

- 学会、2003.
16. 藤井康行(大正製薬医薬研究所), 中尾徹, 若原俊一, 原寿史, 小紫俊, 羅智靖, 北村大介, 後飯塚僚:Fc ϵ RI シグナル伝達においてMISTとLynの会合に關与するアダプター分子群 日本免疫学会、2003.
 17. 布村聡, 寺田知新, 羅智靖:マスト細胞活性化における高親和性IgE受容体(Fc ϵ RI) β 鎖を介した抑制性シグナル伝達機構の解析 日本免疫学会、2003.
 18. 寺田知新, 下川敏文, 布村聡, 羅智靖:高親和性IgE受容体 β 鎖の細胞質内セリン残基の機能解析 日本免疫学会、2003.
 19. 前田啓子, 西山千春, 戸倉智子, 秋澤有
四郎, 小川秀興, 奥村康, 羅智靖:
マウスマスト細胞におけるFc ϵ RI β 鎖の発現調節機構 日本免疫学
会、2003.
 20. 高橋恭子, 西山千春, 長谷川真成, 秋澤
有四郎, 羅智靖:ヒト高親和性IgE受容
体 β 鎖発現制御機構の解析 日本免疫学
会、2003.
 21. 下川敏文, 羅智靖:C/EBP及びEtsファミ
リリーによるFc α R(CD89)遺伝子の細胞
特異的発現調節機構の解析. 日本免疫学会、
2003.
 22. 長谷川真成(山口大学 小児科), 西山千
春, 秋澤有四郎, 高橋恭子, 古川漸, 羅
智靖, 小川秀興, 奥村康:ヒト高親和性
IgE受容体(Fc ϵ RI) α 鎖上流プロモター
の構造と解析
日本小児科学会、2003.
 23. 鈴木政雄、鈴木五男:第35回日本薬劑師
会学術大会要旨集、p.302 (2002).
「抗炎症・抗アレルギー作用を有するとさ
れる健康食品等の薬局における販売状況に
關する調査」
 24. 鈴木政雄、和田浩志、鈴木五男:日本薬学
会123年会、29【P1】-I-253 (2003).
「抗アレルギー食品の利用状況とその薬効評
価に關するデータベース化の検討」
 26. 鈴木政雄、和田浩志、鈴木五男:第36回日
本薬劑師会学術大会要旨集、p.324 (2003).
「抗アレルギー食品の利用状況とその薬効評価
に關するデータベース化の検討(2)」
 27. 鈴木五男、岸田 勝、中園宏紀、山口博明、
中野裕史、四宮範明、北中 進、青木継稔、
スギ花粉症に対する天然植物シジュウムの点鼻
液の有効性、第53回日本アレルギー学会(岐
阜)講演要旨、p898 (2003).
 28. Suzuki IS, Kishida MK, Aoki TA, Kitanaka
SK, Hamada MH, The effects of nasal spray
of *Psidium guajava* for cedar pollinosis, World
Allergy Organization Congress-XVIII ICACI,
Vancouver, Canada
 29. 甕 常岳、今田有香、大根谷章浩、北中
進、阜康阿魏 (*Ferula fukanensis*) の成分研究
(2) プレニルクマリン誘導体のNO産生抑制活
性について、日本生薬学会第50回年会(東京)
講演要旨、p173 (2003).
 30. 甕 常岳、北中 進、阜康阿魏
(*Ferula fukanensis*) の成分研究 (3)、日本薬学
会第124年会、(大阪) (2004)、発表予定。
 31. 王立岩、北中進、猫眼草 (*Euphorbia
lunulata*) の抗炎症成分に關する研究、日本薬学会
第124回年会(大阪) (2004)、発表予定。
 32. 大根谷章浩、北中 進、紅雪茶の成分および
抗炎症作用に關する研究、日本薬学会第124年会
(大阪) (2004)、発表予定。
- F. 論文発表
1. Suzuki Y, Yoshimaru T, Matsui T,
Inoue T, Niide O, Nunomura S, Ra
C. FcepsilonRI signaling of mast
cells activates intracellular
production of hydrogen peroxide:
role in the regulation of calcium
signals. J Immunol

- 171:6119-6127,2003.
2. Tsuge T, Suzuki Y, Shimokawa T, Horikoshi S, Okumura K, Ra C, Tomino Y. Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 production via functionally reconstituted Fc α receptor (CD89) on glomerular mesangial cells. *Inflamm Res.* 52:428-432,2003.
 3. Ra C. [IgE-Fc(epsilon)RI-mast cell paradigm revisited] *Arerugi.* 52:573-581,2003. Review. Japanese. No abstract available.
 4. Takahashi K, Nishiyama C, Hasegawa M, Akizawa Y, Ra C. Regulation of the human high affinity IgE receptor beta-chain gene expression via an intronic element. *J Immunol.* 171:2478-2484,2003.
 5. Hasegawa M, Nishiyama C, Nishiyama M, Akizawa Y, Mitsuishi K, Ito T, Kawada H, Furukawa S, Ra C, Okumura K, Ogawa H. A novel -66T/C polymorphism in Fc epsilon RI alpha-chain promoter affecting the transcription activity: possible relationship to allergic diseases. *J Immunol.* 171:1927-1933,2003.
 6. Nishiyama C, Yokota T, Nishiyama M, Ra C, Okumura K, Ogawa H. Molecular cloning of rat transcription factor YY1. *Biosci Biotechnol Biochem.* 67:654-658,2003.
 7. Akizawa Y, Nishiyama C, Hasegawa M, Maeda K, Nakahata T, Okumura K, Ra C, Ogawa H. Regulation of human FcepsilonRI beta chain gene expression by Oct-1. *Int Immunol.* 15:549-556,2003.
 8. Fujii Y, Wakahara S, Nakao T, Hara T, Ohtake H, Komurasaki T, Kitamura K, Tatsuno A, Fujiwara N, Hozumi N, Ra C, Kitamura D, Goitsuka R. Targeting of MIST to Src-family kinases via SKAP55-SLAP-130 adaptor complex in mast cells(1). *FEBS Lett.* 540:111-116,2003.
 9. Hasegawa M, Nishiyama C, Nishiyama M, Akizawa Y, Takahashi K, Ito T, Furukawa S, Ra C, Okumura K, Ogawa H. Regulation of the human Fc(epsilon)RI alpha-chain distal promoter. *J Immunol.* 170:3732-3738,2003.
 10. Suzuki Y, Gomez-Guerrero C, Shirato I, Lopez-Franco O, Gallego-Delgado J, Sanjuan G, Lazaro A, Hernandez-Vargas P, Okumura K, Tomino Y, Ra C, Egido J. Pre-existing glomerular immune complexes induce polymorphonuclear cell recruitment through an Fc receptor-dependent respiratory burst: potential role in the

- perpetuation of immune nephritis. *J Immunol.* 170:3243-3253,2003.
12. Funaki T, Nakao A, Ebihara N, Setoguchi Y, Fukuchi Y, Okumura K, Ra C, Ogawa H, Kanai A. Smad7 suppresses the inhibitory effect of TGF-beta2 on corneal endothelial cell proliferation and accelerates corneal endothelial wound closure in vitro. *Cornea.* 22:153-159,2003.
 13. Yoshimura-Uchiyama C, Yamaguchi M, Nagase H, Fujisawa T, Ra C, Matsushima K, Iwata T, Igarashi T, Yamamoto K, Hirai K. Comparative effects of basophil-directed growth factors. *Biochem Biophys Res Commun.* 302 : 201-206,2003.
 14. Shimokawa T, Ra C. C/EBP α and Ets protein Family Members Regulate the Human Myeloid IgA Fc Receptor (Fc α R,CD89) Promoter. *J Immunol.* 170 : 2564-2572,2003.
 15. Komiya A, Hirai K, Iikura M, Nagase H, Yamada H, Miyamasu M, Ohta K, Morita Y, Ra C, Yamamoto K, Yamaguchi M. Induction of Basophil Desensitization in Physiological Medium: Enhancement after IgE-Dependent Upregulation of Surface IgE Binding on Basophils. *Int Arch Allergy Immunol.* 130:40-50, 2003.
 16. Togo S, Shimokawa T, Fukuchi Y, Ra C. Alternative splicing of myeloid IgA Fc receptor (FcalphaR, CD89) transcripts in inflammatory responses. *FEBS Lett.* 535:205-209, 2003.
 17. Maeda K, Nishiyama C, Tokura T, Akizawa Y, Nishiyama M, Ogawa H, Okumura K, RaC. Regulation of cell type-specific mouse FcepsilonRI beta-chain gene expression by GATA-1 via four GATA motifs in the promoter. *J Immunol.* 170:334-340, 2003.
 17. 鈴木五男：アトピー性皮膚炎と食物アレルギー。 *小児科* 44:1629-1635,2003
 18. 鈴木五男、中里純子、道海秀則：アレルギーを抑える食品とその評価。 *小児科* 45:4号、2004
 19. Rie Ishii, Masakazu Horie, Koichi Saito, Munehisa Arisawa, Susumu Kitanaka, Inhibition of lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokine expression via suppression of nuclear factor- κ B activation by *Mallotus japonica* phloroglucinol derivatives, *Biochim. Biophys. Acta*, 1620, 108-118 (2003).
 20. Naili Wang, Xincheng Yao, Rie Ishii, Susumu Kitanaka, Bioactive sucrose esters from *Bidens parviflora*, *Phytochemistry*, 62, 741-746 (2003).
 30. Naoki Iwata, Naili Wang, Xincheng Yao, and Susumu Kitanaka, Antiallergic Agents from Natural Sources 7. Structures and Inhibitory Effects of Histamine Release of New Prenylated Orcinol Derivatives from *Rhododendron dauricum* L., *J. Nat. Prod.*,

accepted.

