

を行った。次に、SYBR Premix Ex Taq (TaKaRa) を用いたリアルタイム PCR 法により薬物代謝酵素発現量の変化を測定した。

C. 研究結果および考察

HepG2 細胞、HFL 細胞、ヒト肝初代培養細胞における HNF6 の薬物代謝酵素発現量への影響

HepG2 細胞を用いて、主に薬物代謝に関与する CYP に対し、HNF6 の影響について検討したところ、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A7 の著しい発現量の上昇が認められた (図 2)。一方、CYP1A1、CYP1A2、CYP2D6 については、HNF6 発現アデノウイルスの感染による影響は認められなかった。また、HNF6 は、肝細胞のマーカー遺伝子であるアルブミン (ALB) や α -フェトプロテイン (AFP) の発現にも寄与することが明らかになった。HFL 細胞に関しては、HepG2 細胞と同様に CYP の発現に影響を及ぼすことが確認され、特に CYP3A4 においては、その mRNA 発現上昇は最大で約 120 倍と強い誘導が認められた (図 3)。次に、HNF6 の胎児肝レベルでの CYP3A4 発現誘導への寄与が明らかになったことから、ヒト成人肝細胞であるヒト肝初代培養細胞においても同様の検討を行った。その結果、ヒト肝初代培養細胞においては、HNF6 は CYP3A4 の発現誘導へは関与していない可能性が示唆された (図 4)。以上、本研究より HNF6 は、薬物代謝に関与する多くの CYP に対し、発現調節に寄与していることが初めて明らかとなった。また、各種細胞を用いた検討から、HNF6 は、CYP の発現に対し、ヒト成人肝細胞における寄与よりむしろ、肝細胞が成熟するに至る過程において発現調節に寄与している可能性が示唆された。

肝分化 iPS 細胞における HNF6 の薬物代謝酵素発現量への影響

iPS 細胞の肝分化誘導過程において HNF6 発現アデノウイルス感染させた結果、CYP3A4 mRNA 発現量は約 1400 倍と極めて強い発現誘導が認められ、ヒ

ト肝初代培養細胞における CYP3A4 発現量の約 1/10 程度に達した (図 5)。また、CYP3A7 は約 8 倍、CYP1A2 は約 40 倍の発現上昇が確認された。一方、CYP1A1、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 については著しい発現上昇は認められなかった。また、ALB 及び AFP については HNF6 発現アデノウイルスの感染による影響は認められなかった。以上の結果から、HNF6 は、iPS 細胞の肝分化誘導過程において発現させることで、一部の薬物代謝酵素発現量を上昇させることが明らかとなった。しかしながら、HFL 細胞及びヒト肝初代培養細胞の結果から明らかのように、HNF6 は、肝細胞が成熟するに至る過程において薬物代謝酵素発現に寄与する可能性が高いことから、本肝分化 iPS 細胞は、未だ未成熟な肝細胞であることが示唆された。

D. 結論

HNF6 は、薬物代謝酵素発現調節に寄与していることが種々の細胞を用いた検討から明らかになった。また、iPS 細胞の肝分化誘導過程において HNF6 を発現させることで CYP3A4 は、成人レベルに極めて近い発現量に達することが確認できた。今後は、HNF6 と同様に iPS 細胞の肝分化誘導におけるキー遺伝子として同定した C/EBP α を導入することで、よりヒト成人肝細胞に類似した肝分化 iPS 細胞の樹立を目指す。

E. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 著書

該当なし

3. 学会発表

1. 山田 健太、佐々木崇光、高橋 昌悟、松永 民秀、永田 清: iPS 細胞を用いた肝分化誘導法の検討 第 50 回記念日本薬学会東北支部大会、2011 年 10 月 (仙台).

2. Sasaki T、Tanaka Y、Takahashi S、Kumagai T、Sakaguchi S、Matsunaga T、Nagata K. Hapatocyte nuclear factor-6 enhances expression of CYP3A4 in HepG2 cells and hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells. 26th JSSX Annual Meeting、November 2011 (広島).

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

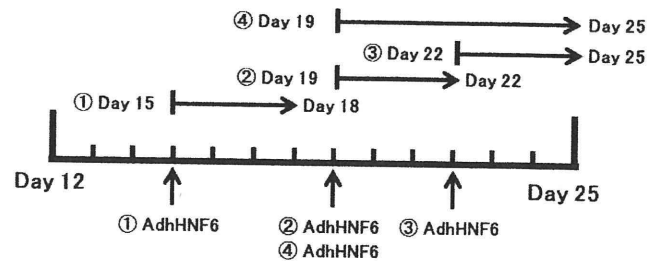
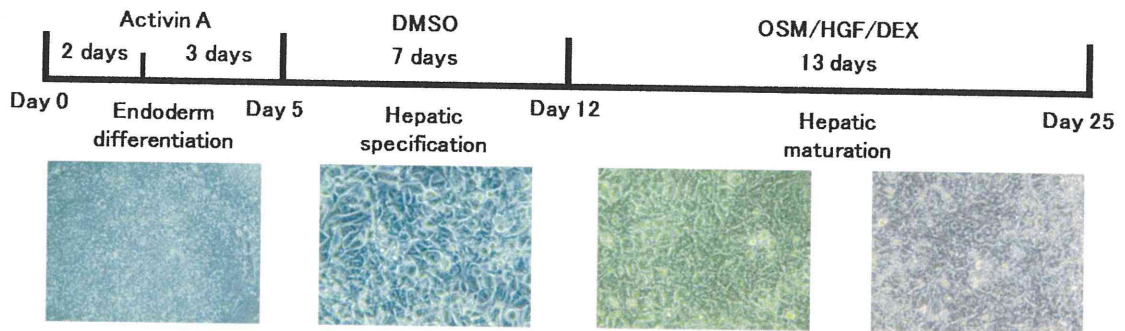


