

バレリアン

[学名] *Valeriana officinalis* [和名] セイヨウカノコソウ、カノコソウ、キッソウコン、ワレリア [英名] valerian

[概要]

バレリアン(セイヨウカノコソウ)は、不眠や情動不安に対して広く利用されてきた薬用植物である。臨床試験では、睡眠の質および時間の改善(睡眠潜時の短縮)が認められている。不眠の程度が強いほど、効果も高いとされる。単回投与でも効果が期待できるが、数週間単位での投与のほうが継続的な改善効果を得られる。

通常の摂取目安量の範囲内では、バレリアンには、鎮静作用は認められず、ベンゾジアゼピン系医薬品と比較して、反応時間や集中力、協調等への影響もないとされる。ただし、摂取後2~3時間は覚醒状態や思考過程への影響を認めるという報告もあり、慎重に利用する。摂取後の機械の操作や運転等は念のために避ける。

[用途・適応] 不眠(症) 不安

[主要成分] バレレン酸 valerenic acid や valepotriates, kessanes, valeranal, valeranone といった成分が知られている。なお、バレリアンには、イソ吉草酸 isovaleric acid 等による特有の臭いがある。

[作用機序] (基礎研究) 睡眠時間の延長 抗けいれん作用 細胞増殖抑制作用 (臨床研究) 睡眠障害の改善(睡眠導入および睡眠の質の改善)作用 鎮静作用

[用法・用量]

・睡眠障害(入眠障害)や睡眠の質の改善に対しては、400~900mgのバレリアン抽出物(1.5~3.0gのハーブに相当。バレリアンは根を利用)を、就寝30分前から1時間前に投与。

・バレリアン抽出物120mgとレモンバーム(lemon balm, *Melissa officinalis*)抽出物80mgを併用し、1日3回、30日間投与した試験がある。

・不安に対しては、ストレス下の被験者に100mgを投与した臨床試験がある。

[慎重・注意] 共通する作用機序を有する成分との併用に注意。

[有害事象] 適正使用における許容性は高い。稀に、頭痛、眩暈、(効果の)残存等が生じる。

[相互作用] 現時点では、医薬品との相互作用による有害事象は報告されていない。ただし、バレリアンの有する働きからの推測により、次の医薬品に関して、理論的な相互作用の可能性が考えられている。■チトクロームP450 チトクロームP450の分子種のうち、CYP3A4に関連する薬剤(CYPと医療用医薬品との関連については巻末の別表参照)。■催眠・鎮静薬 ■選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI) ■塩酸ロペラミド ■β遮断薬 以上の医薬品との併用は慎重に行い、医師の監視下に関連指標をモニターすること。

[メモ] 逆説的な現象として、バレリアン投与時に睡眠障害が悪化するケースが臨床経験される。この作用機序は不明である。バレリアンによる副作用として不眠症をあげる場合もある。

エキナセア

[和名] ムラサキバレンギク、エキナセア、エキナシア、エキナケア、パープルコーンフラワー、ブルブレア [英名] American coneflower, echinacea, purple coneflower [学名] *Echinacea species* (*E. angustifolia*, *E. pallida*, *E. purpurea*)

[概要] エキナセア(エキナシア)は、欧米で広く利用されている北米原産の薬用植物である。上気道炎の感染初期に治療目的で投与される。また、上気道炎の予防目的にも利用される。エキナセアの有効性と安全性は、多くの臨床試験や欧米の専門家によって支持されてきた。エキナセアのサプリメントは、*E. angustifolia*, *E. pallida*, *E. purpurea*の3種に代表される複数の *Echinacea species* から、その地上部や根、根茎、葉を含む全草が使用されてきた。エキナセアの作用機序は免疫賦活機構によると考えられるが、その分子機構は明確には解明されていない。近年、エキナセア由来の alkylamides (アルキルアミド類, alkamides) によるカンナビノイド受容体(CB2受容体)を介したメカニズムが示唆されている。しかし、主要成分は他にも多く存在することから、エキナセアの働きは複数成分のシナジーによると考えられる。

〔用途・適応〕 上気道炎および風邪症候群の治療と予防

〔主要成分〕 アラビノガラクトラン arabinogalactan, heteroxylan 等。アルキルアミド類 alkylamides (alkamides), caffeoyl conjugates, チコリ酸 chicoric acid, エキナコシド類 echinacosides, ketoalkenes や ketoalkynes。

〔作用機序〕 (基礎研究) マクロファージの増殖や貧食能の促進。インターフェロンやインターロイキン等の産生促進。マクロファージにおける IL-1, TNF- α , IL-6, IL-10 の産生促進。Tリンパ球および NK 細胞活性化。抗原特異的な IgG 産生の増加作用。(臨床研究) 上気道感染症 (upper respiratory tract infections, URI) 時の罹病期間短縮と重症度軽減。上気道感染症の予防。

〔用法・用量〕 成人の場合、代表的な用法・用量は次の通りである。●*E. purpurea* のチンキ：1日 15mL (分3) 経口投与。●*Echinacea* species の根を下記のごとく経口投与。乾燥根：1日 2,700mg (分3)。チンキ：1日 90~180drops (分3)。抽出液：1日 1.5~3.0mL (分3)。

主な臨床試験での用法・用量は次の通りである。●上気道炎の治療目的で、1日 1,500~3,000mg (分3) を5~7日間経口投与。

●風邪症候群およびインフルエンザの症状改善に対して、1日 900mg の投与が 450mg 投与よりも優れていた。

〔慎重・注意〕 共通する作用機序を有する成分との併用に注意。

〔有害事象〕 適正使用における許容性は高い。

〔相互作用〕 現時点では、医薬品との相互作用による有害事象は報告されていない。ただし、エキナセアの有する働きからの推測により、次の医薬品に関して、理論的な相互作用の可能性が考えられている。■チトクローム P450 チトクローム P450 の分子種のうち、CYP1A2, 3A4 に関連する薬剤 (CYP と医療用医薬品との関連については巻末の別表参照)。■免疫抑制薬。

〔メモ〕 エキナセアは、免疫賦活作用を持つハーブであるが、連続投与によって継続的に免疫賦活状態が続くと一般に考えにくい。通常の投与期間は1~2週間程度。エキナセアは、多くの米国人にとって、効

果を実感する最初のハーブである。風邪症候群の初期に十分な量を投与すれば、有意な効果が得られる。エキナセアの風邪症候群に対する効果を検証した臨床試験においてネガティブな結果が散見されるのは、用法や用量が適切ではない実験プロトコールが原因と考えられる。

ルテイン

〔英名〕 lutein

〔概要〕

ルテイン lutein およびゼアキサントリン zeaxanthin は、キサントフィル xanthophyll と総称されるカロテノイド系ファイトケミカルである。ルテインとゼアキサントリンは、緑黄色野菜に多く含まれる。機能性食品素材・サプリメントとしてのルテインでは、マリーゴールドなどが原材料として利用される (『マリーゴールド』の項を参照)。

摂取されたキサントフィルは、ヒトでは網膜、特に黄斑に存在する。疫学調査では、食事からのルテインの摂取が多いと、加齢性黄斑変性症 (AMD, age-related macular degeneration), 白内障, 乳がん, 大腸がんのリスクが減少するというデータが示されている。

〔用途・適応〕 網膜変性症 (加齢性黄斑変性症) の予防と改善 白内障の予防 大腸がんの予防

〔主要成分〕 ルテインはカロテノイドの1種であり、通常、異性体のゼアキサントリンと共に存在する。ルテインは、血清中のカロテノイドの11%程度、脂肪組織中のカロテノイドの20%程度を占める。

〔作用機序〕 (基礎研究) 抗酸化作用 免疫調節作用 (臨床研究) 抗酸化作用 眼精疲労改善作用 (疫学) 網膜変性症・乳がん発症・白内障・大腸がんの発症リスク低減

〔用法・用量〕 網膜変性症 (加齢性黄斑変性症) の予防および白内障の予防には1日 6mg のルテインを摂取。網膜変性症の症状改善効果を認めた臨床研究では、1日 10mg のルテインサプリメントが12カ月間投与された。臨床研究で用いられた用量は1日 10~40mg である。疫学調査では、1日 6.9~11.7mg のルテイン摂取によって黄斑変

性症および白内障の予防効果が認められた。

〔慎重・注意〕共通する作用機序を有する成分との併用に注意。

〔有害事象〕適正使用における許容性は高い。

〔相互作用〕現時点では、医薬品との相互作用による有害事象は報告されていない。ただし、ルテインと他のカロテノイド類との併用による相互作用が考えられている。有害事象は知られておらず、併用は可能と考えられるが、念のため慎重に。

