

はこれまでほとんどないため、これらの原因究明は今後の検討課題と考える。

今回の実験で、クルクミンが血中トリグリセリド低下作用に関与する成分であることが明らかとなったが、作用機序に関して詳細な検討を行う必要があると考えられた。また、血糖指標に関しては今後注意深くその動向を観察する必要がある。

さらに、これらの生理機能が、市販されているウコンで期待されるのか更なる検討課題と考えられる。

## E. 結論

正常動物における血清脂質濃度に対して100倍量クルクミン摂取は、HDL-Chol濃度上昇による血中コレステロール構成比率の改善とトリグリセリド濃度低下による高脂血症改善効果が認められた。一方で、100倍量クルクミン摂取による顕著な組織および細胞障害は認められなかった。今回の実験よりクルクミン過剰投与による血清脂質濃度改善効果の可能性と病理組織学的安全性が確認されたが、糖代謝に関しては更に検討の必要がある。今後、市販ウコンによりこれらの効果が観察されるかどうかの問題と考える。また長期摂取による影響や肝機能障害および高脂血症などの病態モデルにおける有効性を検討し、安全性と有効性に関する詳細な評価を行う必要があると思われた。

### <参考文献>

- [1] 食品と開発、Vol.36, No.3 p22-23 (2001)
- [2] Park E. J., Jeon C. H., Ko G., Kim J., Sohn D.H., Protective effect of curcumin in rat liver injury induced by carbon tetrachloride. *J.*

*Pharm. Pharmacol.*, 52, 437-440 (2000)

[3] Tharaux P. L., Chatziantoniou C., Fakhouri F., Dussaule J. C., Angiotensin II activates collagen I gene through a mechanism involving the MAP/ER kinase pathway. *Hypertension*, 36, 330-336 (2000)

[4] Patil T. N., Srinivasan M., Hypocholesteremic effect of curcumin in induced hypercholesteremic rats. *Indian J. Exp. Biol.*, 9, 167-169 (1971)

[5] Reddy A. C., Lokesh B. R., Studies on anti-inflammatory activity of spice principles and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on carrageenan-induced inflammation in rats. *Ann. Nutr. Metab.*, 38, 349-358 (1994)

[6] Somasundaram S., Edmund N. A., Moore D. T., Small G. W., Shi Y. Y., Orłowski R. Z., Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer Res.*, 62, 3868-3875 (2002)

[7] Kim J. M., Araki S., Kim D. J., Park C. B., Takasuka N., Baba-Toriyama H., Ota T., Nir Z., Khachik F., Shimidzu N., Tanaka Y., Osawa T., Uraji T., Murakoshi M., Nishino H., Tsuda H., Chemopreventive effects of carotenoids and curcumins on mouse colon carcinogenesis after 1,2-dimethylhydrazine initiation. *Carcinogenesis*, 19, 81-85 (1998)

[8] 中薬大辞典、上海科学技術出版社 小

学館編、第一巻、57-61 (1998)

[9] Wahlstrom B., Blennow G., A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, (Copenh) 43, 86-92 (1978)

[10] Ramprasad, C., Sirsi, M., Curcuma longa and bile secretion – Quantitative changes in the bile constituents induced by sodium curcumin. *J. Sci. Industr. Res.*, 16, 108-110 (1957)

[11] Srinivasan, K., Sambaiiah, K., The effect of spices on cholesterol 7 alpha-hydroxylase activity and on serum and hepatic cholesterol levels in rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 61, 364-369 (1991)

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Junichi Nagata and Morio Saito: Evaluation of the correlation between amount of curcumin intake and its physiological effects in rats. *Food Sci. Tech. Res.*, 11, 157-160 (2005)
- (2) Tomomi Sugiyama, Jun-ichi Nagata, Azumi Yamagishi, Kaori Endoh, Morio Saito, Kazuhiko Yamada, Shizuo Yamada, Keizo Umegaki: Selective protection of curcumin against carbon tetrachloride-induced inactivation of hepatic cytochrome P450 isozymes in rats. *Life Sci.*, 78: 2188-2193 (2006).
- (3) 永田純一：「いわゆる健康食品」の有効性と健康への影響 ②ウコン. *臨床栄養*, 108 (2) : 182-185 (2006)

## 2. 学会発表

- (1) 永田純一、斎藤衛郎: 健常動物および肝機能障害モデル動物におけるクルクミン摂取の脂質代謝および肝機能指標に及ぼす影響, 第9回日本フードファクター学会 (JSoFF) 2004.12.06 (兵庫)
- (2) 杉山朋美、永田純一、斎藤衛郎、呉堅、山田和彦、梅垣敬三: 四塩化炭素投与ラットの肝障害と肝薬物代謝酵素チトクローム P450 活性低下に対するクルクミンの改善効果, 第58回日本栄養・食糧学会総会, 2004.5.22 (仙台)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）  
分担研究報告書

いわゆる健康食品及び健康食品素材の健康影響の検討（3）  
—カフェイン、茶カテキン併用時のシトラスアウランチウムの体脂肪蓄積抑制効果と安全性の検討—

分担研究者 齋藤衛郎 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品機能プロジェクトリーダー

研究協力者 竹林純 独立行政法人 国立健康・栄養研究所 食品保健機能プログラム特別研究員

肥満に対する有効性を標榜するいわゆるダイエット食品として、シトラスアウランチウム(CA)とその有効成分と考えられているシネフリンを含有する製品が流通している。平成16年度の研究において、ラットを用いCA単独混餌投与時の体脂肪蓄積抑制効果とその安全性について検討した結果、CA(≤1,000 mg/kg diet)の脂肪蓄積抑制効果は低かったが、安全性に関する問題は認められなかった。しかし、CAを大量混餌摂取(5,000 mg/kg diet)させた場合、腎臓周囲脂肪組織重量の減少とともに心臓毒性を危惧する結果が得られており、さらに、CAの多量摂取により血中または尿中のアドレナリン量が顕著に増加することを明らかにしている。そこで、今回の研究では、アドレナリン及びアドレナリン作動薬の作用を強める可能性があるカフェイン(100mg/kg diet)、茶カテキン(500mg/kg diet)との併用時のCA(1,000mg/kg diet)の有効性及び安全性についてラットを用い検討した。今回用いたカフェイン、茶カテキンの量は日常的にコーヒー、茶などから摂取する量である。検討の結果、日常レベルのカフェイン、茶カテキンを併用しても、CAの有効性としての体脂肪蓄積抑制効果は増強しなかったが、病理組織学的検査の結果、懸念された心臓毒性は認められなかった。また、CA摂取により増加する尿中アドレナリン排泄量がカフェイン、茶カテキンの併用によりさらに増加することはなく、アドレナリンを含む血液生化学的指標に関してはCA、カフェイン、茶カテキンの摂取により変化は認められなかった。以上の結果から、日常レベルのカフェイン、茶カテキン併用時でも、指示量に従って摂取する限りCAの安全性は高いが、有効性としての脂肪蓄積抑制作用は低いことが示唆された。しかし、CAと過剰量のカフェイン、茶カテキンを併用した場合の安全性についてはさらなる検討が必要と考えられる。

#### A. 研究目的

肥満に対する有効性を標榜するいわゆるダイエット食品として、シトラスアウランチウム(*Citrus Aurantium*, CA)とその有効成分と考えられているシネフリンを含有する製品が流通している[1-3]。シネフリンはミカン科(Rutaceae)の植物に多く含まれるエフェドリン様のアルカロイドであり、アドレナリン及びノルアドレナリンと非常に類似した構造を有している(Fig. 1)。シネフリンは脂肪細胞上のβ<sub>3</sub>-アドレナリン受容体に作用し脂肪分解を促進すると考えられている。ヒトを対象と

