

令和元年6月7日現在

機関番号：34305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00896

研究課題名(和文) 主作用以外に血糖降下作用をもつ健康食品と血糖降下薬の併用摂取による相互作用の研究

研究課題名(英文) Interaction between health food having hypoglycemic activity that is not the main effect and hypoglycemic agent

研究代表者

川添 禎浩 (KAWAZOE, Sadahiro)

京都女子大学・家政学部・教授

研究者番号：00224783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：キダチアロエは緩下作用を目的としたアロエ健康食品に用いられ、アロエは血糖値に影響を与えるという報告がある。そこで、マウスにおいて、キダチアロエと血糖降下薬トルブタミド(TB)の相互作用を検討した。20%キダチアロエパウダーはTBと併用すると血糖値をより低下させるが、TBの血糖降下作用を抑制し、血中TB濃度も減少させことから、TBの吸収を減少させると示唆された。キダチアロエとTBの併用による血糖値の低下には成分バルバロイン(BA)が関与していることが考えられた。しかし、アロエ健康食品の一日摂取目安量に含まれるBA量は、マウスのBA摂取量よりもかなり少量であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、主作用以外に血糖降下作用をもつ健康食品と血糖降下薬を併用した際の相互作用に係わる安全性に関して基礎的な情報を提供できる。また、これを発展させてヒトでの詳細な検討を加えればその安全性評価に貢献できる。さらに、一般的に健康食品の安全性で指摘される過剰摂取・長期摂取、医薬品との併用摂取の問題に加えて、健康食品と医薬品の予期せぬ相互作用の研究モデルとしても貢献できる。

研究成果の概要(英文)： Although, Aloe arborescens has been used in laxative health foods, there have also been reports on the blood glucose lowering effect of Aloe plants. We investigated the interaction between aloe (Aloe arborescens) powder and hypoglycemic agent tolbutamide (TB) in mice. Co-administration of TB with 20% aloe powder decreased blood glucose level in comparison with administered TB alone, but the hypoglycemic action of TB was inhibited. Additionally, the plasma TB concentration was decreased by the use of aloe powder. These results suggest that aloe powder decreases the gastrointestinal adsorption of TB. Furthermore, it is considered that the blood glucose lowering effect by co-administration of TB with aloe powder is due to ingredient barbaloin (BA) in aloe. We investigated the content of BA in aloe health foods. As a result, the estimated intake level per day of BA from health foods was extremely lower than that from aloe powder used in animal study.

研究分野：食品安全性学・環境毒性学

キーワード：食品 衛生 健康食品 血糖降下薬 相互作用

### 1. 研究開始当初の背景

近年、生活習慣病に対する不安や健康管理の高まりなどから、数多くの健康食品が新聞・雑誌等の広告で宣伝され、またドラッグストアの店頭に並べられている。一方で、健康食品の有用性に関する情報は多いものの、安全性に関する情報は極めて少ない状況にある。特に、健康食品の過剰摂取と長期摂取、医薬品との併用に関する情報は少なく、これらについての関連情報が必須とされる。

ところで、医薬品との相互作用に関しては、健康食品に最も期待される効果ではなく、さほど期待されない効果と医薬品の効果が相互作用する可能性はないのだろうか。米国のナチュラルメデュシン・データベースにおいても、健康食品ごとに医薬品との相互作用の項目があり、健康食品がもつ主作用以外の作用でも理論上考えられる医薬品との様々な相互作用の可能性について述べられている。しかし、健康食品の主作用以外の作用に注目し、医薬品を併用摂取した場合の安全性について研究した報告はない。

そこで、本研究は、健康食品と医薬品の予期せぬ相互作用の研究モデルとして、主作用以外に血糖降下作用をもつ健康食品と血糖降下薬を併用摂取した場合の相互作用を検討することとした。

