

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：36102
研究種目：奨励研究
研究期間：2022～2022
課題番号：22H04285
研究課題名 経口抗菌薬による腸内細菌叢の変化に伴うグリチルリチン酸の吸収に与える影響の解明

研究代表者

川添 哲嗣 (Kawazoe, Tetsushi)

徳島文理大学・薬学部・准教授

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 460,000 円

研究成果の概要：医薬品副作用データベースを用いて、グリチルリチン酸（GL）含有漢方薬を服用している患者における偽アルドステロン症発症を低下させていると予測される経口抗菌薬を抽出した。LPS腹腔内投与による神経炎症モデルマウスに対し、GL、ジアゼパムおよびペントバルビタールを腹腔内投与し、正向反射消失作用持続時間（LORR-time）を測定した。データベース解析により抽出した抗菌薬の前投与群ではLORR-timeは延長した。抗菌薬非投与群ではLORR-timeは延長しなかった。以上よりこれらの抗菌薬は腸内細菌叢に影響を与え、GLからグリチルリチン酸（GA）への代謝を妨げ、GA吸収を低下させることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GLは、GAに代謝されることで肝障害や認知機能障害に対して有効性を示すが抗菌薬の影響によりその薬効を失う可能性を示唆した。一方、過剰に吸収されると重篤な副作用を呈する可能性もある。GLの薬物動態を予測することはGLを主成分とする甘草含有漢方薬の薬効及び副作用の予測にもつながり臨床上重要であると考えられる。

研究分野：環境および天然医薬資源学関連

キーワード：グリチルリチン酸 経口抗菌薬 腸内細菌叢

1. 研究の目的

多くの漢方薬に含有される甘草の主成分であるグリチルリチン酸（GL）は腸内細菌でグリチルレチン酸（GA）に代謝され吸収されるが、腸内細菌叢を構成する細菌の種類や存在比の個人差により、漢方薬の薬物動態及び薬効、副作用の個人差が生じると考えられる。また、腸内細菌叢における phylum Bacteroidetes の存在量は GA の吸収量に相関することが知られており、phylum Bacteroidetes に対して抗菌スペクトラムを有する経口抗菌薬の摂取は GA の吸収を低下させ、漢方薬の薬効を減弱させる可能性がある。

本研究では経口抗菌薬が GL の薬物動態に与える影響を明確にするため、医薬品副作用データベース（JADER）及び動物実験を用いて検討を行う。

研究方法

① JADER を用いた経口抗菌薬のスクリーニング

GL 含有漢方薬を服用している患者を JADER より抽出し、各種経口抗菌薬の併用による偽アルドステロン症（低カリウム血症）の発症頻度について検出する。偽アルドステロン症の発症は GA の吸収量に相関するため、抗菌薬による GL から GA への代謝経路阻害作用により GA 吸収量が低下し、偽アルドステロン症の発症頻度は下がると推測する。検出には報告オッズ比（Reporting Odds Ratio：ROR）およびその 95%信頼区間（CI）を用い、ROR（95%CI）が 1 を下回る場合または発現報告が無かった場合、その抗菌薬は偽アルドステロン症の発症率を下げると仮定する。

② 動物モデルを用いた検討

②-1) 予備実験：抗生剤がグリチルリチン酸の薬理作用に影響するかを調べるため、予備検討として 4 種類の混合抗菌薬（アモキシシリン三水合物 100mg/kg、メトロニダゾール 50mg/kg、ネオマイシン硫酸塩 100mg/kg、バンコマイシン塩酸塩 50mg/kg）を用いて、正向反射消失作用持続時間（LORR-time）の測定を行う。

（方法）LPS 腹腔内投与による神経炎症モデルマウスを用い、GL を経口投与後、ジアゼパムおよびペントバルビタールを腹腔内投与し、LORR-time を測定し抗菌薬の影響を評価する。4 種類の経口抗菌薬経口投与マウス群と非投与群で比較する。

その後、経時的に採血し、血中 GA 濃度を LC/MS/MS を用いて経時的に測定すると共に糞便を回収し、次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の網羅的評価および GL から GA への配糖体代謝活性の評価を行う。

②-2) JADER から特定された抗生剤（①）がグリチルリチン酸の薬物動態にどのように影響するかを②-1) と同じ実験系を組み検討する。

* 以上①②により、臨床上 GL の薬物動態に影響を与える経口抗菌薬を見だし、さらに、動物モデルを用いてその詳細な機序について明確にする。

2. 研究成果

結果 1 GL 含有漢方薬と各種抗菌薬の併用における偽アルドステロン症発症に関する調整報告オッズ比（Adjusted ROR）および 95%信頼区間（95%CI）は、クラリスロマイシン：0.16 (0.04-0.64)、S T 合剤：0.12 (0.03-1.78)、ペニシリン系：0.12 (0.03-0.50)、第 1 世代および第 3 世代セフェム系抗菌薬：発現報告なしとなり、これらは偽アルドステロンの発症を抑制している

可能性が示唆された。これらの抗菌薬は腸内細菌叢に影響を与え GL から GA への代謝を阻害している可能性が示唆された。

結果2 ②-1)の結果(予備実験)