する研究で、CAを含有する製品が体重または体脂肪減少効果を有することを示した幾つかの報告があるが[4-6]、これらの研究で用いられた製品はCA以外にも同時にエフェドリンやカフェインを含有しているため、その作用がCAによるものとは限らない。我々の知る限り、現時点でCA単独での有効性を証明したヒトを対象とした研究報告はない。

一方、シネフリンはα及びβアドレナリン作動薬として働くため[7,8]、CAの摂取により高血圧や心臓毒性などが現れる可能性がある。事実、エフェドラフリーのCA含有製品

の摂取時に、心筋梗塞 [9]、失神 [10]、虚血性脳卒中 [11] を起こした事例が各 1 例ずつ報告されている。また、Calapai ら [12] は、ラットにおいて CA の摂取により用量依存的な体重減少が認められるとともに、大量摂取時には心臓毒性が現れ、高い死亡率となることを報告している。

そこで、我々は以前 CA 単独摂取の有効性及び安全性を評価するためラットを用い研究を行った [13]。その結果 1,000mg CA/kg diet (一般的な CA 含有製品の摂取目安量は 200mg CA/kg diet にほぼ相当) 以下の CA を混餌投与しても、有効性としての体脂肪蓄積抑制効果は認められず、CA による毒性を疑う生化学的、組織学的知見は得られなかった。したがって、摂取目安量に従った CA 単独摂取では体脂肪蓄積抑制効果は低いが、安全性は高いと推測された。一方、摂取目安量を超えた 5,000mg CA/kg diet の CA を摂取させた場合、腎臓周囲脂肪組織重量が有意に減少したが、同時に心臓重量の減少が観察され、血漿中のアドレナリン及びドーパミン濃度、尿中のアドレナリン排泄量の顕著な増加が認められた [13]。

ところで、茶・コーヒーに含まれているカフェイン及びカテキンはアドレナリン作動薬の作用を強めることが知られているため [14]、これらとの併用により CA の瘦身作用が強まる可能性が考えられる。そのため、幾つかのダイエット食品は CA と同時にこれらの刺激物質を含有している。しかし、刺激物質と CA の併用は、カフェインとエフェドリンの併用で見られるように、不整脈、高血圧、心臓発作などを引き起こす危険性が懸念されており [8,15]、カナダ厚生省は 2004 年シネフリンと共にカフェインや茶カテキンなどの刺

激物質を含有しているある特定のサプリメントの販売禁止措置を取っている [16]。そこで、本研究では、カフェイン・茶カテキンとの併用摂取時の CA の脂肪蓄積抑制作用とその安全性について検討を行った。

## B. 研究方法

8 週齢 SD 系オスラットを 1 週間 AIN-93G 標準飼料にて予備飼育した後、(i) 対照群、(ii) CA 群、(iii) カフェイン (Caf) 群、(iv) CA+Caf 群、(v) 茶カテキン (Cat) 群、(vi) CA+Cat 群及び (vii) CA+Caf+Cat 群の 7 群に分け 44 または 45 日間飼育を行った。CA、カフェイン及び茶カテキンは AIN-93G を基本とした高脂肪食 (脂質 20wt%) に混ぜて与えた (Table 1)。実験開始 13、28 及び 39 日後に代謝ケージを用いて採尿 (24 時間尿) を行った。実験期間終了後、心臓より採血して屠殺し、肝臓、腎臓、心臓、睾丸、脾臓、肺、腎臓周囲脂肪組織及び睾丸周囲脂肪組織重量を測定した。心臓は、病理組織標本作成のためホルマリン固定し、H.E.染色した後光学顕微鏡観察を行った。血中の、総タンパク質、アルブミン、アルブミン・グロブリン比 (A/G)、AST (GOT)、ALT (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチニン、血中尿素窒素 (BUN)、グルコース、糖化アルブミン、トリグリセリド (TG)、リン脂質、遊離脂肪酸、総コレステロール、HDL-コレステロール、総ビリルビン、トリヨードチロニン (T3)、チロキシシン (T4)、インヒビン-B、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンを測定した。また、尿中の、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン、ホモバニリン酸排泄量を測定した。

平均値間の有意差検定は、一元配置分散分

析 (ANOVA) を行い有意差が認められた場合、続けて Tukey-Kramer 検定を行った。危険率は 5%とした。

### C. 研究結果

ラットは 44-45 日の実験期間中一日あたり、22.8-26.7g の餌を摂取し、4.5-5.7g 体重が増加した (Table 2)。ラットの食餌摂取量、体重増加量、体重 100g あたりの組織重量(肝臓、腎臓、心臓、睾丸、脾臓、肺、腎臓周囲脂肪組織及び睾丸周囲脂肪組織)について群間に有意な差は認められなかった。

心臓の病理組織学的検査の結果、カフェイン、茶カテキン併用時でも CA による心臓毒性を危惧する顕著な異常所見は認められなかった (data not shown)。血液生化学検査の結果 (Table 3)、血中カテコラミン濃度に群間に差は認められず、その他の血液生化学的指標 (Table 4) についても特筆すべき変化は認められなかった。アドレナリンの 24 時間尿中排泄量は (Table 5)、CA の摂食により実験開始後 13 日目から実験終了まで持続して高値を示したが、カフェイン及び茶カテキン摂食によりその値がさらに増加することはなかった。尿中ノルアドレナリン、ドーパミン、ホモバニリン酸排泄量に関しては各群間で差は認められなかった。

### D. 考察

今回の実験で用いた CA の量 1,000mg/kg diet は、我々の以前の検討における最大無毒性量 (NOAEL) である[13]。今回の実験における CA の一日摂取量は、終体重を用いて計算すると約 40-50mg CA/kg BW/day (約 3mg シネフリン/kg BW/day) となり、体重 5kg のヒトを想定すると、約 2,000-2,500mg CA/day (約

150mg シネフリン/day) となる。これは、一般的な CA を含有する健康食品の一日摂取目安量 (100-1,000mg CA/day) の 2-25 倍過剰量に相当する。同様に、カフェインの一日摂取量は、約 2-6mg カフェイン/kg BW/day となり、体重 50 kg のヒトを想定すると、約 100-300 mg カフェイン/day となる。これは、コーヒー数杯に含まれるカフェイン量に相当する。茶カテキンの一日摂取量は、約 14 mg 茶カテキン/kg BW/day となり、体重 50 kg のヒトを想定すると、約 700mg 茶カテキン/day となる。これは、緑茶約 1 リットルに含まれる茶カテキン量に相当する。

今回のラットを用いた実験の結果、CA の有効性としての体脂肪蓄積抑制効果は、日常レベルのカフェイン、茶カテキンを併用した場合においても認められなかった。しかし、Colker らにより行われたヒトを対象とした研究 [4] では、CA (975mg/day)、カフェイン (528mg/day)、セイヨウオトギリソウ (900mg/day) を含むサプリメントを 6 週間摂取し、運動と中程度のカロリー制限をすると、サプリメントを摂取しなかったコントロール群と比較して、僅かではあるが有意な体重及び体脂肪重量の減少が認められている。さらに、Gougeon らによるヒトを対象とした研究 [17] によると、CA(26mg のシネフリンを含有)の単回摂取によってエネルギー支出が高まる。Carpéné ら [18] は、ラットでは脂肪細胞における脂肪分解は主に  $\beta_3$  アドレナリンレセプターを介して起るが、ヒトでは  $\beta_1$  または  $\beta_2$  アドレナリンレセプターを介して起ること、また、シネフリンは  $\beta_3$  アドレナリンレセプターより  $\beta_1$  または  $\beta_2$  アドレナリンレセプターに親和性が高いことを報告している。従って、シネフリンの体脂肪蓄積抑制効果に