図 1. iPS 細胞の肝分化誘導プロトコール

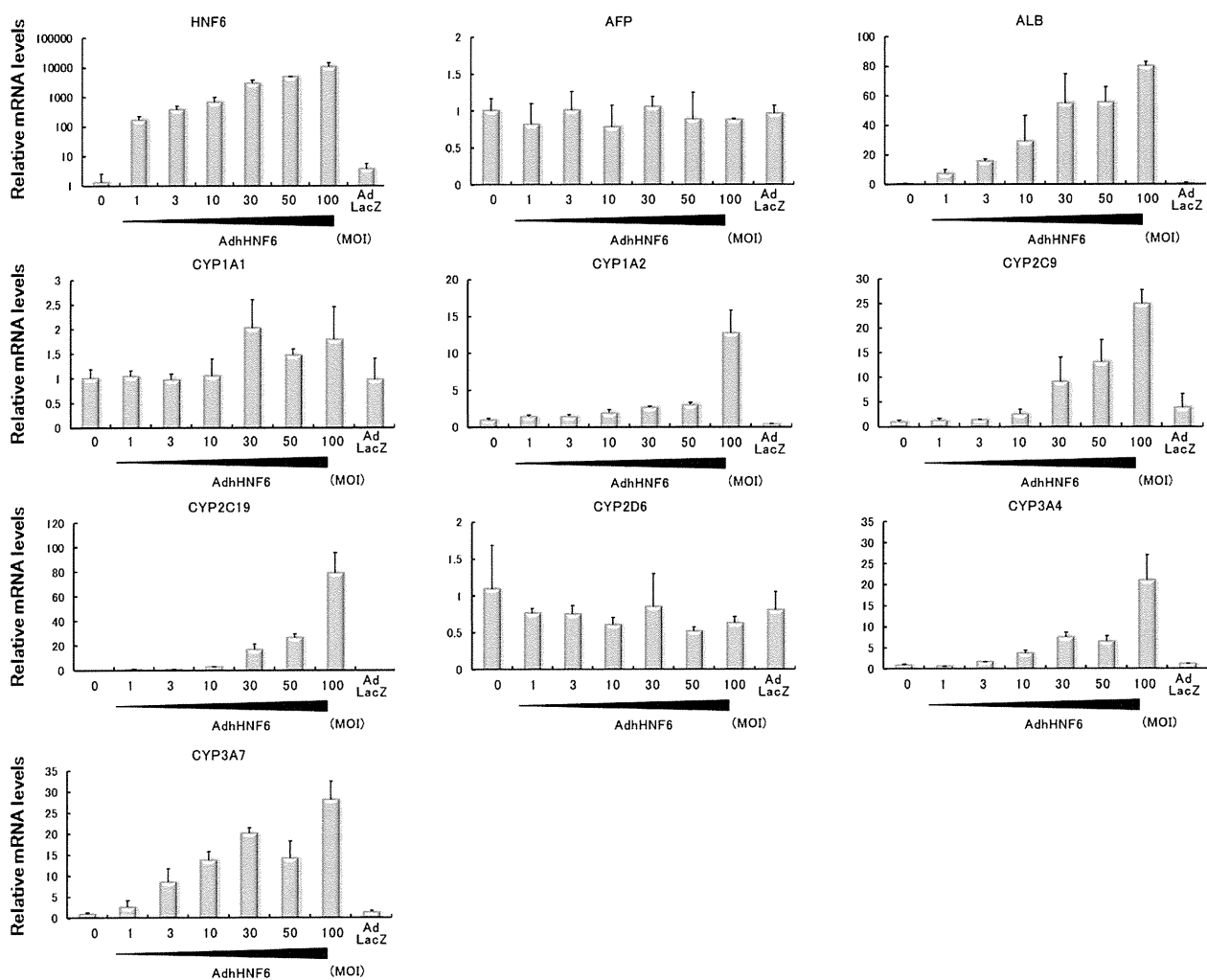


図2. HepG2 細胞における HNF6 の薬物代謝酵素発現量への影響

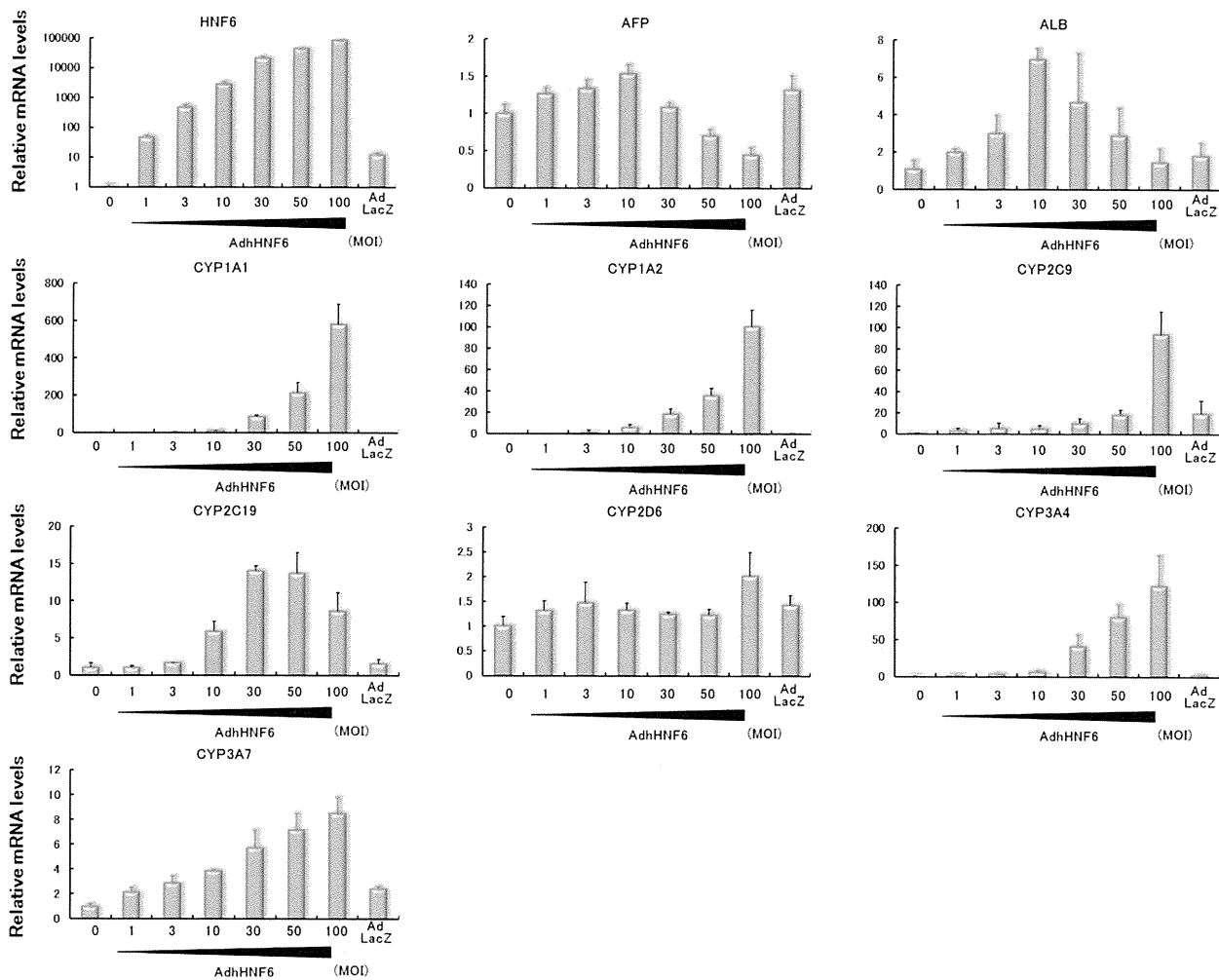


図 3. HFL 細胞における HNF6 の薬物代謝酵素発現量への影響

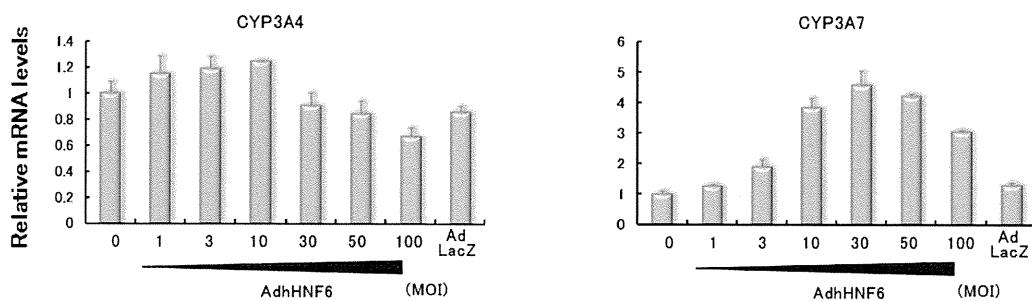


図 4. ヒト肝初代培養細胞における HNF6 の CYP3A 発現量への影響

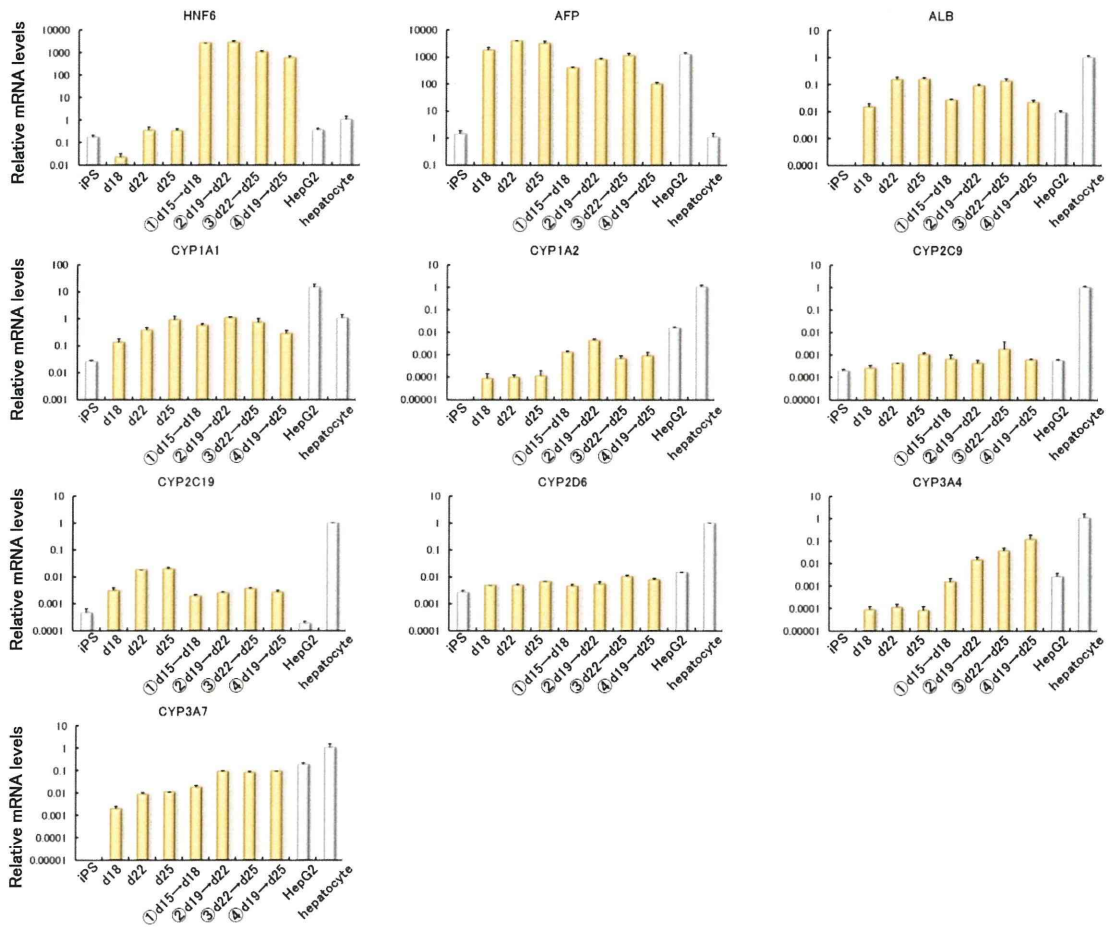


図 5. 肝分化 iPS 細胞における HNF6 の薬物代謝酵素発現量への影響

研究分担報告書

ヒト iPS 細胞から肝・腸管上皮細胞への分化および誘導評価

研究分担者 松永 民秀 名古屋市立大学大学院薬学研究科・教授

研究協力者 前田 徹 名古屋市立大学大学院薬学研究科・講師

研究協力者 岩尾 岳洋 名古屋市立大学大学院薬学研究科・助教

研究協力者 近藤 祐樹 名古屋市立大学大学院薬学研究科・博士後期課程 1 年

研究協力者 佐藤 大介 名古屋市立大学大学院薬学研究科・博士後期課程 1 年

研究要旨： ヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）は、薬物代謝研究の新規材料として期待されている。ヒト iPS 細胞の肝細胞への分化誘導において低分子化合物 X を添加することにより肝細胞マーカーである albumin および tyrosine aminotransferase は各々約 31 倍および 4 倍、核内受容体 pregnane X receptor は約 21 倍 mRNA 発現の増加が認められた。また、小腸上皮細胞マーカーの mRNA が発現しており小腸上皮細胞様細胞に分化していることが明らかとなった。さらに、分化誘導した腸管上皮様細胞は、ペプチドトランスポーターの基質である β -Ala-Lys-AMCA の取り込みが認められ、かつ腸管上皮細胞に特異的に存在する sucrase-isomaltase の発現も認められた。