### 2. 研究の目的

キダチアロエ (*Aloe arborescens*) は緩下作用を目的としたアロエ健康食品（飲料、錠剤）の素材として用いられている。また、アロエはヒトにおける科学的な実証は得られていないが、血糖値に影響を与えるという報告がある。そこでキダチアロエと血糖降下薬のトルブタミド (TB) の相互作用の可能性を、実験動物マウスにおける血糖値の変動および血中 TB 濃度の観点から検討することとした。また、市販のアロエ健康食品中の有効成分バルバロイン (BA) の含有量を調べ、BA の摂取量の観点からも安全性を考察することとした。

### 3. 研究の方法

#### (1) キダチアロエパウダーが TB（経口投与）の作用に及ぼす影響

インターネットを介した通信販売で購入した国内産のキダチアロエ生葉を細切し、60℃で2昼夜乾燥後、乾燥物を粉碎しパウダーにした。

7週齢の ddY 系雄性マウスに、粉末飼料 (TB 群) あるいは 20%キダチアロエパウダー添加粉末飼料 (Aloe+TB 群) を与え、2群共7日間飼育後、TB 80 mg/kg を経口投与し、尾静脈より採血した。血糖値簡易測定器を用いて血糖値を経時的 (0~240 分) に測定した。

比較のために、血糖降下作用をもつことが知られる生薬のニンジン (*Panax ginseng*) 用いて上記と同様の検討を行った。日本薬局方のニンジン 96 g に水 1600 mL を加え7日間冷蔵庫内で抽出し、抽出液とした。マウスに、水と飼料 (TB 群) あるいはニンジン抽出液と飼料 (ニンジン+TB 群) を与え、2群共7日間飼育後、TB を投与し、血糖値を測定した。

#### (2) キダチアロエパウダーが血中 TB 濃度に及ぼす影響

(1)の実験において、尾静脈より採血した血液から TB を抽出し、HPLC を用いて血中 TB 濃度を測定した (Fig. 1)

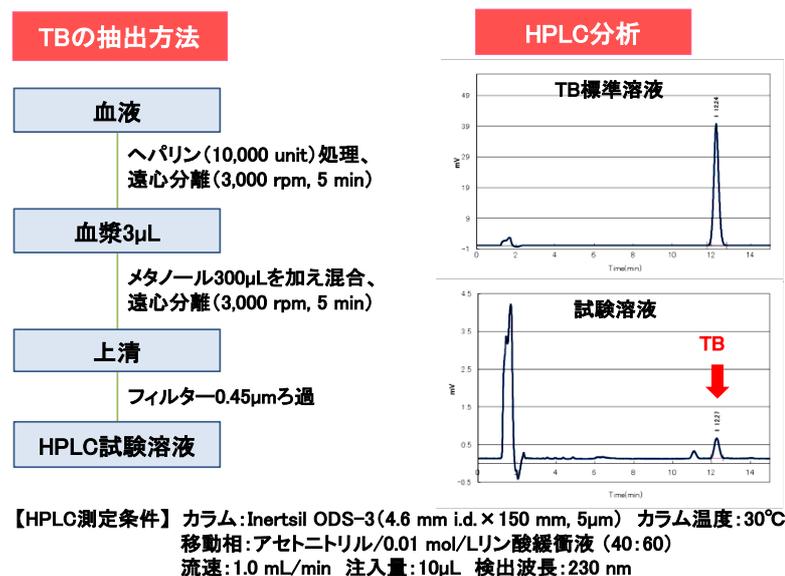


Fig. 1 TB の抽出方法と HPLC 分析方法

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

(3)キダチアロエパウダーがTB腹腔内投与後の血中TB濃度に及ぼす影響

7週齢の ddY 系雄性マウスに、粉末飼料 (TB 群) あるいは 20%キダチアロエパウダー添加粉末飼料 (Aloe+TB 群) を与え、2 群共 7 日間飼育後、TB 8 mg/kg を腹腔内投与し、経時的 (0~240 分) に血糖値を測定した。

