

らすが、その検出方法の一つがカタレプシーテストである。

100 μ g/kg haloperidol 投与ラット(Kava Pro 無投与)では、各試行時において20~30秒ほどの無動時間が観察され、haloperidol 投与によるカタレプシーの誘発は明瞭であった(図1)。一方、haloperidol 投与の1時間前に128mg/kg BWのKava Proを胃内投与した場合には、無動時間はほぼ10秒前後に低下しており、また統計的な有意差も認められた。すなわち、Kava Proはhaloperidol 誘発性カタレプシーを抑制することが確認された(図1)。

(2) 鎮痛試験におけるKava Proの効果

JamiesonとDuffieldはマウスを用いたテールフリック試験により、Kava抽出物が鎮痛作用を有することを報告している⁷⁾。彼らの鎮痛試験法では、尾部先端を温湯に浸して熱刺激という侵害刺激を与えた際に、尾を温湯から引き上げるという回避行動を指標として、痛覚を評価している。今回、haloperidolにより誘発されるカタレプシーを抑制する128mg/kg BWという用量のKava Proを胃内に1回投与した後、120分後まで経時的に測定を行ったが、JamiesonとDuffieldの報告とは異なり、尾を温湯から引き上げるまでの時間には対照群との間に有意差を認めるには至らなかった(図2)。

(3) ラットの直腸温へのKava Pro投与の効果

JamiesonとDuffieldは、上述の鎮痛テストにおいてカバ抽出物の有効性を認めているが、その際、尾部の皮膚温にはカバ投与の影響はないが、直腸温はカバ投与後10分から120分にかけて有意に、また大きく低下することを見出ししている⁷⁾。そこで、この点についても検討してみた。しかし、筆者の検討例では、128mg/kg BWのKava Proを胃内に1回投与した後、120分後までの観察したが、この間の直腸温に、Kava Pro投与群と対照群との間で有意な差は認められなかった(図3)。

II. カバ抽出物連日投与の影響:安全性に関する検討

(1) ヒトにおける通常の使用量およびその20倍量の用量で連日投与を行った場合

平成13年度の厚生科学研究において、国内販売のKava抽出物製品(表1)をヒトにおける通常使用量およびその20倍量を4週間ほど、ラットに胃内投与してみた。その結果、20倍量投与群で肝臓の実重量が有意に増大していたが、体重当たりの重量はやや増大傾向にあったものの、対照群との間に統計的な有意差は認められなかった。その他、臓器重量や血液生化学検査値には特にKava抽出物による有害作用とみなせる知見は認められなかった。そこで、今回Kava Proについても同様の方式による試験を実施した(各群n=7)。

1) 体重変化

図4に示すように、Kava Proをヒトの通常使用相当量投与したKV(6.4)群およびその20倍量投与したKV(128)群のいずれにおいても、飼育期間中の体重変化には対照群のとの間に有意差は認められなかった。

2) 臓器重量

KV(128)群では、肝臓実重量(p=0.110)および相対重量(p=0.051)のいずれにおいても、対照群に比べてほぼ有意に増大する傾向が認められた(図5)。これ以外は、各臓器の実重量ならびに体重100g当たりの相対重量のいずれにおいても、Kava Pro投与による有意な影響は認められなかった(data not shown)。