A. 研究目的

薬物動態研究において、ヒト初代肝細胞が用いられているが、ロット間差が大きく、良質の肝細胞を安定して入手することが難しいため、研究の障害となっている。人工多能性幹細胞（iPS）細胞は、多能性と高い増殖性を有するため、細胞の安定した供給源として創薬研究への利用が期待されている。現在、iPS 細胞から肝細胞への分化誘導方法がいくつか報告されている。その主な方法として分化誘導に増殖因子等の液性因子が用いられているが、分化効率の面で不十分なうえに、非常に高価であることが課題となっている。本研究では、ロット間差が少なく安価な低分子化合物を分化誘導因子として用いて、ヒト iPS 細胞から肝細胞への分化に与える影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

ヒト iPS 細胞の肝細胞様細胞への分化

iPS 細胞は国立成育医療研究センターにおいて

樹立されたヒト iPS 細胞株（Windy）を用いた。

ヒト iPS 細胞を activin A 処理することで内胚葉に、続いて dimethyl sulfoxide にて肝芽細胞に分化させ、oncostatin M、dexamethasone、hepatocyte growth factor によって成熟させる方法にて肝細胞への分化誘導を行った。また、分化の際に低分子化合物 X を添加（72 時間、168 時間もしくは 312 時間処理）し、肝細胞への分化に及ぼす影響について検討した。なお、分化終了 48 時間前より CYP3A の誘導剤である rifampicin（RIF）の処理を行い、薬物応答性についても検討を行った。分化終了後、iPS 細胞由来肝細胞様細胞の mRNA 発現をリアルタイム RT-PCR 法により解析した。

ヒト iPS 細胞の小腸上皮細胞様細胞への分化

ヒト iPS 細胞を、0.5% FBS、100 ng/mL activin A を含む RPMI + GlutaMax medium で 48 時間培養後、2% FBS、100 ng/mL activin A を含む RPMI + GlutaMax medium で 24 時間培養した。引き続き、2% FBS、1% GlutaMax を含む DMEM/F12 で 4 日

間培養した。このとき、250 ng/mL FGF2 もしくは FGF4 と 50 ng/mL の Wnt3a を組み合わせ、腸管幹細胞様細胞への最適な分化条件の検討を行った。その後、Accutase を用いて継代し、あらかじめヒト iPS 細胞用培地で 30 倍に希釈した GFR Matrigel でコートした 24 well-plate に播種した。2% もしくは 10% FBS、20 ng/mL epidermal growth factor (EGF)、B27 supplement、N2 supplement、2 mM L-glutamine、1% NEAA、100 units/mL penicillin G、100 µg/mL streptomycin sulfate を含む DMEM/F12 で 19 日間培養後 mRNA 測定用サンプルとして細胞を回収した。分化させた細胞を用いて、腸管上皮細胞特異的なペプチドトランスポーターの基質である β -Ala-Lys-AMCA の取り込みおよび腸管上皮細胞の特異的マーカーである sucrase-isomaltase の免疫蛍光染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。

C. 研究結果

ヒト iPS 細胞の肝細胞様細胞への分化

分化後の mRNA 解析を行ったところ、肝細胞マーカーである albumin (ALB)、 α -fetoprotein (AFP)、tyrosine aminotransferase (TAT)、主要な薬物代謝酵素である CYP3A4 の発現が認められた。また、低分子化合物 X の添加時期について検討を行ったところ、低分子化合物 X をある時期に 168 時間添加すると、分化後の細胞において ALB で約 31 倍、TAT で約 4 倍、pregnane X receptor (PXR) で約 21 倍の mRNA 発現の増加が認められた。CYP3A4 については、低分子化合物 X 168 時間添加群で約 8 倍の mRNA 発現の増加が認められた。CYP3A の誘導剤である rifampicin (RIF) 処理を行ったところ、低分子化合物 X の添加により増加した CYP3A4 の mRNA 発現が、さらに約 12 倍に誘導された (Fig. 1、2)。

ヒト iPS 細胞の小腸上皮細胞様細胞への分化

腸管幹細胞様細胞への分化において各種因子類の検討を行ったところ、FGF2 と比較して FGF4

を添加することで、CDX2 (中腸/後腸のマーカー) の発現レベルは数倍高かったが、逆に LGR5 (腸管幹細胞のマーカー) の発現レベルは FGF2 添加群で 4 倍程度高かった。なお、両マーカー発現に対して、Wnt3a の影響は認められなかった (Fig. 3)。腸管上皮様細胞への分化において、血清の影響を検討したところ、濃度を 2% とすることで LGR5 や sucrase-isomaltase、あるいは主要な薬物代謝酵素である CYP3A4 やペプチドトランスポーター SLC15A1 の発現レベルが高い傾向にあった (Fig. 4)。また、CDX2 や腸管上皮に豊富に存在する dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) や葉酸トランスポーター SLC46A1 の mRNA 発現はヒトの成人小腸と同レベルであった (Fig. 5)。また、分化誘導した腸管上皮様細胞は、ペプチドトランスポーターの基質である β -Ala-Lys-AMCA の取り込みが認められ、かつ腸管上皮細胞に特異的に存在する sucrase-isomaltase の発現も認められた (Fig. 6)。

D. 考察

ヒト iPS 細胞が肝細胞様細胞に分化したことが示唆された。また、低分子化合物 X を 168 時間添加することは、ヒト iPS 細胞から肝細胞への分化を促進し、RIF に対する応答性が肝細胞と類似していることが明らかとなった。

近年、腸管幹細胞に関する研究が進みつつあるが未解明な部分が多い。また、腸管への分化に関してもマウスおよびヒトの iPS 細胞から 3 次元的に培養を行うことで腸管組織を作製することができたと報告されたが、これらは再生医療を目指しており、薬物動態試験に利用できるまでの機能評価はされていない。今回の我々の検討では、腸管幹細胞のマーカーである LGR5 や、腸管上皮に豊富に存在する sucrase-isomaltase、DPP4 に加え、薬物動態学的に重要な代謝酵素である CYP3A4 や、SLC15A1、SLC46A1 などのトランスポーター発現も認められた。さらに、腸管上皮細胞に特異的に存在する sucrase-isomaltase が発現する細胞においてペプチドトランスポーターの基質である

β -Ala-Lys-AMCA の取り込みも認められたことから、ヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞と類似した機能を有する細胞へ分化誘導することができたと考えられた。しかし、各マーカー遺伝子の発現レベルから、今回行った方法での分化誘導効率は十分ではなく、より効率的に、均一な腸管上皮様細胞を得ることが必要であると考えられる。さらに、薬物動態試験に応用するためには、より高いトランスポーターや代謝酵素の発現が望まれる。したがって、今後は効率的な分化誘導法の検討や薬物動態学的な機能解析に加え、薬物動態試験に適した均一な細部集団を得るためにセレクションなども行っていく予定である。

E. 結論

低分子化合物 X の 168 時間添加は、ヒト iPS 細胞から肝細胞への分化誘導において、分化効率あるいは機能獲得に有用であることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 松永 民秀: 薬物動態研究における実験材料及び評価系開発の最近の動向. *Drug Metab Pharmacokinet.* 26、 5-6 (2011).

2. 岩尾 岳洋、松永 民秀: ヒト ES および iPS 細胞から肝細胞様細胞および腸管組織への分化誘導. *Drug Metab Pharmacokinet.* 26、 7-14 (2011).

3. 岩尾 岳洋、松永 民秀: 薬物動態研究におけるヒト多能性幹細胞の活用. *薬剤学* 72、 88-94 (2012).

2. 著書

該当なし

3. 学会発表

1. 松永 民秀、近藤 祐樹、岩尾 岳洋、大森

栄: ヒト iPS 細胞の肝細胞様細胞への分化と薬物代謝酵素の発現、日本法中毒学会第 30 年会、2011 年 6 月 (長崎)

2. 近藤 祐樹、岩尾 岳洋、三森 佳代、吉橋 幸美、大森 栄、松永 民秀: ヒト人工多能性幹細胞からの肝細胞への効率的な分化方法の検討、第 57 回日本薬学会東海支部総会・大会、2011 年 7 月 (名古屋)

3. Iwao T、Nagata K、Matsunaga T. Differentiation into the enterocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells. 26th JSSX Annual Meeting、 November 2011 (広島).

4. Kondo Y、Iwao T、Saito M、Niwa T、Kurose K、Nagata K、Matsunaga T. Effect of quercetin on differentiation into hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells. 26th JSSX Annual Meeting、 November 2011 (広島).

5. 近藤 祐樹、杉山 留理、三森 佳代、吉橋 幸美、岩尾 岳洋、黒瀬 光一、松永 民秀: ヒト人工多能性幹細胞から肝細胞への分化に対する低分子化合物の効果、第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 (横浜).