(4)BA が TB の作用に及ぼす影響

7週齢の ddY 系雄性マウスに、粉末飼料 (TB 群) あるいは BA を 102.08 mg/kg/day (キダチアロエパウダーの BA 含有量 4.72 mg/g) を経口投与 (BA+TB 群) し、2 群共 7 日間飼育後、TB 80 mg/g を経口投与し、経時的 (0~240 分) に血糖値を測定した。

なお、BA の投与量の算出方法は、以下の通りである。

マウスの一日本 BA 摂取量 (mg/kg/day)

=マウスの飼料摂取量 (g/kg/day) × 20% × キダチアロエパウダーの BA 含有量 4.72 (mg/g)

=102.08 mg/kg BW/day

(5)アロエ健康食品中の BA 含有量

キダチアロエを原料としたアロエ健康食品 (飲料 4 製品、錠剤 5 製品、粉末 1 製品)、比較のためのアロエ医薬品 (日本薬局方の生薬 1 製品、医薬品 2 製品) と植物 (キダチアロエ 2 製品) を薬局、ドラッグストアあるいはインターネットを介した通信販売によって購入した。試料からシュウ酸メタノールで抽出を行い、BA を HPLC によって定量した (Fig. 2)。

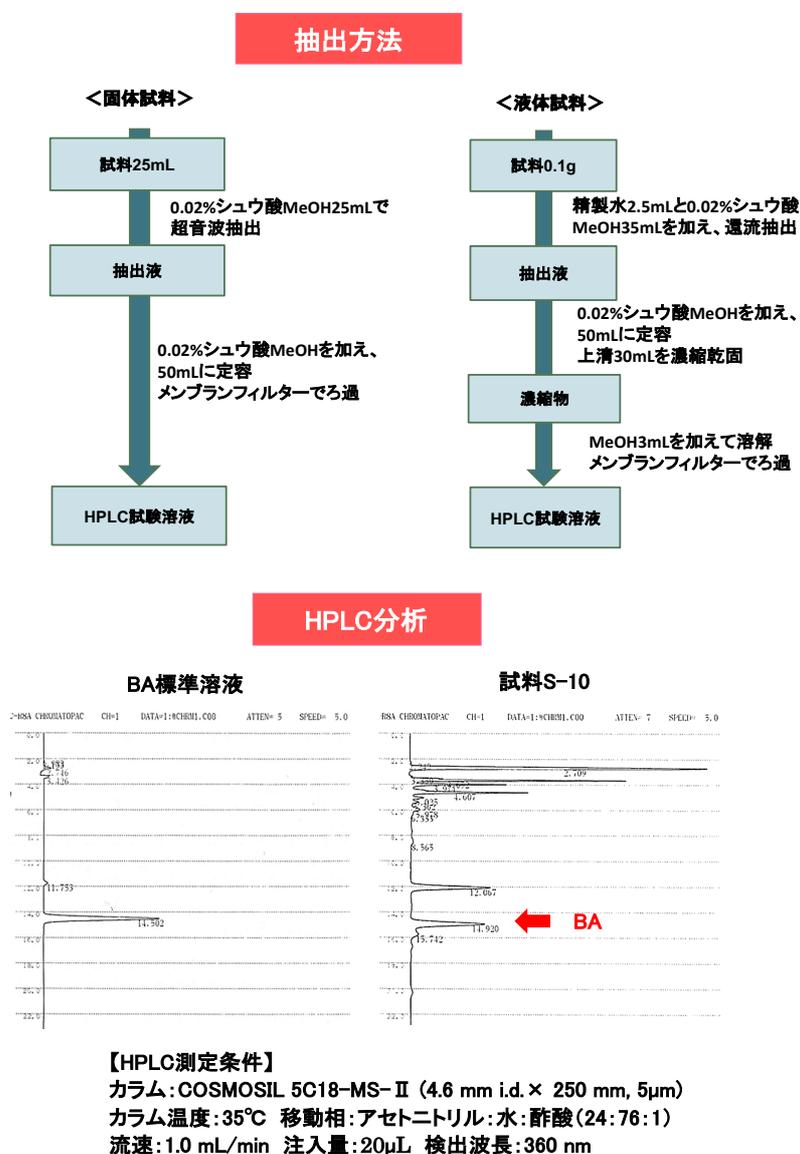


Fig. 2 アロエ健康食品、医薬品、植物からの抽出方法と HPLC 分析方法

#### 4. 研究成果

##### (1) キダチアロエパウダーが TB (経口投与) の作用に及ぼす影響

今回の実験に先立って、TB を投与しない 20%キダチアロエパウダー添加粉末飼料の摂取では、血糖値の上昇を抑制したが、下痢の症状見られ、若干の体重減少傾向があった。

本実験において、Aloe+TB 群の血糖値は全ての時間で TB 群より低くなったが、血糖降下度 (0 分の血糖値に対する各時間の血糖値の差) は全ての時間で TB 群より小さくなった (Fig. 3)。よって、キダチアロエは TB と併用すると血糖値はより低下するが、TB の血糖降下作用を抑制することが示唆された。

比較のために生薬のニンジン用いた検討を行うと、血糖値はニンジン+TB 群が高値を示したが、血糖降下度はニンジン+TB 群の方が小さくなった (Fig. 4)。これらのことから、ニンジン抽出液と TB を併用すると、キダチアロエと TB の併用と同じく TB の血糖降下作用が抑制される可能性があると考えられた。

