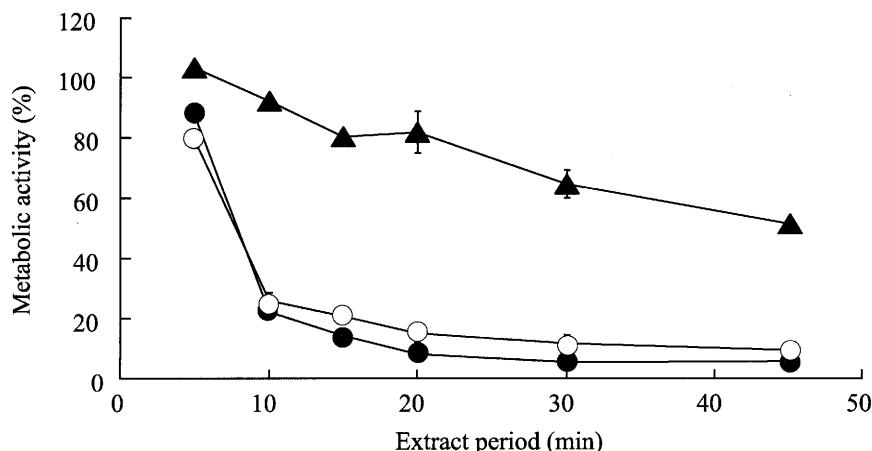


Fig.3. 各種茶飲料によるヒト CYP 3 A の阻害作用に及ぼす抽出時間の影響
反応混合液への茶飲料添加量は $25 \mu\text{L}$ (5.0%, v/v) とし、各種茶飲料は、2 g のパックを沸騰した 500 mL のお湯に入れ、弱火で加熱しながら、5, 10, 15, 20, 30, および 45 分後にそれぞれサンプリングした。茶飲料無添加時に測定したヒト肝ミクロゾームによるミダゾラム 1'-水酸化反応のコントロール活性は $1.74 \text{ nmol}/\text{min}/\text{mg protein}$ であった。
●, 甜茶; ○, グアバ茶; ▲, イチョウ葉茶
平均値土標準偏差 ($N=3$)

ノールが含まれており、抗酸化作用⁷、抗ウィルス作用¹¹、抗アレルギー作用¹²、抗がん作用¹³、放射線防御作用¹⁴、血圧低下作用¹⁵、および血糖低下作用¹⁶など、さまざまな作用が報告されている。このような報告を受け、近年の健康志向により、高カテキン類含有緑茶がブームになっており、各社から新商品が次々と開発されている。カテキン類にはカテキン、エピカテキン、ガロカテキン、エピガロカテキン、カテキンガレート、エピカテキンガレート、ガロカテキンガレート、エピガロカテキンガレートの八種類が存在し、緑茶葉中では通常カテキン類の10~20%がエピガロカテキン、エピガロカテキンガレートとして存在している¹⁷。また、エピガロカテキンガレートはカテキン類の中で CYP 3 A を最も強く阻害すると報告されている¹⁸。これらの知見から、緑茶のカテキン類含有量と CYP 3 A の阻害作用は相關するものと考えられる。そこで、カテキン類含有量がメーカー表示されている緑茶飲料について、8種のカテキン類総含有量とその阻害作用の関係を検討した(Fig. 4)。その結果、カテキン類含有量に依存してヒト CYP 3 A の阻害作用の増強傾向が認められ、緑茶飲料のカテキン類含有量と、ヒト CYP 3 A のミダゾラム 1'-水酸化活性に対する阻害作用には有意な相関関係が確認された ($P < 0.01$)。また、通常の濃さの緑茶を十杯程度服用すれば、エピガロカテキンガレートが、生体内で阻害効果を示す濃度に達するとの報告がある¹⁸。よって、高カテキン含有茶であればより低容量でも阻害効果を示す濃度に上昇することが考えられる。さらに、グレープフルーツ