関してはラットで得られる結果とヒトで得られる結果が異なる可能性は否定できない。しかし、CA を含むダイエット食品が広く流通しているにもかかわらず、CA の痩身作用について報告した論文数は未だに少なく、さらに、シネフリンの  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  アドレナリンレセプター刺激作用はノルアドレナリンと比較して 10,000 倍以上弱いことが報告されている [8] ことから、ヒトにおいても CA の有効性は高くないのではないかと推測される。

安全性に関しては、CA とカフェイン、茶カテキンとの併用摂取時においても、懸念されていた心臓毒性を疑う病理組織学的異常は認められなかった。さらに、以前の研究 [13] で CA 単独大量摂取により増加した血中アドレナリン及びドーパミン濃度は、今回の研究では変化せず、その他の血液生化学的指標も変化しなかった。一方、CA の摂食により、アドレナリンの尿中排泄量が顕著に増加したが、カフェイン、茶カテキンの併用はアドレナリン排泄量をさらに高めることはなかった。恒常的に血中カテコラミン濃度が高い状態が続くと、心臓毒性を始めとする有害作用が現れることが知られている [19]。今回の実験では、CA 摂取により増加した過剰なアドレナリンが、日常レベルのカフェイン、茶カテキン併用摂取によりさらに増加することはなく、速やかに体外排泄されたため、心臓毒性が現れなかったと推測される。これらのことから、日常レベルのカフェイン、茶カテキン併用時でも、指示量に従って摂取する限り CA の安全性は高いと考察される。

Haller ら [20] はヒトを対象とした研究で、2 種の CA を含有しているエフェドラフリーサプリメント、Advantra A (46.9mg のシネフリンのみを含有) 及び Xenadrine EFX (5.5mg の

シネフリンに加え、緑茶抽出物、マテ、チラミン他種々の刺激物質を含有) が循環器系に及ぼす影響について比較検討を行い、Xenadrine EFX は Advantra A と比較して、含有しているシネフリンの量が少ないにもかかわらず、より大きな血圧上昇作用を示すことを報告している。このことから、刺激物質がシネフリンの循環器系に及ぼす影響を強める可能性が考えられる。また、Dulloo ら[21]は、ヒトにおいて緑茶抽出物 (50mg のカフェインと 90mg のエピガロカテキンガレートを含む) の摂取が 24 時間エネルギー収支及びノルアドレナリンの 24 時間尿中排泄量を増加させることを報告している。このことから、カフェイン及び茶カテキンは交感神経系に影響を及ぼすと考えられる。さらに、CA を含有するエフェドラフリーのサプリメントの使用により幾つかの有害事例が報告されている。従って、今回の実験では、日常レベルのカフェイン、茶カテキンの併用摂取は CA の安全性に影響を与えないという結果が得られたが、過剰量のカフェイン、茶カテキンを併用した場合の安全性についてはさらなる検討が必要と考えられる。

平成 16 年度の研究と今回の研究の結果、CA を摂食させたラットにおいて顕著な尿中アドレナリン排泄量の増加が認められた。Gougeon ら[17]は、ヒトにおいても CA を含むサプリメントの摂取により尿中アドレナリン排泄量が高まることを報告している。生体内でアドレナリンが生理的濃度を超えて上昇すると心臓毒性が現れるが、この原因はアドレナリンそのものではなく、その酸化生成物であるアドレノクロームであると考えられている[19]。シネフリンはマッシュルーム由来のチロシナーゼによりアドレナリンを経てアド

レノクロームに酸化されることが報告されている [22]。もし CA の摂取により増加するアドレナリンがヒトのチロシナーゼによるシネブリンの代謝産物であるならば、アドレナリンの増加と同時にアドレノクロームも増加している可能性が考えられる。従って、CA を含むサプリメントの長期摂取時の安全性に関しても、カフェイン、茶カテキンの過剰摂取とともに更なる検討が必要であると考えられる。

#### E. 結論

今回の研究では、ラットを用い、日常レベルのカフェイン、茶カテキン併用時の CA の有効性と安全性を検討した。その結果、カフェイン、茶カテキン併用時においても、CA の体脂肪蓄積抑制作用は弱かったが、安全上の問題点は認められなかった。従って、コーヒーや茶等と同時に摂取しても、指示量に従って摂取する限り、CA を含有するサプリメントの安全性は高いと推測される。しかし、過剰量のカフェイン、カテキンなどの刺激物との併用時、心臓に大きな負荷がかかる激しい運動時、交感神経系が優位となるストレス状況下等における CA の安全性については、さらなる検討が必要であると考えられる。

#### <参考文献>

- [1] Preuss, H. G., DiFerdinando, D., Bagchi, M. and Bagchi, D.: *Citrus aurantium* as a thermogenic, weight-reduction replacement for ephedra: an overview. *J. Med.*, **33**, 247-264, 2002.
- [2] Fugh-Berman, A. and Myers, A.: *Citrus aurantium*, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. *Exp. Biol. Med.*, **229**, 698-704, 2004.
- [3] Haaz, S., Fontaine, K. R., Cutter, G., Limdi, N., Perumean-Chaney, S. and Allison, D. B.: *Citrus aurantium* and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: an update. *Obes. Rev.*, **7**, 79-88, 2006.
- [4] Colker, C. M., Kalman, D. S., Torina, G. C., Perlis, T. and Street, C.: Effect of *Citrus aurantium* extract, caffeine, and St. John's wort on body fat loss, lipid levels, and mood states in overweight healthy adults. *Curr. Ther. Res.*, **60**, 145-153, 1999.
- [5] Kalman, D. S., Colker, C. M., Shi, Q. and Swain, M. A.: Effects of a weight-loss aid in healthy overweight adults: double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr. Ther. Res.*, **61**, 199-205, 2000.
- [6] Armstrong, W. J., Johnson, P. and Duhme, S.: The effect of commercial thermogenic weight loss supplement on body composition and energy expenditure in obese adults. *J. Exerc. Physiol.*, **4**, 28-34, 2001.
- [7] Brown, C. M., McGrath, J. C., Midgley, J. M., Muir, A. G., O'Brien, J. W., Thonoor, C. M., Williams, C. M. and Wilson, V. G.: Activities of octopamine and synephrine stereoisomers on  $\alpha$ -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.*, **93**, 417-429, 1988.
- [8] Jordan, R., Midgley, J. M., Thonoor, C. M. and Williams, C. M.:  $\beta$ -Adrenergic activities of octopamine and synephrine stereoisomers on guinea-pig atria and trachea. *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 752-754, 1987.
- [9] Nykamp, D. L., Fackih, M. N. and Compton, A. L.: Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. *Ann. Pharmacother.*, **38**, 812-816, 2004.
- [10] Nasir, J. M., Durning, S. J., Ferguson, M., Barold, H. S. and Haigney, M. C.: Exercise-induced syncope associated with QT prolongation and ephedra-free Xenadrine. *Mayo Clin. Proc.*, **79**, 1059-1062, 2004.
- [11] Bouchard, N. C., Howland, M. A., Greller, H. A., Hoffman, R. S. and Nelson, L. S.: Ischemic

- stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine. *Mayo Clin. Proc.*, **80**, 541-545, 2005.
- [12] Calapai, G., Firenzuoli, F., Saitta, A., Squadrito, F., Arlotta, M. R., Costantino, G. and Inferrera, G.: Antiobesity and cardiovascular toxic effects of *Citrus aurantium* extracts in the rat: a preliminary report. *Fitoterapia*, **70**, 586-592, 1999.
- [13] Kubo, K., Kiyose, C., Ogino, S. and Saito, M.: Suppressive effect of *Citrus aurantium* against body fat accumulation and its safety. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **36**, 11-17, 2005.
- [14] Dulloo, A. G., Seydoux, J., Girardier, L., Chantre, P. and Vandermander, J.: Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **24**, 252-258, 2000.
- [15] Marcus, D. M., Grollman, A. P.: Ephedra-free is not danger-free. *Science*, **301**, 1669-1671, 2003.
- [16] Health Canada: Health Canada warns Canadians not to use "Thermonex". [http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2004/2004\\_30\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2004/2004_30_e.html), 2004.
- [17] Gougeon, R., Harrigan, K., Tremblay, J. F., Hedrei, P., Lamarche, M. and Morais, J. A.: Increase in the thermic effect of food in women by adrenergic amines extracted from citrus aurantium. *Obes. Res.*, **13**, 1187-1194, 2005.
- [18] Carpéné, C., Galitzky, J., Fontana, E., Atgié, C., Lafontan, M. and Berlan, M.: Selective activation of  $\beta_3$ -adrenoceptors by octopamine: comparative studies in mammalian fat cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **359**, 310-321, 1999.
- [19] Behonick, G. S., Novak, M. J., Nealley, E. W. and Baskin, S. I.: Toxicology update: the cardiotoxicity of the oxidative stress metabolites of catecholamines (aminochromes). *J. Appl. Toxicol.*, **21 Suppl 1**, S15-S22, 2001.
- [20] Haller, C. A., Benowitz, N. L. and Jacob, P. III: Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *Am. J. Med.*, **118**, 998-1003, 2005.
- [21] Dulloo, A. G., Duret, C., Rohrer, D., Girardier, L., Mensi, N., Fathi, M., Chantre, P. and Vandermander, J.: Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, **70**, 1040-1045, 1999.
- [22] Garcia-Carmona, F., Cabanes, J., Garcia-Canovas, F.: Kinetic study of sinephrine oxidation by mushroom tyrosinase. *Biochem. Int.*, **14**, 1003-1013, 1987.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Takebayashi, J., Kubo, K. Saeki, A. and Saito, M.: Effect of *Citrus Aurantium* combined with caffeine and/or tea catechins on body fat accumulation and its safety in rats. *J. Clin Biol. Nutr.* **39**, 174-181, 2006.

### 2. 学会発表

- (1) シトラスアウランチウムの肥満抑制、体脂肪蓄積抑制効果と安全性の検討  
 (2)久保和弘、清瀬千佳子、佐伯明子、斎藤衛郎:第 60 回日本栄養・食糧学会大会: 2006.5.21: 静岡

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

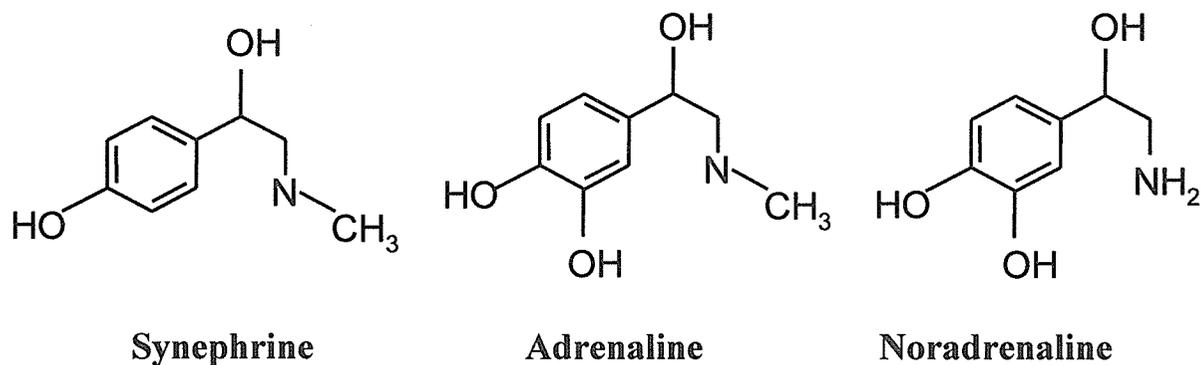


Fig. 1. Chemical structures of synephrine, adrenaline and noradrenaline

Table 1. Composition of experimental diets given to rats

Group	Control	CA	Caf	CA+Caf	Cat	CA+Cat	CA+Caf+Cat
	g/kg diet						
Casein	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
L-Cystine	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
$\alpha$ -Cornstarch	399.5	398.5	399.4	398.4	399.0	398.0	397.9
Sucrose	102.5	102.5	102.5	102.5	102.5	102.5	102.5
Cellulose powder	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Vitamin mix (AIN-93-VX)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Mineral mix (AIN-93G-MX)	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0
<i>tert</i> -Butylhydroquinone	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014	0.014
Soybean oil	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Lard	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0	150.0
	mg/kg diet						
<i>Citrus aurantium</i> <sup>a</sup>	0	1000	0	1000	0	1000	1000
Caffeine anhydride	0	0	100	100	0	0	100
Polyphenon-60 (tea catechins) <sup>b</sup>	0	0	0	0	500	500	500
Synephrine content	0	64	0	64	0	64	64
Caffeine content	0	0	100	100	37	37	137
Tea catechins content	0	0	0	0	302	302	302
Total energy (kcal/kg diet) <sup>c</sup>	4800	4796	4800	4796	4798	4794	4794

CA, *Citrus aurantium*; Caf, caffeine; Cat, tea catechins

<sup>a</sup> *Citrus aurantium* contained 6.4% of synephrine.

<sup>b</sup> Polyphenon-60 contained 60.3% of tea catechins and 7.4% of caffeine.

<sup>c</sup> The energy density of all diets was calculated using Atwater energy factors for energy calculation.

Table 2. Influence of dietary *Citrus aurantium* (CA) combined with caffeine (Caf) and/or tea catechins (Cat) on food intake, body weight gain and tissue weight in rats.

