

研究成果普及計画書

研究機関名称：金沢大学大学院自然科学研究科（薬学系）

代表研究者氏名：塚本佐知子

研究課題 コショウに含まれる薬物代謝酵素阻害物質に関する研究

助成年度 平成13年度

1. 研究課題・内容の主旨

1990年、グレープフルーツジュースとの併用によって、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の血中濃度が高まると報告されて以来、多くの薬物の cytochrome P450 (CYP) 3A 代謝が、グレープフルーツジュースによって抑制されることが明らかにされてきた。この観点から、薬物—薬物あるいは薬物—食物相互作用を積極的に医療に利用することが考えられる。その利用法の例としては、単独投与で副作用が強い薬剤や、高価な薬剤の投与量を減らすために、薬物の代謝酵素抑制物質を併用することが考えられる。本研究課題を行う以前に、私たちは、グレープフルーツジュースに含まれる CYP3A 阻害物質を単離し、それらの化合物の構造を決定してきた (*Bioorg. Med. Chem.* 10, 969-973 (2002))。そして、関連物質を調製し構造—活性相関の解析も行ってきた (*Tetrahedron* 58, 6631-6635 (2002))。一方、コショウの主成分である piperine に CYP3A 阻害活性があると報告されていたが、私たちは、piperine よりも極性の高い画分が、より強い CYP3A 阻害活性を示すことを見いだしていたので、本研究課題として、活性成分の単離および構造決定を行なった。

2. 研究成果のアピール・ポイント

白コショウの酢酸エチル可溶画分を用いて、CYP 阻害活性を指標に分画を行なった。その結果、多くの既知のコショウアミド類とともに強い CYP 阻害活性を示す5種の新規ビスアルカロイド dipiperamides A-E (1-5) を単離した (*Tetrahedron* 58, 1667-1671 (2002)、*Bioorg. Med. Chem.* 10, 2981-2985 (2002))。そして、ビスアルカロイド (1-5) の CYP3A4 阻害活性 (IC_{50} 0.18-0.79 μ M) は、piperine (6) よりも数百倍強いことを明らかとした。

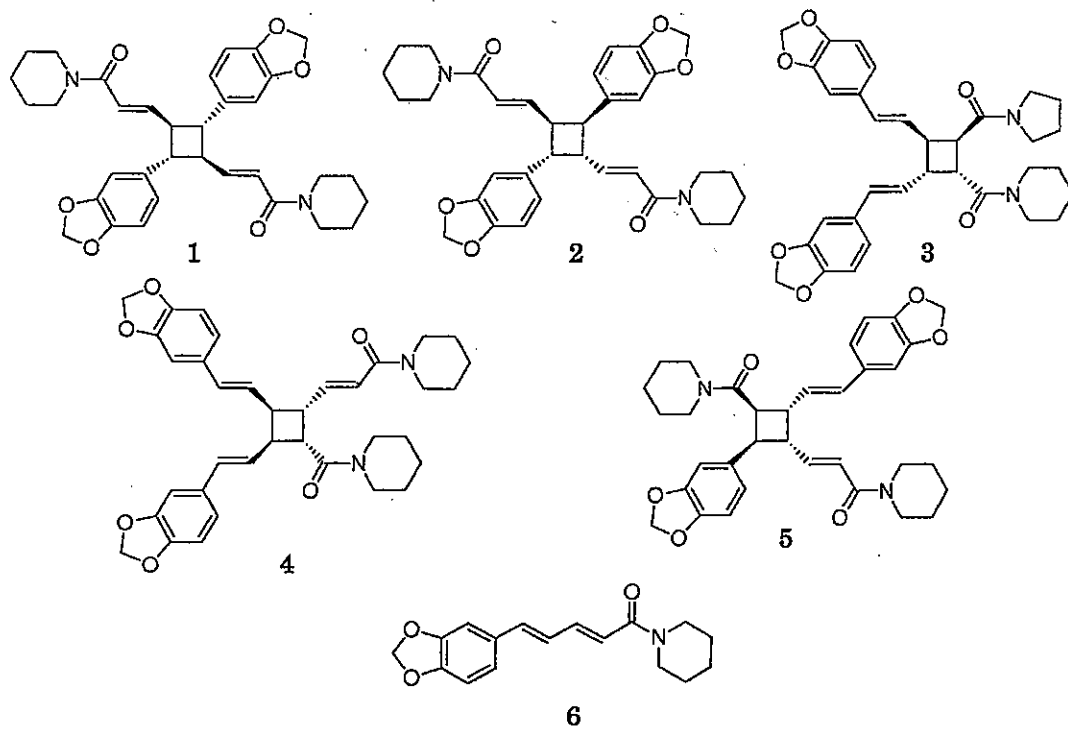


Fig. 1. 白コショウから得られた化合物の構造

3. 研究成果に対する進捗ならびにその発展性

本研究によって白コショウから単離した5種の新規ビスアルカロイド dipiperamides A-E は、化学構造が興味深いだけでなく、CYP3A4 阻害活性も強い点が興味深い。今後、CYP3A4 阻害活性を利用することにより、医療で応用できるような化合物の開発が期待される。

4. 研究成果に対する活用と今後の展望

私たちが摂取する食品や漢方薬の中には、薬物—食物相互作用が知られていないものも存在すると考えられる。特に、白コショウから単離した化合物と構造が類似した化合物を含む食品や漢方薬については、薬物—食物相互作用を示す可能性がある。そして、薬の血中濃度が予期せず上がることにより、事故につながることもあり得る。本研究成果は、今後、そのような事故を防ぐきっかけになると考えられる。

5. 代表研究者として研究に関連する自己アピール

現在、抗がん剤の標的として、ユビキチン依存的タンパク質分解系を阻害する化合物を海洋資源から探索している。特に、がん抑制遺伝子産物 p53 の分解を抑制する化合物は、副作用の少ない抗がん剤になると期待されるので、特に力を入れて研究を行っている。