
演題名 健康食品セントジョンズワートの服用時における副作用の予測に関する臨床的意義

氏名 ○永井 慎¹, Mark A. Gill², 稲垣員洋³

所属 1 岐阜医科大, 2 南カルフォルニア大薬, 3 名城大薬

【目的】セントジョンズワート (SJW) は、西洋おとぎ草より抽出され、抗うつ作用を持っている。日本では、健康食品として使用されているが、欧州では医薬品として認証されている。SJW は、医薬品および食品との相互作用が報告されており、2000 年には厚生労働省より、抗 HIV、強心薬、免疫抑制剤、経口避妊薬、血液凝固防止薬等の使用時には SJW 使用に関して注意するよう勧告があった。

SJW 服用時には、体内で、すでに薬物代謝酵素である CYP3A4 が高発現しており、上記薬物を併用することで、即座に代謝されてしまうことから、効果が無くなる報告されている。しかし、健康食品である SJW を長期にわたり服用している患者が、医師にてんかんと診断されてプリミドンを処方され場合、副作用として、プリミドンの効果が減少する場合と、血中プリミドン濃度が高濃度になっている場合があることが言われている。そこで、ヒトが SJW を長期服用した時における CYP3A4, 5 の mRNA とタンパク質の挙動および尿中のステロイド代謝比 (6 β -hydroxycortisol/Cortisol) について調べた。

【方法】対象者は、薬の服用、飲酒、喫煙、疾病の要因を含んでいないを選んだ。同意の得られた 20~27 歳までの男性 12 名に SJW 摂取 2 週間前より食事制限をしてもらった。SJW は市販ものを購入し、1 日 3 回 (460mg \times 3) の頻度にて摂取してもらった。また、服用期間中は、CYP3A4 を誘導する食品の摂取は控えてもらった。対象者の口腔内細胞と尿は、SJW 服用期間である一週間前後と摂取期間である 5 日間について毎朝 9:30 に頂いた。CYP3A 活性指標は、基質となる内因性物質 cortisol とその代謝物である 6 β -hydroxycortisol の尿中排泄量の比 (6 β -OHC/Cortisol) より評価した。また、CYP3A4 の mRNA およびタンパク質は、口腔内細胞より同

時に抽出し、mRNA 量は、リアルタイム PCR にて、タンパク質は、ELISA にてそれぞれを定量した。このときの両方における内部標準は、GAPDH とした。また、ゲノム DNA は、口腔内細胞より抽出し、PCR にて増幅し、ダイレクトシーケンシング法にて解析した。

【結果及び考察】参加者の遺伝子解析をしたところ、CYP3A4、CYP1A2 の SNPs は認められなかったが、CYP3A5 では、CYP3A5*3 を 12 名中 7 名が確認された。

SJW 服用後における CYP3A 活性 (活性尿中 6 β -hydroxycortisol/cortisol) および CYP3A4, 5 の mRNA およびタンパク質量の変動は、下記の 2 パターンが確認された。

① SJW 服用後、CYP3A4 の mRNA が、GAPDH 発現に比較して 140 倍程度上昇したが、タンパク質量は比例して発現せず、服用 2 日目から、CYP3A4 タンパク発現が少量となり、CYP3A5 を発現して、CYP3A 活性を減少させる群

② SJW 服用後、CYP3A4 の mRNA が、GAPDH 発現に比較して 30 倍程度上昇し、タンパク質量も比例して発現しているが、2 日後、緩やかに発現減少はしていくものの、3 日目には少量のみの発現であり、CYP3A5 をほとんど発現することなく、CYP3A 活性が減少させる群

上記の 2 つ挙動群と CYP3A5*3 との相関関係は得られなかった。また、これらの 2 群における AUC は、平均 45% 異なり、C_{max} においても平均 23% 異なった。

5 日間の服用においていずれも、CYP3A4 のタンパク発現は、2 日目より消失傾向にあり、減少量も異なったことから、薬物服用期間中における副作用の推測は、血中分析、タンパク含量および mRNA 含量の解析では、困難であり、個別の CYP3A4 の薬物応答感受性を調べる必要があると思われる。