3) 血液生化学検査

KV(128)群では血清GPTが対照群に比べて統計的に有意に高い値を示したが、その変

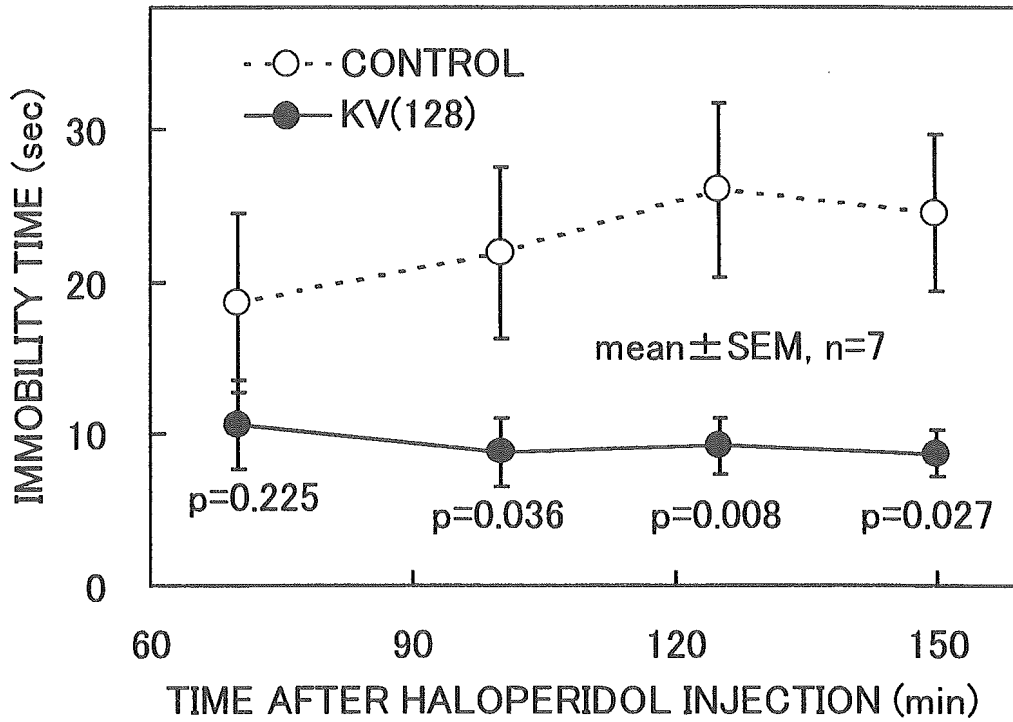


図1 haloperidol 誘発性カタレプシーへの Kava Pro 投与の影響

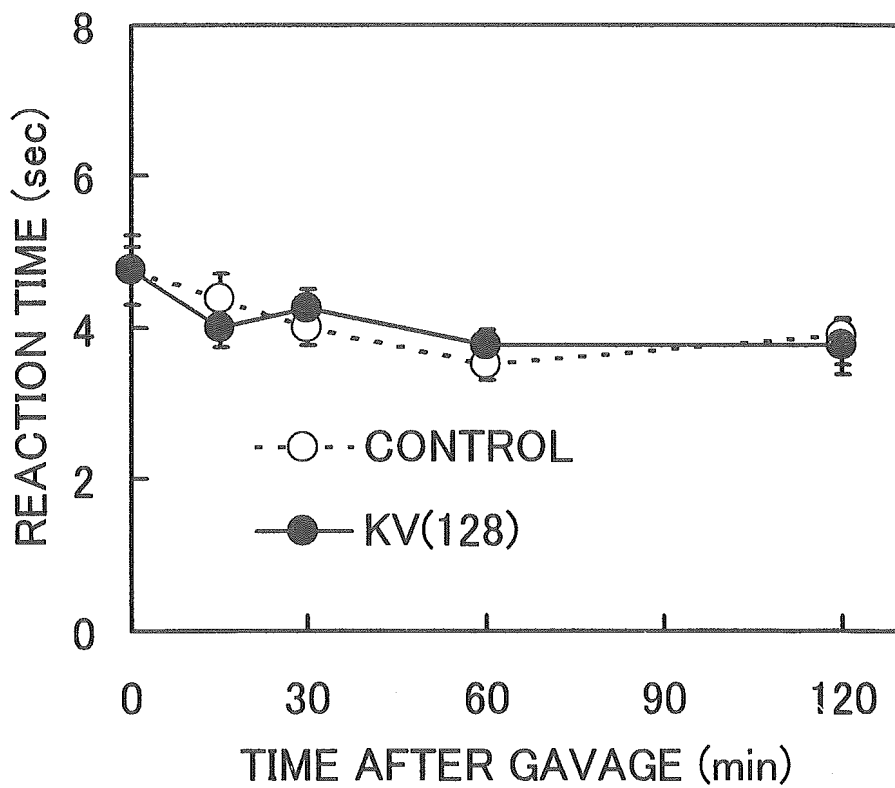


図2 痛覚試験におけるカバ抽出物 1 回投与の影響

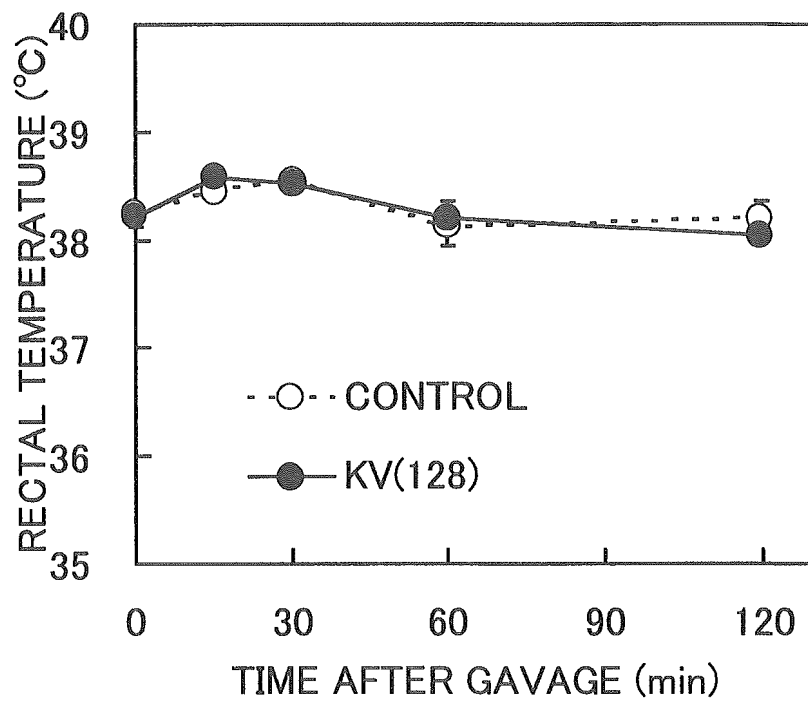


図3 Kava Pro を1回投与したラットにおける直腸温の時間経過

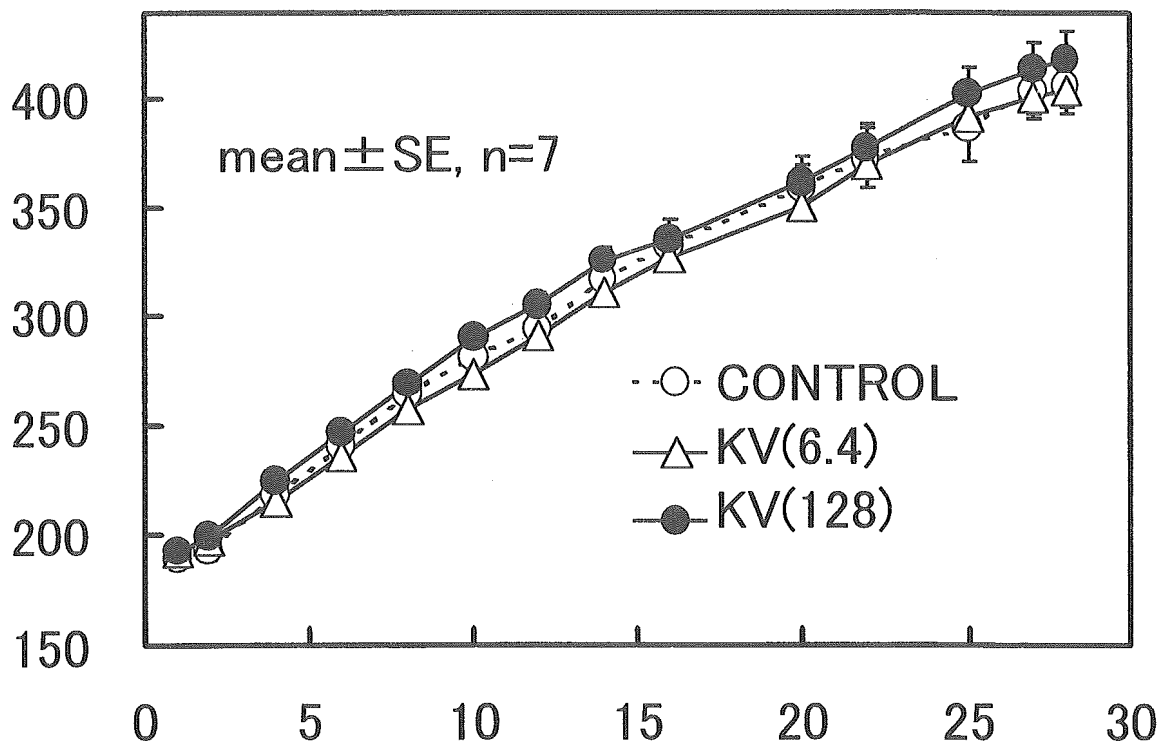


図4 体重変化へのKava Pro投与の影響

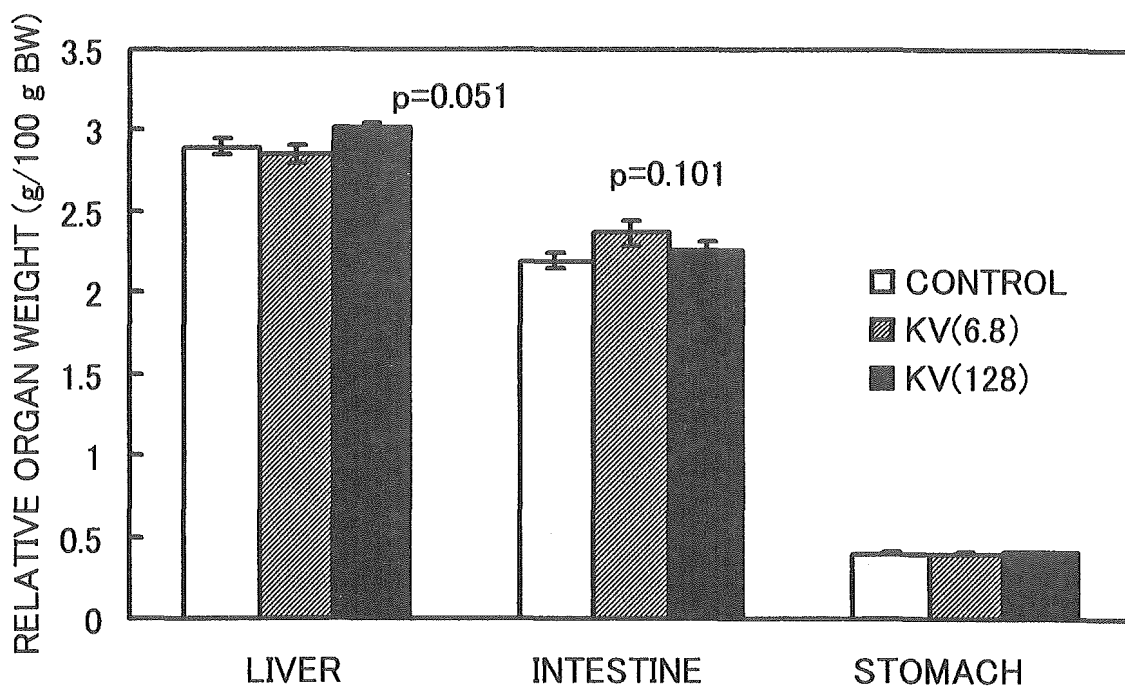
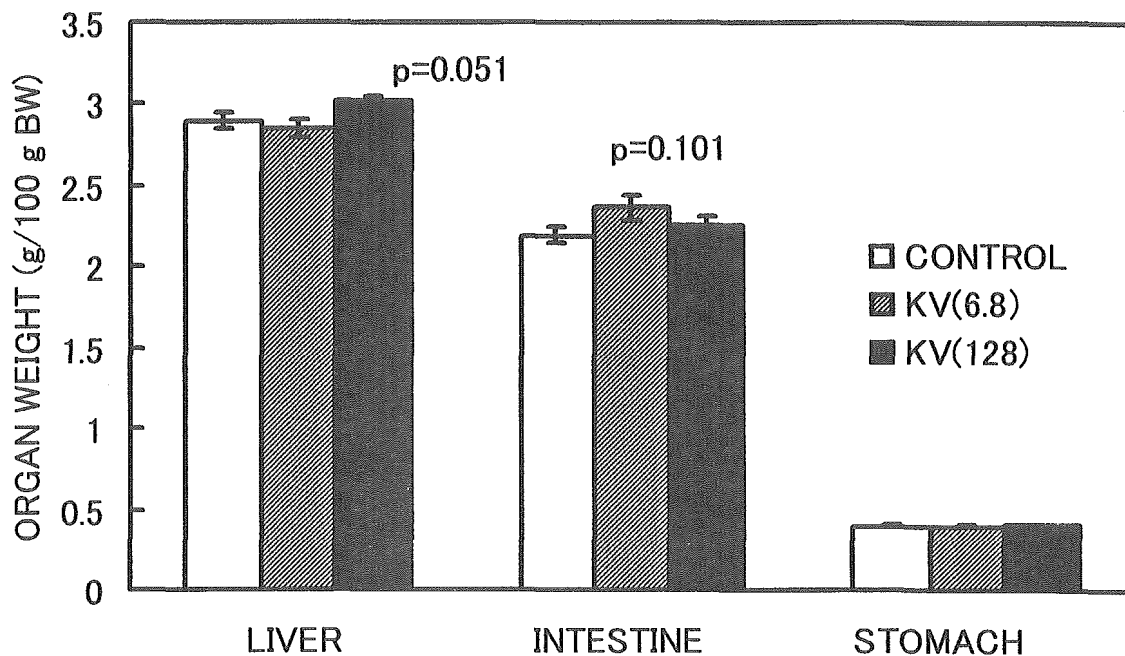