31. Tsunetake Motai, Akihiro Daikonnya, Susumu Kitanaka, Structures and Nitric Oxide Production Inhibitory Effects of Sesquiterpene Coumarins from *Ferula fukanensis*, J. Nat. Prod., accepted.

Ⅲ. 平成 15 年度分担および研究協力者報告書

抗炎症・抗アレルギー作用を有する民間薬の疫学的データの調査と
植物成分のデータベース化に関する研究

分担研究者 鈴木政雄（東京理科大学薬学部製薬学科 講師）

研究協力者 和田浩志（東京理科大学薬学部製薬学科 助手）

研究要旨

本研究は新規の医薬品開発、薬剤師の情報活動に必要な情報源の構築並びに民間薬に対する情報の質やその必要性に関する現場ニーズにあった定量的調査を目的に以下の4項目について継続研究を行った：①新規天然薬物の開発や活性予測や民間薬等の情報源としてのデータベース作成、②COX-1 及び COX-2 に対する 阻害模式図からパソコン上で、COX 阻害が明らかな植物成分に適用して阻害模式図の妥当性を確認、並びに平面構造における活性予測の可能性を検討、③薬局等に対するアンケートの解析並びにアンケートから得られた副作用情報の追跡調査、④患者・薬局等で入手している情報の広告から見た質についての調査。COX の阻害模式図は、多くの植物成分でその有用性が確認でき、簡易的な方法であるので開発研究、現場薬剤師にもそれぞれの立場で有用な手段となると考えられる。薬局には民間薬の利用についての情報を求めているが、患者への情報源として利用しているものは、必ずしも適当なものでなく、より質の高い情報源が必要であることが分かった。

本報告は、A（研究目的）、B（研究方法）、C（研究結果）、D（考察）について、以下のように分けて述べる。

- I. 生物活性を有する植物成分と民間薬のデータベース化と COX-1 及び COX-2 阻害模式図の作成と活性予測への適用
- II. 民間薬の薬局等における評価と情報等に関する調査

- I. 生物活性を有する植物成分と民間薬のデータベース化と COX-1 及び COX-2 阻害模式図の作成と活性予測への適用

A. 研究目的

データベース作成の目的は二点ある。その一つは、抗炎症・抗アレルギー治療を受けている患者の多くが様々な理由により、天然薬物による民間療法を併用していると云われている。この民間薬

が提供されることの多い薬局・薬店において患者・使用者に説明するための情報源としてのデータベースであり、他の一つは、医薬品開発において、ターゲット化合物として天然物は欠かせない

ものである。

今年、データベースにこれまでと同様なデータの追加とこれまでできなかった、民間薬の評価項目の一つとしてのクロマトグラフィーによるパターン分析による評価法の検討を試みた。

又、活性予測にかんしては、昨年、シクロオキシゲナーゼ (COX) -1、COX -2 の阻害機構に関する X 線結晶解析結果を基に、COX-1、COX -2 阻害模式図を作成し、報告した。そこで今回の研究ではこれを利用し、これまで作成したデータベースと最新の文献データから得られた抗炎症作用を示す薬物や植物成分の構造を三次元的に当てはめ、その適合の仕方により阻害活性を予測した。さらに、今までに収集した抗炎症作用に関する成分データを整理し、COX 阻害作用が明白である成分とそれに類似した構造をもつ成分を、より一般的な平面構造式を用いて酵素阻害機構に即した形で比較することで、阻害活性と構造の関係を明示し、医療現場で活用できる構造情報を提供することができるようにすることを目的に研究を行った。

B. 研究方法

1. 生物活性を有する植物成分のデータベース化と市販民間薬の評価法検討

昨年までの研究と同様に文献データを追加した。更に本年度は市販民間薬を評価法の検討を次のように行った。試料としては、市販のシジューム (9 品目)、甜茶 (8 品目)、柿の葉 (1 品目) を用いた。抽出溶媒は、メタノール、メタノール水 (1:1) を用いた。HPLC、TLC の固定相は順相系 (シリカゲル) 及び逆相系 (オクタデシル系) を用いた。手法としては、品質チェック、成分チェックが簡易に行うためのクロマトグラフィーによる特定成分の分析では全体のクロマトグラフィー全体のパターンを分析する方法を検討した。

2. COX-1 及び COX-2 阻害模式図の作成と活性予測に関する研究

文献より収集した成分のうち、COX 阻害が明白であり、中でも阻害活性が強い成分の構造式を ChemDraw で描画後、Chem3D を用いて三次元構造に変換し、安定化エネルギーを考慮しながら、昨年作成した COX-1、COX-2 阻害模式図にそれぞれ当てはまるような形に構造を変換し、阻害模式図に当てはめた。

次いで、この阻害模式図に当てはめた形を、できるだけその立体を保持した形になるように ChemDraw を用いてより一般的でわかりやすい平面構造式に表示した。更に、COX-1、COX-2 それぞれにおいて COX 阻害が明白であるものとそうでないものに分けて COX 阻害において非常に重要な部分を中心に並べて配列し、構造と活性の関係を比較して検討した。

C. 研究結果

1. 生物活性を有する植物成分のデータベースと市販民間薬の評価法検討

本年の既に入力したデータの点検を中心であり、新規データの追加は約 20 であった。

パターン分析については、基礎検討として抽出条件、抽出した試料の前処理法、移動相の検討を行った。抽出条件としては、市販品の説明文書の処理法としては、熱湯抽出が一般的である。検討した結果、抽出効率、後処理の容易さからメタノール水 (1:1) が最適であった。クロマトグラフィー用の前処理として、吸着系 (シリカゲル) と逆送系 (オクタデシル系) について各種条件で試みたが、再現性のよいものがなかった。そこで、今回は試料の全域のパターンを同時に観察することができる TLC を中心に検討した。移動相としては、基本的な単溶媒でも試料によるパターンの違いは観察できた。Fig. 1、2 にこれまでに得られたパターンの 1 例を示す。

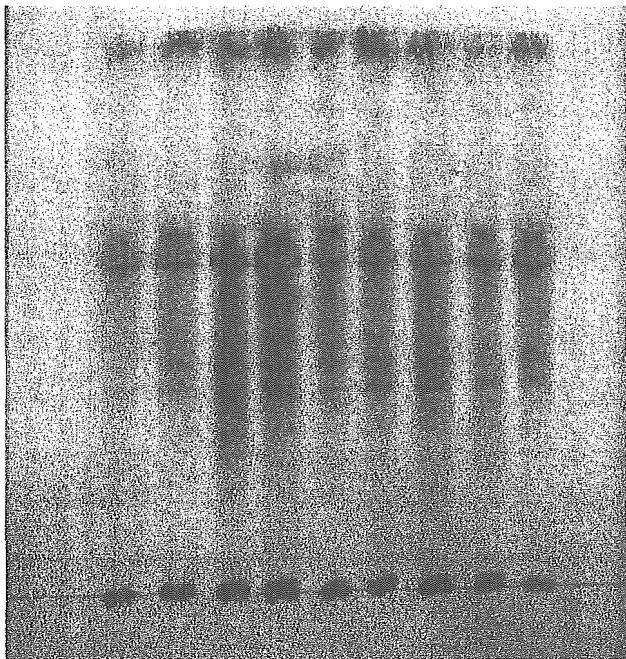


Fig. 1 市販シジュームのオクタデシル化シリカゲル薄層クロマトグラフ

溶媒：アセトニトリル-水-酢酸 (15:30:2)

薄層：シリカゲル RP-18 (Merck)

発色：10%硫酸、加熱

→：他とパターンが異なる製品

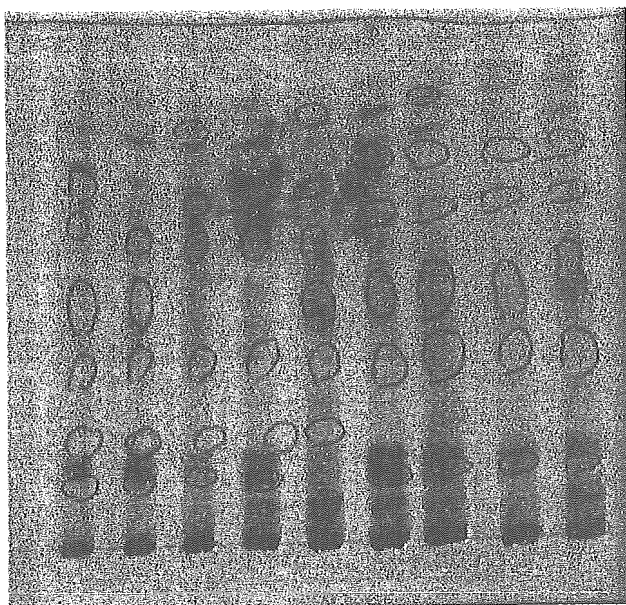


Fig. 2 市販シジュームのシリカゲル薄層クロマトグラフ

溶媒：クロロホルム-メタノール-水 (50:25:1)