6. 中村 克徳、近藤 祐樹、杉山 留理、相川 香織、松永 民秀、大森 栄: ヒト人工多能性幹細胞から分化させた肝細胞様細胞による薬物代謝酵素の酵素誘導評価、日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 (札幌).

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他
該当なし

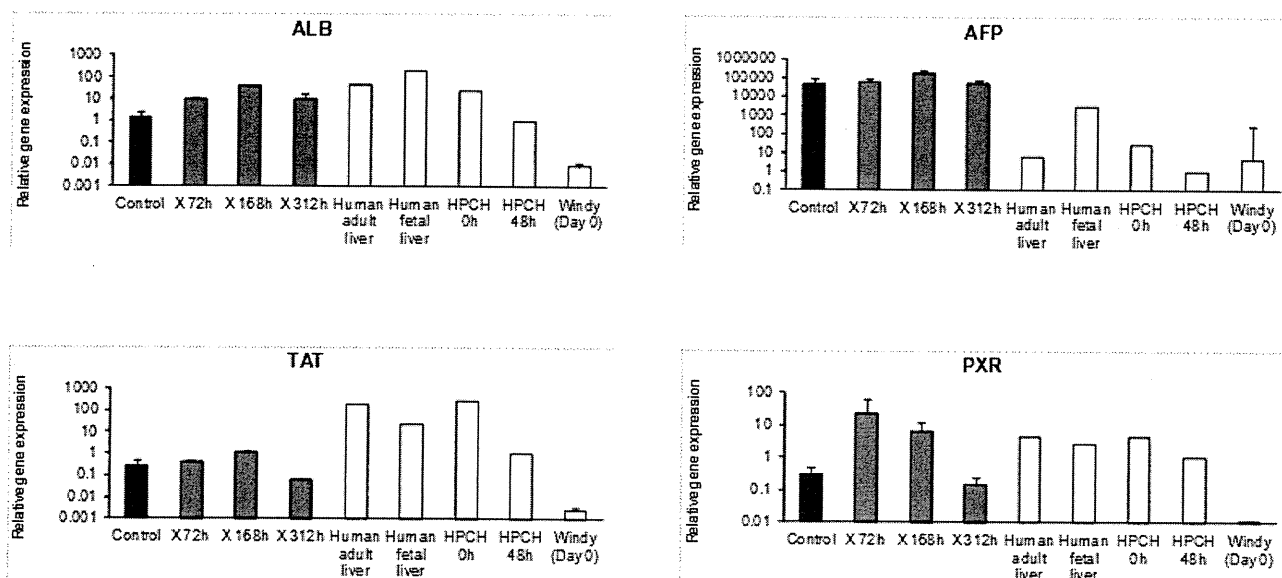


Fig. 1. mRNA expression levels of hepatocyte markers in the cells differentiated from human iPS cells. Each bar represents mean \pm SD from triplicate experiments. Values were normalized to the levels of GAPDH mRNA. The graph represents the relative gene expression level when the level in the HPCH 48 h (pooled cryopreserved human hepatocytes cultured for 48 hours) was taken as 1.

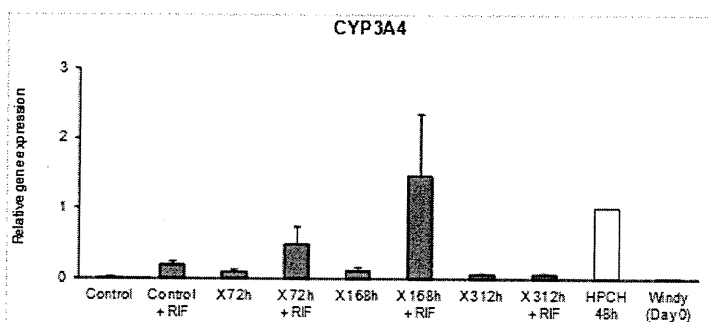


Fig. 2. Induction of CYP3A4 by rifampicin in the cells differentiated from human iPS cells. Each bar represents mean \pm SD from triplicate experiments. Values were normalized to the levels of GAPDH mRNA. The graph represents the relative gene expression level when the level in the HPCH 48h was taken as 1.

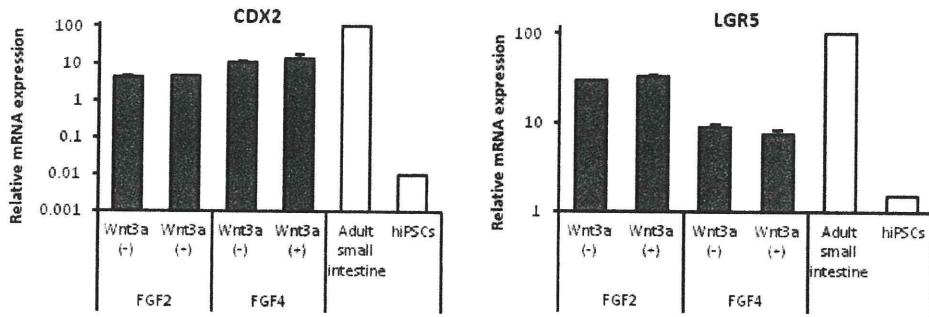


Fig. 3. Real-Time PCR analysis of intestinal stem cells markers for intestinal stem cell-like cells differentiation. Each bar represents mean \pm SD ($n = 3$). The level in the adult small intestine was taken as 100.

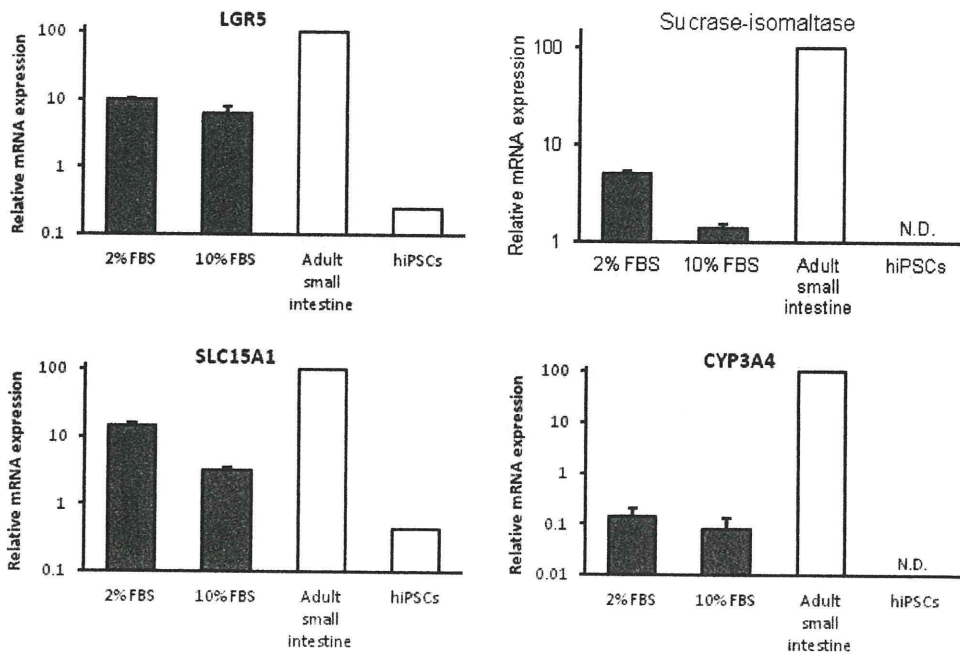


Fig. 4. Real-Time PCR analysis of intestinal stem cells and enterocytes markers for enterocyte-like cells differentiation. Each bar represents mean \pm SD ($n = 3$). The level in the adult small intestine was taken as 100.

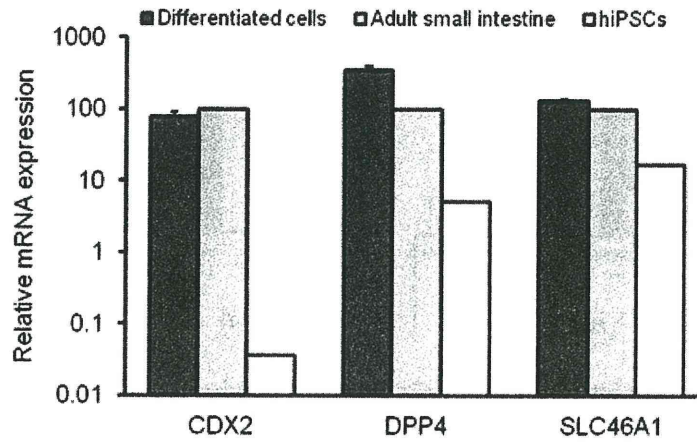


Fig. 5. Real-Time PCR analysis of enterocytes markers for enterocyte-like cells differentiation. Each bar represents mean \pm SD ($n = 3$). The level in the adult small intestine was taken as 100.