〔メモ〕ルテインとゼアキサンチンが豊富な食品として、緑黄色野菜等がある。また、野菜の種類による含有量の違いも知られている。例えば、コーンはルテインが非常に豊富であり、カロテノイド総量の60% (mole%) がルテインである。その他、キウイやホウレンソウ、カボチャ等もルテインが多い。一方、ゼアキサンチンが豊富な食品としては、オレンジ・ペッパー、コーン、オレンジジュース、マンゴー等がある。ルテインの吸収効率に関しては、高脂肪食利用時のほうが低脂肪食よりも高いことが報告されている。

グルコサミン

〔化学名〕2-amino-2-deoxyglucose 〔和名〕グルコサミン、グルコサミン塩酸塩、グルコサミン硫酸塩、塩酸グルコサミン、硫酸グルコサミン 〔英名〕glucosamine, glucosamine hydrochloride, glucosamine sulfate

〔概要〕グルコサミンは、軟骨の構成成分であるムコ多糖類の1種である。変形性関節症や関節炎に伴う症状に対する一定の効果が報告されており、コンドロイチン chondroitin と併用されることも多い。欧米や本邦で行われた数多くの臨床試験によって、関節炎や関節症に伴う疼痛を軽減し、関節の可動性を改善することが示された。グルコサミンは、グリコサミノグリカン glycosaminoglycan と総称される分子の合成に必要な成分であり、各組織の柔軟性や弾力性に寄与している。グルコサミンをサプリメントとして経口摂取すると、消化管から吸収され、関節軟骨等の成分として利用される。臨床試験では、変形性膝関節症

等の関節障害の患者に対して、グルコサミン（硫酸塩あるいは塩酸塩）を経口投与することによる改善効果が示されてきた。20報のランダム化比較試験を対象にしたコクラン・レビューでは、合計2,570名の被験者において疼痛や Lequesne index においてグルコサミンの効果が示唆された。

〔用途・適応〕変形性関節症や関節炎に伴う症状の予防や改善 関節軟骨の修復作用 関節軟骨の保護作用

〔主要成分〕グルコサミン、グルコサミン塩酸塩、グルコサミン硫酸塩

〔作用機序〕〔基礎研究〕軟骨損傷治癒促進作用 〔臨床研究〕変形性関節症や関節炎に伴う症状の予防や改善 関節炎や関節症に伴う疼痛を軽減 関節の可動性を改善

〔用法・用量〕1日あたり1,000～1,500mg。臨床試験での投与期間は4週間から3年間。

〔慎重・注意〕共通する作用機序を有する成分との併用に注意。

〔有害事象〕適正使用における許容性は高い。胸焼けや下痢といった胃腸障害を生じうる。

〔相互作用〕現時点では、医薬品との相互作用による有害事象は報告されていない。ただし、グルコサミンの有する働きからの推測により、次の医薬品に関して、理論的な相互作用の可能性が考えられている。■糖尿病治療薬 ■抗がん薬 ■ワルファリン 以上の医薬品との併用は慎重に行い、医師の監視下に関連指標をモニターすること。

〔メモ〕本邦では、「グルコサミン塩酸塩」は「非医薬品（医薬品的効能効果を標榜しない限り医薬品と判断しない成分本質）」。

紅麹

〔学名〕*Monascus purpureus* 〔和名〕紅麹（ベニコウジ）〔英名〕red yeast rice

〔概要〕

紅麹（ベニコウジ）は、モナスカス (*Monascus*) 属の麹菌（モナスカス・パーバレウス *Monascus purpureus*）を米に植菌し発酵して得られた製品であり、中国や他のアジア諸国では、着色料等の食材として伝統的に利用されてきた。

紅麹には有効成分としてモノコリン類 monacolins が見出されており、コレステロール合成を阻害する。特にモノコリンK (Monacolin K) は、HMG-CoA 還元酵素の阻害作用を示す。モノコリンKは、メビノリン mevinolin あるいはロバスタチン lovastatin としても知られており、これらは高コレステロール血症に用いられる医薬品の成分である。

紅麹は、8～12週間の投与で、総コレステロールおよびLDLを有意に減少させる。また、紅麹による高血圧改善作用も報告されている。

なお、基礎研究では、紅麹投与による組織中のCoQ10(コエンザイムQ10)濃度の低下が示されている。そのため、CoQ10の併用が推奨される。

【用途・適応】コレステロール低下作用 高血圧改善作用

【主要成分】紅麹には、10種類のモノコリン類(別名 mevinic acid)が含まれており、それらの中でもっとも高濃度に存在するのがモノコリンKである。モノコリンKは、mevinolin あるいは lovastatin としても知られる。その他、ステロール類(βシトステロール、カンベステロール、ステイグマステロール、サボゲニン)、イソフラボン類、各種脂肪酸も含まれる。

【作用機序】(基礎研究) HMG-CoA 還元酵素阻害作用 コレステロール低下作用 高血圧改善作用 (臨床研究) 高コレステロール血症改善作用、高血圧改善作用

【用法・用量】臨床試験での用量は2.4g/日が一般的。なお、2.4gの紅麹は、重量比で0.4%(9.6mg)のモノコリン類を含み、そのうち0.2%(4.8mg)はモノコリンK(ロバスタチン)とされる。

【慎重・注意】共通する作用機序を有する成分との併用に注意。

【有害事象】適正使用における許容性は高い。なお、紅麹の作用機序はスタチン系薬剤と類似しているため、スタチン系薬剤と同様に横紋筋融解症の副作用が考えられる。

【相互作用】現時点では、医薬品との相互作用による有害事象は報告されていない。ただし、紅麹の有する働きからの推測により、次の医薬品に関して、理論的な相互作用の可能性が考えられている。■チトクロームP450 チトクロームP450の分子種

うち、CYP3A4に関連する薬剤(CYPと医療用医薬品との関連については巻末の別表参照)。■脂質異常症治療薬；ジェムフィブロジル(gemfibrozil) ■スタチン系薬剤 ■甲状腺ホルモン薬(levothyroxine) 以上の医薬品との併用は慎重に行い、医師の監視下に関連指標をモニターすること。

大豆イソフラボン

【学名】*Glycine max* (大豆) 【英名】soy isoflavones

【概要】大豆イソフラボンとは、大豆に含まれるファイトケミカルであり、ゲニステインやダイゼインが知られている。大豆イソフラボン類は、エストロゲン受容体(ER)への親和性を有しており、ERに対する調節因子として作用する。疫学調査や基礎研究、予備的臨床研究では、大豆製品あるいは大豆イソフラボン類の摂取が乳がんや肺がん、前立腺がんの抑制効果をもつことが示されてきた。また、糖尿病および糖尿病神経障害に対する予防作用も報告されている。その他、大豆イソフラボンによる更年期障害症状の改善作用、骨粗鬆症の予防作用、認知機能の改善作用等が示唆されている。ただし、乳がんの予防・治療・再発予防における大豆イソフラボンの臨床的意義については、さまざまな議論があり、明確な結論は得られていない。

【用途・適応】更年期障害改善作用 骨粗鬆症の予防 乳がん予防作用 月経前症候群(PMS)改善作用 抗酸化作用 抗がん作用

【主要成分】イソフラボン類あるいはイソフラボン配糖体。具体的にはゲニステイン genistein (ゲニステイン genistin)、ダイゼイン daidzein (ダイジン daidzin)、グリシテイン(グリシチン)が主な非配糖体(配糖体)。

【作用機序】(基礎研究) エストロゲン様作用 抗酸化作用 抗がん作用 乳がん・肺がん・前立腺がんの抑制作用 (臨床研究) 乳がん・肺がん・前立腺がんの抑制作用 糖尿病および糖尿病神経障害に対する予防作用 更年期障害症状の改善作用 骨粗鬆症の予防作用 認知機能の改善作用

【用法・用量】大豆イソフラボンの安全な

1日摂取目安量の上限値は70~75mg/日(大豆イソフラボンアグリコン換算値)。「特定保健用食品」としての大豆イソフラボンでは、1日あたりの摂取上限量はアグリコン量換算で1日あたり30mg。