ジュースと同様に腸管上皮細胞に発現している CYP 3 A を阻害し、薬物との相互作用を引き起こす危険性も考えられる。これらのことから、高カテキン類含有緑茶飲料はヒト CYP 3 A を阻害し、医薬品と相互作用を引き起こす可能性があることが示唆された。

しかし、蕃爽麗茶[®]にはカテキン類以外に、ポリフェノール類であるグアバ葉ポリフェノールが、甜茶には甜茶ポリフェノールがそれぞれ含まれていることから、ポリフェノール類がヒト CYP 3 A の阻害に影響を与える可能性も残される。また、これらのポリフェノール類はさまざまな生理作用を持つことも明らかにされており¹⁹、多くの企業においてこれらのポリフェノール類高含有茶も開発され、常飲者も増加傾向にあると考えられる。そのため、今後、さらにポリフェノール類の CYP 3 A 阻害作用についても検討が必要である。

今回、ヒト肝ミクロゾームに発現した CYP 3 A を用い、CYP 3 A を阻害する数種類の茶飲料と、その機序について明らかにした。しかしながら、今回のわれわれの研究は *in vitro* における結果から、各種茶飲料と医薬品との相互作用による副作用の発現の可能性を示唆するものである。そのため、今後、今回明らかにした結果を基に、*in vitro* におけるさらなる詳細な検討とともに、*in vivo* において各種茶飲料の医薬品の体内動態に及ぼす影響について検討していく必要があると考える。

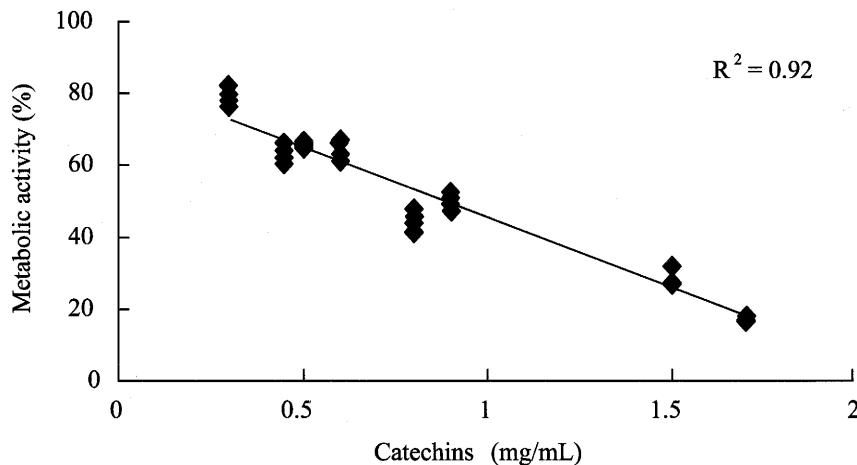


Fig. 4. 緑茶飲料におけるカテキン類総含有量と阻害作用

反応混合液への茶飲料添加量は25mL (5.0%, v/v)とし、予備加熱時間は5分とした。カテキン類含有量は、メーカーによる表示に基づいた。茶飲料無添加時に測定したヒト肝ミクロソームによるミダゾラム 1'-水酸化反応のコントロール活性は1.65nmol/min/mg proteinであった。