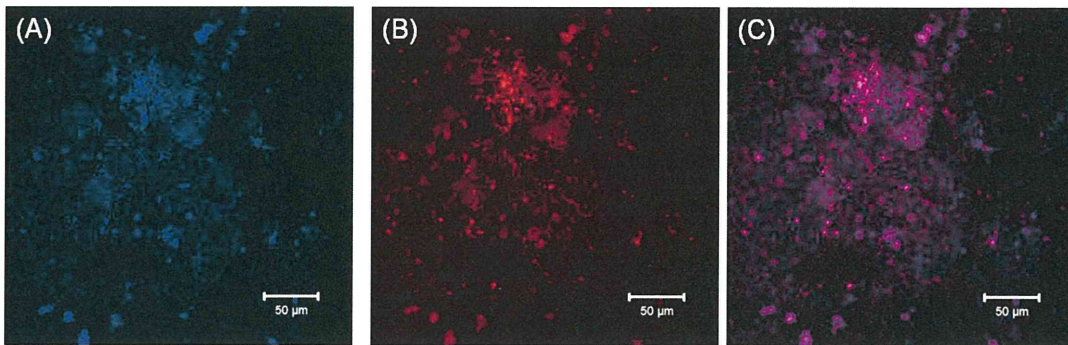


Fig 6. (A), Intracellular uptake of β -Ala-Lys-AMCA (blue); (B), immunofluorescence staining of sucrase-isomaltase (red); (C), overlay (Merge) image of β -Ala-Lys-AMCA and sucrase-isomaltase.

健康食品と医薬品における薬物相互作用解明を目指した健康食品使用実態アンケート調査 -1

研究代表者 永田 清 東北薬科大学・教授
研究協力者 鈴木 匡 名古屋市立大学大学院薬学研究科・教授
研究協力者 榊原 明美 名古屋市立大学大学院薬学研究科・臨床教授
研究協力者 佐々木崇光 東北薬科大学・助教

研究要旨： 健康志向が高い現代において、健康食品は副作用がないとの先入観から、医薬品との安易な併用による薬物相互作用に起因した健康被害が頻発する可能性が高い。しかしながら、健康食品による薬物相互作用情報はもとより、健康食品自体の使用状況すら把握できない状況にある。そこで、健康食品と医薬品における薬物相互作用解明を目的に調剤薬局の来局患者を対象とした健康食品の使用実態アンケート調査を実施した。約 1,000 名の来局者からアンケートを回収し、解析した結果、来局者の 60%は、医薬品と健康食品を併用しており、約 300 製品の健康食品の使用が確認された。これらの製品の服用頻度は、毎日及び週に 3~4 回の割合が 88%と高く、健康食品の服用による効果及び健康被害を感じている方は 58%と 3%であった。服用期間は、1 年以上が約半数を占め、健康食品の効果の有無には関わらず長期間服用していることが確認された。本研究から全国規模の健康食品使用実態が明らかとなり、今後の健康食品と医薬品相互作用解明を行う上で有益な情報が得られた。

A. 研究目的

いわゆる「健康食品」は保健機能食品とは異なり、安全性や有効性が明らかとなっていない多種多様な製品が流通し、その使用実態の把握及び医薬品との相互作用を予測することが難しい状況にある。一般に医薬品間の相互作用は、主にシトクロム P450 (CYP) が関与することから、本研究課題においては、医薬品及び代表的な健康食品有効成分による CYP の誘導及び阻害評価を進めてきた。しかし、より有益な情報を提供するためには、現在、市場に流通し、且つ服用されている健康食品について評価する必要がある。そこで、本研究では、健康食品と医薬品における相互作用解明を目的に健康食品の使用実態を明らかにするためのアンケート調査を行った。

B. 研究方法

健康食品使用実態調査のためのアンケート調査

全国約 100 店舗の調剤薬局を対象に、健康食品の使用状況を把握するためのアンケート調査を行った (図 1)。アンケートは、無記名による連結不可能匿名化で行い、東北薬科大学倫理委員会に承認された方法で実施した。

C. 研究結果および考察

健康食品使用実態調査のためのアンケート調査

全国の調剤薬局を対象にアンケート調査を行ったところ、アンケート送付調剤薬局の店舗回収率は 37.3%で、1,034 件のアンケートが回収された。本アンケート調査に回答した来局者は、男性 38%、女性 62%であり、年齢は、20 歳代 9%、30 歳代 20%、

40歳代 13%、50歳代 16%、60歳代 16%、70歳代 18%、80歳代 8%と各世代が均等に分布した集団であった(図2)。アンケートを解析した結果、薬局来局者の60%は、医薬品と健康食品を併用しており(図3)、約300製品の健康食品の使用が確認された(図5)。これら製品の剤形は、錠剤が約半数を占め、次いでカプセル剤(19%)、粉剤(11%)、ドリンク剤(10%)の順であった(図4)。健康食品の服用による効果は、一定の効果を実感している来局者が58%であるのに対し、効果不明あるいは効果なしと感じている来局者がそれぞれ29%及び7%であった(図6)。また、健康食品服用に起因した健康被害を経験した方は、3%であった。次に、健康食品の服用頻度は、毎日服用が69%と最も多く、次いで週に3~4回服用が20%であり、その使用期間については健康食品服用来局者の約半数が1年以上であった(図7)。即ち、本調査において、健康食品を服用している来局者の多くは、健康食品の効果の有無には関わらず、日常的に健康食品を服用していることが明らかになった。

健康被害発生事例

本調査において、健康食品服用来局者の3%で健康被害発生事例が認められた。

例1) 60歳女性、アムロジピン服用

→牡蠣エキス配合製品服用(症状;無回答)

例2) 78歳女性、アムロジピン、エチゾラム服用

→牡蠣エキス配合製品服用(症状;服用後にめまい、もやもやする感覚)

牡蠣エキス配合製品は、亜鉛含有量が高く、この亜鉛がCYP3A4活性を阻害することが報告されている(Toxicol Lett., 156, 341-350, 2005)。アムロジピン及びエチゾラムはCYP3A4により代謝されることから、牡蠣エキス配合製品との相互作用が示唆された。また、にんにく抽出エキス配合製品や中国の民間生薬類似製品においても医薬品との相互作用の可能性が示唆された。

D. 結論

本研究から全国規模の健康食品使用実態が明らかとなり、今後の健康食品と医薬品相互作用解明を行う上で有益な情報が得られた。しかしながら、薬局来局者を対象とした調査においては、アンケート回答者本人の主観的意見のみであるため、健康食品と医薬品との相互作用を十分に抽出できていない可能性が考えられた。そこで、今後は病院におけるカルテ調査をもとに、生化学的検査値等の客観的なデータと共に健康食品と医薬品との相互作用調査を実施する。

E. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 著書

該当なし

3. 学会発表

該当なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

健康食品の使用状況アンケート

年齢： 満（ ）歳 性別： 男 ・ 女

☆ この印のある項目は、特に重要な情報となります。可能な限り詳細なご回答をお願い致します。

1) 現在、飲んでいる薬はありますか？

はい いいえ

☆2) 1) で「はい」と答えた方、使用している薬は何の薬ですか？また、薬の名前などわかる場合は記入して下さい。(当てはまるものをすべて選んで下さい)

血圧 尿酸値 心臓 肝臓 糖尿病 コレステロール 胃腸
 喘息 アレルギー 鎮痛 ビタミン ミネラル
 その他 ()

薬の名前など ()

3) 現在、健康食品やサプリメントを飲んでいますか？

はい いいえ

4) 3) で「はい」と答えた方、何種類の健康食品、サプリメントを使用していますか？

1種類 2種類以上

5) 3) で「はい」と答えた方、使用中の健康食品(サプリメント)についてお答えください。

※4) で「2種類以上」と答えた方は、2種類目以降は別紙1に記入して下さい。

☆●商品名 ()

☆●メーカー名 ()

●用途 ()

●形状 錠剤 カプセル剤 粉剤 ドリンク剤 その他 ()

●使用期間

1カ月未満 1～3カ月 3～6カ月 6～12カ月 1年以上 () 年

●使用頻度 毎日 週に3～4日 週に1～2日 その他 ()

●使用タイミング(例：朝食後、疲労感があるときなど)

()

●この健康食品(サプリメント)を何で飲まれていますか？

(当てはまるものをすべて選んで下さい)

水 牛乳 お茶 ジュース ゼリー ヨーグルト その他 ()

●この健康食品(サプリメント)を選んだ理由はなんですか？

()

☆●この健康食品(サプリメント)を使用して効果はありましたか？

はい いいえ

☆●この健康食品（サプリメント）を使用して体調が崩れたりしたことはありますか？

はい いいえ

※「はい」と答えた方にお聞きします。具体的にどんなふうになりましたか？
()

6) 健康食品やサプリメントはどこで購入しますか？（当てはまるものをすべて選んで下さい）

病院 薬局・薬店 ドラッグストア 雑誌、テレビなどの通信販売
 インターネット販売 その他 ()

7) 5) で記入した以外に使用したことのある健康食品は何かありますか？

はい いいえ

「はい」と答えた人：商品名など記入

その使用を止めた理由

8) 健康食品についてどこで情報を得ているのですか？（当てはまるものをすべて選んで下さい）

病院 薬局・薬店 インターネット 書籍・雑誌 テレビ 新聞広告
 人づて（家族、友人など） その他 ()

9) 健康食品やサプリメントについて薬剤師などの専門家に相談したいと思いませんか？

はい いいえ

10) 他にこんな健康食品があったらいいなと思うものは何かありますか？

()

11) 健康食品について知りたいことは何かありますか？

()