〔慎重・注意〕共通する作用機序を有する成分との併用に注意。その他、男女を問わず、ホルモン感受性が問題になる病態や疾患では、相互作用に注意が必要。

〔有害事象〕適正使用における許容性は高い。ただし、大豆に対するアレルギーや過敏症の人は摂取を避ける。

〔相互作用〕現時点では、医薬品との相互作用による有害事象は報告されていない。

〔メモ〕大豆イソフラボンのサブプリメントとして、大豆イソフラボングリコシド(配糖体 glycoside)を含有する製品と、大豆イソフラボンアグリコンを主成分とするものがある。天然食材に存在する構造であるグリコシド型であれば、許容性は高いと考えられるが、アグリコン型の高用量・長期投与による安全性は明らかではない。サブプリメントを利用する際、通常の食品からの摂取に準じた量をグリコシド型で摂る場合には問題はないであろう。

ノコギリヤシ

〔学名〕*Serenoa repens* 〔和名〕ノコギリヤシ、ノコギリ椰子、ソー・パルメット、ノコギリパルメット 〔英名〕saw palmetto

〔概要〕

ノコギリヤシ(ソー・パルメット)は、北米産のヤシ科の植物であり、果実が薬用として前立腺肥大症(BPH)に対して広く利用されている。ドイツのコミッションEでは、軽症から中等度のBPH(ステージI, II)への有効性を認めている。作用機序として、 5α -reductase阻害作用(テストステロンからジヒドロテストステロンへの転換を阻害)、エストロゲン作用、抗アンドロゲン作用、抗炎症作用等が報告されている。多くの臨床試験でもBPHへの有効性が示されており、また、安全性は比較的高いと考えられている。

ノコギリヤシはBPHに伴う諸症状を改善、つまり、尿流率・尿流量の増加、残尿の減

少、夜間頻尿の改善等の効果を示す。これらの効果は、抗アンドロゲン作用を持つ医薬品(finasteride等)と同等の作用であり、かつ副作用は少ない。例えば、19報の臨床試験では合計7,210名が被験者となり、17報の試験においてノコギリヤシの効果が認められたという。

〔用途・適応〕前立腺肥大症の予防と治療

〔主要成分〕フラボノイド類やタンニン類、ステロイドサポニン、揮発油、各種の脂肪酸類等。

〔作用機序〕〈基礎研究〉 5α -還元酵素(5α -reductase)阻害作用、アンドロゲン受容体に対する阻害作用、ヒト α_1 -アドレナリン受容体の阻害作用、前立腺上皮細胞に対する抑制作用、前立腺組織でのDHT低下作用、エストロゲン受容体に対する競合作用、前立腺上皮細胞におけるアポトーシスの誘導や細胞増殖の抑制作用、抗アンドロゲン作用。〈臨床研究〉前立腺肥大症に伴う諸症状の改善。尿流率・尿流量の増加、残尿感の減少、抗エストロゲン作用、排尿痛の低減、夜間頻尿の改善、抗炎症作用、抗滲出作用等。

〔用法・用量〕1日あたり320mg(80~90% liposterolic content)を投与。

〔慎重・注意〕共通する作用機序を有する成分との併用に注意。

〔有害事象〕適正使用における許容性は高い。

〔相互作用〕現時点では、医薬品との相互作用による有害事象は報告されていない。ただし、次の医薬品に関して、理論的な相互作用の可能性が考えられている。■チトクロームP450(CYP2D6, 3A4)に関連する薬剤(CYPと医療用医薬品との関連については巻末の別表参照)。■抗アンドロゲン作用薬・アンドロゲン作用薬 ■エストロゲン作用薬 ■抗凝固薬・血小板機能抑制薬 ■降圧薬・昇圧薬 以上の医薬品との併用は慎重に行い、医師の監視下に関連指標をモニターすること。

〔メモ〕適応となるのはBPHの軽度から中等度(ステージI・II)であり、BPHのステージIIIや前立腺がんは適応ではない。

クランベリー

[学名] *Vaccinium macrocarpon* [和名]
ツルコケモモ [英名] cranberry

[概要] クランベリー果実は、尿路感染症 (UTI: urinary tract infection) の再発予防および治療に対して利用される。有効成分としてアントシアニン類やキナ酸、トリテルペン類、カテキン類、タンニン類、フラボノール類を含み、膀胱や尿道への細菌付着を抑制する。UTIの予防に対して、クランベリーの果汁摂取あるいはサプリメント投与の有効性が報告されている。クランベリー果汁は酸味が強いので、そのままでは食用に向かず、一般に甘味料が添加される。甘味料添加クランベリー果汁を用いた方法では、10報以上の臨床試験によって有効性と安全性が示されてきた。酸味の強い果汁の代わりにサプリメントも利用される。

[用途・適応] 尿路感染症の再発予防 尿路感染症の治療 (医師の監視下で高用量を投与)

[主要成分] プロアントシアニン類
[作用機序] (基礎研究) 抗菌作用 抗ウイルス作用 抗真菌作用 抗酸化作用 抗がん作用 (臨床研究) 尿路感染症の (再発) 予防 尿路感染症の治療 尿の酸性化 尿の消臭作用 抗酸化作用

[用法・用量] (クランベリー果汁としての経口投与)

尿路感染症の治療では1日16~32fl. oz.(約0.47~0.95L)を投与(無糖/甘味料無添加の果汁)。あるいは1日18fl. oz.(約0.5L)以上投与(無糖/甘味料無添加の果汁)。尿路感染症の予防では1日4~32fl. oz.(約0.12~0.95L)を投与。

[慎重・注意] 共通する作用機序を有する成分との併用に注意。

[有害事象] 適正使用における許容性は高い。

[相互作用] クランベリー果汁の有する働きからの推測により、次の医薬品に関して、理論的な相互作用の可能性が考えられている。■チトクローム P450 チトクローム P450 の分子種のうち、CYP2C9 に関連する薬剤 (CYP と医療用医薬品との関連については巻末の別表参照)。■ワルファリン ■アスピリン (アセチルサリチル酸) ■ブ

ロトンポンプ阻害薬 以上の医薬品との併用は慎重に行い、医師の監視下に関連指標をモニターすること。

[メモ] クランベリー摂取は、尿中へのシュウ酸排泄を促進するため、シュウ酸カルシウム結石形成の可能性が指摘されている。一方、クランベリー摂取は、臨床試験において、マグネシウムとカリウムの排泄を促進する効果をもち、これは結石形成の抑制を示唆するというデータがある。現時点では、クランベリーの摂取が、結石形成を促進するもしくは結石症を生じたとする明確な根拠は認められない。

コエンザイム Q10

[化学名] 2,3 dimethoxy-5 methyl-6-decaprenyl benzoquinone [別名] ubiquinone ユビキノン, ビタミン Q [和名] コエンザイム Q10, コーキュー・テン, ユビキノン, ユビデカレノン, 補酵素 Q10, ビタミン Q [英名] coenzyme Q10, CoQ10

[概要] コエンザイム Q10 (CoQ10) は、体内に広く分布するビタミン様物質であり、特に心臓や肝臓、腎臓、膵臓といった組織に豊富に存在する。CoQ10 の体内濃度は、加齢に伴って減少する。また、心疾患や糖尿病、筋ジストロフィー、パーキンソン病、悪性腫瘍、HIV/AIDS といった慢性疾患では、CoQ10 が低下しているという報告がある。現在、さまざまな生活習慣病や慢性疾患の予防・改善、アンチエイジング (抗加齢) といった目的にて CoQ10 が利用されている。臨床試験において CoQ10 投与による有効性が示唆された疾患は、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、心不全、心筋症、パーキンソン病、筋ジストロフィー、Friedreich 失調症、ハンチントン病、片頭痛、男性不妊症、スタチン誘導性ミオパチー等である。サプリメントとしての CoQ10 の効能効果は、①ATP 産生作用、②抗酸化作用の二つの機序に基づく。CoQ10 は、1974 年に厚生省 (当時) より医療用医薬品ユビデカレノンとして承認を受けた。その効能効果は「基礎治療施行中の軽度及び中等度のうっ血性心不全症状」であり、用法・用量は1回10mgを1日3回食後に経口投与とされている。その後、2001年に厚生労働省によ

って CoQ10 が「医薬品の効果効能を標榜しない限り食品と認められる成分」とされた。

〔用途・適応〕 高血圧 虚血性心疾患 心不全 筋ジストロフィー 運動能向上 抗酸化作用 ATP 産生増加作用

〔主要成分〕 コエンザイム Q10

〔作用機序〕 〈基礎研究〉 抗酸化作用 ATP 産生増加作用 〈臨床研究〉 高血圧 虚血性心疾患 心不全 筋ジストロフィー 運動能向上

〔用法・用量〕 通常、1日あたり 30~360mg。臨床試験では 1日 1,200mg の投与例あり。

〔慎重・注意〕 共通する作用機序を有する成分との併用に注意。

〔有害事象〕 適正使用における許容性は高い。ただし、胃腸症状（胃部不快感、食欲減退、吐気、下痢）および過敏症（発疹）を生じることがある。

〔相互作用〕 ■ワルファリン ワルファリンと CoQ10 の併用投与により、ワルファリンの抗凝固作用が減弱したという症例が報告されている。臨床的意義は必ずしも明らかではないが、併用投与は慎重に行う。■HMG-CoA 還元酵素阻害薬 スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）は血中 CoQ10 値を低下させるため、スタチン系医薬品投与時には CoQ10 の摂取が推奨できる。

参考文献

イチヨウ葉エキス

・ Bal Dit Sollier C, et al. No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb761 in a controlled study. *Clin Lab Haematol* 2003; 25: 251-3.