Group	Control	CA	Caf	CA+Caf	Cat	CA+Cat	CA+Caf+Cat
Food intake (g/day)	24.3±2.2 <sup>NS</sup>	22.8±2.4	25.2±2.1	25.1±2.7	24.0±2.3	26.7±1.4	25.7±1.4
<i>Citrus aurantium</i> intake (mg/day)	0	22.8±2.4	0	25.1±2.7	0	26.7±1.4	25.7±1.4
Synephrine intake (mg/day)	0	1.5±0.2	0	1.6±0.2	0	1.7±0.1	1.6±0.1
Caffeine intake (mg/day)	0	0	2.5±0.2	2.5±0.3	0.9±0.1	1.0±0.1	3.5±0.2
Tea catechins intake (mg/day)	0	0	0	0	7.2±0.7	6.9±0.4	7.7±0.4
Body weight gain (g)	246±41 <sup>NS</sup>	220±41	241±21	240±37	211±14	248±25	243±37
Initial body weight (g)	312±14 <sup>NS</sup>	309±9	310±10	310±9	310±14	310±12	311±8
Final body weight (g)	558±51 <sup>NS</sup>	530±47	551±25	550±45	521±24	558±35	554±43
Liver (g/100g BW)	3.28±0.21 <sup>NS</sup>	3.04±0.12	3.25±0.17	3.15±0.47	2.99±0.23	3.10±0.10	3.06±0.11
Kidney (g/100g BW)	0.59±0.04 <sup>NS</sup>	0.58±0.03	0.60±0.04	0.61±0.06	0.62±0.04	0.61±0.05	0.61±0.05
Heart (g/100g BW)	0.26±0.02 <sup>NS</sup>	0.25±0.01	0.25±0.02	0.25±0.02	0.25±0.01	0.25±0.01	0.24±0.02
Testis (g/100g BW)	0.70±0.05 <sup>NS</sup>	0.74±0.10	0.73±0.07	0.76±0.10	0.75±0.06	0.73±0.07	0.69±0.07
Spleen (g/100g BW)	0.18±0.02 <sup>NS</sup>	0.18±0.05	0.16±0.02	0.17±0.02	0.17±0.02	0.15±0.02	0.17±0.01
Lung (g/100g BW)	0.29±0.05 <sup>NS</sup>	0.29±0.03	0.29±0.03	0.29±0.04	0.31±0.01	0.30±0.02	0.30±0.02
Perirenal fat pad (g/100g BW)	3.08±0.50 <sup>NS</sup>	3.03±0.77	3.28±0.72	3.17±0.91	3.05±0.90	2.91±0.61	3.12±0.58
Epididymal fat pad (g/100g BW)	2.63±0.32 <sup>NS</sup>	2.48±0.46	2.62±0.45	2.58±0.60	2.47±0.35	2.60±0.43	2.44±0.34

Each value is the mean±SD of 6-7 rats in each group. NS, not significant.

Table 3. Influence of dietary *Citrus aurantium* (CA) combined with caffeine (Caf) and/or tea catechins (Cat) on plasma concentrations of catecholamines in rats.

Group	Control	CA	Caf	CA+Caf	Cat	CA+Cat	CA+Caf+Cat
Adrenaline (nmol/liter)	36.0±12.4 <sup>NS</sup>	47.8±17.2	45.9±21.1	48.3±25.1	47.7±20.6	44.4±22.1	32.6±7.7
Noradrenaline (nmol/liter)	25.4±12.5 <sup>NS</sup>	30.2±21.8	32.5±12.4	33.3±21.6	36.7±26.7	31.3±14.3	21.0±12.4
Dopamine (nmol/liter)	1.15±0.54 <sup>NS</sup>	1.21±0.46	1.01±0.43	0.77±0.31	1.06±0.28	1.06±0.56	0.57±0.23

Each value is the mean±SD of 6-7 rats in each group. NS, not significant.

Table 4. Influence of dietary *Citrus aurantium* (CA) combined with caffeine (Caf) and/or tea catechins (Cat) on serum biochemical indicators in rats.

Group	Control	CA	Caf	CA+Caf	Cat	CA+Cat	CA+Caf+Cat
Total protein (g/liter)	60.8±2.2 <sup>NS</sup>	58.5±1.5	60.8±1.9	60.6±2.1	59.3±1.5	59.8±0.4	59.3±1.7
Albumin (g/liter)	29.5±1.0 <sup>ab</sup>	28.8±0.8 <sup>a</sup>	30.5±0.5 <sup>b</sup>	30.3±1.3 <sup>b</sup>	29.3±0.5 <sup>ab</sup>	29.8±0.8 <sup>ab</sup>	28.6±0.5 <sup>a</sup>
Ratio of albumin/globulin	0.95±0.05 <sup>NS</sup>	0.97±0.05	1.00±0.06	1.01±0.04	0.97±0.05	0.98±0.08	0.94±0.05
Aspartate aminotransferase (U/liter)	87.7±11.9 <sup>NS</sup>	86.3±11.6	85.3±7.9	79.1±11.8	91.7±12.4	91.7±7.7	86.3±12.8
Alanine aminotransferase (U/liter)	28.3±4.6 <sup>NS</sup>	30.3±8.3	24.8±5.5	26.4±6.1	28.3±6.0	25.5±1.9	23.4±2.3
Alkaline phosphatase (U/liter)	405±40 <sup>NS</sup>	367±66	361±53	417±114	349±60	461±79	418±68
Lactate dehydrogenase (U/liter)	655±275 <sup>NS</sup>	747±290	705±215	594±155	972±351	608±131	798±367
Creatinine (μmol/liter)	29.3±1.5 <sup>NS</sup>	30.1±3.7	26.1±1.5	26.1±3.3	27.8±0.9	27.0±4.9	28.3±1.0
Urea nitrogen (mmol/liter)	4.9±0.9 <sup>NS</sup>	4.7±0.5	4.6±0.6	4.4±0.7	4.9±0.4	4.5±0.4	4.5±0.5
Glucose (mmol/liter)	13.7±1.4 <sup>NS</sup>	13.5±1.7	13.1±1.4	12.7±1.8	12.6±0.4	13.5±1.5	1.30±1.3
Glycosylated albumin (%)	8.47±0.48 <sup>NS</sup>	7.45±1.28	6.22±1.96	6.54±1.57	7.55±1.02	6.72±1.73	7.34±1.17
Triacylglycerol (mmol/liter)	1.79±0.57 <sup>NS</sup>	1.51±0.50	1.53±0.59	1.74±1.07	1.48±0.61	1.44±0.73	1.62±1.24
Phospholipids (mmol/liter)	1.98±0.28 <sup>NS</sup>	1.61±0.25	1.93±0.37	1.97±0.49	1.64±0.38	1.69±0.36	1.69±0.40
Free fatty acids (mmol/liter)	0.72±0.16 <sup>NS</sup>	0.64±0.16	0.66±0.13	0.64±0.20	0.69±0.20	0.60±0.21	0.58±0.14
Total cholesterol (mmol/liter)	1.85±0.28 <sup>NS</sup>	1.48±0.22	1.80±0.45	1.91±0.33	1.44±0.29	1.53±0.18	1.61±0.33
HDL-cholesterol (mmol/liter)	0.72±0.07 <sup>NS</sup>	0.63±0.08	0.70±0.10	0.71±0.12	0.61±0.11	0.65±0.10	0.62±0.07
Total bilirubin (μmol/liter)	2.0±0.7 <sup>NS</sup>	1.7±0.0	2.9±0.9	1.7±0.0	2.3±0.9	2.3±0.9	2.0±0.6
Triiodothyronine (nmol/liter)	1.08±0.12 <sup>NS</sup>	1.01±0.16	1.03±0.17	1.06±0.17	1.07±0.11	1.15±0.16	1.01±0.14
Thyroxine (nmol/liter)	59.0±3.6 <sup>NS</sup>	50.4±9.3	57.7±7.3	57.7±9.4	54.5±3.4	57.3±5.1	53.7±9.8
Inhibin-B (ng/liter)	32.8±11.2 <sup>NS</sup>	35.7±9.8	30.3±10.9	33.2±10.3	41.2±11.8	34.4±10.2	34.2±12.3

Each value is the mean±SD of 6-7 rats in each group. Means in a row that are not followed by a common superscript letter are different,  $p < 0.05$ . NS, not significant.