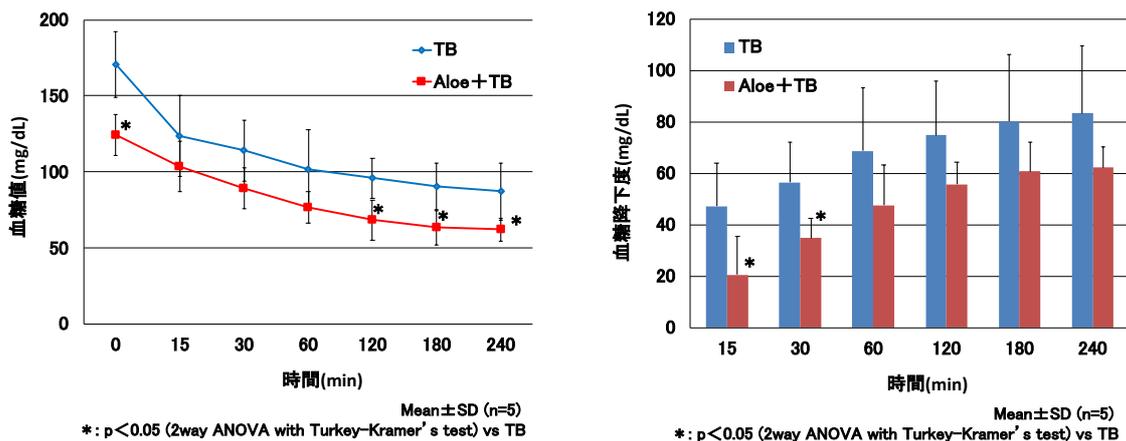


Fig. 3 キダチアロエパウダーが TB の作用に及ぼす影響

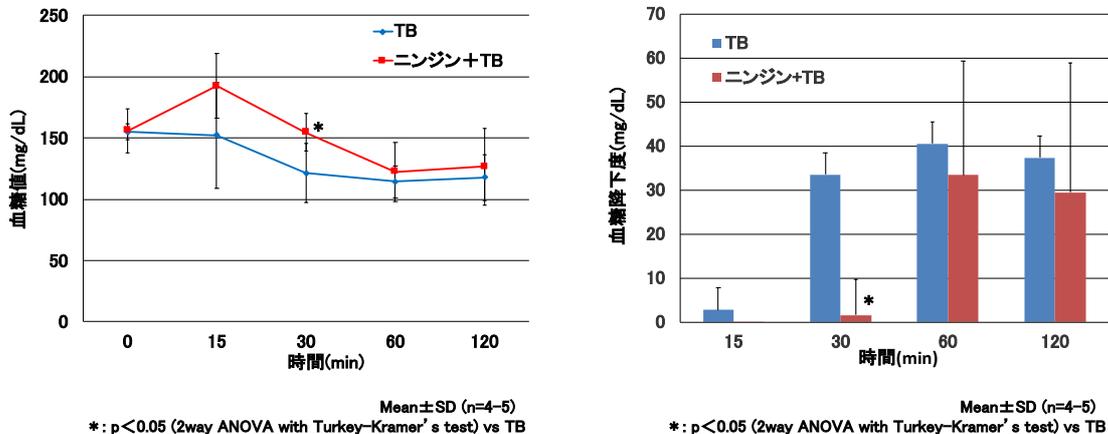


Fig. 4 生薬のニンジンが TB の作用に及ぼす影響

##### (2) キダチアロエパウダーが血中 TB 濃度に及ぼす影響

Aloe+TB 群の血中 TB 濃度は全ての時間で TB 群より低くなった (Fig. 5)。このことから、血中 TB 濃度の低下によって TB の血糖降下作用が抑制された可能性が考えられた。

また、血中 TB 濃度の変化に関する薬物動態学的解析を行うと、Aloe+TB 群の薬物動態パラメータの C<sub>max</sub> (最大血中濃度) と AUC<sub>∞</sub> (血中濃度曲線下面積) も減少した (Table 1)。よって、血中 TB 濃度の低下は TB の吸収減少によるものと推測された。

##### (3) キダチアロエパウダーが TB 腹腔内投与後の血中 TB 濃度に及ぼす影響

TB を腹腔内投与することで (2) と同様の検討を行い、血中 TB 濃度を経時的に測定した。血中 TB 濃度および薬物動態パラメータは Aloe+TB 群と TB 群間で差が見られなかった (Fig. 6, Table 2)。よって、キダチアロエは TB と併用すると、TB の吸収を減少させ、TB の血糖降下作用を抑制することが示唆された。

(4)BA が TB の作用に及ぼす影響

アロエの成分としては緩下作用などをもつバルバロイン (BA) が知られている。そこで、上記の 20%キダチアロエパウダーの代わりに、それに含まれる BA の摂取量に相当する BA 量を経口投与 (BA+TB 群) し、7 日間飼育後、TB を投与し、血糖値を測定した。BA+TB 群の血糖値は TB 群より低くなり、血糖降下度は TB 群より大きくなった (Fig. 7)。キダチアロエと TB は併用すると血糖値がより低下するが、それには BA が関与していることが示唆された。