・ Budzinski JW, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000; 7: 273-82.

・ Ellison JM, et al. Fluoxetine-induced genital anesthesia relieved by Ginkgo biloba extract. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 199-200.

・ Fowler JS, et al. Evidence that Ginkgo biloba extract does not inhibit MAO A and B in living human brain. *Life Sci* 2000; 66: 141-146.

・ Galluzzi S, et al. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 679-680.

・ Gaudineau C, et al. Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the Ginkgo biloba extract. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318: 1072-8.

・ Hauns B, et al. Phase II study of combined 5-fluorouracil/Ginkgo biloba extract (GBE 761 ONC) therapy in 5-fluorouracil pretreated patients with advanced colorectal cancer. *Phytother Res* 2001; 15: 34-38.

・ Hauns B, et al. Phase II study with 5-fluorouracil and ginkgo biloba extract (GBE 761 ONC) in patients with pancreatic cancer. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 1030-1034.

・ Kim YS, et al. Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and ginkgo biloba ext (EGb 761). *Thromb Res* 1998; 91: 33-8.

・ Kudolo GB, et al. Effect of Ginkgo biloba ingestion on arachidonic acid metabolism in the platelets of type 2 diabetic subjects. *International Scientific Conference on Complementary, Alternative and Integrative Medicine Research* April 12-14 2002.

・ Kudolo GB. The effect of 3-month ingestion of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on pancreatic beta-cell function in response to glucose loading in individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 600-611.

・ Kudolo GB. The effect of 3-month ingestion of Ginkgo biloba extract on pancreatic beta-cell function in response to glucose loading in normal glucose tolerant individuals. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 647-654.

・ Lu WJ, et al. The effects of ergoloid mesylates and ginkgo biloba on the pharmacokinetics of ticlopidine. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 628-34.

・ Manocha A, et al. Influence of Ginkgo biloba on the effect of anticonvulsants. *Indian J Pharmacol* 1996; 28: 84-87.

・ Markowitz JS, et al. Effect of Ginkgo biloba extract on plasma steroid

concentrations in healthy volunteers: a pilot study. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1337-40.

• Markowitz JS, et al. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 576-81.

• Matthews MK, Jr. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998; 50: 1933-1934.

• Mauro VF, et al. Impact of ginkgo biloba on the pharmacokinetics of digoxin. *Am J Ther* 2003; 10: 247-251.

• Ohnishi N, et al. Studies on Interactions between Functional Foods or Dietary Supplements and Medicines. I. Effects of Ginkgo biloba Leaf Extract on the Pharmacokinetics of Diltiazem in Rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2003; 26: 1315-1320.

• Porsolt RD, et al. Evaluation of a ginkgo biloba extract (EGb 761) in functional tests for monoamine oxidase inhibition. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 232-235.

• Ramassamy C, et al. The Ginkgo biloba extract, EGb761, increases synaptosomal uptake of 5-hydroxytryptamine: in-vitro and ex-vivo studies. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44: 943-945.

• Rosenblatt M, et al. Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N Engl J Med* 1997; 336: 1108.

• Rowin J, et al. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 1996; 46: 1775-1776.

• Sikora R, et al. Ginkgo biloba extract in the therapy of erectile dysfunction. *J Urol* 1989; 141: 188A.

• Sikora R, et al. Randomized placebo-controlled study on the effects of oral treatment with Ginkgo biloba extract in patients with erectile dysfunction. *J Urology* 1998; 159 (suppl 5): 240.

• Umegaki, et al. Ginkgo biloba extract markedly induces pentoxifylline O-dealkylase activity in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology* 2002; 90: 345-351.

• Vale S. Subarachnoid haemorrhage

associated with Ginkgo biloba. *Lancet* 1998; 352: 36.

• White HL, et al. Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibit monoamine oxidase. *Life Sci* 1996; 58: 1315-1321.

• Winther K, et al. Ginkgo biloba (GB-8) enhances motor and intellectual function in patients with dementia when evaluated by local nurses. *International Scientific Conference on Complementary, Alternative and Integrative Medicine Research* April 12-14 2002.

• Winther KA, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on cognitive function and blood pressure in elderly subjects. *Curr Ther Res* 1998; 59: 881-888.

セントジョーンズワート

• Abul-Ezz SR, et al. Effect of herbal supplements on cyclosporine blood levels and associated acute rejection. *Am Soc of Nephrol Ann Mtg, Toronto, CAN* 2000; Oct. 11-16: abstract A3754.

• Ahmed SM, et al. Low cyclosporin-A level due to Saint-John's-wort in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 795.

• Alscher DM, et al. Drug interaction of herbal tea containing St. John's wort with cyclosporine. *Transpl Int* 2003; 16: 543-544.

• Andelic S. Bigeminy—the result of interaction between digoxin and St. John's wort. *Vojnosanit Pregl* 2003; 60: 361-364.

• Baede-van Dijk PA, et al. Drug interactions of Hypericum perforatum (St. John's wort) are potentially hazardous. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 811-812.

• Barbenel DM, et al. Mania in a patient receiving testosterone replacement postorchidectomy taking St John's wort and sertraline. *J Psychopharmacol* 2000; 14: 84-86.

• Barone GW, et al. Herbal supplements: a potential for drug interactions in transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71: 239-241.

• Bauer S, et al. Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in

- renal transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 203-211.
- Beckman SE, et al. Consumer use of St. John's wort: a survey on effectiveness, safety, and tolerability. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 568-574.
 - Beer AM, et al. St. John's wort: interaction with cyclosporine increases risk of rejection for the kidney transplant and raises daily cost of medication. *Med Klin* 2001; 96: 480-483.
 - Bladt S, et al. Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 Suppl 1: S57-S59.
 - Bolley R, et al. Tacrolimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St John's wort. *Transplantation* 2002; 73: 1009.
 - Bray BJ, et al. St. John's wort extract induces CYP3A and CYP2E1 in the Swiss webster mouse. *Toxicol Sci* 2002; 66: 27-33.
 - Breidenbach T, et al. Drug interaction of St John's wort with cyclosporin. *Lancet* 2000; 355: 1912.
 - Breidenbach T, et al. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Transplantation* 2000; 69: 2229-2232.
 - Budzinski JW, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000; 7: 273-282.
 - Burstein AH, et al. Lack of effect of St John's Wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 605-612.
 - Calapai G, et al. Serotonin, norepinephrine and dopamine involvement in the antidepressant action of hypericum perforatum. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 45-49.
 - Cott J. NCDEU update. Natural product formulations available in Europe for psychotropic indications. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 745-751.
 - Cott JM, et al. St John's wort and major depression. *JAMA* 2001; 286: 42-45.
 - Cott JM. Herb-drug interactions: focus on pharmacokinetics. *CNS Spectr* 2001; 6: 827-832.
 - Cott JM. In vitro receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 Suppl 2: 108-112.
 - de Maat MM, et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS* 2001; 15: 420-421.
 - Demisch L, et al. Identification of selective MAO-type-A inhibitors in *Hypericum perforatum* L. (*Hyperforat*). *Pharmacopsychiat* 1989; 22: 194.
 - DeVane CL, et al. Guide to psychotropic drug interactions. *Primary Psych* 2000; 7: 40-68.
 - Dostalek M, et al. Effect of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 activity in perfused rat liver. *Life Sci* 2005; 78: 239-44.
 - Dresser GK, et al. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 41-50.
 - Durr D, et al. St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 598-604.
 - Eich-Hochli D, et al. Methadone maintenance treatment and St. John's Wort - a case report. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 35-37.
 - Ernst E, et al. Adverse effects profile of the herbal antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.). *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 589-594.
 - Ernst E. St. John's Wort, an anti-depressant? A systematic, criteria-based review. *Phytomed* 1995; 2: 67-71.
 - Ernst E. St. John's Wort supplements endanger the success of organ transplantation. *Arch Surg* 2002; 137: 316-9.
 - Ferko N, et al. Evaluation of the association between St. John's wort and elevated thyroid-stimulating hormone. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1574-1578.
 - Foster BC, et al. In vitro inhibition of human cytochrome P450-mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomedicine* 2003;

10: 334-42.

