

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：23803

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659287

研究課題名(和文) 緑茶による薬食相互作用の萌芽的トランスレーショナル研究

研究課題名(英文) Translational research of pharma and food by greentea

研究代表者

山田 静雄 (Yamada, Shizuo)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：80106434

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：カテキン類高含有緑茶の、シンバスタチン(SIM)の体内動態への影響及び、ヒト肝ミクロソームのCytochrome P450 3A(CYP3A)とCYP2C8への作用を検討した。被験者にカテキン類高含有緑茶を2週間飲用しSIMを経口服用することにより、SIMの活性代謝物シンバスタチン酸(SVA)の最高血中濃度および血中濃度時間推移下面積は有意に上昇した。またカテキン類はCYP3AおよびCYP2C8活性を阻害した。これより、ヒトにおいてカテキン類を多く含んだ緑茶の飲用はSIMの活性本体であるSVAの体内動態を変動させることが示された。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to evaluate the effect of catechin-rich green tea consumption on the pharmacokinetics of simvastatin lactone (SIM) and simvastatin acid (SVA). A single oral dose of SIM was administered to healthy Japanese male volunteers after drinking of green tea or water for 2 weeks. Blood samples were collected up to 24 h after the administration. Plasma concentrations of SIM and SVA were determined. Pharmacokinetic parameters were estimated by non-compartmental analysis. Chronic consumption of catechin-rich green tea increased the area under the plasma concentration-time curve (AUC) and maximum concentration (C_{max}) of SIM. It also inhibited CYP enzymes in the liver. Thus, the chronic consumption of catechin-rich green tea may cause the clinically relevant interaction with simvastatin.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学、応用薬理学

キーワード：緑茶 カテキン類 シンバスタチン 相互作用

1. 研究開始当初の背景

緑茶およびカテキン類は、これまでに癌予防効果をはじめ様々な健康増進作用を有することが報告され、現在日本のみならず世界中で広く飲用されている。その一方で緑茶と薬物との相互作用に関する知見は極めて少ないものの、最近、カテキン類を多く含んだ緑茶の飲用によりシンバスタチン (SIM) の血中濃度が顕著に増加した症例が報告された。その機序としてシンバスタチンの主な代謝酵素であるシトクロム P450 (CYP) 3A の関与が推察されるが、ヒト肝および小腸 CYP に対するカテキン類の阻害活性に関する報告は僅少である。

2. 研究の目的

本研究では、カテキン類高含有緑茶の摂取が SIM の体内動態に及ぼす影響を、健康人を対象としたオープンラベル・クロスオーバー試験により検討した。また、green tea extract (GTE) および GTE の主成分である epigallocatechin gallate (EGCG) がヒト肝ミクロゾームの CYP 活性に及ぼす影響を検討した。

3. 研究の方法

試験は文書同意を得られた健康人男性 7 名を対象とした。被験者は被験飲料としてカテキン類高含有緑茶または水 (700 mL/day) を 2 週間飲用し、15 日目に SIM (10 mg) を同時に経口服用した。なお 1 日あたりのカテキン摂取量は 1080 mg とした。SIM 投与後 24 時間までの SIM および活性代謝物シンバスタチン酸 (SVA) の血漿中濃度を高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析法にて定量し薬物動態パラメータを算出した。2 週間の休薬期間の後、被験飲料を入れ替えて同様の試験を行った。本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認のもと実施し、UMIN-CTR に臨床試験の事前登録を行った (UMIN000002751)。またヒト肝ミクロゾームを用いてカテキン類による Cytochrome

P450 3A (CYP3A) および CYP2C8 の阻害作用について検討した。ヒト肝または小腸ミクロゾームにおいて、GTE (総カテキン量 86.5%, w/w) または EGCG 存在下、CYP2B6, 2C8, 2C19 および 3A に対する特異的基質の代謝反応を観察した。各代謝物の生成量を UPLC/ESI-MS 法により定量し、カテキン類の各 CYP に対する阻害活性について速度論的解析を行った。