Table 5. Influence of dietary *Citrus aurantium* (CA) combined with caffeine (Caf) and/or tea catechins (Cat) on 24-hr urinary excretion of catecholamines and homovanillic acid in rats.

Group	Control	CA	Caf	CA+Caf	Cat	CA+Cat	CA+Caf+Cat
13th day of experiment							
Adrenaline (nmol/day)	1.27±0.39 <sup>a</sup>	3.85±0.94 <sup>b</sup>	1.09±0.34 <sup>a</sup>	6.98±5.11 <sup>b</sup>	1.54±0.25 <sup>a</sup>	5.16±2.02 <sup>b</sup>	5.51±1.07 <sup>b</sup>
Noradrenaline (nmol/day)	7.66±1.01 <sup>ab</sup>	7.17±1.42 <sup>a</sup>	8.50±0.51 <sup>ab</sup>	8.08±1.22 <sup>ab</sup>	8.89±1.15 <sup>ab</sup>	9.13±2.36 <sup>ab</sup>	10.04±1.94 <sup>b</sup>
Dopamine (nmol/day)	21.8±6.26 <sup>NS</sup>	19.0±3.87	20.8±1.03	26.1±7.16	26.3±4.98	25.2±7.08	24.6±3.13
Homovanillic acid (nmol/day)	129±27 <sup>a</sup>	136±15 <sup>a</sup>	149±12 <sup>ab</sup>	149±24 <sup>ab</sup>	139±16 <sup>ab</sup>	170±11 <sup>b</sup>	147±17 <sup>ab</sup>
28th day of experiment							
Adrenaline (nmol/day)	1.43±0.53 <sup>a</sup>	4.23±1.15 <sup>b</sup>	1.15±0.31 <sup>a</sup>	3.99±0.90 <sup>b</sup>	1.52±0.28 <sup>a</sup>	3.17±0.54 <sup>b</sup>	3.83±1.30 <sup>b</sup>
Noradrenaline (nmol/day)	9.19±2.10 <sup>NS</sup>	8.00±0.96	9.30±1.20	7.86±0.88	8.91±1.22	9.02±1.63	8.37±2.40
Dopamine (nmol/day)	25.0±4.59 <sup>NS</sup>	23.6±2.53	24.9±3.98	20.5±2.42	22.6±4.58	21.8±3.76	20.7±4.48
Homovanillic acid (nmol/day)	137±14 <sup>NS</sup>	155±22	151±13	139±11	143±11	152±21	137±18
39th day of experiment							
Adrenaline (nmol/day)	1.59±0.68 <sup>a</sup>	3.61±1.27 <sup>b</sup>	1.18±0.43 <sup>a</sup>	3.32±0.77 <sup>b</sup>	1.49±0.33 <sup>a</sup>	3.34±0.52 <sup>b</sup>	3.97±1.38 <sup>b</sup>
Noradrenaline (nmol/day)	10.17±2.84 <sup>NS</sup>	8.86±1.33	9.95±1.70	8.52±0.97	9.93±0.80	10.26±2.15	9.77±2.04
Dopamine (nmol/day)	28.4±8.19 <sup>NS</sup>	25.8±4.06	25.2±2.90	21.4±3.28	24.5±3.19	23.2±4.35	23.4±3.77
Homovanillic acid (nmol/day)	152±25 <sup>NS</sup>	161±16	154±10	146±15	148±16	167±24	151±18

Each value is the mean±SD of 5-7 rats in each group. Means in a row that are not followed by a common superscript letter are different,  $p < 0.05$ . NS, not significant.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
内田信也、 山田静雄	4 セントジョーンズワ ート、5 イチョウ葉エキ ス、7 エゾウコギ	横越英彦 監修	抗ストレス食品 の開発と展望	シーエム シー出版	東京	2006	pp. 227-237, pp. 243-245.

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uchida, S., Yamada, H., Dong, X., Maruyama, S., Ohmori, Y., Oki, Y., Watanabe, H., Umegaki, K., Ohashi K. and Yamada, S.	Effects of Ginkgo biloba extract on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide and midazolam in healthy volunteers.	J. Clin. Pharmacol.	46	1290-1298	2006
Suzuki, M., Oki, T., Sugiyama, T., Umegaki, K., Uchida, S. and Yamada, S.	Effects of saw palmetto extract on autonomic receptors in rat lower urinary tract.	Urology			in press
隠岐知美、鈴木真由美、 内田信也、山田静雄	健康食品・サプリメントの 有効性と医薬品との相互作 用—実験的検証と臨床評価 へのアプローチ—	ファームステ ージ	6	70-74	2006
山田静雄、隠岐知美、鈴 木真由美、平野和史、丸 山修治、内田信也、山田 浩、梅垣敬三、大橋京一	メディカルハーブの薬効解 析と臨床薬との相互作用	臨床薬理	37	33S-34S	2006
細谷浩司、山下 毅、中 村治雄、他	特定保健用食品の組合せ摂 取の有用性の検討—ジアシ ルグリセロール+植物ステ ロールの添加油（エコナ油） と食物繊維（コレスケア） 併用—	Prog. Med.	26	765-768	2006
宮島恵美子、細合浩司、 中村治雄、他	特定保健用食品の組み合わ せ摂取による安全性、有効 性の検討—植物ステロール 添加マヨネーズと低分子化 アルギン酸ナトリウム併用 による有用性—	Prog. Med.			in press
Nagata, J., Saito, M.	Evaluation of the correlation between amount of curcumin intake and its physiological effects in rats.	Food Sci. Technol. Res.	11	157-160	2005

Sugiyama, T., Nagata, J., Yamagishi, A., Endoh, K., Saito, M., Yamada, K., Yamada, S., Umegaki, K.	Selective protection of curcumin against carbon tetrachloride-induced inactivation of hepatic cytochrome P450 isozymes in rats.	Life Sci.	78	2188-2193	2006
Kiyose, C., Ogino, S., Kubo, K., Takeuchi, M., Saito, M.	Relationship between Garcinia cambogia-induced impairment of spermatogenesis and meiosis-activating sterol production in rat testis.	J.Clin. Biochem. Nutr	38	180-187	2006
Kiyose, C., Kubo, K., Saito, M.	Effect of Garcinia cambogia administration on female reproductive organs in ratsproduction in rat testis.	J.Clin. Biochem. Nutr.	38	188-194	2006
Takebayashi, J. Kubo, K., Saeki, A., Saito, M.	Effect of Citrus aurantium combined with caffeine and/or tea catechins on body fat accumulation and its safety in rats.	J.Clin. Biochem. Nutr.	39	174-181	2006
Nagata, J., Morino, T., Saito, M	Effects of dietary Angelica keiskei on serum and liver lipid profiles, and body fat accumulations in rats.	J. Nutr. Sci. Vitaminol.			in press
永田純一	「いわゆる健康食品」の有効性と健康への影響②ウコン	臨床栄養	108	182-185	2006

## 4 セントジョーンズワート

内田信也\*<sup>1</sup>, 山田静雄\*<sup>2</sup>

### 4.1 はじめに

セントジョーンズワート (和名: セイヨウオトギリソウ, ヒペクリムソウ, 英名: St. John'swort, 学名: *Hypericum perforatum* L.) はヨーロッパ原産で, アジア, 北アフリカに分布する。またオーストラリア, 北アメリカ, 日本に帰化している。セントジョーンズワートは野生化する多年草で30~90cmの高さとなり, 花期は7~8月である。中国名は「貫葉連翹〈カンヨウレンギョウ〉」である。