• Frye RF, et al. Effect of St. John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 323-9.

• Gordon JB. SSRIs and St. John's Wort: possible toxicity? *Am Fam Physician* 1998; 57: 950, 953.

• Gorski JC, et al. The effect of St. John's wort on the efficacy of oral contraceptives (abstract MPI-80). *Clin Pharmacol Ther* 2001; 71: P25.

• Groning R, et al. Physico-chemical interactions between extracts of *Hypericum perforatum* L. and drugs. *Eur J Pharm Biopharm* 2003; 56: 231-6.

• Gurley BJ, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 276-87.

• Hall SD, et al. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 525-535.

• Hebert MF, et al. Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 89-94.

• Henderson L, et al. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 349-56.

• Irefin S, et al. A possible cause of cardiovascular collapse during anesthesia: long term use of St. John's Wort. *J Clin Anesth* 2000; 12: 498-499.

• Jiang X, et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 592-9.

• John A, et al. Interaction of St. John's wort extract with digoxin. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: a22.

• John A, et al. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 338-345.

• John A, et al. Decreased Plasma Levels of Amitriptyline and Its Metabolites on Comedication With an Extract From St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). *J*

Clin Psychopharmacol 2002; 22: 46-54.

• Karliova M, et al. Interaction of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) with cyclosporin A metabolism in a patient after liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 33: 853-855.

• Khawaja IS, et al. Herbal medicines as a factor in delirium. *Psychiatr Serv* 1999; 50: 969-970.

• Kim HL, et al. St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis* 1999; 187: 532-538.

• Kim RB. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug Metab Rev* 2002; 34: 47-54.

• Kobayashi M, et al. *Apocynum venetum* extract does not induce CYP3A and P-glycoprotein in rats. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 1649-52.

• Komoroski BJ, et al. Induction and inhibition of cytochromes p450 by the St. John's wort constituent hyperforin in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 512-8.

• Koupparis LS. Harmless herbs: a cause for concern? *Anaesthesia* 2000; 55: 101-102.

• Ladner DP, et al. Synergistic toxicity of delta-aminolaevulinic acid-induced protoporphyrin IX used for photodiagnosis and hypericum extract, a herbal antidepressant. *Br J Dermatol* 2001; 144: 916-918.

• Lantz MS, et al. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 7-10.

• Lau WC, et al. St. John's Wort Enhances the Platelet Inhibitory Effect of Clopidogrel in Clopidogrel "Resistant" Healthy Volunteers. American College of Cardiology Annual Meeting, Orlando, FL 2005: Presentation 1043-129.

• Mai I, et al. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 819-822.

• Mandelbaum A, et al. Unexplained decrease of cyclosporin trough levels in a compliant renal transplant patient.

Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1473-4.

• Markowitz JS, et al. Effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on cytochrome P-450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Life Sci* 2000; 66: PL133-L139.

• Markowitz JS, et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003; 290: 1500-1504.

• Mathijssen RHJ, et al. Modulation of irinotecan (CPT-11) metabolism by St. John's wort in cancer patients. American Association for Cancer Research, 93rd Annual Meeting, April 6-10, 2002, San Francisco, CA, USA.

• Mathijssen RHJ, et al. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1247-9.

• Miller AL. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): clinical effects on depression and other conditions. *Alt Med Rev* 1998; 3: 18-26.

• Miller LG. Drug interactions known or potentially associated with St. John's wort. *J Herbal Pharmacother* 2001; 1: 51-64.

• Morimoto T, et al. Effect of St. John's wort on the pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 95-101.

• Moore LB, et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7500-7502.

• Moschella C, et al. Interaction between cyclosporine and *Hypericum perforatum* (St. John's wort) after organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1105-1107.

• Müller WE, et al. Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 Suppl 2: 102-107.

• Murphy PA, et al. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough

bleeding. *Contraception* 2005; 71: 402-8.

• Nebel A, et al. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 502.

• Nelson JC. Tricyclics and tetracyclics. In: Sadock BJ, Sadock, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

• Obach RS. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by constituents of St. John's Wort, an herbal preparation used in the treatment of depression. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294: 88-95.

• Peebles KA, et al. Catalytic inhibition of human DNA topoisomerase II alpha by hypericin, a naphthodianthrone from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1059-1070.

• Piscitelli SC, et al. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000; 355: 547-548.

• Ratz AE, et al. St. John's wort: a pharmaceutical with potentially dangerous interactions. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90: 843-849.

• Rengelshausen J, et al. Opposite effects of short-term and long-term St John's wort intake on voriconazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 25-33.

• Roby CA, et al. St John's Wort: effect on CYP3A4 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 451-457.

• Roots I, et al. Interaction of a herbal extract from St. John's wort with amitriptyline and its metabolites. *Clin Pharm Ther* 2000; 67: 159.

• Ruschitzka F, et al. Acute heart transplant rejection due to Saint John's wort. *Lancet* 2000; 355: 548-549.

• Schmidt U, et al. A long-term change-over study with the St. John's wort extract lohyp-57. An observational study of 95 patients with mild and moderate depression. *Nervenheilkunde* 1999; 18: 106-109.

• Schmidt U, et al. Equivalence comparison of the St. John's wort extract lohyp-57 versus fluoxetine HCL.

Zeitschrift für Phytotherapie 1999; 20: 89-90.

• Schmidt U, et al. Interaction of Hypericum extract with alcohol. Placebo controlled study with 32 volunteers. *Nervenheilkunde* 1993; 12: 314-319.

• Schmidt U, et al. Zur Therapie depressiver Verstimmungen. *Psycho* 1989; 15: 665-671.

• Schulz H, et al. Effects of hypericum extract on the sleep EEG in older volunteers. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 Suppl 1: S39-S43.

• Schulz V. Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of Hypericum preparations. *Phytotherapy* 2001; 8: 152-160.

• Schwarz UI, et al. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 112-113.

• Singhal AB, et al. Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs. *Neurology* 2002; 58: 130-3.

• Smith M, et al. PIII-89 an open trial of nifedipine-herb interactions: Nifedipine with St. John's wort, ginseng or ginkgo biloba. *Clin Pharm Ther* 2001; 69: P86.

• Staffeldt B, et al. Pharmacokinetics of hypericin and pseudohypericin after oral intake of the hypericum perforatum extract LI 160 in healthy volunteers. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 Suppl 1: S47-S53.

• Sugimoto K, et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 518-524.

• Suzuki O, et al. Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. *Planta Med* 1984; 50: 272-274.

• Thiede HM, et al. Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7 Suppl 1: S54-S56.

• Turton-Weeks SM, et al. St. John's wort: a hidden risk for transplant patients. *Prog Transplant* 2001; 11: 116-120.

• Upton R, ed. St. John's wort, *Hypericum perforatum*: Quality control, analytical and therapeutic monograph. Santa Cruz,

CA: American Herbal Pharmacopoeia 1997; 1-32.

• Waksman JC, et al. Serotonin syndrome associated with the use of St. John's wort (*hypericum perforatum*) and paroxetine. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 521.

• Wang Z, et al. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 317-326.

• Wang Z, et al. Effect of St. John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 414-20.

• Yue QY, et al. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet* 2000; 355: 576-577.

バレリアン

• Albrecht M, et al. Psychopharmaceuticals and traffic safety: the effect of Euvegal® Dragees Forte on driving ability and combination effects with alcohol. *Z Allg Med* 1995; 71: 1215-1225.

• Chen D, et al. Mental status changes in an alcohol abuser taking valerian and ginkgo biloba. *Am J Addict* 2002; 11: 75-77.

• Donovan JL, et al. Multiple night-time doses of valerian (*Valeriana officinalis*) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 1333-6.

• Fugh-Berman A. Herb-Drug Interactions. Presentation at 10th Annual Course Botanical Medicine in Modern Clinical Practice, June 7, 2005 at Columbia U.