薄層：シリカゲル HF-254 (Merck)

発色：10%硫酸、加熱

→：他とパターンが異なる製品

2. COX-1 及び COX-2 阻害模式図の作成と活性予測に関する研究

2. 1 COX 阻害成分の阻害模式図への当てはめ

2.1.1 COX-1 阻害模式図への適用

Fig. 3 に示す成分 1、2 (M. Resch, J. Heilmann, A. Steigel, R. Bauer: *Planta Medica*, 67, 437 (2001)) は、ホソバオケラに含まれる成分であり、インドメタシンと同等の COX-1 阻害作用を有していた。そこで、COX-1 阻害模式図へこれら 2 成分を当てはめたところ、COX 阻害に重要である『Ser』と『Arg』に相互作用すると考えられる極性基を中心として上手く当てはまることがわかった (Fig. 4-1, -2)。

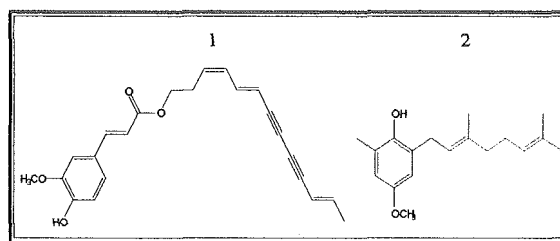


Fig. 3

成分 1 と 2 は、これまでの COX-1 阻害成分の傾向からすると比較的分子量が大きく、新しいタイプのものであった。この 2 成分の COX-1 阻害模式図への当てはめを幾通りも検討した結果、Fig. 4 に示すような形で阻害をしているのではないかと考えられた。

Fig. 4-1、4-2 より、2 成分とも COX 阻害に重要な二つの極性基を有していることがわかる。また、インドメタシンと同等の阻害効果を持っていることから、非常に強い COX-1 阻害成分である。『芳香環 2』の部分については両成分とも芳香環を有してはいないが、成分 1 については三重結合、成分 2 については二重結合の共役系が何らかの影響をしているのではないかと考えられる。しかし、COX 阻害においてこの部分がどれだけ活性に影響しているかはまだわかっていないので、今後、同じように分子量の比較的大きい構造を有した成分

のデータが得られた次第、再度検討していく必要がある。なお、非選択的 COX 阻害薬であるイブプロフェンやインドメタシン、アスピリン等の SAIDs と比較して、阻害活性が 1/10 以上のものを強いとした。

2.1.2 COX-2 阻害模式図への適用

Fig. 5 に示す成分 3 (H. Oku, K. Ishiguro : Biol. Pharm. Bull, 25, 658(2002)) はホウセンカに含まれる成分であり、NS-398 と同等の COX-2 阻害作用を有していた。そこで、COX-1 阻害成分の時と同様に成分 3 を今度は COX-2 阻害模式図に当てはめたところ、COX 阻害に重要である『Ser』と『Arg』に相互作用すると考えられる極性基を中心として上手く当てはまることがわかった (Fig. 6)。

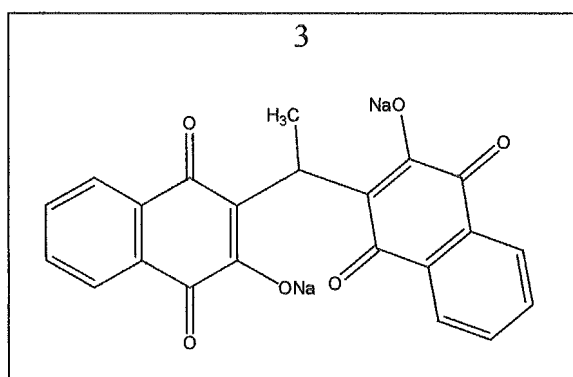


Fig. 5

成分 3 は、COX-2 阻害をする成分として今までにない複雑な構造をとっているにも関わらず、COX-2 選択的阻害薬である NS-398 と同等の阻害効果を有している。成分 3 はナフトキノン骨格を持つ二量体で、阻害模式図への当てはめは難しいと思われたが、何通りもの当てはまり方を検討した結果、Fig. 6 に示したような形で COX-2 阻害をしているのではないかと考えられた。

Fig. 6 より、成分 3 は COX 阻害をする上で非常に重要な二つの極性基が存在し、かつ、どの位置の極性基が阻害に関与しているのかを、阻害が確実であることを前提に特定することができた。このことから、成分 3 は非常に強い COX-2 阻害成分であると考えられ、活性データからも裏付けられた。なお、COX-2 選択的阻害薬である NS-398 と比較して、阻害活性が 1/10 以上のものを強いとした。