図5 臓器重量への Kava Pro 投与の影響

化は小さく、特に問題となるものではなかった(表2)。その他の項目については、KV(6.4)群、KV(128)群のいずれにおいても対照群との間に有意差は認められなかった。

(1)ヒトにおける通常使用量の 20 倍量およびその 100 倍量の用量で日間の投与を行った場合

化学物質の安全量の推定に当たって、動物実験のデータをヒトに移し変えるには、多くの場合、種差として 1/10、個体差として 1/10 を見込み、両者を乗じた 1/100 が係数として採用されている¹¹⁾。これを参考に、ヒトにおける通常使用量の 100 倍量の KV Pro を8日間連続して、ラット(n=7)の胃内に投与した場合の影響を調べた。同時に 20 倍の投与量についても検討した。

1)体重変化

飼育最終日の体重は対照群では 212±3g、KV(128)群では 218±3g、KV(640)群では 216±2g(それぞれ mean±SEM)であり、群間に有意差は認められなかった。

2)臓器重量

KV(640)群では対照群に比べ、肝臓の実重量および相対重量のいずれもが有意に、またほぼ 30%にもおよぶという著しい増大を示した(表3)。KV(128)群では、対照群に比べ、肝臓の実重量が増大する傾向にあった(p=0.089)が、相対重量については有意差は認められなかった。KV(640)群では腎臓の実重量も対照群に比べて有意に増大しており、また相対重量もほぼ有意な増大を示した(p=0.104)。

3) 血液生化学検査

KV(128)群ならびに KV(640)群のいずれにおいても、血清総コレステロールおよび HDL コレステロールレベルが対照群に比べて有意に低下しており、またドーズ vs レスポンスの関係が認められた(表4)。その機序には興味もたれるが、現時点では全く不明である。また、この結果自体は特に Kava Pro の有害性を意味するものではないと考えられる。他の項目については、Kava Pro 投与群と対照群の間に有意差は見られなかった。

Ⅲ. 医薬品等との相互作用に関する検討: ラット肝臓における Cytochrome P450(CYP)分子種の遺伝子発現への Kava Pro 投与の影響

セイヨウオトギリソウ抽出物は、薬物代謝第一相の主要酵素シクロム P450、とくにサブタイプの CYP3A4 および CYP1A2 を誘導すると推定されている¹²⁾。その結果、インジナビル(抗ヒト免疫不全ウイルス薬)やシクロスポリン(免疫抑制薬)等の薬物の血中濃度が低下するため、危険である¹²⁾。セイヨウオトギリソウに限らず、ハーブは多種の化学成分の混合物であるため、薬物代謝に関わる酵素などの遺伝子発現を左右したり、それらの素子を阻害ないしは賦活化する物質が含まれている可能性が少なくないと推定される。このような観点から、CYP の遺伝子発現への Kava Pro 投与の影響を Competitive RT-PCR を用いて調べた。

(1)ヒトにおける通常使用量の 20 倍量およびその 100 倍量の用量で Kava Pro を8日間投与した場合

図6は各群のラット肝臓から抽出した総 RNA を試料に、cyclophilin、CYP1A2、CYP2B1/2 について competitive RT-PCR を行った結果を示す。cyclophilin はハウスキーピング・タンパク質で、その遺伝子の発現は常にほぼ一定の水準に保たれている。この RT-PCR 法では、異なる濃度の DNA competitor(白線の下の方の4つのレーンの左から 1, 4, 16, 64 倍の濃度へ

表2 血液生化学検査値への Kava Pro 投与の影響

	CONTROL	KV(6.4)	KV(128)
GGT (U/l)	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.4	1.2 ± 0.1
GOT (U/l)	205 ± 13	210 ± 24	207 ± 10
GPT (U/l)	33 ± 3	33 ± 3	36 ± 2*
ALP (U/l)	617 ± 48	677 ± 52	585 ± 38
LAP (U/l)	52 ± 3	52 ± 2	50 ± 2
LAP (U/l)	53 ± 2	52 ± 1	51 ± 2
GLU (mg/dl)	101 ± 7	105 ± 3	113 ± 3
BUN (mg/dl)	16 ± 1	14 ± 1	15 ± 1
CRE (mg/dl)	0.54 ± 0.04	0.49 ± 0.04	0.52 ± 0.03
UA (mg/dl)	2.8 ± 0.3	2.6 ± 0.4	2.5 ± 0.2
TCHO (mg/dl)	60 ± 3	52 ± 2	64 ± 3
HDL (mg/dl)	29 ± 2	28 ± 3	34 ± 2
TG (mg/dl)	82 ± 5	77 ± 3	71 ± 5
TBIL (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1
TP (g/dl)	6.4 ± 0.1	6.4 ± 0.2	6.4 ± 0.1
ALB (g/dl)	3.9 ± 0.1	4.0 ± 0.1	3.7 ± 0.1
Ca (mg/dl)	10.6 ± 0.1	10.6 ± 0.3	10.5 ± 0.2
IP (mg/dl)	9.2 ± 0.2	9.7 ± 0.3	9.6 ± 0.1
Mg (mg/dl)	2.2 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.0
NH3 (μg/dl)	390 ± 39	367 ± 40	372 ± 50

平均値±標準誤差(n=7). 対照群との有意差: *, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001.

表3 臓器重量への Kava Pro 投与の影響

	ORGAN WEIGHT (g)			RELATIVE ORGAN WEIGHT (g/100 g BW)		
	CONTROL	KV(12.5)	KV(250)	CONTROL	KV(12.5)	KV(250)
HEART	0.979±0.027	0.983±0.029	0.976±0.027	0.458±0.013	0.449±0.014	0.453±0.012
KIDNEY	2.154±0.023	2.174±0.042	2.312±0.054*	1.011±0.013	0.997±0.023	1.071±0.032
LIVER	7.739±0.177	8.179±0.164	10.093±0.186***	3.634±0.070	3.746±0.058	4.671±0.087***
SPLEEN	0.951±0.166	1.357±0.329	1.245±0.098	0.446±0.221	0.624±0.093	0.578±0.055
STOMACH	1.128±0.033	1.077±0.030	1.097±0.040	0.530±0.015	0.493±0.011	0.506±0.018
SMALL INTESTINE	7.579±0.180	7.596±0.245	7.635±0.204	3.561±0.092	3.481±0.117	3.531±0.094
ADRENAL GLAND	0.045±0.004	0.050±0.003	0.051±0.003	0.021±0.003	0.021±0.002	0.022±0.003
THYMUS	0.740±0.045	0.701±0.061	0.729±0.041	0.348±0.020	0.317±0.026	0.340±0.018
TESTES	1.852±0.060	1.784±0.075	1.790±0.087	0.868±0.022	0.820±0.041	0.827±0.037
EPIDIDYMIS	0.332±0.012	0.328±0.012	0.344±0.014	0.156±0.005	0.153±0.005	0.159±0.005
SEMINAL VESICLE	0.145±0.010	0.139±0.013	0.171±0.021	0.068±0.005	0.062±0.006	0.081±0.010

平均値±標準誤差 (n=7). 対照群との有意差: * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.

表4 血液生化学検査値への Kava Pro 投与の影響

	CONTROL	KV(128)	KV(640)
GGT (U/l)	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.1 ± 0.1
GOT (U/l)	183 ± 8	164 ± 6	162 ± 8
GPT (U/l)	30 ± 1	31 ± 1	30 ± 2
ALP (U/l)	842 ± 40	964 ± 59	835 ± 59
LAP (U/l)	52 ± 3	52 ± 2	50 ± 2
LAP (U/l)	331 ± 16	393 ± 14	329 ± 14
GLU (mg/dl)	122 ± 4	117 ± 2	122 ± 4
BUN (mg/dl)	13 ± 1	13 ± 1	12 ± 1
CRE (mg/dl)	0.39 ± 0.03	0.41 ± 0.04	0.38 ± 0.03
UA (mg/dl)	2.9 ± 0.2	2.8 ± 0.1	2.7 ± 0.1
TCHO (mg/dl)	77 ± 3	63 ± 4*	52 ± 4****
HDL (mg/dl)	39 ± 1	33 ± 1**	28 ± 3**
TG (mg/dl)	60 ± 7	56 ± 5	46 ± 3
TBIL (mg/dl)	0.8 ± 0.0	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.0
TP (g/dl)	5.6 ± 0.1	5.6 ± 0.1	5.6 ± 0.1
ALB (g/dl)	3.7 ± 0.1	3.6 ± 0.0	3.7 ± 0.1
Ca (mg/dl)	9.9 ± 0.2	9.4 ± 0.2	9.6 ± 0.3
IP (mg/dl)	10.7 ± 0.1	10.5 ± 0.1	10.7 ± 0.2
Mg (mg/dl)	2.4 ± 0.1	2.3 ± 0.0	2.3 ± 0.1
NH3 (μg/dl)	335 ± 22	338 ± 13	358 ± 20

平均値±標準誤差(n=7). 対照群との有意差: *, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001.