• Khawaja IS, et al. Herbal medicines as a factor in delirium. *Psychiatr Serv* 1999; 50: 969-970.

• Kohnen R, et al. The effects of valerian, propranolol, and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social stress conditions. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 447-8.

• Mayer B, et al. Psychoexperimental studies on the effect of a valepotriate combination as well as the combined effects of valtratum and alcohol.

Arzneimittelforschung 1974; 24: 2066-70.

• Plushner SL. Valerian: Valeriana officinalis. American Journal of Health-System Pharmacy 2000; 57: 328, 333, 335.

• Yager J, et al. Use of alternative remedies by psychiatric patients: illustrative vignettes and a discussion of the issues. Am J Psychiatry 1999; 156: 1432-1438.

エキナセア

• Budzinski JW, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. Phytomedicine 2000; 7: 273-82.

• Gorski JC, et al. The effect of echinacea (Echinacea purpurea root) on cytochrome P450 activity in vivo. Clin Pharmacol Ther 2004; 75: 89-100.

• Lee AN, et al. Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements. Arch Dermatol 2004; 140: 723-7.

ルテイン

• Kostic D, et al. Intestinal absorption, serum clearance, and interactions between lutein and beta-carotene when administered to human adults in separate or combined oral doses. Am J Clin Nutr 1995; 62: 604-10.

• van den Berg H, et al. Effect of simultaneous, single oral doses of beta-carotene with lutein or lycopene on the beta-carotene and retinyl ester responses in the triacylglycerol-rich lipoprotein fraction of men. Am J Clin Nutr 1998; 68: 82-9.

グルコサミン

• Adams ME. Hype about glucosamine. Lancet 1999; 354: 353.

• Almada A, et al. Effects of chronic oral glucosamine sulfate on fasting insulin resistance index (FIRI) in non-diabetic individuals. FASEB J 2000; 14: A750.

• Balkan B, Dunning BE. Glucosamine inhibits glucokinase in vitro and produces a glucose-specific impairment of in vivo insulin secretion in rats. Diabetes 1994;

43: 1173-9.

• Braham R, et al. The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain. Br J Sports Med 2003; 37: 45-9.

• Bruyere O, et al. Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. Menopause 2004; 11: 138-43.

• Drovanti A, et al. Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthritis: a placebo-controlled, double-blind investigation. Clin Ther 1980; 3: 260-72.

• Forster K, et al. Longer-term treatment of mild-to-moderate osteoarthritis of the knee with glucosamine sulfate: a randomized controlled, double-blind clinical study. Euro J Clin Pharmacol 1996; 50: 542.

• Giaccari A, et al. In vivo effects of glucosamine on insulin secretion and insulin sensitivity in the rat: possible relevance to the maladaptive responses to chronic hyperglycaemia. Diabetologia 1995; 38: 518-24.

• Holmang A, et al. Induction of insulin resistance by glucosamine reduces blood flow but not interstitial levels of either glucose or insulin. Diabetes 1999; 48: 106-11.

• Kim YB, et al. Glucosamine infusion in rats rapidly impairs insulin stimulation of phosphoinositide 3-kinase but does not alter activation of Akt/protein kinase B in skeletal muscle. Diabetes 1999; 48: 310-20.

• Lopes Vaz A. Double-blind, clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. Curr Med Res Opin 1982; 8: 145-9.

• McAlindon TE, et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000; 283: 1469-75.

• Monauni T, et al. Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. Diabetes 2000; 49:

926-35.

• Pavelka K, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: A 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2113-23.

• Pouwels MJ, et al. Short-term glucosamine infusion does not affect insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2099-103.

• Pujalte JM, et al. Double-blind clinical evaluation of oral glucosamine sulphate in the basic treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 1980; 7: 110-14.

• Qiu GX, et al. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 469-74.

• Reginster JY, et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 251-6.

• Richy F, et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1514-22.

• Rossetti L, et al. In vivo glucosamine infusion induces insulin resistance in normoglycemic but not in hyperglycemic conscious rats. *J Clin Invest* 1995; 96: 132-40.

• Rozenfeld V, et al. Possible augmentation of warfarin effect by glucosamine-chondroitin. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 306-307.

• Russell RL, et al. The development of multiple drug resistance in EMT6 cells after treatment with Brefeldin A (B), Tunicamycin (T), Hypoxia (H), 2-deoxyglucose (D), or Glucosamine (G). *FASEB J* 1993; 7: A690.

• Scroggie DA, et al. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1587-90.

• Shankar RR, et al. Glucosamine infusion in rats mimics the beta-cell

dysfunction of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47: 573-7.

• Towheed TE, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD002946.

• Towheed TE, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD002946.

• Yu JG, et al. The effect of oral glucosamine sulfate on insulin sensitivity in human subjects. *Diabetes Care* 2003; 30: 523-8.

• Yun J, et al. Glucose-regulated stresses confer resistance to VP-16 in human cancer cells through a decreased expression of DNA topoisomerase II. *Oncol Res* 1995; 7: 583-90.

紅麴

• Demke DM. Drug interaction between thyroxine and lovastatin. *N Engl J Med* 1989; 321: 1341-2.

• Heber D, et al. An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements: implications of variability in chemical profile and contents. *J Altern Complement Med*. 2001; 7: 133-9.

• Heber D, et al. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 231-6.

• Kisch E, et al. Interaction between simvastatin and L-thyroxine. *Ann Intern Med* 2005; 143: 547.

• Prasad GV, et al. Rhabdomyolysis due to red yeast rice (*Monascus purpureus*) in a renal transplant recipient. *Transplantation* 2002; 74: 1200-1201.

大豆イソフラボン

• de Lemos ML. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1118-21.

• Lee YB, et al. Soy isoflavones and cognitive function. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 641-9.

• Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *Am J Med* 2005; 118 (12 Suppl 2): 98-108.

• Mahady GB. Do soy isoflavones cause

endometrial hyperplasia? Nutr Rev 2005; 63: 392-7.

・内閣府食品安全委員会. 大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方. 2006年5月.

・ Nelson HD, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2006; 295: 2057-71.

・ Ravindranath MH, et al. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein. Adv Exp Med Biol 2004; 546: 121-65.

・ Reinwald S, et al. Soy isoflavones and bone health: a double-edged sword? J Nat Prod 2006; 69: 450-9.

・ Yamamoto S, et al. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 906-13.

ノコギリヤシ

・ Bach D, et al. Long-term drug treatment of benign prostatic hyperplasia — results of a prospective 3-year multicenter study using Sabal extract IDS 89. Phytomed 1996; 3: 105-111.

・ Blumenthal M. The ABC Clinical Guide to Herbs. NY, Thieme 2003.

・ Blumenthal M, et al, eds. Klein S, Rister RS, trans. The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Boston: Integrative Medicine Communications; Austin, TX: American Botanical Council, 1998.

・ Blumenthal M, et al, eds. Herbal Medicine Expanded Commission E Monographs. Newton, MA: Integrative Medicine Communications, 2000.

・ Cheema P, et al. Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of Saw Palmetto herb: a case report and review of literature. J Intern Med 2001; 250: 167-169.

・ Di Silverio F, et al. Evidence that *Serenoa repens* extract displays an antiestrogenic activity in prostatic tissue of benign prostatic hypertrophy patients. Eur Urol 1992; 21: 309-314.

・ Di Silverio F, et al. Effects of long-term treatment with *Serenoa repens*

(Permixon) on the concentrations and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia. Prostate 1998; 37: 77-83.

・ Di Silverio F, et al. Zonal distribution of androgens and epidermal growth factor (EGF) in human BPH tissue: responsiveness to flutamide, finasteride, and *Serenoa repens* administration. Brit J Urol 1997; 80 (Suppl 2): 214.

・ Elghamry MI, et al. Activity and isolated phytoestrogen of shrub palmetto fruits (*Serenoa repens* Small), a new estrogenic plant. Experientia 1969; 25: 828-829.

・ Markowitz JS, et al. Multiple doses of saw palmetto (*Serenoa repens*) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. Clin Pharmacol Ther 2003; 74: 536-542.

・ Marks LS, et al. Tissue effects of saw palmetto and finasteride: use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens. Urology 2001; 57: 999-1005.

・ Marks LS, et al. Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. J Urol 2000; 163: 1451-1456.

・ Marks LS, et al. Saw palmetto extract: newest (and oldest) treatment alternative for men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology 1999; 53: 457-461.

・ McCaleb RS. Benign Prostatic Hypertrophy and other urological conditions. Presentation at 10th Annual Course Botanical Medicine in Modern Clinical Practice, June 6. 2005 at Columbia U.