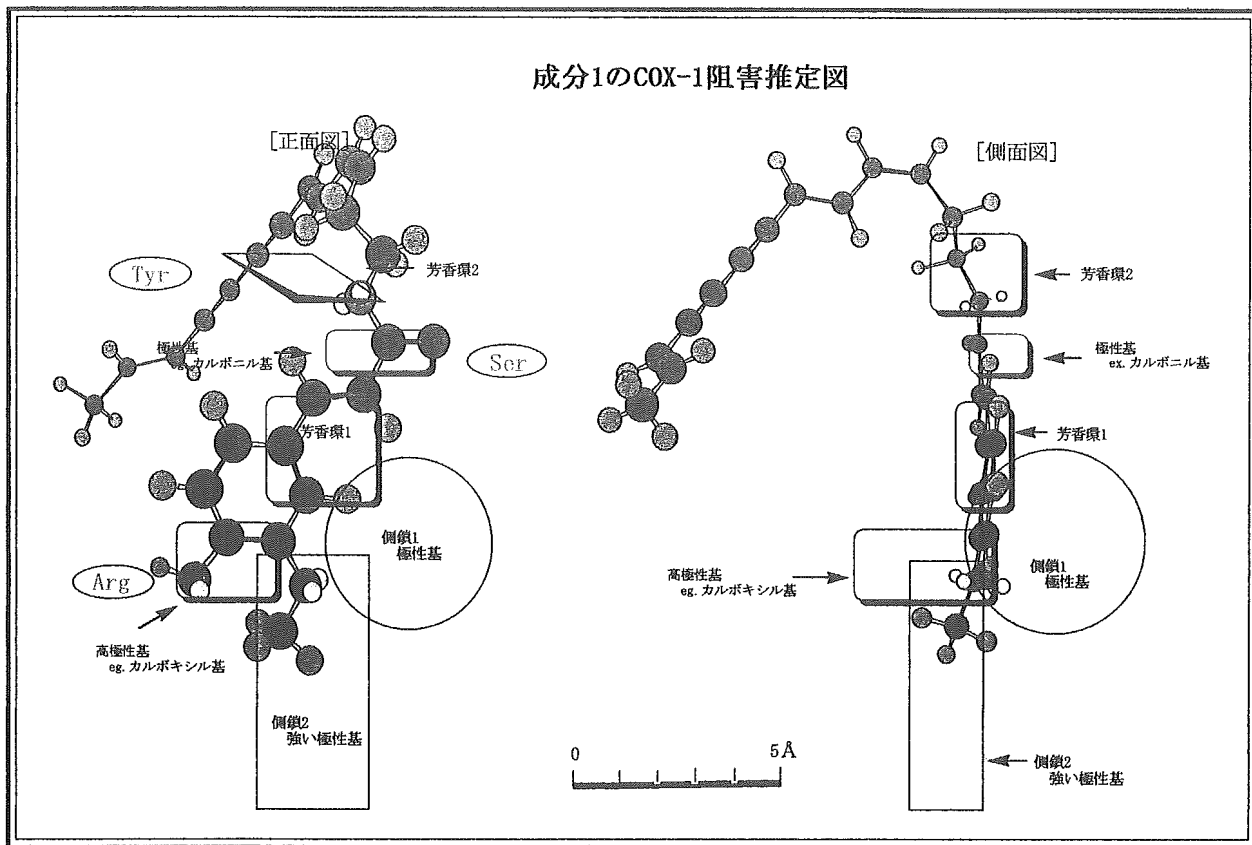


Fig. 4-1

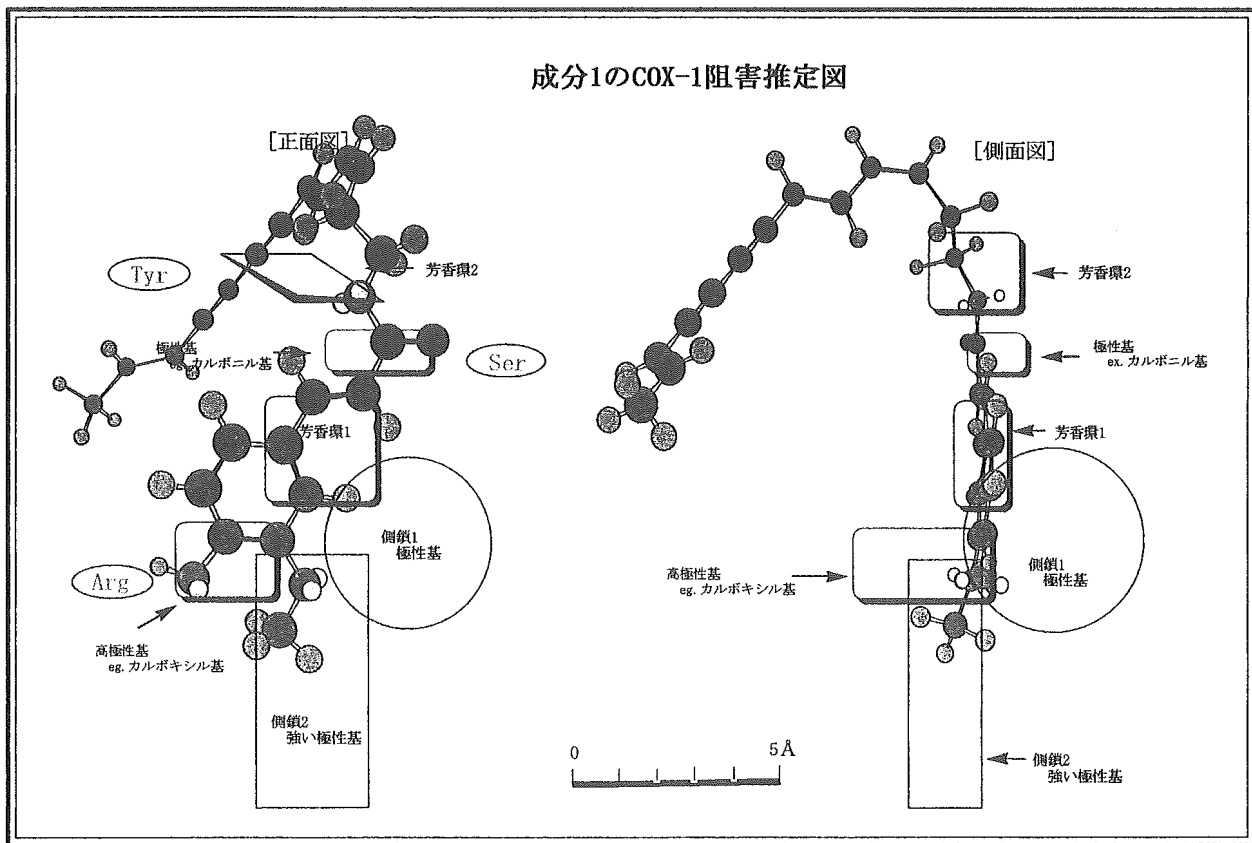


Fig. 4-2

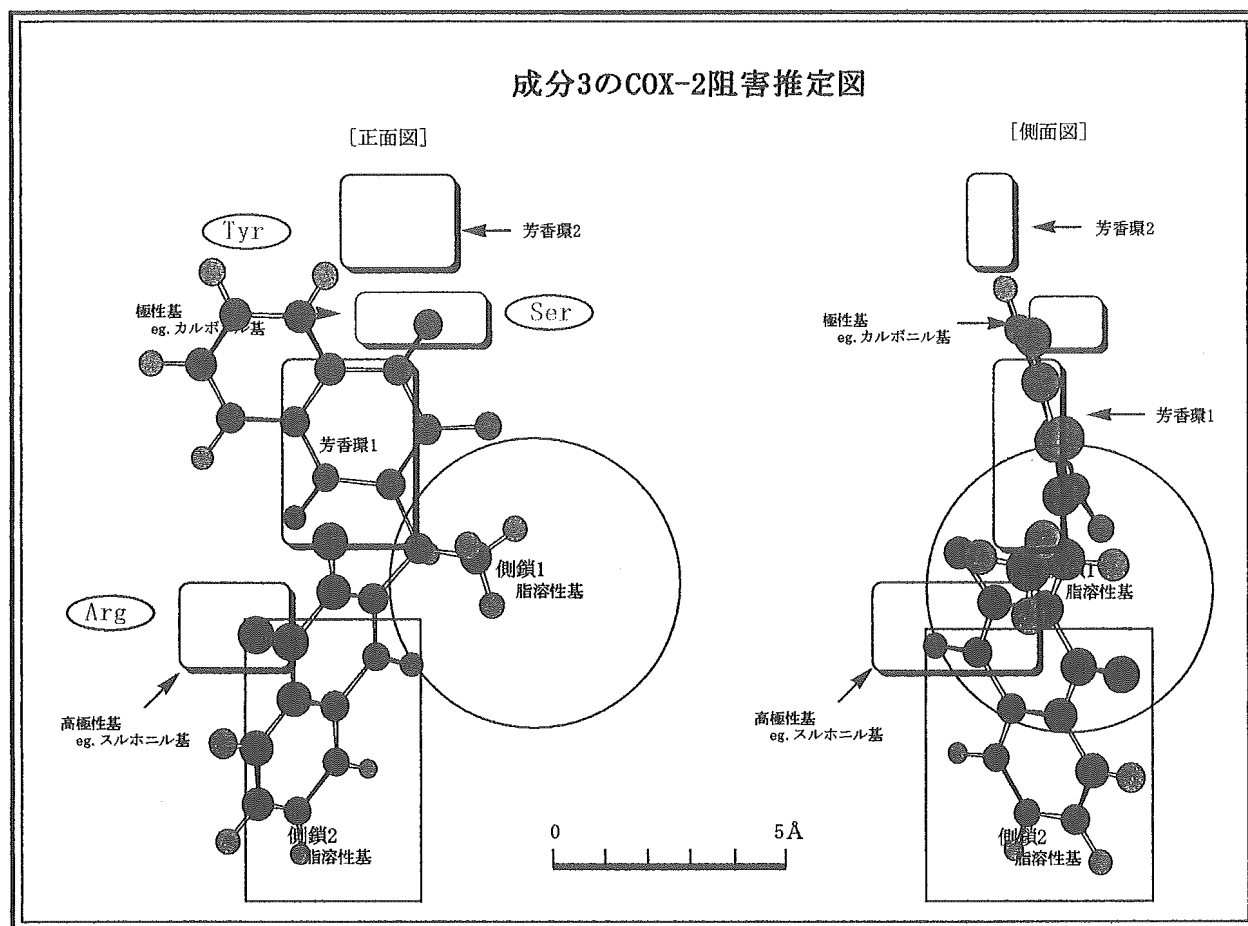


Fig. 6

2.2 COX 阻害作用における構造と活性の関係

2.2.1 COX-1 阻害作用における構造と活性の関係

2.2.1.1 COX-1 阻害作用が明白である成分の構造相関

COX-1 阻害作用が明白である成分は大きく分けて3系統あり、中でもインドメタシンと同等の効果を有している活性の強い成分は5成分あった。これを、阻害模式図に当てはまった形とほぼ同じ形になるように ChemDraw で描き直し、二つの極性基を中心に配列した (Fig. 7)。また、各系統ごとに阻害の強度を比較した。(Fig. 8、9、10)

Fig. 7 より、5成分全てにおいて、COX 阻害に非常に重要である二つの極性基 (『Ser』と相互作用すると考えられる極性基と『Arg』に相互作用すると考えられる極性基) の存在が確認でき、また、

並列して配列することでこの部分の存在が容易にわかるようになった。さらに、これら5成分は阻害活性が強いことから、各成分の構造に相違はあるものの、COX 阻害において特に重要とされる活性点 (二つの極性基、各極性基に挟まれた芳香環等の脂溶性基) の存在が、COX 阻害作用の有無や強さに大きく影響しているのではないかと考えられる。

成分 1、2 (Fig. 8) については前項で述べた通りである。

成分 4、5 とそれに類似した成分 (Planta Medica, 65, 460-462(1999)) について Fig. 9 に示す。Fig. 9 に示した成分は、成分 8 を除いて COX-1 阻害作用を有するカテキン類である。成分 1 と 2 はインドメタシンと同等の活性を持ち、成分 3 はインドメタシンの 1/10 程度のやや強い活性、成分 4

～7 はインドメタシンの 1/100 以下という非常に弱い活性を示した。また、成分 8 に関しては活性を示さなかった。

まず、二つの極性基について各成分を比較すると、ここに挙げた全ての成分には二つの極性基が存在していることがわかる。さらに、詳しく検討するとその極性基が両方とも水酸基である方が活性が強く、一方がメトキシ基になっていると活性が弱くなっていることが言える。また、成分 5 と 7 を比較することにより、構造が 2,3-トランス体であるよりも、2,3-シス体になっていた方が活性が強いことがわかる。さらに、『芳香環 2』の部分には水酸基が一つ以上存在し、且つ水酸基同士が隣り合わない構造をとっているものほど強い活性を示していた。