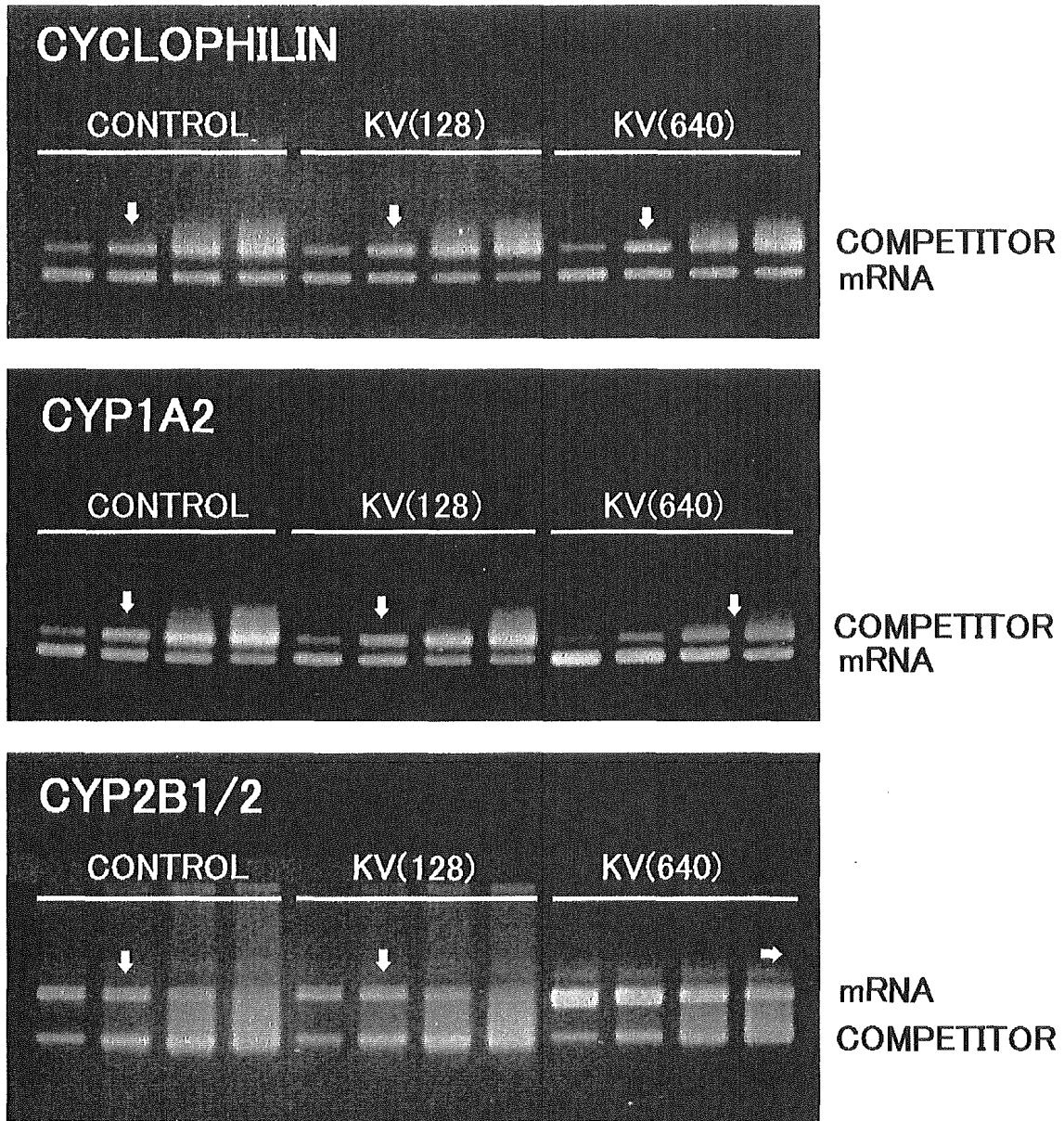


図6 ラット肝臓 CYP 分子種の mRNA レベルにおける
発現への Kava Pro 投与の影響—1

と濃くなる)の存在下で逆転写反応を行い, mRNA 由来の増幅産物と competitor 由来の増幅産物のバンドの濃さが等しくなる場合の competitor の濃度を調べる. すなわち, 鋳型 mRNA が高濃度に存在する場合は, 増幅産物のバンドの濃さが等しくなるのに要する DNA competitor は高濃度である必要があり, 逆に鋳型 mRNA が低濃度の場合は, 低濃度の DNA competitor の存在下で増幅産物のバンドの濃さは等しくなる. このことにより, 鋳型 mRNA の半定量が可能となる.

図6上段の cyclophilin についてみると, 対照では白矢印で示したようにレーン2で mRNA 由来のバンドと competitor 由来のバンドの濃さが等しくなる. KV(128)と KV(640)の場合も同様に, レーン2で両バンドの濃さが等しくなっている. すなわち, この図で見る限り, cyclophilin の mRNA レベルでの発現は, Kava Pro の投与による影響を受けていないといえる. CYP の遺伝子発現への Kava Pro 投与の影響を観察する場合には, このように cyclophilin の発現量がほぼ等しい試料について比較検討する必要がある.

図6中段の CYP1A2 および下段の CYP2B1/2 では, KV(640)群で mRNA レベルでの発現の亢進が明瞭に認められた.

図7に示すように, CYP2C11, CYP2E1, CYP3A2, CYP4A1 については, KV(128)群および KV(640)群のいずれにおいても, mRNA レベルでの発現に対する Kava Pro 投与の影響は明瞭には認められなかった.

一方, CYP1A1 に関しては, 各群のラット3個体について得られた結果を図8に示した. いずれのシリーズにおいても, 対照群および KV(128)群では mRNA 由来のバンドは全く検出できなかったが, KV(640)群では明瞭なバンドとして検出可能であった. すなわち, ヒトの常用量の 100 倍の Kava Pro を胃内に 8 日間投与すると, 通常は発現されていない肝臓の CYP1A1 遺伝子の発現が惹起されることが明らかになった. また, KV(640)群では CYP3A1 遺伝子の発現が強く亢進していた(図9). 以上より, KV(640)群の肝臓では, 今回検討した CYP の主要な分子種のうち, ほぼ半数について遺伝子発現の亢進することが確認された.

(2) Cytochrome P450 の遺伝子発現へのセイヨウオトギリソウ抽出物およびカバ抽出物の影響の比較

平成 13 年度の厚生科学研究において, 常用量の 20 倍の Jarsin300 の投与により CYP1A1 の発現が軽度に亢進することを見出した. 一方, セイヨウオトギリソウ抽出物がテオフィリン服用後の血中濃度を低下させることから, その成分の何がしかが肝臓でのテオフィリンの酸化代謝にあずかる CYP1A1 あるいは CYP1A2 を強力に誘導するものと考えられている¹²⁾. KV(640)群で見られたように, 常用量の 100 倍の投与により Jarsin300 が CYP1A1 等の遺伝子発現を亢進させる可能性も考えられる. また, セイヨウオトギリソウ抽出物のうち, ヒトにおける CYP3A4 の発現の亢進に関与する成分として hyperforin が候補に上げられている¹²⁾. そこで, これらの点について検討を行った.

図10上段のように, cyclophilin の発現は対照群, HYPERFORIN 群, SJW(1500)群ではほぼ等しかった. SJW(1500)群は Jarsin300 をヒトの常用量の 100 倍すなわち 1,500mg/kg BW/day の用量で, HYPERFORIN 群は SJW(1500)群が摂取するのと同量の Hyperforin を胃内に 8 日間投与した群である. このような両群において, 図10中段のように CYP1A1 の mRNA のバンドは対照群と同様に検出することはできなかった. すなわち, KV(640)群において見られたような CYP1A1 の遺伝子発現に対する効果は認められなかった. また,

