

所属・職名 富山医科薬科大学 名誉教授

氏名 (フリガナ) 小橋 恭一
コバシ キョウイチ

生年月日 昭和6年1月9日

題 目 和漢薬成分，配糖体は天然のプロドラッグ
— ヒト腸内細菌の役割 —

漢方薬の特長は患者の「証」に応じて「経口服用」することである。方剤や生薬の抽出液や成分の *in vitro* での薬理や生化学的研究が広く行われているが、上記の特長を無視したものである。我々は、これまで多くの植物成分の配糖体について消化管内での代謝と薬理活性との関連について研究を行ってきた。例を挙げると、瀉下活性のある大黄，センナの成分であるセンノサイド，アロエの成分であるバルバロイン，抗炎症活性のある甘草の主成分であるグリチルリチン，鎮静作用を示す芍薬成分のペオニフロリン，利胆作用を示す山梔子のゲニポシドなどは、対応するヒト腸内菌由来の β -グリコシダーゼによって分解され、初めて薬効を示すことを証明してきた。また対応する β -グリコシダーゼは配糖体によって誘導されることから、両者は依存関係にあることを示唆してきた。言い換えれば、配糖体はヒト腸内菌により活性化される天然のプロドラッグであると考えられる。

この考察を証明するために、グリチルリチン (GL) の代謝と吸収および抗炎症作用を、無菌ラットおよびノトバイオート (ヒト由来 *Eubacterium* sp. GLH 感染) ラットを用いて検討した。無菌ラットへの GL の経口投与では GL は水解されず、血中にはもちろん、消化管内にアグリコンであるグリチルレチン酸 (GA) は検出されなかった。GL によりその水解酵素を適応的に産生する *E. sp. GLH* を感染させたノトバイオートラットでは、GL 経口投与後、血中、消化管内に GA が通常ラットと同程度出現した。これらのラット群に四塩化炭素により実験的肝障害を引き起こし、GL の薬効を見ると、無菌ラットでは無効、ノトバイオートラットでは有効であった。この結果は GL の薬効発現には、本菌が必須であることを示している。

アロエの C-グリコシド成分バルバロインはヒトに瀉下活性のあることが知られているが、ヒト由来の *E. sp. BAR* により有効成分に分解される。また、本菌は適応的に C-グリコシダーゼを産生する。しかし、ラットやマウスには本菌は検出されず、バルバロインは無効である。しかし、バルバロインは *E. sp. BAR* を感染させたノトバイオートラットには、強い下痢活性を示し、薬効の動物種差は腸内菌の種差によることが明らかとなった。

オウゴン成分のバイカリン (BG) は、抗ウイルス作用、抗脂血作用などで話題に上っているフラボンのグルクロン酸配糖体である。BG をラットに経口投与すると血中に BG が出現し、あたかもそのまま吸収された如き結果が得られた。しかし、そのアグリコンであるバイカレイン (B) を経口投与すると血中には BG が出現した。そこで無菌ラットに BG を経口投与したところ、血中には BG はほとんど検出できなかった。従って、BG は腸

内菌由来の β -グルクロニダーゼにより、一旦アグリコン (B) になって吸収され、ついで腸粘膜細胞中のUDPG-グルクロニルトランスフェラーゼにより、BG となって門脈に入る。言いかえればBGは腸内菌と粘膜細胞とによる還元型プロドラッグであることが証明された。

以上の3つの例に示したように、植物由来の配糖体は天然のプロドラッグで、腸内菌関与で初めて活性化され、吸収されることが明らかとなった。配糖体はヒトの消化酵素では分解されないため消化管下部に到達し、対応する β -グリコニダーゼを産生する腸内菌によって水解される。一方、腸内菌は適応的に本酵素を誘導産生し、生じた糖をC源としている。生じたアグリコンは、徐々に長時間にわたって吸収される。一方薬効に動物種差があることが腸内菌の差異により説明できたことから、漢方で言う「証」も個人の腸内菌叢とその酵素活性の差異により解釈できるかもしれない。

漢方の解析の中で最も困難な特徴は多成分系の代謝、吸収、薬効である。配糖体の混合系においては、水解と吸収が互いに競合関係にあることが認められている。消化管は内なるエコロジーであり、食品薬効と同様に漢方の薬理研究には生態的な視点が必要である。

本研究は富山医科薬科大学薬学部 赤尾光昭講師の協力によるものである。

関連総説

1. 小橋恭一：薬物の代謝、活性化「腸内細菌学」光岡知足編 pp.272-281, pp.298-307, 朝倉書店(1990)
2. 小橋恭一：植物成分の腸内菌代謝「食品の栄養と生体機能」日本食品工業会編 pp.195-244, クリエイティブジャパン(1991)
3. K. Kobashi, T. Akao, M. Hattori, T. Namba : Metabolism of Drugs by Intestinal Bacteria, Bifidobacteria and Microflora, **11**, 9-23 (1992)
4. 小橋恭一：腸内細菌による生薬成分の代謝, 代謝 29 卷, 臨時増刊号「漢方薬」 pp.48-58, 中山書店(1992)
5. 赤尾光昭, 服部征雄, 難波恒雄, 小橋恭一：腸内菌酵素による生薬成分の代謝と活性化, 和漢医薬学会誌, **9**, 1-13 (1992)
6. 赤尾光昭, 小橋恭一：和漢薬配糖体成分は天然のプロドラッグか「消化管エコロジー」小橋恭一編 pp.97-105, 富山医科薬科大学(1994)
7. K. Kobashi, T. Akao: Relation of Intestinal Bacteria to Pharmacological Effects of Glycosides, Bioscience Microflora **16**, 1-6 (1997)