・ Stepanov VN, et al. Efficacy and tolerability of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) in benign prostatic hyperplasia: a double-blind comparison of two dosage regimens. Adv Ther 1999; 16: 231-241.

・ Wilt T, et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3): CD001423.

・ Wilt T, et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. Cochrane

Database Syst Rev 2000; (2): CD001423.

• Wilt TJ, et al. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA* 1998; 280: 1604-1609.

クランベリー

• Blacklock CJ, et al. Salicylic acid in the serum of subjects not taking aspirin. Comparison of salicylic acid concentrations in the serum of vegetarians, non-vegetarians, and patients taking low dose aspirin. *J Clin Pathol* 2001; 54: 553-5.

• Grant P. Warfarin and cranberry juice: an interaction? *J Heart Valve Dis* 2004; 13: 25-6.

• Hodek P, et al. Flavonoids: potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem Biol Interact* 2002; 139: 1-21.

• Saltzman JR, et al. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 584-91.

• Scheier L. Salicylic acid: one more reason to eat your fruits and vegetables. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 1406-8.

• Suvarna R, et al. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003; 327: 1454.

コエンザイム Q10

• Bargossi AM, et al. Exogenous CoQ10 supplementation prevents plasma ubiquinone reduction induced by HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Aspects Med* 1994; 15 Suppl: s187-s193.

• Bleske BE, et al. The effect of pravastatin and atorvastatin on coenzyme Q10. *Am Heart J* 2001; 142: E2.

• De Pinieux G, et al. Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: Effects of HMG-CoA Reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 333-7.

• Engelsen J, et al. Effect of coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, long-term warfarin

treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover trial. *Thromb Haemost* 2002; 87: 1075-6.

• Folkers K, et al. Two successful double-blind trials with coenzyme Q10 (vitamin Q10) on muscular dystrophies and neurogenic atrophies. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271: 281-286.

• Folkers K, et al. Survival of cancer patients on therapy with coenzyme Q10. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 241-245.

• Folkers K, et al. Coenzyme Q10 increases T4/T8 ratios of lymphocytes in ordinary subjects and relevance to patients having the AIDS related complex. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 176: 786-791.

• Folkers K, et al. Biochemical deficiencies of coenzyme Q10 in HIV-infection and exploratory treatment. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 153: 888-896.

• Folkers K, et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8931-8934.

• Folkers K, et al. Biochemical rationale and the cardiac response of patients with muscle disease to therapy with coenzyme Q10. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4513-4516.

• Fuke C, et al. Coenzyme Q10: A review of essential functions and clinical trials. *US Pharm* 2000; 28-41.

• Ghirlanda G, et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 226-229.

• Hanaki Y, et al. Coenzyme Q10 and coronary artery disease. *Clin Investig* 1993; 71: S112-5.

• Heck AM, et al. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 1221-7.

• Hodgson JM, et al. Coenzyme Q (10) improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 1137-1142.

• Kelly P, et al. The 2005 Annual Meeting

of the American College of Cardiology. Abst. 1001-117. Orlando, Florida, USA March 6-9, 2005.

• Kim WS, et al. Phase II study of high-dose lovastatin in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Invest New Drugs* 2001; 19: 81-3.

• Kishi H, et al. Bioenergetics in clinical medicine. III. Inhibition of coenzyme Q10 enzymes by clinically used anti-hypertensive drugs. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1975; 12: 533-40.

• Kishi T, et al. Bioenergetics in clinical medicine. XV. Inhibition of coenzyme Q10 enzymes by clinically used adrenergic blockers of B-receptors. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977; 17: 157-64.

• Laaksonen R, et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 62-6.

• Landbo C, Almdal TP. Interaction between warfarin and coenzyme Q10. *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 3226-7.

• Langsjoen H, et al. Usefulness of coenzyme Q10 in clinical cardiology: a long-term study. *Mol. Aspects Med* 1994; 15 Suppl: s165-s175.

• Langsjoen PH, et al. Pronounced increase of survival of patients with cardiomyopathy when treated with coenzyme Q10 and conventional therapy. *Int J Tissue React* 1990; 12: 163-168.

• Langsjoen PH, et al. Effective and safe therapy with coenzyme Q10 for cardiomyopathy. *Klin Wochenschr* 7-1-1988; 66: 583-590.

• Langsjoen PH, et al. Treatment of hypertrophic cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Mol. Aspects Med* 1997; 18 Suppl: S145-S151.

• Langsjoen PH, et al. A six-year clinical study of therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Int J Tissue React* 1990; 12: 169-171.

• Langsjoen PH, et al. Long-term efficacy and safety of coenzyme Q10 therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J*

Cardiol 1990; 65: 521-523.

• Langsjoen PH, et al. Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q10. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4240-4244.

• Langsjoen P, et al. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q10. *Mol. Aspects Med* 1994; 15 Suppl: S265-S272.

• Lund EL, et al. Effect of radiation therapy on small-cell lung cancer is reduced by ubiquinone intake. *Folia Microbiol* 1998; 43: 505-6.

• Mortensen SA. Coenzyme Q10 as an adjunctive therapy in patients with congestive heart failure. *JACC* 2000; 36: 304-5.

• Mortensen SA, et al. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Aspects Med* 1997; 18 Suppl: S137-S144.

• Rundek T, et al. Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. *Arch Neurol* 2004; 61: 889-92.

• Spigset O. Reduced effect of warfarin caused by ubiquinone. *Lancet* 1994; 334: 1372-3.

• Thibault A, et al. Phase I study of lovastatin, an inhibitor of the mevalonate pathway, in patients with cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 483-91.

• Watts GF, et al. Plasma coenzyme Q (ubiquinone) concentrations in patients treated with simvastatin. *J Clin Pathol* 1993; 46: 1055-7.

• Watts TL. Coenzyme Q10 and periodontal treatment: is there any beneficial effect? *Br Dent J* 1995; 178: 209-13.

本研究では、以上の他、サプリメント・健康食品の有効性及び安全性を検証するための科学的評価手法の確立のため、プロテオミクスの手法を用いて血漿タンパク質の予備的な解析を行った。

以下、その概要を記載する。

防風通聖散を用いたランダム化比較試験において、実薬群では、偽薬群に比べて有意な体重減少が認められたという先行研究がある。ただし、実薬群の各症例を検討すると、レスポonderとノンレスポonderに分別される。これは、防風通聖散に対する薬剤感受性の相違であり、薬動態学および薬力学的な個人差をもたらす遺伝素因および環境要因の存在を示唆している。レスポonderとノンレスポonder間における血漿タンパク質の種類や発現量の差異を検証することで、防風通聖散に対する感受性に関連するバイオマーカーを同定できるだけでなく、肥満およびメタボリック・シンドロームに関連するバイオマーカーの候補も検出できると推定される。

そこで我々は、実薬(防風通聖散)群より、レスポonder 3例とノンレスポonder 3例を選び、血漿タンパク質の網羅的解析を行った。

血漿タンパク質のプロテオーム解析を行うために、血中に最も大量に存在するアルブミンとグロブリンを除去する前処理を行った。血漿中のタンパク質量のダイナミックレンジは、 10^{12} にも及ぶといわれており、最も大量に存在するアルブミンは、全タンパク質量の約90%に相当する。次いで大量に存在する免疫グロブリン(IgG)他、メジャーな血漿タンパク質を合わせると総タンパク質量の99%以上を占めるといわれているため、これら大量に存在するタンパク質を一定量除去すること(ディプリーション)は、より少ない量のタンパク質を測定するために必要なステップである。我々は、抗アルブミン抗体および抗IgG抗体が結合したレジンを用いて、アルブミン・IgGの除去を行った。即ち、フィルターで処理した血漿を1検体あたり70 μ L使用し、アルブミン・IgG除去用レジンにPBSと共に懸濁し、室温で30分間転倒混和した後、7000 \times gで5分間遠心分離して濾液を回収した。得られた濾液を遠心濾過デバイスでバッファー置換して濃縮した。ディプリーション効率は、アルブミン除去後の試料を電気泳動にかけ、バンドの濃さで定量したときに、総タンパク質質中に残存しているアルブミンが10%以下であることをもって確認した。