アンケートにご協力ありがとうございました。

図 1. アンケート調査用紙

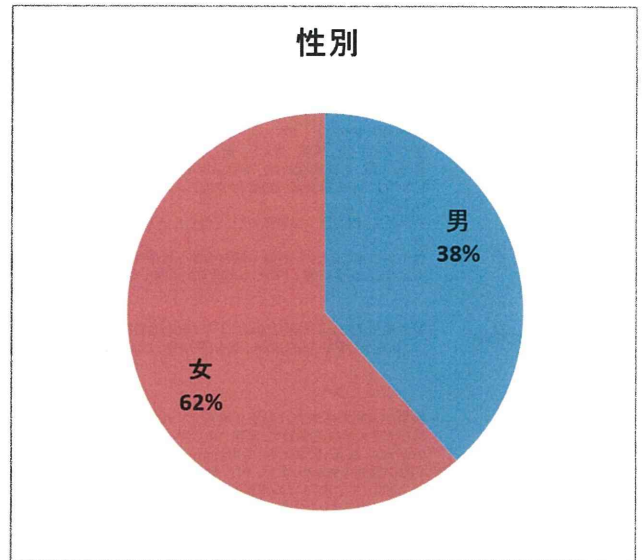
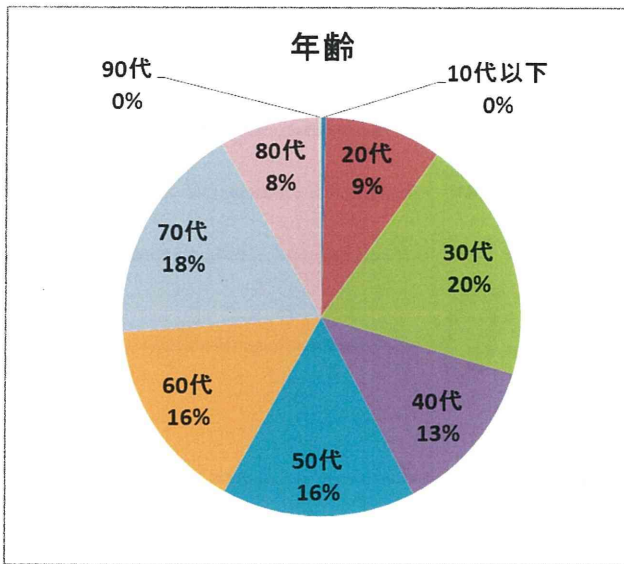


図 2. アンケート調査回答者の年齢及び性別分布

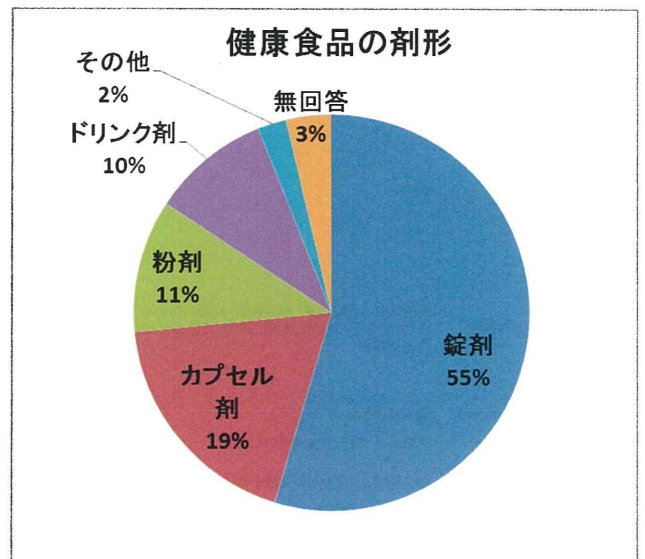
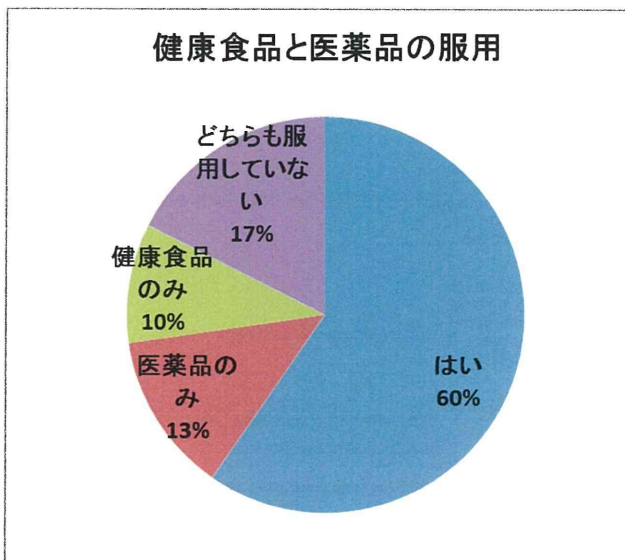


図 3. 健康食品と医薬品の服用分布

図 4. 健康食品の剤形

メーカー名	効能、効果	成分	アドレス
DHC	ダイエット	α-リボ酸1日2粒総重量694mg(内容量540mg)あたりα-リボ酸210mg【主要原材料】チオクト酸(α-リボ酸)【調整剤等】食用精製加工油脂、シクロデキストリン、酸化防止剤(抽出ビタミンE) 二酸化ケイ素 ビタミン12種類、乳酸菌3種類、ミネラル9種類、ビオチン、葉酸	http://www.dhc.co.jp/goods/goodsdetail.jsp?gCode=2404
佐藤製薬	整腸作用と免疫活性化作用		http://www.bion3.jp/about/product/index.html
日清ファルマ	心筋梗塞や心不全、狭心症、糖尿病、高血圧などの改善および予防。強力な酸化作用からくる動脈硬化やガン、生活習慣病の予防など。エネルギー燃焼が良くなるため脂肪燃焼やダイエット、美肌、冷え性、肩こりの改善		http://www.con10.jp/form/info.html#con10top
DHC	魚油に多い不飽和脂肪酸。高脂血症を改善し、生活習慣病を予防する。中枢神経への作用や抗アレルギー・抗炎症作用もある。	DHA1日3粒総重量1260mg(内容量795mg)あたりDHA330mg、EPA43mg【主要原材料】精製魚油	http://www.dhc.co.jp/goods/goodsdetail.jsp?gCode=2154
サントリー	お酒を良く飲む方、健康なカラダを保ちたい方、働き盛りの方 健やかに過ごしたい、中高年期の男性、仕事や趣味などで考えることが多い方、パソコンを使うことが多い方に効果的	DHA、EPA、セサミン、ビタミンE	http://www.suntory-kenko.com/lineup/prod_a_03.aspx
日本薬師堂	軟骨成分をたっぷり摂りたい方、1日に飲む粒数を減らしたい方、滑らかな動きを求める方、立ち座りが気になる方	サメのヒレ(コンドロイチン含有)、デンブ、鶏軟骨抽出物(Ⅱ型コラーゲン含有)、グルコサミン(カニ由来)、結晶セルロース、グリセリン脂肪酸エステル、クエン酸、香料、甘味料(ステビア)セラック(原材料の一部にゼラチンを含む)	http://www.894-894.com/products/detail.php?product_id=3
ナチュラルプラス	水素は人間の体内で、「酸素」「炭素」について3番目に多く存在する大切な元素です。水素エネルギーとして注目されているほか、糖質(炭水化物)や脂肪からエネルギーを取り出す際に重要な働きをします。また、酸化したものを元に戻す還元力をもっています。この水素を水に含ませて体内に取り込むために開発されたもの。	水、水素	http://www.naturally-plus.co.jp/product/izumio.html
明治製菓	これからママになる方、鉄不足が気になる方、カルシウム不足が気になる方、いつまでも若若しく美しくありたい方、元氣と活力のある毎日を指す方、偏った食生活が気になる方、パソコン作業の多い方	エネルギー 5kcal、たんぱく質 0g、脂質 0.03g、炭水化物 1.3g、ナトリウム 8mg、カルシウム 230mg、ビタミンD 5.0μg	http://www.meiji.co.jp/health/lola/products/ca.html
明治製菓	これからママになる方、鉄不足が気になる方、カルシウム不足が気になる方、いつまでも若若しく美しくありたい方、元氣と活力のある毎日を指す方、偏った食生活が気になる方、パソコン作業の多い方	エネルギー 8kcal、たんぱく質 0.2g、脂質 0.03g、炭水化物 1.7g、ナトリウム 0.2mg、ビタミンC 80mg、コラーゲン 200mg	http://www.meiji.co.jp/health/lola/products/collagen.html
明治製菓	毎朝スッキリ過ごしたい方、野菜不足の方	エネルギー 1kcal、たんぱく質 0g、脂質 0.02g、糖質 1.75g、食物繊維 0.20g、ナトリウム 0mg、フラクトオリゴ糖	http://www.meiji.co.jp/health/lola/products/fiber.html
明治製菓	鉄分の補給	鉄、葉酸	http://www.meiji.co.jp/health/lola/products/fe.html
明治製菓	ストレスの多い方、タバコを吸う方、美容	エネルギー 8kcal、たんぱく質 0g、脂質 0.04g、炭水化物 1.9g、ナトリウム 19mg、ビタミンC 400mg	http://www.meiji.co.jp/health/lola/products/vc.html
オリヒロ株式会社	な薬酸やビタミンB12、ビタミンB6など、鉄分を身体が有効に利用するために欠かせないビタミン類を配合しています。日頃の鉄分不足が気になる方におすすめの美味しいブルー味のサプリメントです。	鉄 10mg、ビタミンB6 0.5mg、ビタミンB12 1.2μg、ビタミンC 50mg、葉酸 200μg	http://item.rakuten.co.jp/kenkoujimi/or-fe/
薬日本堂	美容	果糖ブドウ糖液糖、リンゴ果汁、クランベリー果汁、コラーゲンペプチド(サーモン由来)、ガラクトオリゴ糖、トレハロース、レモン果汁、ハトムギエキス、クコの実エキス、サンザシエキス、グルコサミン、セラミド含有小麦抽出物、サメ軟骨エキス(コンドロイチン含有)、高麗人参エキス、黒コショウ抽出物、環状オリゴ糖、ヒアルロン酸	http://www.nihondo-shop.com/healthfood/collagen.html
興和株式会社	滋養強壮、虚弱体質、肉体的疲労・病後の体力低下・食欲不振・栄養障害・発熱性消耗性疾患・妊娠授乳期などの場合の栄養補給	L-アルギニン塩酸塩、γ-オリザノール、オキニアミン末、チアミン硝化物、リポフラビン、ピリドキシン塩酸塩、トコフェロールコハク酸エステルカルシウム、ビタミンA油、L-アスコルビン酸ナトリウム、ニコチン酸アミド、無水カフェイン	http://hc.kowa.co.jp/gpkowa/gold_a.php
株式会社ピュア	健康補助食品	グルコサミンを中心に、コンドロイチンやセイヨウヤナギ、MSMなど	http://www.kk-pure.co.jp/health.html
明治製菓	アスリートの体づくり、健康維持	多種アミノ酸、ビタミン	http://www.meiji.co.jp/sports/savas/
ナチュラルサプリメント	脳や神経、皮膚などの健康を保つ	ビタミンB12、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、葉酸、ビオチン、ナイアシン、パントテン酸	http://www.nsup.jp/lineup/055vita_b100.htm
株式会社えがお	ビルベリーに含まれるアントシアニンは、このロトニンとの再合成を助ける働きがあるので、視野の健康に役立ちます。その他、細胞をサビつかせない力もあり、細胞そのものを健康に保ち、色々な障害から体全体を守る働きもあります。	ビルベリー果実抽出物・マリーゴールド抽出物・黒大豆種皮エキス・イチヨウ葉エキス・コエンザイムQ10・カロテンイド	http://www.241241.jp/products/supplement/eyecare/eye/
キューサイ株式会社	カロテンやビタミン、食物繊維、カルシウムなど体を作るのに必要な栄養素がトマトの4から5倍含まれています。	食物繊維 カリウム ビタミンB2 ビタミンK1 ナトリウム マグネシウム 葉酸 ポリフェノール(SOD様活性)	
アサヒ緑健	緑汁青汁の主原料となる大麦若葉には、食物繊維をはじめ、アミノ酸16種類、鉄分やカリウムなどのミネラル類、ビタミンB群を始めとするビタミン類など、体に必要な、さまざまな種類の栄養素が含まれています。さらに、現代人に不足しがちな栄養素、カルシウムもプラス	鉄 カロテン ナイアシン 脂質 カルシウム ビタミンB1 ビタミンE 糖質 アミノ酸	http://003003.jp/item/rvokukou_01.html
伊豆食文化公園(株)	健康管理・維持	アスパラギン酸、スレオニン、セリン、グルタミン酸、グリシン、バリン、メチオニン、イソロイシン、ロイシン、チロシン、フェニルアラニン、ヒスチジン、アラニン、プロリン、タウリン、GABA 他	http://izuno-aojiru.com/
		大麦若葉、ケール、緑茶、明日茶	