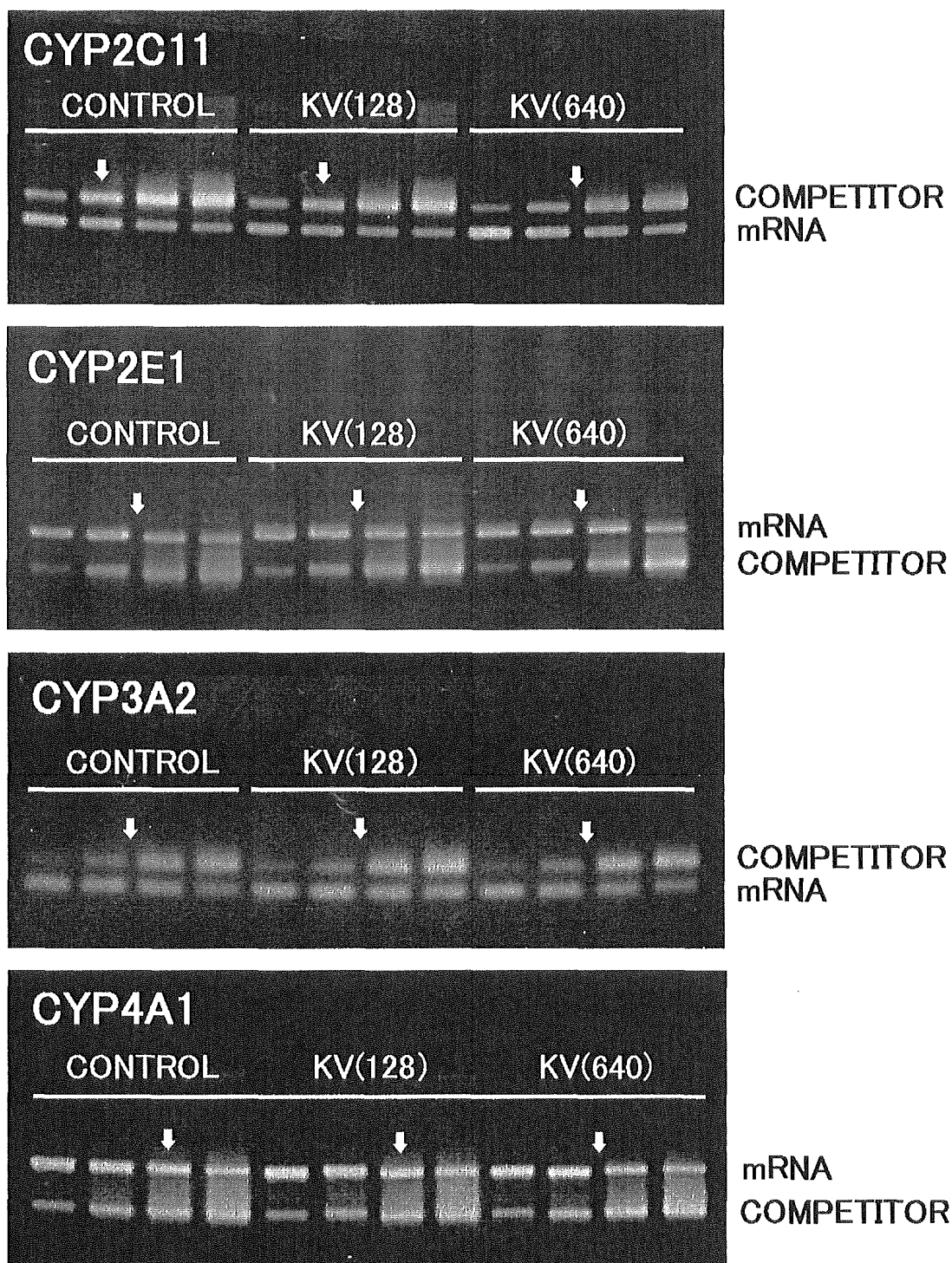


図7 ラット肝臓 CYP 分子種の mRNA レベルにおける
発現への Kava Pro 投与の影響—2

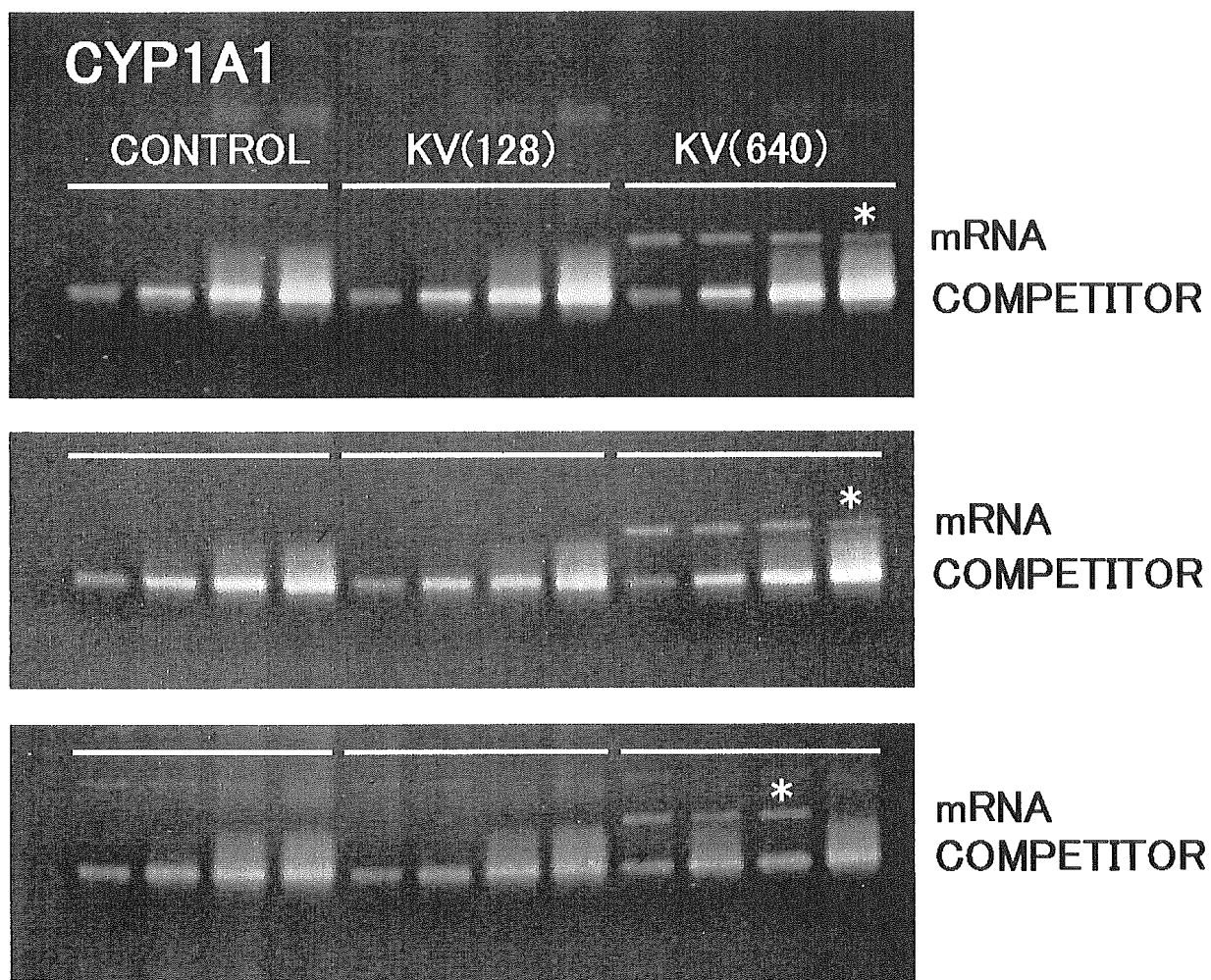


図8 ラット肝臓 CYP 分子種の mRNA レベルにおける
発現への Kava Pro 投与の影響—3

KV (640) 群では星印を付けたレーンにおいても
CYP1A1 の mRNA 由来のバンドが認められる。

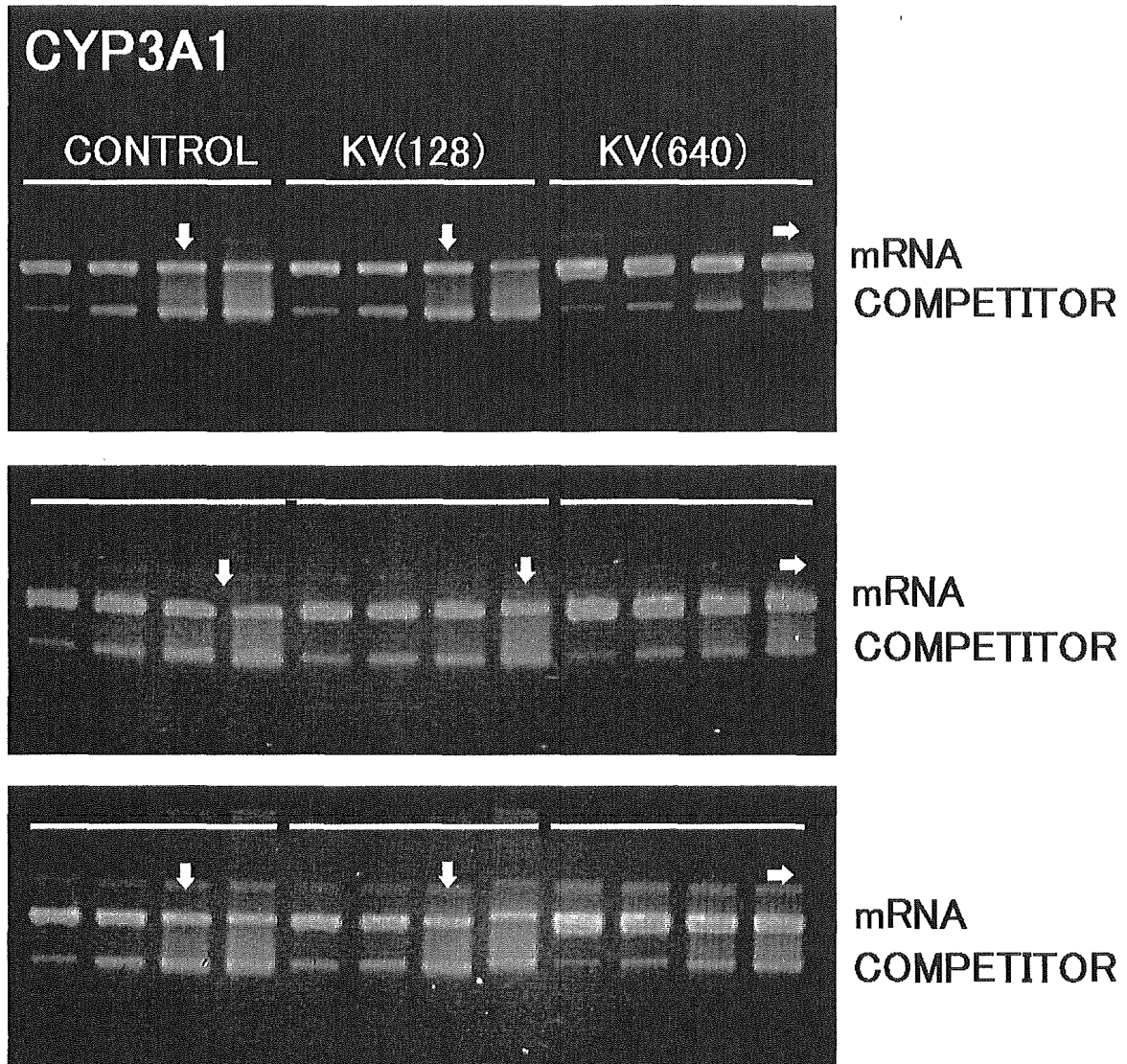


図9 ラット肝臓 CYP 分子種の mRNA レベルにおける
発現への Kava Pro 投与の影響—4

KV (640) 群では右端のレーンにおいても
CYP3A1 の mRNA 由来のバンドが competitor 由来の