次のステップは、タンパク質を消化してLC-MS装置で測定するのに適したペプチド断片にすることである。我々のプロテオミクス解析では、分析測定系にLC-MSを使用している。より広く用いられている方法に、2次元ゲル電気泳動を行ってタンパク質を分子量と等電点で分離し、ゲル上からスポットを切り出して質量分析装置などで同定する方法があるが、我々の方法は、測定対象のタンパク質混合物を広範囲に消化し、得られたペプチド混合物を液体クロマトグラフィー(LC)で分離し、流出してきたペプチド試料をオンラインでイオン化して質量分析装置(MS)で測定するという、ボトムアップによるショットガン・アプローチを取っている。この方法の利点は、分離分離装置と測定装置がオンラインでつながれているため、自動化に適し、また試料の無駄もなくハイスループットで測定が可能な点にある。また感度においても、2次元ゲル電気泳動でスポットを検出するよりも優れていると言われている。

我々は、ディプリーション処理で回収した資料溶液を重炭酸アンモニウム溶液に溶解し、後のデータ処理で必要となる標準物質として、トリ卵白リゾチームを250pmol加えた。25%アセトニトリル溶液中で37 $^{\circ}$ C 60分処理してタンパク質を変性させた。TCEPによる還元処理の後、ヨードアセトアミドでアルキル化反応を経て、最後に消化酵素のトリプシンを加えて37 $^{\circ}$ Cで16時間処理してペプチド混合物溶液とした。

以上が試料の前処理過程にあたるが、ここからがLC-MS装置による分析測定になる。

CTC Analytics社製のオートサンプラーHTS-PALを用い、試料をPeptide CapTrapカートリッジで脱塩・濃縮後、MAGIC MSTM C18キャピラリーカラムに導入した。各ペプチドの溶出はParadigm MS4TM HPLCシステムを用いて行った。このときのHPLC移動相Aは蟻酸、アセトニトリルおよび水を0.1:2:98の容積比で混合した溶媒とし、これに対して移動相Bの混合比は0.1:90:10とした。そして移動相Bの濃度を5%から40%まで直線勾配で上げ、ペプチド断片を連続的に溶出した。但し70分より濃度勾配変化率を3段階変え、最終の溶出時間は90分である。このときの流速は約1 μ

L/minとした。LCの溶出液は、Omni Sparo社製のFrotisTipTMニードルを介し、Finnigan LTQTMイオントラップ型質量分析計のイオン源に直接導入した。m/zのスキャン範囲は450から2000までとし、full MSスキャン1回に対してMS/MSスキャンを3回行った。MS/MS分析はdata dependentモードにより、各MS/MSスキャンは1~3番目に高い前駆体イオンを対象とした。

次からが得られたLC-MSデータの解析であるが、full MSスキャンによるデータは、独自開発のi-OPALソフトウェア（国際特許WO 2004/09526 AI）による比較定量解析によって、またMS/MSスキャンによるデータは、MASCOTTMによるタンパク質同定解析によって解析された。

i-OPALとは、複数のLC-MS測定データ同士を比較してdifferential displayを行うためのソフトウェアである。番地付けの位置により分子種が決まるマイクロアレイとは異なり、LC-MSによるプロテオームデータは、シグナル同士の対応関係をつけることは容易ではない。後述のようなタンパク質配列の同定につながる情報は全てのシグナルについているわけではないので、同定情報を手がかりに対応付けるのには限度がある。一般によく行われる方法は、比較したい群によって異なった安定同位体ラベルをつけた検体を混ぜて測定し、同位体ラベルの重さの違いで一定間隔離れて観測されるシグナル同士を比較する方法があるが、ラベルがどれだけ一定かつ網羅的に観測したいペプチド分子に結合するかという問題や、あらかじめ決められた群わけでしか比較できないなどの制約がある。データの測定間のシグナルの対応付けが可能であれば、こういった制約なしにdifferential displayが簡単に行うことができる。最近の質量分析装置のm/z値はかなり精度がよいのでそのまま比較の際の座標として使用できるが、クロマトグラフィーの保持時間は測定間で不規則なずれをすることが知られている。i-OPALはこのクロマトグラフィーの時間軸のずれを補正する方法である。この際に、消化に先立って添加したリゾチーム由来のシグナルを、あたかもランドマークのようにして使い、それらの間は、クロマトグラムの波形と質量スペクトルの形状ができる

だけ一致する点を探して時間軸を伸縮させることで2つのLC-MSデータを重ね合わせている。この操作を次々とトーナメント形式で実施することで、最終的には6症例18サンプルのLC-MSデータを1つに重ね合わせた。

この1つに重ね合わせたLC-MSデータ上で、特に安定したシグナルが得られる、保持時間5~75分、m/z 1500以下で、全18サンプルで対応するシグナルが存在し、シグナル強度が一定以上のピークを拾うと、18,159個のシグナルが検出された。

ここで得られた18,159のシグナルを対象に、レスポnderの3症例9サンプルと、ノンレスポnderの9サンプルとの間で、相対シグナル強度の群平均の差の有意差をt検定を行った結果、P値0.001以下の条件で132個のシグナルが有意なものとして得られた。

防風通聖散の作用機序の解明を目的としたプロテオーム解析の結果、レスポnder (R)群とノンレスポnder (N)群との間には血漿タンパク質における顕著な差異の存在が認められた。今回の解析により、R群とN群の差異に関連したペプチド由来シグナルを同定した。今後、同定したタンパク質の臨床的意義について検討を実施する計画である。

D. 考察

サプリメントあるいは健康食品は、本邦の法制度では一般食品として扱われる。その範囲には、通常の食品・食材に由来する機能性成分から、伝統医療で用いられてきたハーブ・薬用植物にいたるまで、さまざまな成分が含まれる。

現在、サプリメントに関して、医療従事者を対象にした学術的な情報提供が、質および量ともに十分ではないため、日常診療での的確な判断が容易ではないと推察される。そこで、サプリメントの現状と問題点を明らかにし、臨床的意義を検討する必要がある。

なお、欧米では、多くのサプリメントが利用されており、一定の効能効果が明らかになった成分も存在する。現在、米国では

NIH (国立衛生研究所) に設置された NCI (国立がん研究所) や NCCAM (国立補完代替医療センター) が中心となり、サプリメントの検証を目的とした大規模な臨床試験が進行中である。

本邦でも、サプリメント・健康食品に関する研究の推進が必要である。まず、欧米において研究が行われてきたサプリメントについては、日本人を対象にした臨床試験による検討が望まれる。また、本邦独自の健康食品成分については、その有効性と安全性についての研究が必須である。

サプリメントの臨床応用には、科学的根拠に基づく診療ガイドラインの作成が必要である。現時点では、臨床現場におけるサプリメントの適正使用は容易ではない。その理由は、現在のサプリメント研究が科学的根拠を構築する段階にあるためである。サプリメントの処方について、診療ガイドラインを整備し、個別化医療に応用するためには、さらに研究の推進が必要である。効能効果の検証には、従来からの科学的評価指標に加えて、いわゆる 'Omics' の手法を用い、新たなバイオマーカーの確立や評価法の検討が必要と考えられる。個別化医療の見地から、効能効果および副作用・相互作用の予測を行い、適切なサプリメントの処方が期待される。適切な成分・製品を選択し、至適な用法・用量にて利用する場合、サプリメントは疾患の予防や治療に応用できるであろう。また、費用対効果についても考慮すべきである。今後、サプリメントの適正使用に向けて、科学的根拠が構築・収集・評価され、診療ガイドラインに組み込まれる形で情報が提供されるようになれば、予防医学や治療医学における個別化医療の実施に際して、食事療法等と共にサプリメントを利用することは有益であると考えられる。

E. 結論

現在のサプリメント研究が科学的根拠を構築する段階にあるため、有効性・安全性を示す科学的根拠に関して、サプリメントは医療用医薬品よりも十分ではないと考えられる。今後、健康保持や疾病予防の目的

で、サプリメントの適正使用を推進するためには、Omics による解析方法等を用いた評価方法を確立し、有効性・安全性に関するエビデンスを収集・構築・整理し、疾患別診療ガイドライン作成を通じて、一般消費者および医療従事者への情報提供が急務であると考えられる。

F 研究発表

1. 論文発表

- 1) 蒲原聖可. サプリメント・健康食品の科学的根拠. THE BONE. 第 23 巻 第 1 号 pp75-77. 2009.
- 2) 蒲原聖可. サプリメント・健康食品の適正使用における現状と課題. 日本統合医療学会誌. 第 1 巻 第 2 号 pp21-27. 2008.
- 3) 蒲原聖可. 統合医療における Omics 研究. モダンフィジシャン. Vol.28 No.11. pp1637-1639. 2008.

2. 学会発表 特になし