成分 6 とそれに類似した成分 (N. Shin, S. Y. Ryu, H. Lee, K. R. Min, Y. Kim : *Planta Medica*, 64, 283 (1998) ; K. Likhitwitawuid, K. Sawasedee, K. Kirtkara: *Planta Medica*, 68, 841 (2002) .) について Fig. 10 に示す。Fig. 10 に示した成分は、バ

イケイソウ、カラダイオウ、マグワなどに含まれる COX-1 阻害作用を有する成分であり、スチルベンの構造を有する。

まず二つの極性基について各成分を比較すると、ここに挙げた全ての成分には二つの極性基が存在していることがわかる。さらに、詳しく検討すると Fig. 10 中に示した活性試験①と活性試験②のそれぞれの条件下において、さほど大きな差はないが、両方とも水酸基である方がより活性が強く、一方がメトキシ基になっていると活性が弱くなっている。したがって、これら 6 成分については多少強度に違いはあるが、同程度の効果を示すと考えられる。しかし、①の実験条件下では成分 6 はインドメタシンとほぼ同等の効果を示しているが、②の実験条件下ではアスピリンよりは強い活性を示しているものの、インドメタシンと比較すると 1/1000 程度の非常に弱い活性となった。そのため、一概にインドメタシンと同等の効果を有しているとは断定できず、強度については再度検討する必要があると思われる。

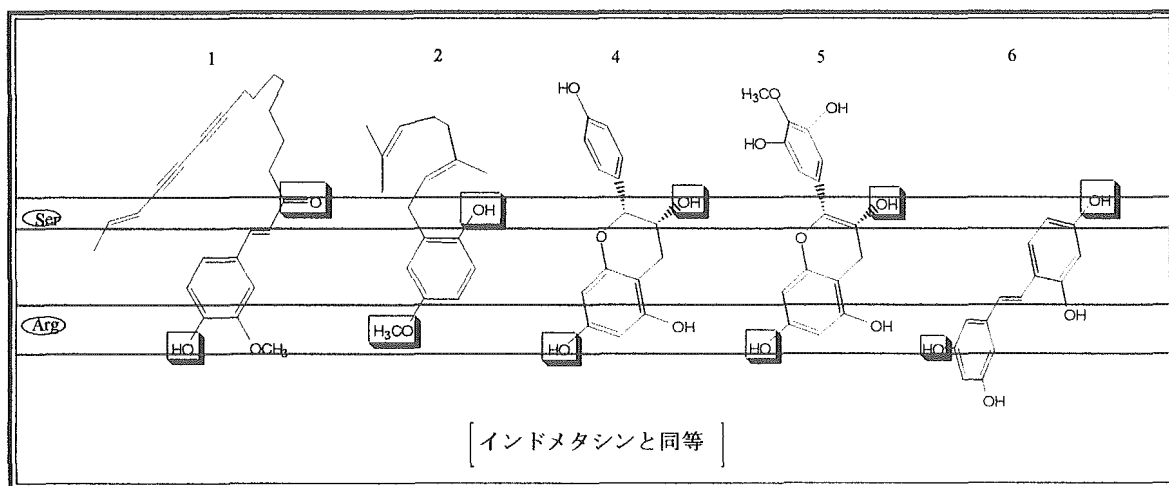


Fig. 7

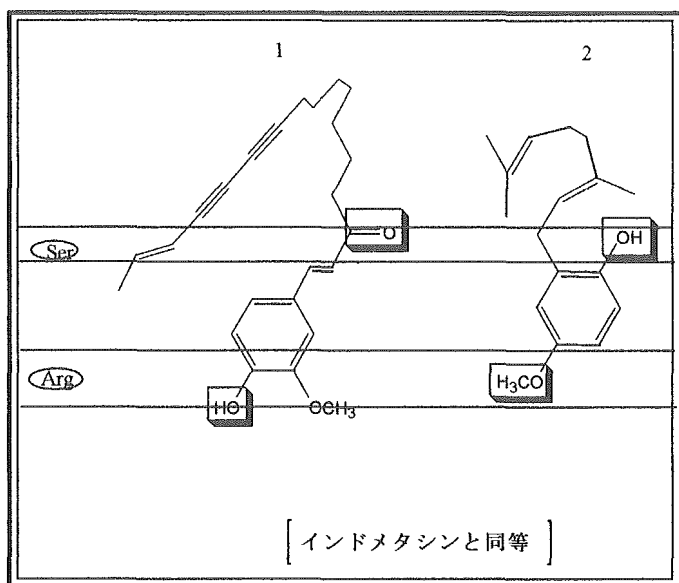


Fig.8

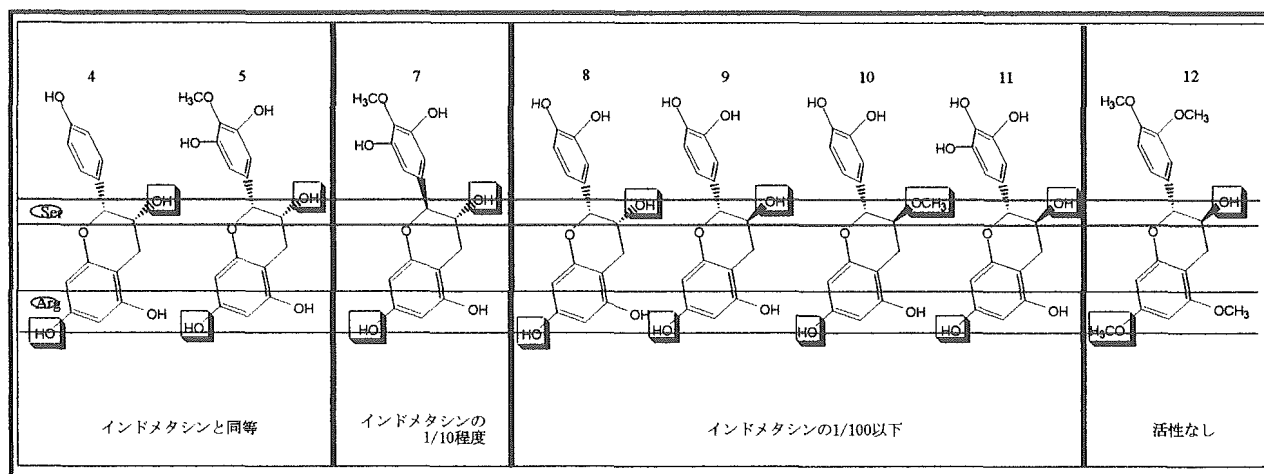


Fig.9

	6	13	14	15	16	17	
Ser							
Arg							
	① IC ₅₀ (μ M)	21	24	57	58	8	indomethacin aspirin
	② IC ₅₀ (μ M)	2.61			4.92	4.84	0.005 11.41

Fig.10

2.2.1.2 COX 阻害不明であるが、COX-1 阻害模式図に当てはまった成分

これまでの研究で COX-1 阻害模式図に当てはまることは、分かっている成分について評価した。

Fig. 11 に示した成分 18~21 (H. Lin, H. Ding, F. Ko, C. Teng, Y. Wu: *Planta Medica*, 65, 595 (1999)) はボタンに含まれる成分で、抗炎症作用があり、アラキドン酸 (AA) による血小板凝集抑制を有しているが、COX 阻害作用は明らかではない。そこで、これら 4 成分を AA による血小板抑制の IC_{50} 値で比較すると、成分 18 はアスピリンよりも非常に強い活性を示し、成分 19 はアスピリンと同等の活性、成分 20 と 21 はアスピリンの 1/10 程度の活性を示した。

各成分の構造を比較すると、まず極性基については、成分 18 と 19 は二つの極性基を有していたが、成分 20 と 21 は『Ser』に相互作用すると考えられる極性基を有していなかった。また、メトキシ基よりもメチル基である方がより活性が強くなっていることがわかる。したがって、成分 18 と

19 は COX-1 阻害作用を有することが推測できるが、成分 20 と 21 は COX 阻害を有していても、活性は弱いことが予想できる。

前述してきた COX-1 阻害作用に関する成分のうち、各系統の中でも比較的強いものを選び、COX 阻害が明白であるものとそうでないものに区別して比べ、COX-1 阻害作用の有無と強度の検討を行った (Fig. 12)。Fig. 12 で示した 5 成分全てにおいて、COX 阻害に重要である二つの極性基を有していた。これら 5 成分を比較すると、成分 1 と 2 は前述したように比較的分子量が大きく、今までの COX-1 阻害作用を有する成分の傾向からすると新しいタイプのものとなっているが、他 3 成分は共通して分子量が比較的小さく単純な構造となっている。このように、成分 18 を COX-1 阻害作用が明白である他 4 成分と比較することで、COX-1 阻害作用を有することが予測できる。