LPS 誘導の LORR 延長に対して、甘草エキスを投与すると LORR の延長を緩和する作用がみられたが、4 種類の混合抗菌薬(アモキシシリン三水合物 100mg/kg、メトロニダゾール 50mg/kg、ネオマイシン硫酸塩 100mg/kg、バンコマイシン塩酸塩 50mg/kg) を前投薬した後に甘草エキスを投与したグループでは、LORR 延長に対する緩和作用が見られなかった。このことから、抗菌薬は腸内細菌叢に影響を与え、甘草成分である GL の GA への代謝を阻害していることが明らかになった。(Fig.1)

次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の網羅的評価および GL から GA への配糖体代謝活性の評価については解析中である。

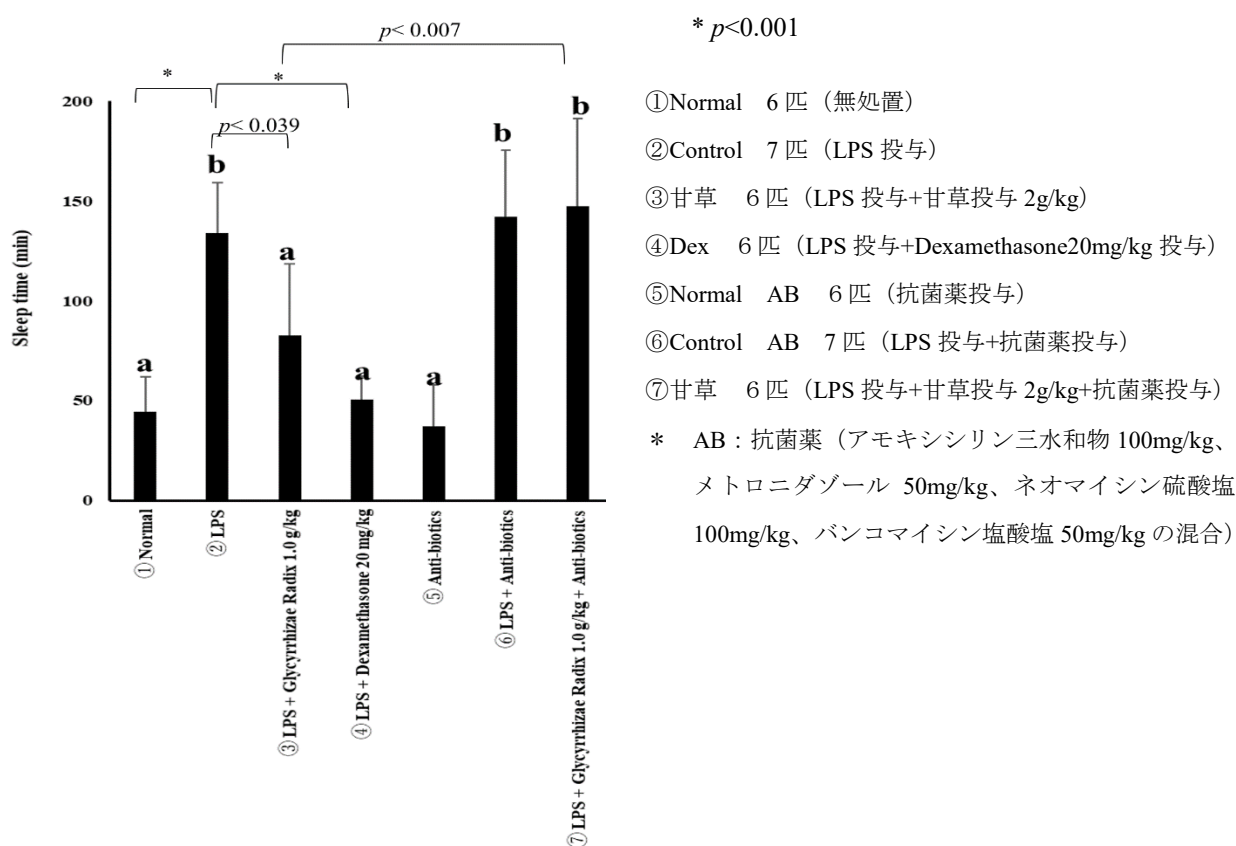


Fig.1 LPS 誘導マウスへのペントバルビタール投与に対する正向反射消失作用持続時間 (LORR-time)

②-1) の結果より実験系が構築できたため、今後クラリスロマイシンおよび第3世代セフェム系抗菌薬については、同じ実験系で実験していくが今回の報告には間に合っていない。

まとめ

GL は、GA に代謝されることで肝障害や認知機能障害に対して有効性を示すが抗菌薬の影響によりその薬効を失う可能性を示唆した。一方、過剰に吸収されると重篤な副作用を呈する可能性もある。GL の薬物動態を予測することは GL を主成分とする甘草含有漢方薬の薬効及び副作用の予測にもつながり臨床上重要であると考えられる。今後もこれらの研究を継続していく必要がある。

主な発表論文等

- 〔雑誌論文〕 計0件
- 〔学会発表〕 計0件
- 〔図書〕 計0件
- 〔産業財産権〕
- 〔その他〕

—

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
石田 智晃	(Ishida Tomoaki)
常風 興平	(Jobu Kohei)
川田 敬	(Kawada Kei)
吉岡 三郎	(Yoshioka Saburo)
宮村 充彦	(Miyamura Mitsuhiko)