引用文献

- 1) K. Venkatakrishnan, L.L. Von Moltke, D.J. Greenblatt, Human drug metabolism and the cytochromes P 450 : application and relevance of in vitro models, *J. Clin. Pharmacol.*, **41**, 1149–1179 (2001).
- 2) K. Fujita, Food-drug interactions via human cytochrome P 450 3A (CYP3A). *Drug Metabol Drug Interact.*, **20**, 195–217 (2004).
- 3) D.G. Bailey, J.D. Spence, B. Edgar, C.D. Bayliff, and J.M.O. Arnold, Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine, *Clin. Investig. Med.*, **12**, 357–362 (1989).
- 4) D.G. Bailey, J.D. Spence, C. Munoz, and J.M.O., Interaction of citrus juice with felodipine and nifedipine, *Lancet*, **337**, 268–269 (1991).
- 5) K. Fujita, M. Hidaka, N. Takamura, K. Yamasaki, T. Iwakiri, M. Okumura, H. Kodama, M. Yamaguchi, T. Ikenoue, K. Arimori, Inhibitory effects of citrus fruits on cytochrome P 450 3A (CYP3A) activity in humans, *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 1371–1373 (2003).
- 6) M. Hidaka, K. Fujita, T. Ogikubo, K. Yamasaki, T. Iwakiri, M. Okumura, H. Kodama, K. Arimori, Potent inhibition by star fruit of human cytochrome P 450 3A (CYP3A) activity, *Drug. Metab. Dispos.*, **32**, 581–583 (2004).
- 7) M.J. Kim, S.J. Rhee, Green tea catechins protect rats from microwave-induced oxidative damage to heart tissue, *J. Med. Food*, **7**, 299–304 (2004).
- 8) L-Q. Guo, K. Fukuda, T. Ohta, and Y. Yamazoe, Role of furanocoumarin derivatives on grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity, *Drug. Metab. Dispos.*, **28**, 766–771 (2000).
- 9) D.J. Greenblatt, L.L. von Moltke, J.S. Harmatz, G. Chen, J.L. Weemhoff, C. Jen, C.J. Kelley, B.W. LeDuc, M.A. Zinny, Time course of recovery of cytochrome p 450 3A function after single doses of grapefruit juice, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **74**, 121–129 (2003).
- 10) L.L. von Moltke, J.L. Weemhoff, E. Bedir, I.A. Khan, J.S. Harmatz, P. Goldman, D.J. Greenblatt, Inhibition of human cytochromes P 450 by components of Ginkgo biloba, *J. Pharm. Pharmacol.*, **56**, 1039–1044 (2004).
- 11) J.M. Weber, A. Ruzindana-Umunyana, L. Imbeault, S. Sircar, Inhibition of adenovirus infection and adenain by green tea catechins, *Antiviral. Res.*, **58**, 167–173 (2003).
- 12) K. Yoshino, K. Ogawa, T. Miyase, M. Sano, Inhibitory Effects of the C-2 Epimeric Isomers of Tea Catechins on Mouse Type IV Allergy, *J. Agric. Food. Chem.*, **52**, 4660–4663 (2004).
- 13) S.B. Moyers, N.B. Kumar, Green tea polyphenols and cancer chemoprevention : multiple mechanisms and endpoints for phase II trials, *Nutr. Rev.*, **62**, 204–211 (2004).
- 14) S. Uchida, M. Ozaki, K. Suzuki, M. Shikita, Radioprotective effects of (-)-epigallocatechin 3-O-gallate (green-tea tannin) in mice, *Life. Sci.*, **50**, 147–152 (1992).
- 15) J.P. Henry, P. Stephens-Larson, Reduction of chronic psychosocial hypertension in mice by decaffeinated tea, *Hypertension*, **6**, 437–444 (1984).
- 16) N. Matsumoto, F. Ishigaki, A. Ishigaki, et al. Reduction of blood glucose levels by tea catechin, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 525–527 (1993).
- 17) H.N. Graham, Green tea composition, consumption, and

- polyphenol chemistry, *Prev. Med.*, **21**, 334–350 (1992).
- 18) S. Muto, K. Fujita, Y. Yamazaki, T. Kamataki, Inhibition by green tea catechins of metabolic activation of procarcinogens by human cytochrome P 450, *Mutat. Res.*, **479**, 197–206 (2001).
- 19) H. Qian, V. Nihorimbere, Antioxidant power of phytochemicals from Psidium guajava leaf, *J. Zhejiang. Univ. Sci.*, **5**, 676–683 (2004).