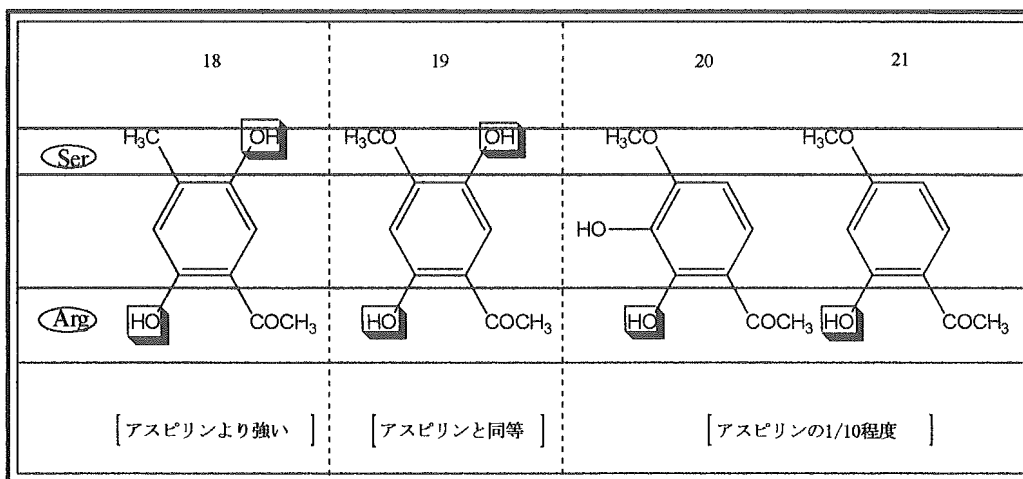


Fig. 11

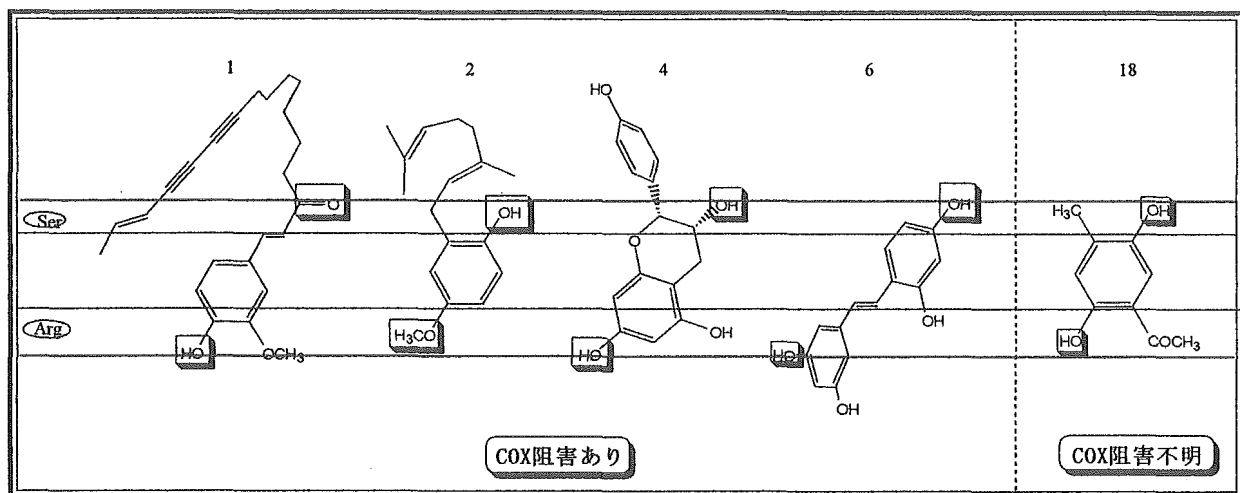


Fig.12

2.2.2 COX-2 阻害作用における構造と活性の関係

2.2.2.1 COX-2 阻害作用が明白である成分の構造相関

成分 22 については、COX 阻害は明白であるが、COX-1、COX-2 のどちらを阻害するかは今のところわかっていない。そこで、各阻害模式図に当てはめたところ、COX-2 阻害模式図に当てはまった。また、成分 22 の強度は不明である。この 2 成分を COX-1 阻害成分と同様に Fig. 13 に配列した。Fig. 13 より、両成分とも『Ser』と『Arg』に相互作用すると考えられる極性基をそれぞれ有し、かつ、側鎖部分に関しては両者の構造に相違が見られるが、どちらも脂溶性の高い側鎖を有していた。したがって、成分 22 にも比較的強い阻害活性を有することが予想できる。

2.2.2.2 COX 阻害不明であるが、COX-2 阻害模式図に当てはまった成分

Fig. 14 に示す成分 22～25 (F. Kiuchi, M. Shibuya, U. Sankawa: Chem. Pharm. Bull, 30, (1982)) の 4 成分は生姜に含まれている成分で、前述した成分 22 のみが COX 阻害を示すことがわかっており、成分 23～25 は成分 22 に類似した構造を有してはいるものの、COX 阻害の有無

は不明である。そこで、これら 4 成分を同じ実験条件下での PG 生合成阻害の IC_{50} 値で比較すると、4 成分ともさほど大きな差はなく、どの成分も同程度の阻害効果を有していることがわかった。また、この条件下でのインドメタシンの IC_{50} 値と比較すると、成分 22～25 はインドメタシンと同等又はそれ以上の活性を示した。したがって、成分 23～25 は成分 22 と同様に COX 阻害に重要である二つの極性基を有し、且つ同程度の活性を示すことから、比較的強い COX-2 阻害作用を有するのではないかと考えられる。また、活性データを詳しく検討すると、エノール型をとり、脂溶性が増していくほど活性が高い傾向にあることがわかった。

Fig. 15 に示す成分 26～29 (F. Kiuchi, M. Shibuya, U. Sankawa: Chem. Pharm. Bull, 30, 2279 (1982)) の 4 成分は益智と良姜に含まれている成分で、抗炎症作用があり、PG 生合成阻害作用を有していることがわかっているものの、COX 阻害作用は明らかではない。そこで、これら 4 成分を同じ実験条件下での PG 生合成阻害の IC_{50} 値で比較すると、COX 阻害に重要である二つの極性基を有している成分 26～28 は、インドメタシンと同等又はそれ以上の活性を示したが、『Ser』と相互作用すると考えられる極性基を有していない成分 29 は、インドメタシンの 1/10 以下の活性で

あり、他3成分と比較しても非常に弱い活性を示した。さらに、成分26~28の構造は、側鎖の芳香環部分を脂溶性基と見なせるので、Fig. 12に示した成分22~25の構造と類似し、活性データからもPG生合成阻害は同程度であることがいえる。したがって、以上のことから成分26~28は成分22~25と同程度の比較的強いCOX-2阻害作用を有することが予測できる。

Fig. 16に示す成分30~33(T. Masuda, A. Jitoe, J. Isobe, N. Nakatani, S. Yonemori : *Phytochemistry*, 32, 1557(1993))の4成分は生姜に含まれている成分で、抗炎症作用があり、抗腫瘍プロモーター活性TPA誘発浮腫抑制を有していることがわかっているものの、COX阻害作用は明らかではない。これら4成分を同じ実験条件下での抗腫瘍プロモーター活性TPA誘発浮腫抑制率で比較すると、成分30が比較的活性が高かったが、全体的に低い活性を示した。構造からこれら4成分はFig. 15に示した成分26~28の構造と類似し、二つの極性基を有してはいるが、側鎖部分の脂溶性基に極性基が存在しているため、脂溶性が低くなっている。そのため、COX-2阻害作用を有していても、極性基の存在により活性が弱いと推測できる。

Fig. 17に示す成分34~36(K. Baba, Y. Tabata, M. Kozawa, Y. Kimura, S. Arichi : *Shoyakugaku Zasshi*, 41, 189(1987))の3成分は、ボウフウに含まれている成分で、抗炎症作用があり、TXB2抑制作用を有していることがわかっているが、COX阻害作用は明らかではない。これら3成分を同じ実験条件下でのTXB2抑制のIC₅₀値で比較すると、

ほぼ同程度の活性を示した。しかし、構造を見ると成分34と35はCOX阻害に重要である二つの極性基を有してはいるが、成分36は『Arg』に相互作用すると考えられる極性基を有していなかった。今までの阻害模式図に当てはまった構造の傾向からすると、前者はCOX-2阻害作用を有することが予測できるが、後者のような一つの極性基しか有していないような場合には、二つの極性基を有している前者と比べて活性が劣り、COX阻害作用を示さないと予測できる。しかし同程度の活性を示した。これは、『芳香環1』の部分に三重結合が存在し、この共役系が芳香環以上に何らかの影響をしているのではないかと考えられるが、今のところ芳香環を持たないタイプのものは見つからないので、データが十分にそろった時に再度検討する必要がある。

次いで、COX-1の時と同様、前述してきたCOX-2阻害作用に関する成分のうち、各系統の中でも比較的強いものを選び、COX阻害が明白であるものとそうでないものに区別して並べ、COX-2阻害作用の有無と強度の検討を行った(Fig. 18)。Fig. 18で示した5成分全てにおいて、COX阻害に重要である二つの極性基を有していた。成分30においては、前述したように側鎖の芳香環部分に極性基である水酸基を有した構造となっており、この5成分中では活性が弱いと予測できるが、成分26と34はCOX阻害が明白である成分3と22に共通した比較的脂溶性の高い構造となっており、これら2成分はCOX-2阻害作用を有していることが推測できる。

