

天然物由来であるcoumarinの肝障害リスク評価およびnutmegの抗うつ様作用に関する研究

岩田, 直大

<https://hdl.handle.net/2324/1806974>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（臨床薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	岩田 直大
論文名	天然物由来である coumarin の肝障害リスク評価 および nutmeg の抗うつ様作用に関する研究
論文調査委員	主査 島添 隆雄 副査 家入 一郎 副査 田中 宏幸 副査 窪田 敏夫

論文審査の結果の要旨

補完代替医療の中でも日本伝統医療である漢方医学および植物療法の観点に着目して、天然物による新たな有用性について検討した。

Coumarin はシナモンや生薬の桂皮に含まれる芳香成分であり、過剰摂取により肝障害が懸念されている。桂皮由来の coumarin による肝障害が疑われる一方で、漢方薬に含まれる様々な生薬中の成分が coumarin の副作用発現に対して影響を及ぼしている可能性がある。第1章では、漢方薬に含まれる coumarin 含有量の評価および臨床で使用される桂皮含有漢方薬による肝障害のリスク評価を行った。まず、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて、処方された漢方製剤中の coumarin 定量法を開発した。HPLC の条件について移動相を水/アセトニトリル/トリフルオロ酢酸 (750:250:0.5, v/v/v) とすることで、柴胡を含む漢方薬中の coumarin の定量を可能とした。これにより幅広い漢方薬中の coumarin 定量および漢方薬からの coumarin 摂取量の推定が可能となった。つぎに漢方製剤中の coumarin 含有量から coumarin 1 日摂取量を算出し、肝障害発生状況と coumarin 1 日摂取量の関連について検討した。その結果、ツムラ桂枝茯苓丸加薏苡仁エキス顆粒® (TJ-125) が処方された患者は、併用漢方薬を含め、0.113 (0.049 - 0.541) mg/kg/day の coumarin を摂取し、耐容一日摂取量 (TDI) を超えて coumarin を摂取していることが明らかとなった。一方で、coumarin 摂取量による肝機能検査値異常変動との関連性はみられず、桂皮による肝機能検査値の異常変動もみられなかった。このことから、漢方薬由来の coumarin では TDI を超える量を摂取しても、漢方薬と肝障害との関連はみられず、臨床漢方由来の coumarin 摂取では肝機能への影響は少ないことが示唆された。TJ-125 は臨床現場において warfarin の代替薬として一般に使用されている。Coumarin 誘導体である warfarin には肝障害のリスクがある一方で、漢方薬に代替することで臨床安全に使用できる可能性がある。今回桂皮含有漢方薬の肝障害リスクを明らかにすることで、臨床における漢方薬の安全性や効果的使用に貢献できた。しかしながら、桂皮による肝障害発現率も知られていないため、症例数が不足している可能性がある。また本研究は後ろ向き調査であり、服薬コンプライアンス、電子カルテ以外の医薬品の服用など不明瞭なことや肝機能検査が定期的に行われていない患者の肝障害発現を見逃している可能性がある。今後桂皮による肝障害リスク評価の精度を上げるには、さらなる症例数の検討や前向き調査による詳細な肝機能調査が必要である。

香辛料の一種である nutmeg は芳香健胃や抗炎症、抗血栓などの作用を持ち、近年では抗うつ様作用の向精神作用が報告されている。自殺念慮へとつながるうつ病は社会問題となっており、うつ病にならないように予防することが重要である。このうつ病予防に対して、向精神作用が認められる nutmeg に着目した。第 2 章では、うつ病予防に対する健康食品としての nutmeg の有用性について抗うつ様作用および安全性を評価することで検討した。Tail suspension test および open field test において、nutmeg n-ヘキササン抽出物 (NNE) は自発運動量に影響せず desipramine と同程度の抗うつ様作用を示した。その作用機序は 5-HT_{2A/2C}、5-HT₃、 α_2 受容体をはじめ、セロトニン神経系およびアドレナリン神経系の様々な受容体が関与していると推察され、多様な作用機序があることが明らかとなった。また pentobarbital-induced sleeping test において隔離飼育マウスの睡眠時間に影響を及ぼさなかったことから、nutmeg はストレス状況下で睡眠時間に影響を与えず抗うつ様効果を示す可能性がある。安全性試験として、急性経口毒性試験および変異原性試験を行った。OECD Guidelines 423 における最大用量において、死亡や行動変容、体重変動等の異常は認められなかったことから、NNE の LD₅₀ > 2000 mg/kg であることが示唆された。Ames 試験では、試験菌株を TA98 株、TA100 株とし、いずれの用量においても、陰性対照値の 2 倍以上となった復帰コロニー数は確認されず、遺伝毒性を有しないことが示唆された。以上のことから、NNE はノルアドレナリンおよびセロトニン神経系に関与した抗うつ様作用と安全性を示し、nutmeg はうつ病予防としての健康食品になりえることが示唆される。今後さらなるエビデンスの構築するには、関与成分の作用、作用機序、体内動態の解明およびヒトを対象とした用量設定試験、過剰摂取安全性確認試験等の臨床試験が必要である。

本研究は、日本伝統医療である漢方医療をはじめ天然植物の有用性を示すものである。発展を遂げた西洋現代医学では解決できていない問題に対し、近年注目されている補完代替医療の重要性を示す一端となる。しかしながら、天然由来は未知なものが多くさらなる検証が必要である。今後この分野がさらなる発展をし、人類医学に貢献することを期待する。

以上の内容は、博士（臨床薬学）に値すると認める。