バンドよりもはるかに強く染まっている。

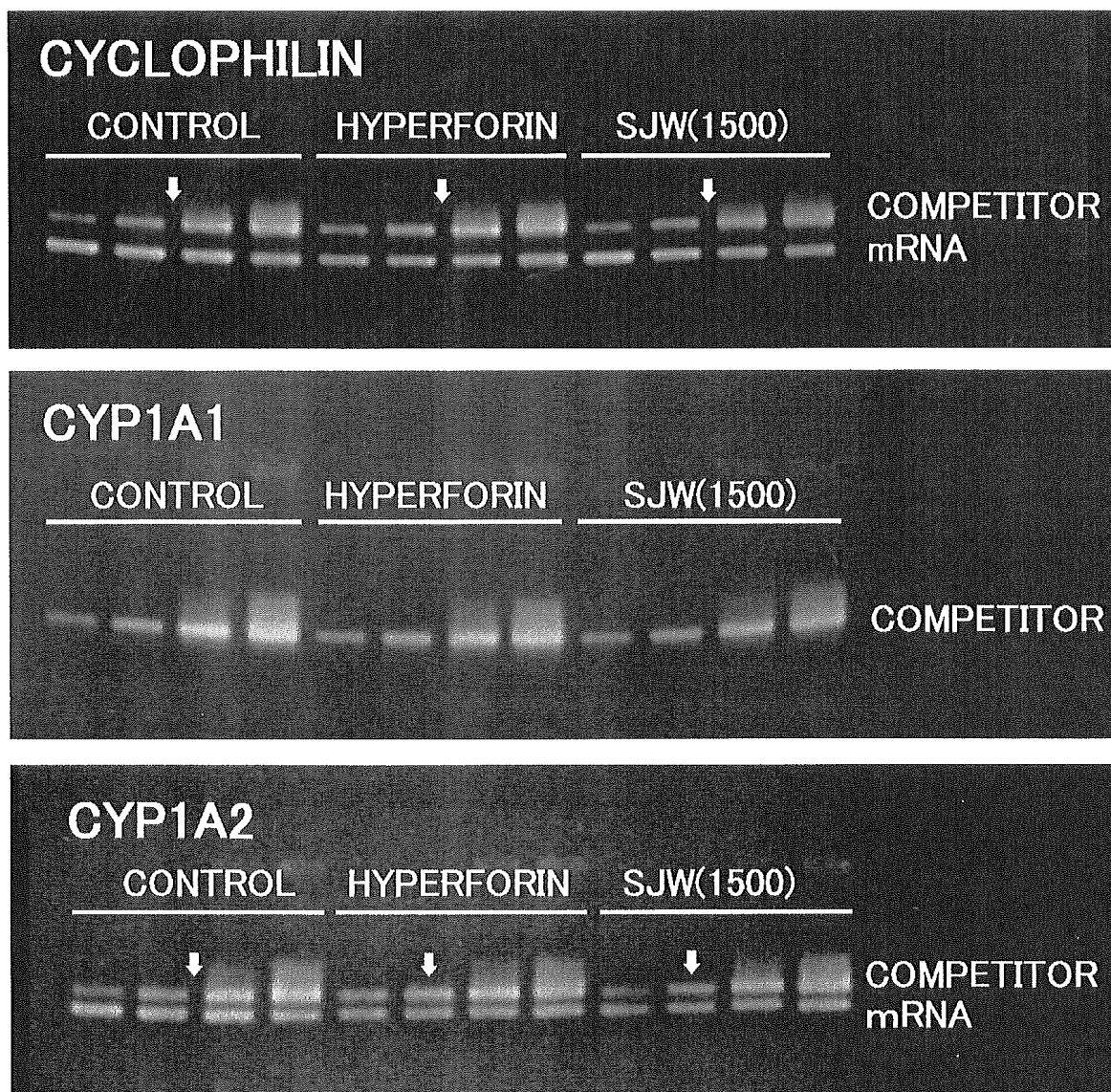


図 10 ラット肝臓 CYP 分子種の mRNA レベルにおける
発現へのセイヨウトギリソウ抽出物投与の影響—1

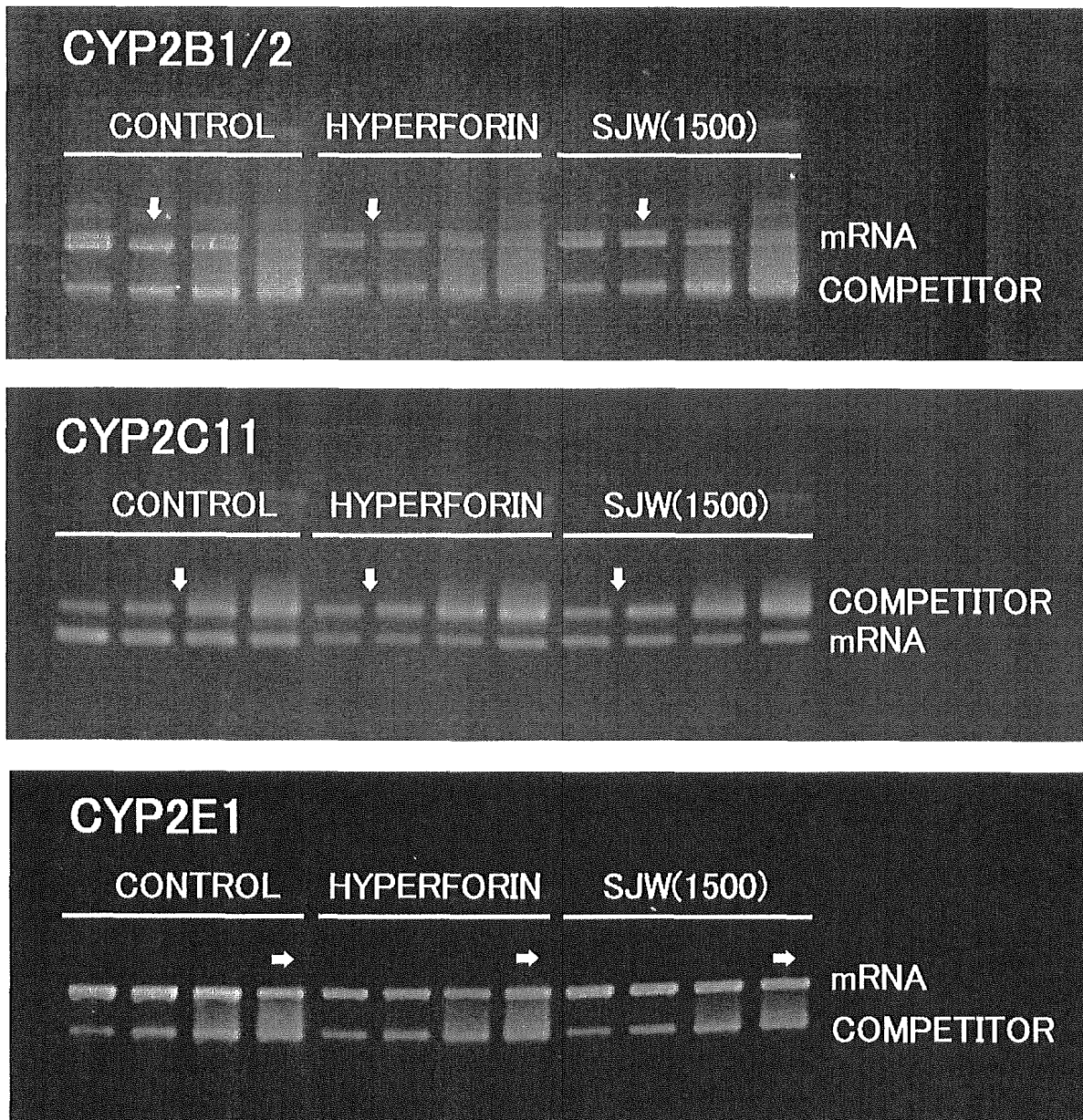


図 11 ラット肝臓 CYP 分子種の mRNA レベルにおける
 発現へのセイヨウトギリソウ抽出物投与の影響—2

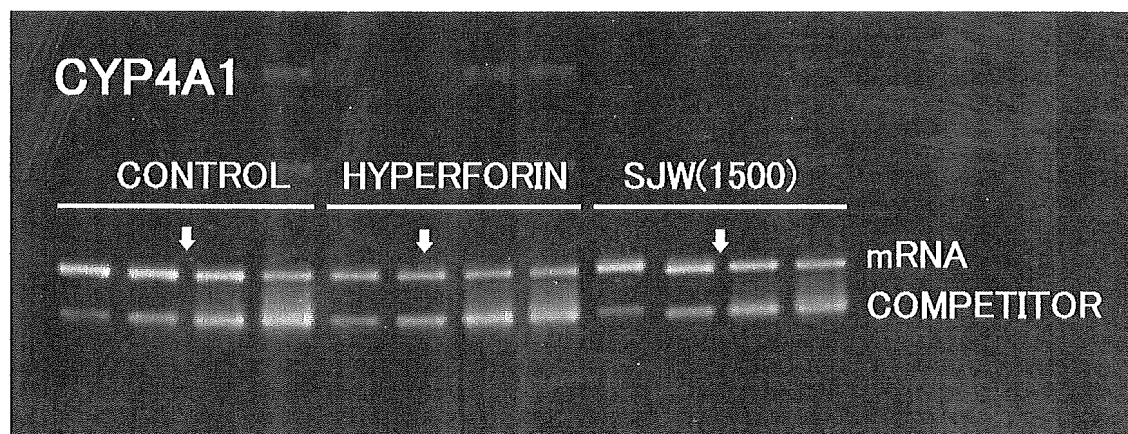
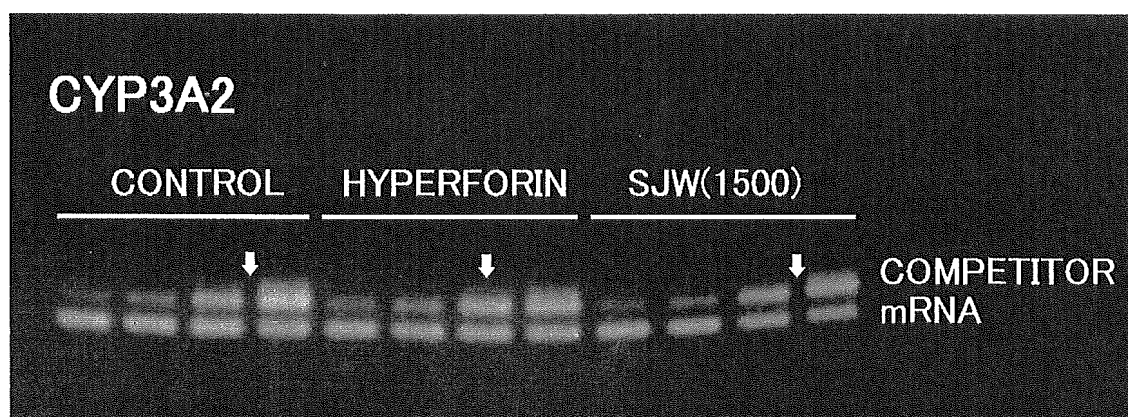
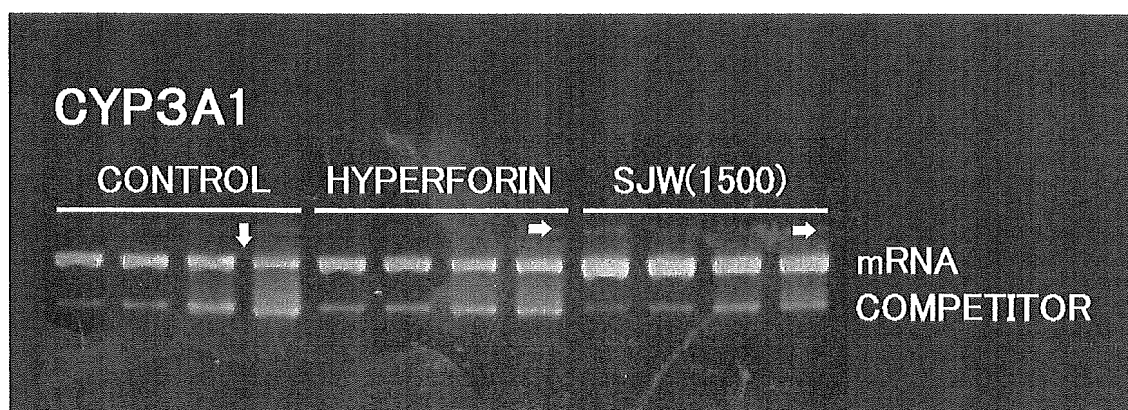


図 12 ラット肝臓 CYP 分子種の mRNA レベルにおける