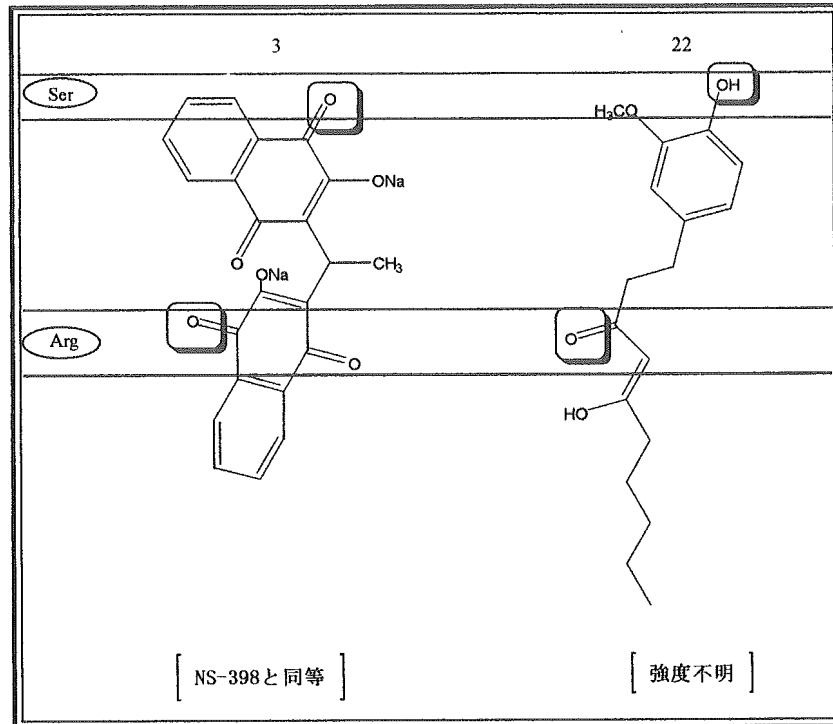


Fig.13

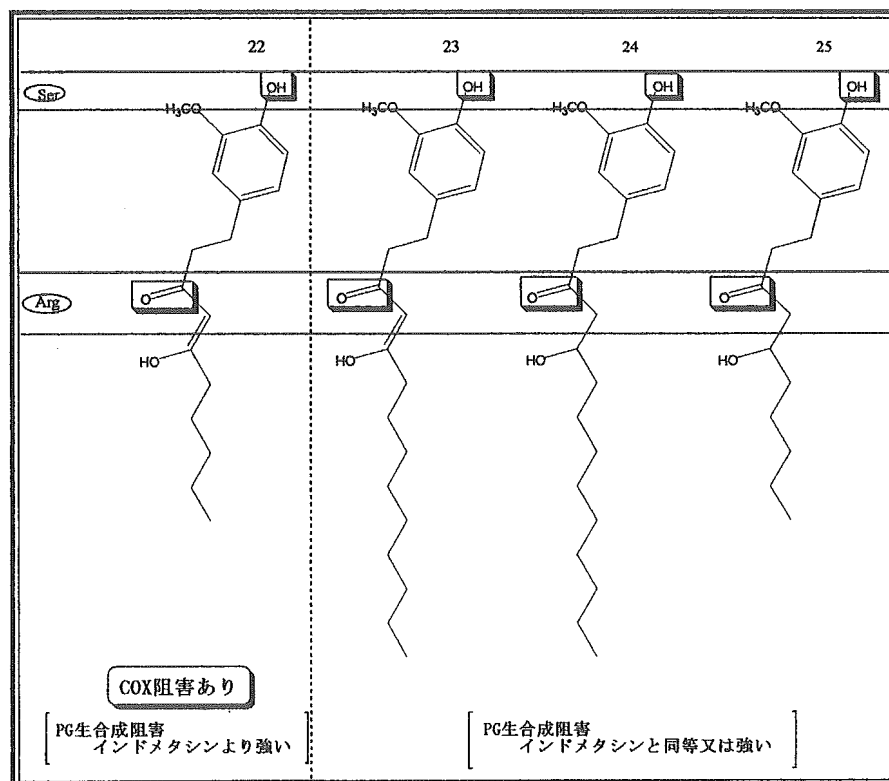


Fig.14

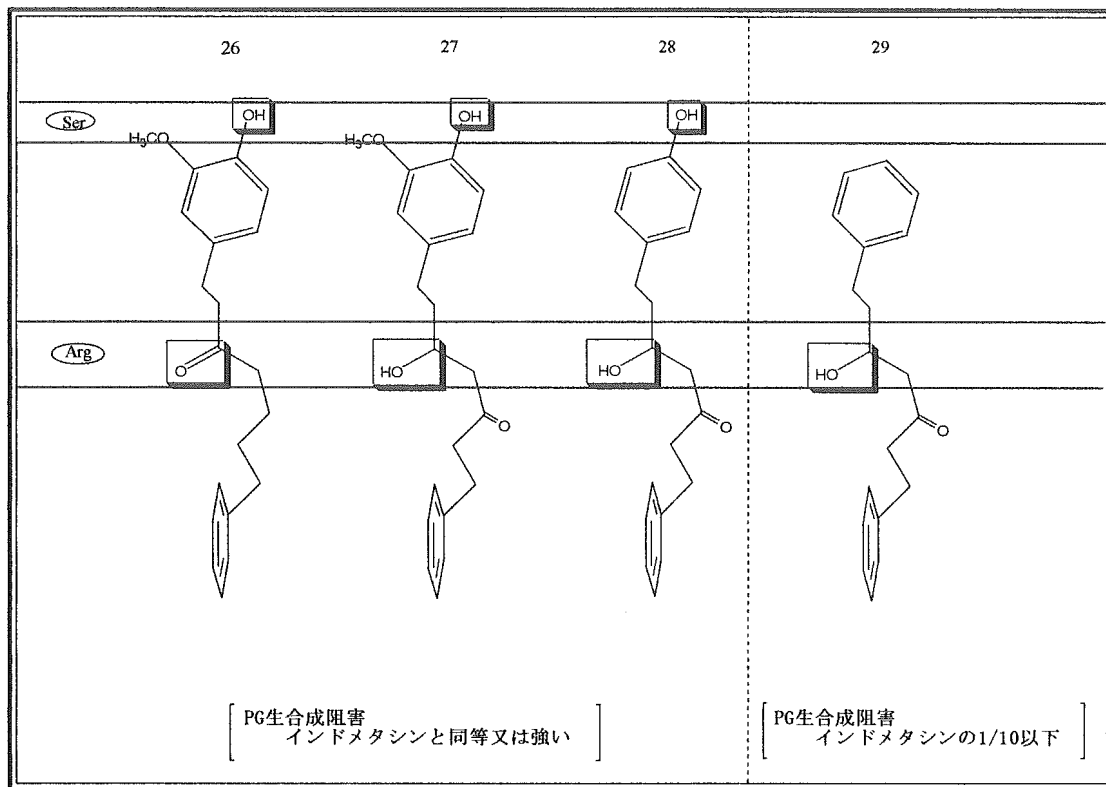


Fig.15

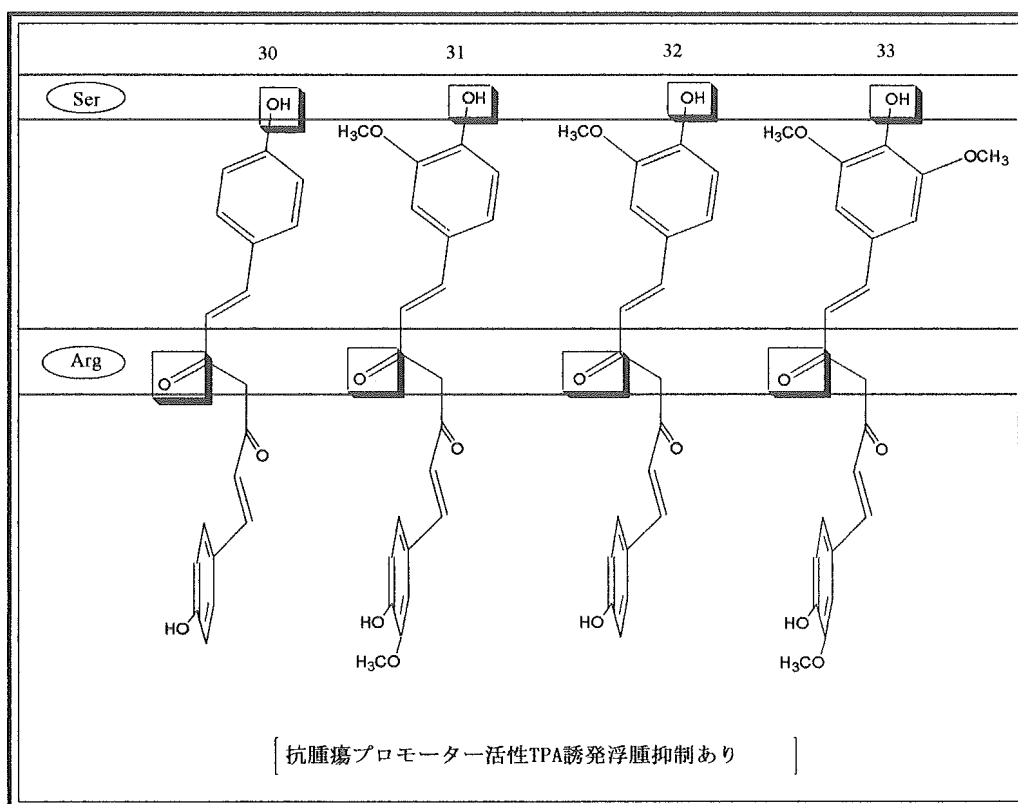


Fig.16

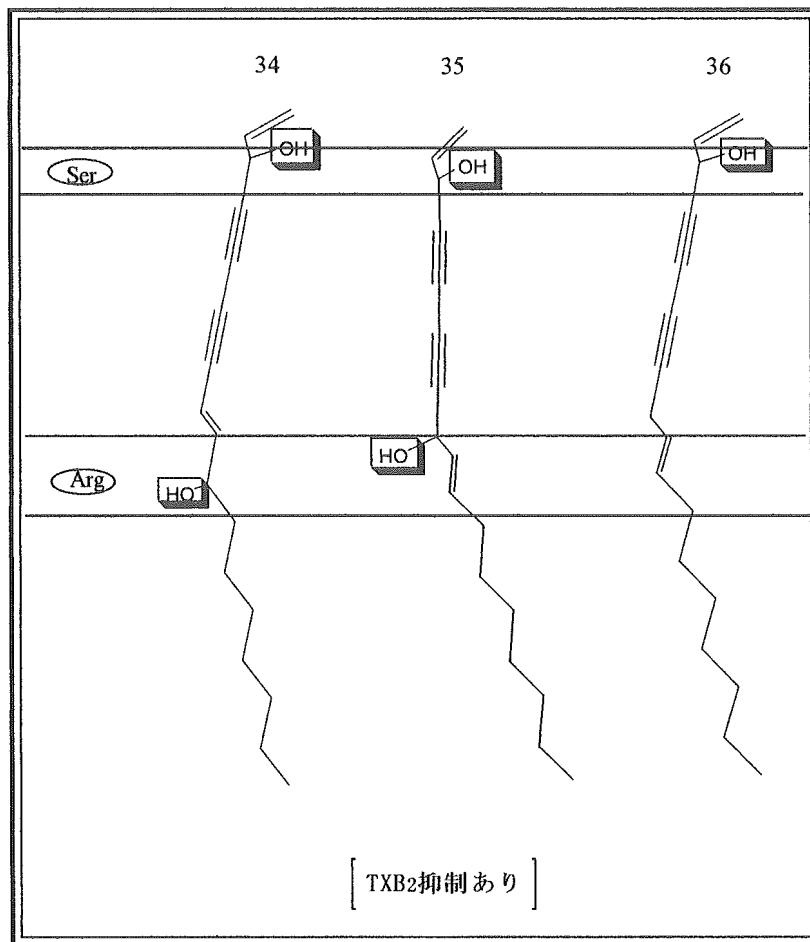


Fig. 17

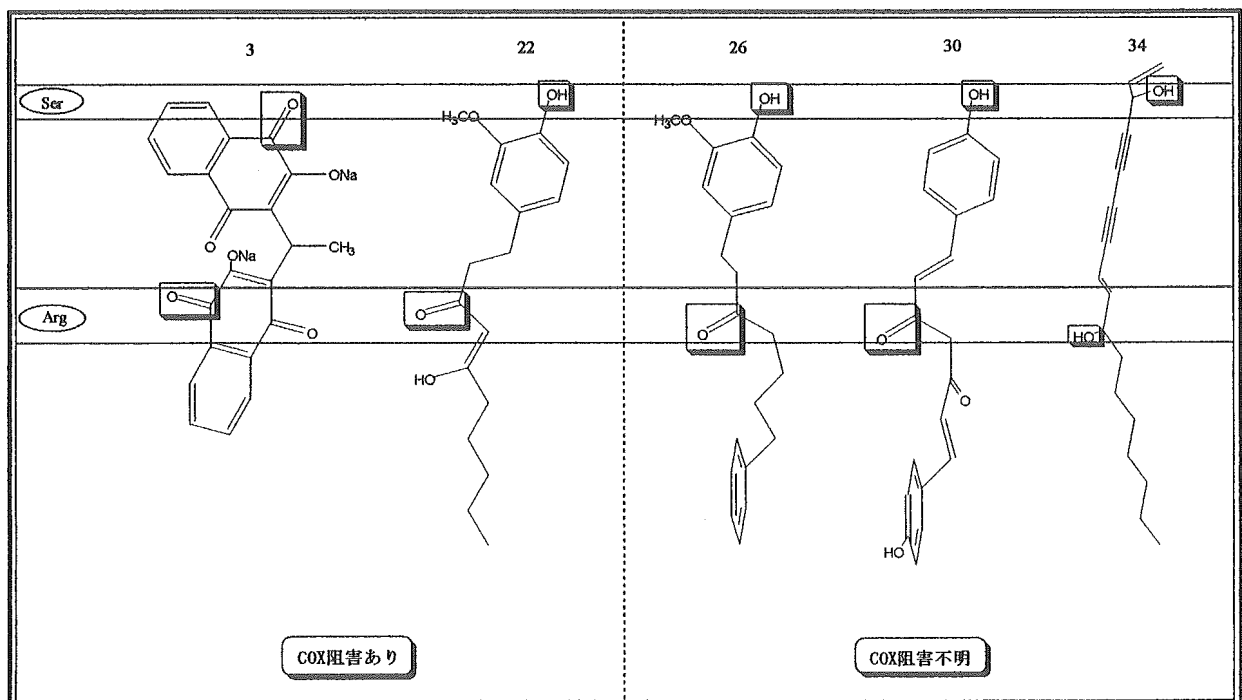


Fig. 18

果を Table 7 にまとめた。副作用については、「ない」との回答を多数得たが、アロエ、ニンニクでは、~1%程度の報告が見られた。この副作用報告のあったものの中から、シジュウム、キンカン、日本山人参、甜茶等について追跡調査を行った。そのうち、確認できたものは、シジューム (1)、甜茶 (1) は比較的軽い下痢症状、キンカン (1) は吐き気症状であり、重大なものは見られなかった。

Table 1 対象商品の販売、相談、副作用報告件数

対象商品	販売実績	相談対象物	副作用報告
キンカン	41	27	4
カリン	36	36	2
アロエ	117	130	24
ニンニク	64	69	14
ドクダミ	184	112	6
シジュウム	38	34	2