図 5. 健康食品リスト (一部抜粋)

ファンケル	野菜不足	食物繊維：1.0～2.1g、β-カロテン(ビタミンA換算)：16～64μg、ビタミンC：16～32mg、ビタミンE(α-トコフェロールとして)：0.13～0.53mg、ビタミンK：53～94μg、カルシウム：46～75mg、カリウム：57～156mg、マグネシウム：8.3～17mg、総クロロフィル：6.1～18mg、SOD様活性：4800～12000単位、ツイントース：500mg	http://www.fancl.co.jp/items/Detail?category=02&item_code=6582
ダイレクトテレショップ	野菜不足	エネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物、ナトリウム、ビタミンC、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ナイアシン、パントテン酸、葉酸、カリウム、カルシウム、鉄分、マグネシウム、β-カロテン、食物繊維	http://direct-teleshop.jp/feature/aoiuru01
小林製薬	健康維持・増進	アガリクスブラゼイエキス、β-グルカン含有酵母抽出物、サフラワール油、デキストリン、ミツロウ、グリセリン脂肪酸エステル、微粒酸化ケイ素	https://www2.kobayashi.co.jp/products/0/51520.html
小林製薬	パソコン作業や読書などで動きすぎの「ひとみ」におすすめ	アスタキサンチン	http://www2.kobayashi.co.jp/seihin/it/asta/
大正製薬	肉体的疲労・病中病後・胃腸障害・栄養障害・発熱性消耗性疾患・妊娠授乳期などの場合の栄養補給、滋養強壮、虚弱体質	塩、L-フェニルアラニン、L-メチオニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-バリン、L-アルギニン塩酸塩、チアミン硝酸化物、リポフラビン、ピリドキシン塩酸塩、ビタミンE、ニコチン酸アミド、添加物	http://www.catalog-taisho.com/00590.php
アボットジャパン		ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、リン、マグネシウム、亜鉛、ビタミンA、β-カロテン、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンC、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、ナイアシン、パントテン酸、ビオチン	http://www.abbott.co.jp/general/nourishment/abound_main.asp
GAIA	ビタミンA、Bに富み、レシチン、蛋白質、脂肪酸も豊富。栄養たっぷりでフェイスケアに適しています。	ビタミンA、B	http://gaia-np.com/products/aroma_03.html
有限会社大里食品	疲労回復効果や血液を浄化することにより肩こりや腰痛の原因物質を取り除いて痛みを和らげる効果	紫うこん	http://www.amaminosima.com/product/817
明治製菓	美容	フィッシュコラーゲン、ヒアルロン酸、コエンザイムQ10、アルギニン、ビタミン	http://www.meiji.co.jp/health/amiee/beauty/
味の素	アミノ酸補給	エネルギー、たんぱく質、脂質、炭水化物、ナトリウム、ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ナイアシン、パントテン酸、ビタミンD、ビタミンE、アミノ酸(ロイシン、イソロイシン、バリン、グルタミン、アルギニン)	http://www.aminovital.com/products/vital/index.html
武田薬品工業	体がだるい、重いと感じたら	フルスルチアミン塩酸塩、ビタミンB6(ピリドキシン塩酸塩)、ビタミンB12(シアノコバラミン)、ビタミンEコハク酸エステルカルシウム、パントテン酸カルシウム、ガンマーオリザノール	http://alinamin.jp/lineup/alinamina.html
武田薬品工業株式会社	カラダが疲れて固まったと感じる時のつらい「目の疲れ」、「肩こり」、「腰の痛み」などに、すぐれた効果をあらわします。	フルスルチアミン塩酸塩、ビタミンB6(ピリドキシン塩酸塩)、ビタミンB12(シアノコバラミン)、ビタミンEコハク酸エステルカルシウム、パントテン酸カルシウム、ガンマーオリザノール	http://alinamin.jp/lineup/alinaminexplus.html
カルピス	カラダの内側からバランスを整えて、外部ストレスに負けないカラダ作りをサポートする	L-92乳酸菌	http://www.calpis.co.jp/products/functional/192_1ab09.html
フォーエバーリビングプロダクツジャパン	食物繊維のような働きをして健康を維持	アロエベラジェール、イソマルトオリゴ糖、レモン・ライム、クエン酸、酸化防止剤(ビタミンC、ビタミンE)	http://forever-aloeverajuice.com/
サントリー	冷えのある毎日を過ごしたい方、季節の変わり目など温度が気にかかる方、仕事や勉強で考えることが多い方、すっきり・クリアで前向きな毎日。イチョウ葉エキスは日本では健康食品ですが、ドイツでは認知症治療に効果がある医薬品として販売されています。また、アメリカでは日本と同じ健康食品としての扱いですが、脳の機能に効果がある事が明記されています。イチョウ葉エキスの成分にはフラボノイドが含まれ、血管拡張作用・動脈硬化の改善等の効果あり、さらに活性酸素やフリーラジカルの除去の作用があります。イチョウ葉エキスの成分であるギンコライドBは、血小板凝集したり気管支の収縮等の障害を引き起こす「血小板活性化因子」を阻害する作用があります。	イチョウ葉抽出物、アスタキサンチン	http://www.suntory-kenko.com/supplement/main_43366/
持田製薬	血管の壁(平滑筋線維)に直接作用しモロくなった血管を修復する。硬化した血管に弾力性を持たせる。狭くなった血管を広げ正常な口径にする。血管内での血栓(血の固まり)ができ血管が詰まることを防ぐ。末梢血管の抵抗を減少させ、ウツ血をなくす。動脈、静脈、毛細血管を強化、正常化するが、特に脳及び末梢血管に働く。血糖値を低下させる。血液中のコレステロール値を低下させる。年をとって収縮した膀胱を広げる作用もある。内臓のあちこちで起こる小さな腫れんを防ぎ正常な機能を果たせる。生理活性物質の活性化をはかる。生体内反応で発生する有害酸素の除去。免疫機能促進に関与する。	イチョウ葉エキス末(フラボノイド24%以上/テルペンラクトン6%以上含有)/120.0mg・植物レシチン(大豆由来、遺伝子組換えでない)/75.0mg・ビタミンE含有植物油(α-トコフェロール40.2mg) 60.0mg	http://www.vitacollage.jp/item/item.html?property_id=3
アサヒフードアンドヘルスケア株式会社	還元麦芽糖水飴、イチョウ葉エキス、コーンスターチ、セルロース、グリセリン脂肪酸エステル、糊料(メチルセルロース)、香料		http://www.asahi-fh.com/schwabe_ginkgo_products.html
アサヒフードアンドヘルスケア株式会社	イチョウ葉エキス、マルチトール、結晶セルロース、コーンスターチ、グリセリン脂肪酸エステル、メチルセルロース、メントール		http://www.mimaki-family.com/item/item_13359.html
小林製薬	更年期障害、更年期神経症、血の道症、のぼせ、生理不順、生理異常、生理痛、肩こり、冷え性、肌荒れ、めまい、耳鳴り、動悸、貧血、ニキビ、便秘、ヒステリー、帯下、産前産後、下腹腰痛、血圧異常、頭痛、頭重	ダイオウ末、カノコソウ末、ケイヒ末、センキュウ末、ソウジュツ末、シャクヤク末、ブクリョウ末、トウキ末、コウブシ末、ゴシュウ、ハンゲ、ニンジン、コウカ	http://www.inochinghaha.jp/hahaa/product.html
エスエス製薬	生理痛、頭痛、歯痛、咽喉痛、関節痛、筋肉痛、神経痛、腰痛、肩こり痛、抜歯後の疼痛、打撲痛、耳痛、骨折痛、捻挫痛、外傷痛の鎮痛、悪寒・発熱時の解熱	イブプロフェン、アリアルイソプロビルアセチル尿素、無水カフェイン	http://www.ssp.co.jp/product/all_evea/
タムラ活性株式会社	疲労回復	イミダペプチド、フェルラ酸、ビタミンC	http://www.arakiyakuten.com/c/cate_95_cl_2243.html