4. 研究成果

緑茶投与群では、コントロール群と比較して SVA の最高血中濃度および血中濃度時間推移下面積はそれぞれ 2.2 および 2.3 倍に上昇したが、消失半減期に変化はみられなかった。一方、SIM の薬物動態パラメータについては両群間に差異が認められなかった。これより、ヒトにおいてカテキン類を多く含んだ緑茶の飲用は SIM の活性本体である SVA の体内動態を変動させることが示された。*In vitro* 実験において高濃度のカテキン類は、薬物代謝酵素の CYP3A と CYP2C8 を阻害した。また *in vitro* 実験において、カテキン類の CYP3A および CYP2C8 活性に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 425.8 および 38.5 μg/mL であった。SVA は種々のトランスポーターの基質になることが報告されていることから、カテキン類のトランスポーターに対する作用について検討が必要と考えられた。

GTE および EGCG は、ヒト肝ミクロゾームにおいて、CYP2B6 と 2C8 に対する GTE の阻害定数は、それぞれ 10.2 および 10.9 μg/mL であった。また、EGCG の阻害定数は、4.0 (CYP2B6), 6.4 (CYP2C8), 26.1 (CYP2C19) および 14.0 μM (CYP3A) であった。一方、HIM において CYP3A 以外の分子種は代謝活性が非常に弱かったため、CYP3A についてのみカテキン類の阻害活性を検討した。その結果、CYP3A に対する GTE および EGCG の阻害定数はそれぞれ 20.5 μg/mL お

よび 30.6 μM であった。これより、GTE および EGCG はいずれの CYP においても阻害活性を有することが示唆された。特に、肝 CYP2B6 および 2C8 に対する EGCG の阻害活性は強く、薬物代謝に影響を及ぼす可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Shingen Misaka, Keisuke Kawabe, Satomi Onoue, Jose Pablo Werba, Monica Giroli, Junko Kimura, Hiroshi Watanabe, Shizuo Yamada: Development of rapid and simultaneous quantitative method for green tea catechins on the bioanalytical study using UPLC/ESI-MS. *Biomed. Chromatogr.*, **27**: 1-6 (2012)
2. Shingen Misaka, N Miyazaki, T Fukushima, Shizuo Yamada and Junko Kimura: Effects of green tea extracts and (-)-epigallocatechin 3-gallae on pharmacokinetics of nadolol in rats. *Phytomedicine* **20**: 1247-1250 (2013)
3. Shingen Misaka, Keisuke Kawabe, Satomi Onoue, José Pablo Werba, Monica Giroli, Sekihiro Tamaki, Toshiyuki Kan, Junko Kimura, Hiroshi Watanabe, Shizuo Yamada: Effects of Green Tea Catechins on Cytochrome P450 2B6, 2C8, 2C19, 2D6 and 3A Activities in Human Liver and Intestinal Microsomes. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **28**: 244-9 (2013)
4. Shingen Misaka, Keisuke Kawabe, Satomi Onoue, Sekihiro Tamaki, José P. Werba, Monica Giroli, Junko Kimura, Hiroshi Watanabe, Shizuo Yamada: Development of rapid and simultaneous quantitative method for green tea catechins on the bioanalytical study using UPLC/ESI-MS. *Biomed.*

Chromatogr., **27**: 1-6 (2013)

[学会発表] (計 2 件)

1. 川邊 圭佑、三坂 眞元、竹内 和彦、田邊 健樹、小佐野 郁香、乾 直輝、尾上 誠良、Jose P. Werba、木村 純子、渡邊 裕司、山田 静雄：健康人における臨床薬の体内動態に及ぼすカテキン類高含有緑茶の影響。第32回日本臨床薬理学会(浜松)、講演要旨集 p.S271、2011 年 12 月 1 日
2. 川邊 圭佑、三坂 眞元、尾上 誠良、山田 静雄：ヒト臓器由来ミクロソームを用いた CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 および CYP3A 活性に対する緑茶カテキン類の阻害効果。第9回日本機能性食品医学学会総会(大阪)、要旨集 p. 137、2011 年 12 月 11 日

[図書] (計 1 件)

1. 山田静雄、木苗直秀：第 2 章 食品の機能と薬物。第 2 節 薬物と栄養の相互作用。国民栄養白書 2012 年版 (中村 丁次、門脇 孝 監修、(株)日本医療企画) vol 20, p. 76-84 (2012)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

山田静雄 (YAMADA, shizuo)
静岡県立大学・薬学部・教授
研究者番号：80106434

(2)研究分担者

研究者番号：

(3)連携研究者

渡邊裕司 (WATANABE, hiroschi)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号：50262803