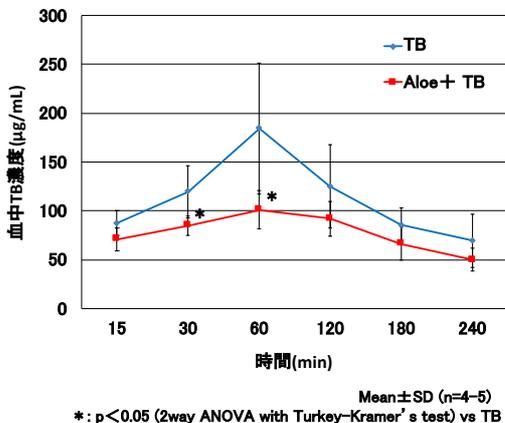


Fig. 5 キダチアロエパウダーが血中 TB 濃度に及ぼす影響

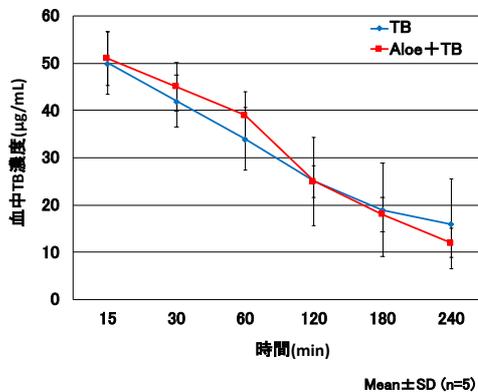


Fig. 6 キダチアロエパウダーが TB 腹腔内投与後の血中 TB 濃度に及ぼす影響

Table 1 キダチアロエパウダーが TB の薬物動態パラメータに及ぼす影響

	TB	Aloe+TB
Cmax(µg/mL)	191 ± 66	107 ± 18*
Tmax(hr)	1.2 ± 0.5	1.3 ± 0.7
t1/2(hr)	3.1 ± 2.4	2.4 ± 0.4
AUC∞(mg/mL·hr)	805 ± 452	484 ± 91*
MRT(hr)	4.7 ± 3.2	3.9 ± 0.5

Mean ± SD (n=5)  
\*: p < 0.05 (Mann-Whitney's U-test) vs TB

Table 2 キダチアロエパウダーが TB 腹腔内投与後の薬物動態パラメータに及ぼす影響

	TB	Aloe+TB
t1/2(hr)	2.6 ± 1.5	1.9 ± 0.3
AUC∞(mg/mL·hr)	179 ± 113	141 ± 21
MRT(hr)	3.9 ± 2.2	2.8 ± 0.4

Mean ± SD (n=5)

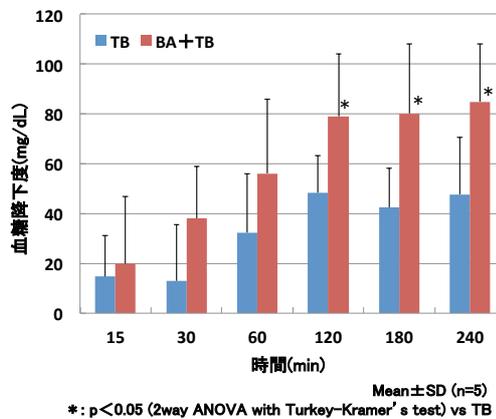
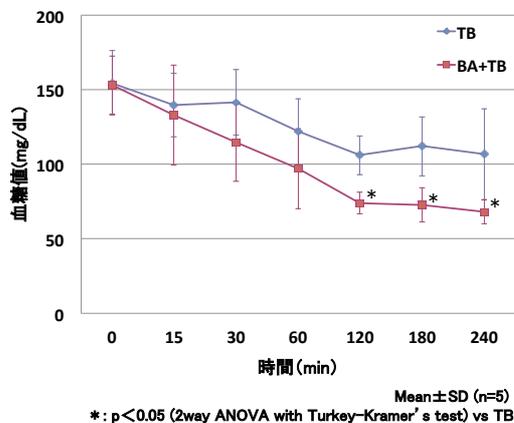


Fig. 7 BA が TB の作用に及ぼす影響

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

(5) アロエ健康食品中の BA 含有量

健康食品からどの程度の量の BA を摂取する可能性があるのか知るために、キダチアロエを原料としたアロエ健康食品中の BA 含有量を HPLC で調べた (Table 2)。BA 含有量は 0.21~15.6 mg/mL or g であり、製品間でかなり幅があった。比較の、生薬、医薬品は、それぞれ 143 mg/g、30.5~63.6 mg/g であり、健康食品より高かった。植物のバルバロイン含有量は 2.37~7.06 mg/g であり、健康食品の範囲内であった。健康食品の一日摂取目安量あたりの BA 量は製品間で 1.25~82.8 mg となり、幅が大きかった。医薬品 (局方生薬除く) の一日服用量あたりの BA 量は 7.63~58.0 mg となった。これらを比較すると、医薬品を上回る量の BA の摂取になる健康食品も存在していた。医薬品と比較すると、アロエの健康食品は摂取量によっては BA の過剰摂取になる可能性があり、安全性を考慮する必要がある。