発現へのセイヨウトギリソウ抽出物投与の影響—3

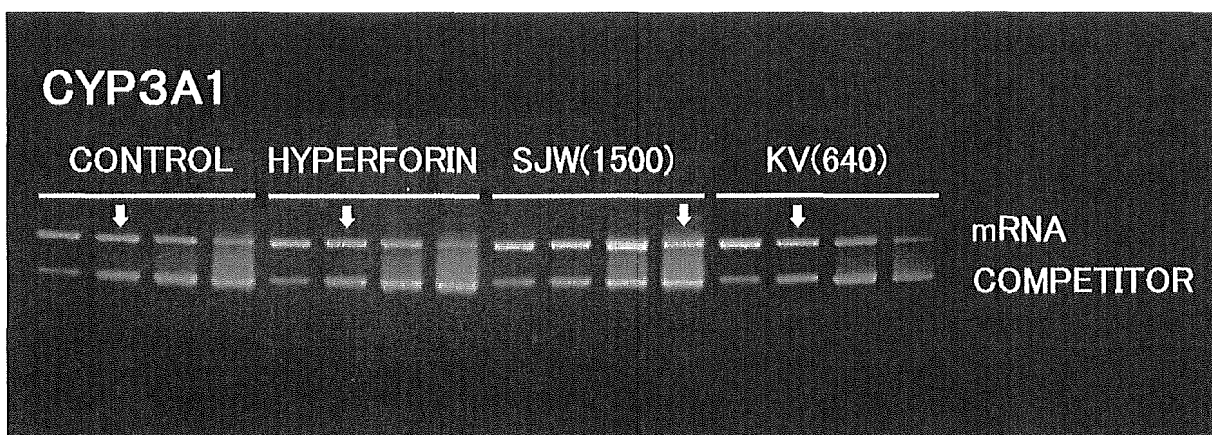


図 13 ラット肝臓 CYP 分子種の mRNA レベルにおける
発現へのセイヨウトギリソウ抽出物投与の影響—4

表 5 ラット肝臓 CYP 分子種の mRNA レベルにおける
発現へのセイヨウトギリソウ抽出物投与の影響—まとめ

	KV(128)	KV(640)	SJW(1500)	HYPERFORIN
CYP1A1	—	+	—	—
CYP1A2	⇨	⇧	⇨	⇨
CYP2B1/2	⇨	⇧	⇨	⇨
CYP2C11	⇨	⇨	⇨	⇨
CYP2E1	⇨	⇨	⇨	⇨
CYP3A1	⇨	⇧	⇧⇧	⇧
CYP3A2	⇨	⇨	⇨	⇨
CYP4E1	⇨	⇨	⇨	⇨

—, 発現なし (検出不能); +, 発現あり;

⇨, 明瞭な変化なし; ⇧, 発現の亢進; ⇧⇧, 発現の著明な亢進.