ビワの実	61	71	1
紫蘇	76	75	1
オオバコ	76	47	1
ユキノシタ	13	13	1
羅漢果	74	49	1
甜茶	135	113	1
日本山人参	21	27	1
靈芝	100	105	2
杉の葉エキス	18	24	0
パパイヤ	2	7	2
ヨモギ	85	47	1
モモ	32	27	3
ナンテン	51	33	1

1.2 東京都薬剤師会会員に対するアンケート調査のクロス調査等

認可されている物を除く健康食品（民間薬）について、そのものの情報量について危惧している面はあるもののその効用を考える薬局等が多い（Table 2）。しかし、その安全性については、有効性に対する評価ほど高くなく、安全でないとするものが相当数いることが分かる（Table 3）。これは、アレルギーに的を絞った質問で、他の治療法との補完的役割としては、有効でないとする評価は極めて少なく、「有効」、「少しは有効」とする意見がほとんどであった（Fig. 20）。

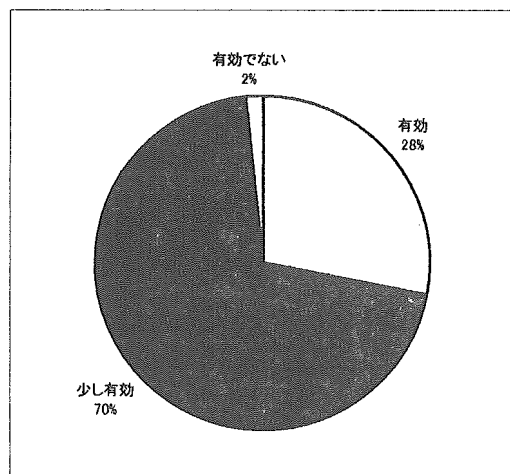


Fig. 20 抗アレルギー関連民間薬の補完的役割

Table 2 健康食品（非認可等）の有効性の評価

効 果があり、有用である物もある。	54
効果がありそうで、有用であると思う物もある。	56
効果はわからないが、有用であると思う物もある。	89
効果はないと思うので、有用な物はないと思う。	14
情報が少なく分からない。	42