セントジョーンズワートは俗に「うつ状態を改善する」といわれ, うつ状態に対してヒトでの有効性が示唆されている。またドイツのコMISSION E (ドイツの薬用植物の評価委員会) は, うつ状態に対する使用を承認している。本品は経口摂取で適切に短期間使用する場合, おそらく安全と思われる。ただし大量摂取した場合は危険性が示唆されている。また妊娠中や授乳中の経口摂取は危険性があることから避けるべきである。セントジョーンズワートは薬物代謝酵素であるチトクローム P450 を誘導するため, 様々な医薬品との相互作用が報告されており, 医薬品との併用には特に注意が必要である。

### 4.2 組成

セントジョーンズワートの有効成分はいくつか分離されている。特に良く調べられているのは, ヒペリシン (hypericin) とヒペリフォリン (hyperforin) である (図1)。他にアドヒペリフォリン (adhyperforin), シュードヒペリシン (pseudohypericin), フラボノール類, フラバノール類, テルペン類, 精油, タイニン, ニコチン酸, ビタミンCおよびAなどがある。セントジョーンズワートについての臨床試験の大部分はヒペリシン含有量が0.3%に標準化された抽出物について実施されている。

### 4.3 特性・機能

セントジョーンズワートは軽症あるいは中等症のうつ病に対しておそらく有効であると思われる。治療薬として用いられることもある。抗うつ作用のメカニズムも一部解明され, またその有効性について科学的根拠も構築されつつある。質の異なる複数のランダム化比較試験を統合したシステマティック・レビューによれば, セントジョーンズワートはプラセボに比較して軽症ない

---

\*1 Shinya Uchida 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 講師

\*2 Shizuo Yamada 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 教授

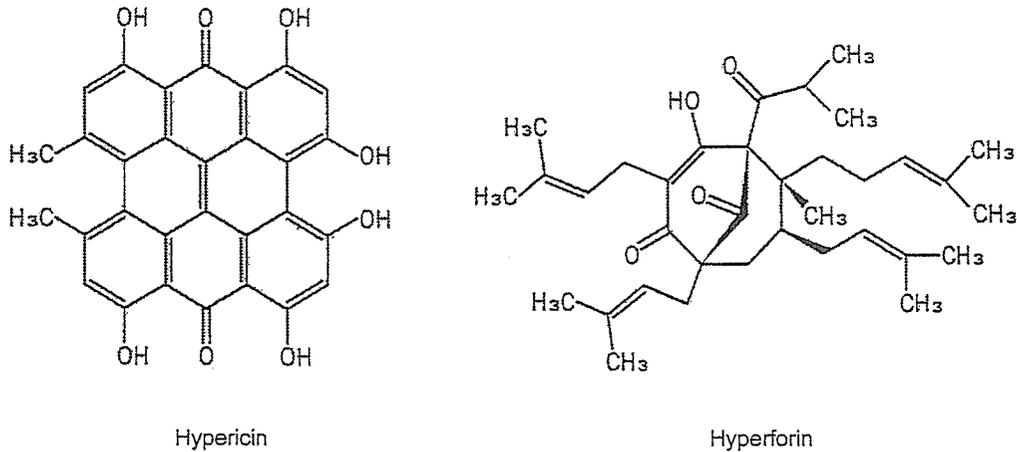


図1 ヒペリシン (hypericin) とヒペリフォリン (hyperforin) の構造式

し中等症のうつ病に対して有効であることが見出された<sup>1, 2)</sup>。一方、セントジョーンズワートと抗うつ薬および鎮静薬との比較では、両者の有効性に有意な差異は認められなかった。セントジョーンズワートは重症のうつ病に対しては有効ではないと考えられるが、ごく最近になって有効性を示唆する臨床試験の結果も報告されている<sup>3)</sup>。ほとんどの臨床試験は成人で行われているが、12歳以下の子供の抑うつに対しても有効であるという証拠がいくつかある。

セントジョーンズワートの抗うつ作用は、三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) と同様のメカニズムであろうと考えられている。実験動物や *in vitro* での検討によれば、セントジョーンズワートの有効成分の一つであるヒペリフォリンはシナプスにおいて神経伝達物質であるセロトニンや GABA、グルタミン酸の取り込みを阻害し、セロトニンレセプター (5HT<sub>3</sub> および 5HT<sub>4</sub> レセプター) に対する拮抗作用を示す。ヒペリシンは *in vitro* 実験においてラットの脳ミトコンドリアのモノアミンオキシダーゼ (MAO)-A と B、およびカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) を阻害することが分かっている。しかしヒトにおける生体内のヒペリシン濃度は、この阻害作用を示すほどにまで到達しないと思われる。さらにヒペリシンはシグマレセプターに親和性があり、その他の様々なレセプターのアンタゴニストとして働く。

抗うつ以外のセントジョーンズワートの効果に関して、不安、気分変調、眠気過多、食欲不振、不眠、精神運動遅滞の改善が、限られた臨床試験ではあるが実証されている。さらに強迫性障害患者に対して 0.3% ヒペリシン徐放製剤を 12 週間投与したところ数名の患者の症状をかなり改善したとの報告や、0.3% のヒペリシン標準化抽出物が月経前症候群の約 50% の女性の症状を改善したとの報告がある。季節性情動障害に関連する不安・性欲減退・睡眠障害などの症状に対して

## 第12章 漢方薬類

も有効な可能性がある。しかしこれらの用途に対する有効性については、さらなる科学的実証が必要である。

セントジョーンズワートは、糖尿病患者やそれ以外の多発性神経症に対して有効でないことが示唆されている。また HIV に罹患した成人あるいは慢性 C 型肝炎患者にたいして、抗レトロウイルス剤のように経口投与した場合においても、効果はないと考えられる。

### 4.4 製法

薬用部分は花または果実で、全草を乾燥する。

### 4.5 安全性

#### 4.5.1 全般的安全性

セントジョーンズワートは経口摂取で適切に短期間使用する場合、おそらく安全と思われる。続けて使用した場合でも少なくとも 8 週間までは安全だと思われる。ただし抽出物を大量摂取した場合には危険性が示唆されており、1 日 1,800mg 以上摂取すると重症の皮膚光感受性反応を起こす。またヒトにおける光感作はまれにしか見られないが、色白の人が本品を使用する場合、過度の日光の照射は避けるべきである。妊娠中や授乳中のセントジョーンズワートの経口摂取は危険性が示唆されており避けたほうがよい。これは本品が子宮筋肉を緊張させること、ならびに母乳中に排泄されたセントジョーンズワートの成分が乳児に痙攣、嗜眠状態（うとうとすること）、無気力や昏睡を惹起させる可能性があるためである。なお 12 歳以下の小児では抽出物を 6 週間まで安全に摂取できたという報告がある。

セントジョーンズワートの副作用としては、不眠、ありありとした夢、落ち着きのなさ、不安、動揺、いらつき、胃腸の不快感、疲労感、口渇、めまい、頭痛、皮膚のかゆみ、錯覚、遅延性過敏症などが挙げられる。うつ病の患者では、軽い躁状態や、双極性の患者では躁状態が誘導されることがある。