図 5. 健康食品リスト—続き (一部抜粋)

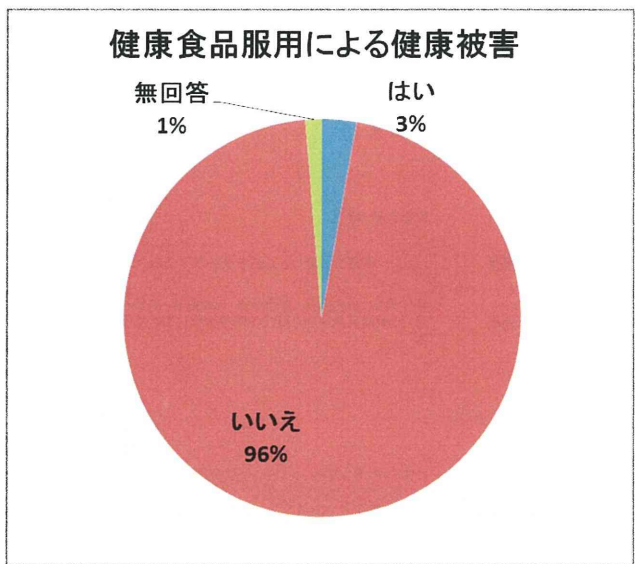
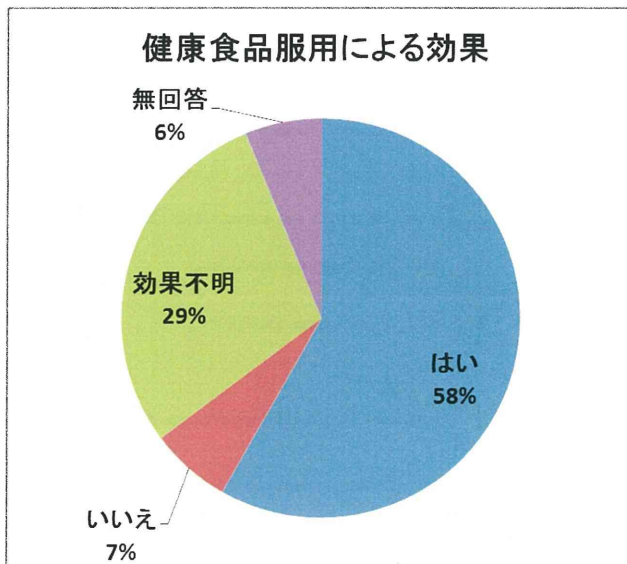


図 6. 健康食品の効果及び健康被害

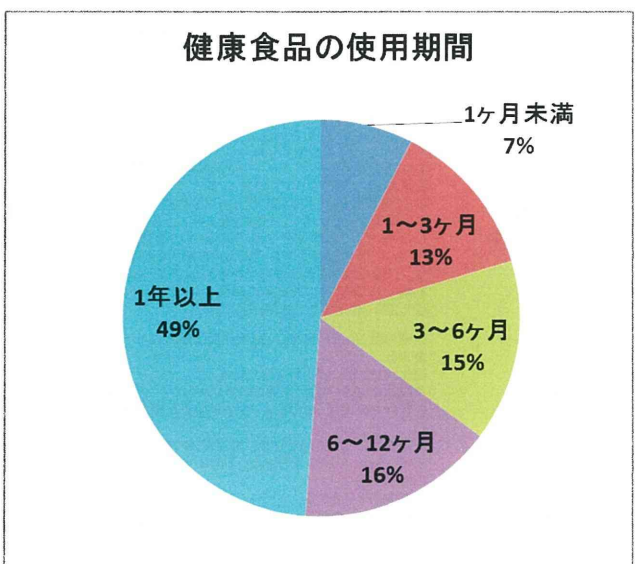
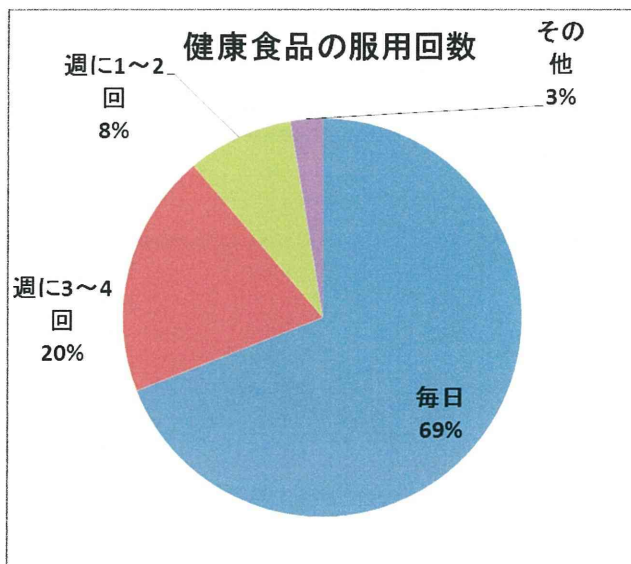


図 7. 健康食品の服用回数及び使用期間

研究分担報告書

健康食品と医薬品における薬物相互作用解明を目指した健康食品使用実態アンケート調査-2

研究分担者 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科・教授
研究分担者 松永 民秀 名古屋市立大学大学院薬学研究科・教授
研究協力者 大森 栄 信州大学医学部附属病院薬剤部・教授/薬剤部長
研究協力者 百瀬 泰行 信州大学医学部附属病院薬剤部・副薬剤部長

研究要旨： 健康食品と医薬品との相互作用を回避するためには、それらの使用実態を明らかにすることが必要である。そこで、信州大学医学部附属病院における入院時の持参薬及び健康補助食品の摂取状況調査の情報を用いて、患者の健康食品の使用状況と服薬している医薬品の種類及び副作用発現等を調べることを目的とし、今年度は、信州大学医学部附属病院における病院情報システムの構造を調査した。信州大学医学部附属病院においては、初回入院時面談で得られた情報をもとに、持参薬・健康補助食品の全ての「成分や効能」のリストを病院情報システム上で作製していた。そこで、病院情報システムから入院患者の年齢、性別、原疾患名、持参した健康食品名及び持参あるいは処方された医薬品名、薬剤アレルギー・副作用に関する診療情報および血液・生化学検査値を抽出する方法を設定した。

A. 研究目的

サプリメントや栄養補助食品等のいわゆる「健康食品」は、食品として取り扱われるため、医薬品と異なり、それらの使用については消費者の判断に委ねられ、規制する法律等はない。また、使用実態についてもほとんど把握されていない。一方、サプリメントや栄養補助食品であっても、一定の生理的、あるいは薬理的作用を有するものもあり、生理機能が低下している患者や、医薬品を服用している患者においては、想定外の健康被害が生じる可能性もある。特に、医薬品と同時に服用する場合は、これらの健康食品と医薬品との相互作用が懸念される。そこで、健康食品と医薬品との相互作用を回避するためには、まずその使用状況の実態を明らかにすることが求められている。本研究においては、信州大学医学部附属病院における入院時の持参薬（服用中及び服用経験のある医薬品及び健康食品、以下持参薬という）の摂取状況調査の情報を用いて、患者の健康食品

の使用状況と服薬している医薬品の種類及び副作用発現等を調べた。本研究は、調査結果が入力されたカルテ調査を主たる研究とした後ろ向き観察研究である。

B. 研究方法

本調査研究においては、信州大学医学部附属病院の電子カルテに記入されている入院患者の情報（年齢、性別、原疾患名、持参した健康食品名及び持参あるいは処方された医薬品名、薬剤アレルギー・副作用に関する診療情報、血液・生化学検査値）を抽出する予定である。そこで、今年度は予備検討として、信州大学医学部附属病院における病院情報システムの構造を調査した。

（研究倫理上の配慮）

今年度の調査では、病院情報システムの構造を調査対象にしたのみで、個別の患者の実際のデータは調査対象としなかった。来年度の本調査の準備として、研究代表者である東北薬科大学と実地調