CYP1A2 についても、HYPERFORIN 群は SJW(1500)群のいずれにおいても、特に発現が亢進していることを示す結果は得られなかった。

さらに、CYP2B1/2, CYP2C11, CYP2E1 の遺伝子発現も HYPERFORIN 群および SJW(1500)群で亢進しているようには見うけられなかった(図 11)。CYP3A1 の発現は HYPERFORIN 群および SJW(1500)群で明らかに亢進していたが、その程度は SJW(1500)群の方が大きいように見うけられた(図12)。CYP3A2 および CYP4A1 の発現は、対照群、HYPERFORIN 群、および SJW(1500)群でほぼ同等であった。

図13は HYPERFORIN 群、SJW(1500)群、および KV(640)群における CYP3A1 の発現を見た結果であるが、図12とは異なり、competitive RT-PCR の際の試料を対照群では 200ng RNA/ μ l の濃度に、HYPERFORIN 群、SJW(1500)群、KV(640)群では 50ng RNA/ μ l の濃度に設定して実験を行った。

対照群、HYPERFORIN 群、SJW(1500)群では mRNA 由来のバンドと competitor 由来のバンドの濃さが大体等しいのはレーン2においてであった。したがって、HYPERFORIN 群と SJW(1500)群では対照群に比べて 200ng/50ng、すなわち 4 倍程度の CYP3A1 の発現の亢進があるとみなせる。一方、SJW(1500)群ではこの 4 という係数より、さらにレーン2つ分(図13)の亢進を加味して、 $4 \times 4 \times 4 = 64$ 倍ほどの発現の亢進があるとみなせる。

以上、CYP 分子種の mRNA レベルにおける発現に対する Kava Pro, Jarsin300, および hyperforin 投与の影響について今回得られたデータを表5にまとめた。Jarsin300 にはもっぱら CYP3A1 の発現を誘導する成分が含まれると推定されるが、現時点では hyperforin が単独でこのような作用を有することは考え難いといえる。Kava Pro は CYP3A1 の発現作用は Jarsin300 より弱い、Jarsin300 と対照的に、CYP1A1 をはじめとする複数の CYP 分子種の発現を誘導する成分(おそらく複数の)を含むと考えられる。

【考察】

今回の実験研究の結果を踏まえて、(1)わが国での食薬区分におけるカバの扱い、(2)カバ抽出物の行動薬理的な作用・有効性、(3)カバ抽出物の有害作用、(4)カバ抽出物と肝障害、(5)カバ抽出物やセイヨウトドリソウ抽出物による Cytochrome P450 分子種の遺伝子発現、(6)ハーブを利用した新開発食品の安全性確保において考慮すべきこと、これら6つの観点から考察する。

(1)わが国での食薬区分におけるカバの扱いについて

筆者は、我国では食薬区分の取り決めがないまま、カプセルや錠剤型等の医薬品に類似の形態をとるカバ抽出物の製品が栄養補助食品等の名目で販売されている状況を指摘してきた¹⁾。カバ抽出物はドイツを中心とするヨーロッパの国々では様々な用途の医薬品として利用され¹³⁾、米国では dietary supplement として扱われている。とくに近年は Laitan その規格抽出物について抗不安作用に関するランダム化比較臨床試験が多数実施され、またメタアナリシスにおいても不安症状の改善にカバ抽出物はプラセボより有効であることが確認されている⁴⁾。

我国では第二次大戦以前に尿路感染症(淋疾)の治療薬の原料に使われた歴史がある。現在でも、例えばフランスの Merrel Dow 社の Kaviase のように尿路感染症の治療を目的とした製品がある(表5)。おそらくこのような背景も考慮に入れてのことと考えられるが、平成

表6 カバを利用した医薬品

Product	Manufacturer, country	For
Antiglan	Potter's Herbal Supplies, UK	Bladder discomfort
Arthrosetten	Brenner-Efeka, Germany	Arthritis
Cysto Fink	Kade, Germany	Urinary tract disorders
	Fink, Germany	
Cysto-Caps	Ebi, Switzerland	Bladder disorders
	Fink, Switzerland	
GB Tablets	Potter's Herbal Supplies, UK	Gallbladder irritation
Hewepsychon	Hevert, Germany	Psychiatric disorders
Kawaform	Wander, Switzerland	Tonic
Kavain Harras	Curarina-Harras, Germany	Restlessness, stress, psychosomatic disorders
Kaviase	Merrell Dow, France	Urinary tract infections
Kaviase Au Bleu de Methylene	Merrell Dow, France	Urinary tract infections
Kavosporal	Muller/Goppingen, Germany	Nervous disorders
Kavosporal Forte*	Muller/Goppingen, Germany	Anxiety, tension, restlessness
Kavosporal S	Muller/Goppingen, Germany	Nervous disorders
Laitan*	Schwabe, Germany	Anxiety, tension, restlessness
Protat	Potter's Herbal Supplies, UK	Bladder discomfort
Somnuvis	Truw, Germany	Nervous disorders
Valeriana comp.	Hevert, Germany	Sleep disorders, nervous disorders

* indicates a pure kava product. All other products are multi-ingredient formulas.

13年3月27日付けの医薬品の範囲に関する基準(医薬発第243号厚生労働省医薬局長通知)において、カバの根は専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)リスト(例)に記載されるようになった。一方、根を除く全草は医薬品的効能効果を標ぼうしない限り食品として認められる成分本質(原材料)リスト(例)に記載されている。なお、カバは食品として流通している実績もあるので、平成14年3月31日までの間は、直ちに医薬品に該当するとの判断は行わないこととなっている。

新開発食品素材としての利用面での可能性を考えると、不安症状の改善におけるカバの有効性は極めてユニークであり、他の素材には得難い魅力があり、人々の精神保健や心の生活習慣病の改善やリスク低減に利することも期待できる。その一方で、カバによると推定される肝障害をめぐり、後述のように昨年未からヨーロッパやアメリカで起きた一連の動きや、本研究で得られた成績等を勘案すると、一応の形ではあるが、カバが昨年3月の時点で[薬]に区分されたのは先見性に富んだ的確な措置であったといえよう。しかし、根を除く全草が食品として認められる成分本質(原材料)リスト(例)に記載されている点は、若干問題があるように思われる。有効性に乏しい製品を「カバ」の名目で食品として販売することが可能となるからである。これは、センナ茎「食品」をセンナ「薬」と区分しているケースに似ているようにも思われる。

(2)カバ抽出物の行動薬理的な作用・有効性について

今回実験に用いた Kava Pro はヒトの常用量の 20 倍ではあったが、haloperidol 誘発性のカタレプシーを阻害した。すなわち、Kava Pro 投与により haloperidol 投与に伴う錐体外路症状が軽減した。Schwabe 社のグループによる先行研究においても 100-200 mg/kg BW のカバ抽出物を経口投与することにより、同様の結果が得られている¹⁴⁾。彼等の報告では、カバ抽出物中の既知成分のうち、kavain, methysticin, dihydromethysticin, flavokavin A, flavokavin B についてはカタレプシーの阻害効果は全く認められず、僅かに dihydrokavain が軽度の阻害効果を示したとされている。カバ抽出物のカタレプシー抑制作用は、単独成分の働きによるというよりは、複数成分の相互作用による可能性がある。

カタレプシー抑制作用は行動薬理的にみて強い作用であり、このような特性をもつものは食品の扱いには一見馴染まないようにも見える。しかし、カタレプシーの抑制は錐体外路症状の改善につながることであり、本来望ましい働きといえる。パーキンソン病治療薬の開発にはカタレプシー抑制試験がよく用いられている。本研究ではカタレプシーの誘発に haloperidol を用いたが、muscimol のような GABA-A アゴニスト¹⁵⁾(GABA: γ -aminobutyric acid) や adenosine A_{2A} 受容体のアンタゴニスト¹⁶⁾等の投与によってもカタレプシーが誘発される。後者によるカタレプシーは caffeine や theophylline によって軽減される¹⁶⁾。カタレプシー抑制試験は、中枢神経系における機能を指向する新開発食品のスクリーニングに有用な手法である可能性も考えられる。

(3)カバ抽出物の有害作用

The Special Nutritionals Adverse Event Monitoring System [dietary supplements, infant formulas, medical foods 等の special nutritional product の使用に伴う有害作用の事例に関する FDA のデータベース(<http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/aems.html>)]にはカバに関連して 35 件の記載があり、うち 2 例は死亡例である。ただし、使用された製品はカバ単