#### 4.5.2 医薬品との相互作用

セイヨウオトギリソウは薬物代謝酵素であるチトクローム P450 を誘導するため、この酵素で代謝される多くの薬剤との相互作用が知られている<sup>4)</sup>。日本では 2000 年 5 月、厚生省がセイヨウオトギリソウと医薬品との相互作用について医薬品等安全性情報で注意喚起を行った<sup>5)</sup>。薬物代謝酵素（特にサブタイプである CYP3A4 および CYP1A2）が誘導され、インジナビル（抗 HIV 薬）、ジゴキシシン（強心薬）、シクロスポリン（免疫抑制薬）、テオフィリン（気管支拡張薬）、ワルファリン（血液凝固防止薬）、経口避妊薬の効果が減少する可能性がある。

4.6 応用例

セントジョーンズワートと医薬品の相互作用の例として、CYP3A4で代謝を受ける薬物であるシクロスポリンとの相互作用の2症例が報告されている(図2)<sup>6)</sup>。これらの症例はいずれも末期虚血性心疾患のため心移植を施行された男性患者で、移植後、シクロスポリンやアザチオプリン等の免疫抑制薬の投与でコントロールされており、シクロスポリンの血中濃度も安定してい

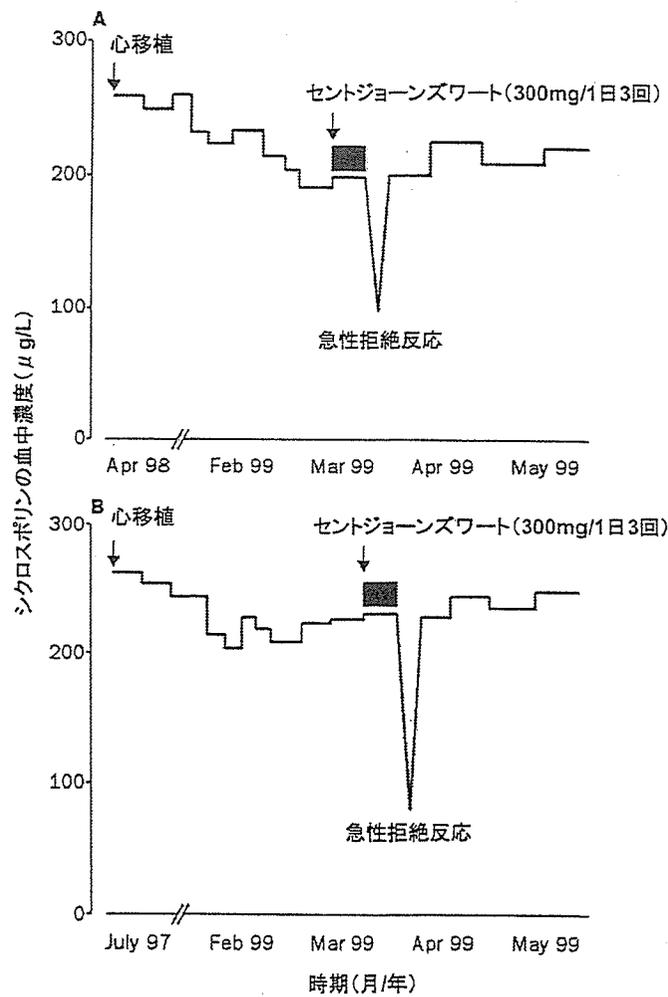


図2 セントジョーンズワートと医薬品(シクロスポリン)との相互作用  
 症例は心移植を施行された男性患者(AとB)でシクロスポリンやその他の免疫抑制剤が投与されていた。その後、セントジョーンズワート(300mg含有、ヒベリシンとして0.9mg)を1日3回摂取したところ、シクロスポリンの血中濃度が治療域(150μg/L)以下に低下し、急性拒絶反応が認められた。セントジョーンズワート摂取中止後、シクロスポリンの血中濃度は回復した。  
 (文献6より一部改変)

## 第12章 漢方薬類

た。その後、市販のセントジョーンズ含有食品（抽出物 300mg 含有）を1日3回摂取したところ、摂取開始3週間後にシクロスポリンの血中濃度の低下が認められ、生検の結果、急性拒絶反応が観察された。本症例に拒絶反応を疑わせる他の要因は認められなかった。セントジョーンズワート含有食品の摂取を中止したところ、シクロスポリンの血中濃度は回復した。

## 文 献

- 1) Linde K *et al.*, St John's Wort for sepression. In : The Cochrane Library, Issue 2, Oxford : Update Software (2002)
- 2) 日本クリニカルエビデンス編集委員会, クリニカルエビデンス日本語版, 日経BP社, p.1143-1145 (2004)
- 3) Szegedi A *et al.*, *B.M.J.*, 330, 503-506 (2005)
- 4) Gurley BJ *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 72, 276-287 (2002)
- 5) 厚生労働省ホームページ ([http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1205/h0526-1\\_15.html](http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1205/h0526-1_15.html))
- 6) Ruschitzka F *et al.*, *Lancet*, 355, 548-549 (2000)

## 5 イチョウ葉エキス

内田信也\*<sup>1</sup>, 山田静雄\*<sup>2</sup>

### 5.1 はじめに

イチョウ (和名: イチョウ, 英名: Ginkgo, 学名: *Ginkgo biloba* L.) は, 中国原産で日本でも数多く栽培されている落葉高木である。中国や日本では種子を漢方として古くから利用しており, 中国では紀元前 2600 年に既に喘息や気管支炎に用いていたという記録がある。イチョウの中国名は「銀杏」「白果」「公孫樹」であり, 中薬ではその種子のみを用いている。一方, ヨーロッパでは主に葉の規格抽出物に関して研究が行われてきた。中でもその主要成分のギンコライドは血小板活性因子を抑制する活性を持つイチョウに特有の成分であり, 適切に摂取すれば安全であり, 老人性の循環器系および神経系疾患等に対してはヒトでの有効性が示唆されている。ドイツのコミッション E (ドイツの薬用植物の評価委員会) は, 記憶障害, 耳鳴り, めまいの改善に対するイチョウ葉エキスの使用を承認している。本品は先導役のドイツをはじめ, フランス, イタリア, スイス, オーストリア, さらに台湾や韓国などでも医薬品とされ, アメリカやイギリスでも有望なサプリメントとして扱われている。

### 5.2 組成

種子には青酸配糖体を含む。葉にギンコライド (ginkgolides) A, B, C, M, J, ギンコフラボノイドを含む。ケルセチン (quercetin), ケンフェノール (kaempferol), プロアントシアニン類 (proanthocyanidins), ルチン (rutin), イソラムネチン (isorhamnetin), ビロバライド (bilobalide) が含まれる (図 1)。果肉にはアレルギーとなるギンコール酸の含有量が多い。イチョウ葉エキス製剤規格品は, フラボノイド類 24~25%, テルペン類 6% 以上を含み, ギンコール酸は 5 ppm 以下とされる。

### 5.3 特性・機能

イチョウ葉エキスはアルツハイマー, 脳血管性および混合型の痴呆に対しおそらく有効である可能性が高い。ドイツのコミッション E は記憶障害, 集中力の欠如, 感情の抑うつ状態, 耳鳴り, めまい, 頭痛などを改善する目的で承認している。さまざまなタイプの痴呆において, 3 ヶ月から 1 年間イチョウ葉を摂取したところ, 認識能力や社会適応性を示す指標が維持または改善されたと報告されている<sup>1)</sup>。また複数のランダム化比較試験を統合したシステマティック・レビュー

---

\* 1 Shinya Uchida 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 講師

\* 2 Shizuo Yamada 静岡県立大学 薬学部 医療薬学大講座 薬物動態学分野 教授