Table 2 アロエ健康食品・医薬品の製品に表示されている主な原材料、形状、一日摂取目安量・服用量、BA 含有量、一日摂取目安量・服用量あたりの BA 量

試料No.	主な原材料	形状	一日摂取目安量・服用量	BA含有量 (mg/mL, mg/g) n=3	一日摂取目安量・服用量 あたりのBA量 (mg/day)
<b>健康食品</b>					
S-01	有機キダチアロエ生薬	飲料	15-40 mL	0.21	3.15-8.40
S-02	有機キダチアロエ	飲料	15-40 mL	1.00	15.0-40.0
S-03	キダチアロエしぼり汁	飲料	40-90 mL	0.92	36.8-82.8
S-04	キダチアロエ薬	飲料	15-90 mL	0.74	11.1-44.4
S-05	キダチアロエエキス末, ボタンボウフ末, その他	錠剤	4粒 (1.16 g)	4.42	5.13
S-06	有機キダチアロエ粉末	錠剤	4-8粒 (0.99-1.97 g)	15.6	15.4-30.6
S-07	キダチアロエ	錠剤	6粒 (1.49 g)	0.84	1.25
S-08	有機キダチアロエ粉末	錠剤	3-5粒 (0.76-1.25 g)	10.3	7.82-12.9
S-09	キダチアロエ末	錠剤	2粒 (0.50 g)	2.88	1.44
S-10	アロエ	粉末	記載なし	2.43	-
<b>医薬品</b>					
D-01 (日本薬局方)	アロエ末	粉末	-	143	-
D-02 (第2類)	アロエエキス, センソシド	錠剤	1-3粒 (0.12-0.36 g)	63.6	7.63-22.9
D-03 (第3類)	アロエ末	錠剤	3-6粒 (0.95-1.90 g)	30.5	29.0-58.0
<b>植物</b>					
A-01	キダチアロエ	粉末 (生薬を乾燥)	-	2.37-7.06	-

(6) まとめ

血糖値の変動と血中 TB 濃度の変化の結果から、キダチアロエは血糖降下作用と血糖降下薬 TB の腸管吸収阻害作用をもつと考えられる。しかし、Aloe+TB 群で血糖値が低下したことから、血糖降下作用の方が大きいと推測される。よって、TB と併用した場合は、相加的に血糖降下作用が増強する可能性がある。一方で、TB 以外の薬物と併用した場合、吸収阻害作用によりその薬物の効果を減弱することが推測される。よって、今後は TB 以外の薬物との相互作用についても検討をする必要がある。

動物実験でマウスが一日に摂取したキダチアロエパウダー量に含まれる BA 量をヒトの体重 (50 kg) に換算したところ、約 5 g/day と高摂取量になった。健康食品の一日摂取目安量あたりの BA 量は最も高いもので約 0.08 g/day であり、今回調べた健康食品を過剰に摂取しても、ヒト体重換算 BA 摂取量に相当するとは考えにくい。しかし、健康食品は長期にわたって摂取されることもあることから、低摂取量で長期摂取の影響についても検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

①中井みのり、中村絵里子、川添禎浩、アロエ健康食品中のバルバロイン含有量、京都女子大学食物学会誌、査読有、73、21-28、2018

[学会発表] (計 2 件)

①中井みのり、松永真依、橋本風花、宮下尚弓、川添禎浩、健康食品の安全性に関する研究 (第 23 報) アロエパウダーとトルブタミドの相互作用について、日本薬学会第 139 年会 (千葉)、2019

②中井みのり、松永真依、中村絵里子、川添禎浩、健康食品の安全性に関する研究 (第 20 報) アロエ健康食品とトルブタミドの相互作用について、日本薬学会第 136 年会 (横浜)、2016