

研究成果普及計画書

研究機関の名称：東北大学大学院薬学研究科

代表研究者氏名：中 畑 則 道

研究課題：胡椒（コショウ）に含まれる抗血小板活性を有する化合物の分子作用機序に関する研究

助成年度：平成14年度

1. 研究課題・内容の主旨

コショウの中でもインドナガコショウ (*Piper longum L.*) は別名ヒハツとも呼ばれ、古くから香辛料として用いられてきた。一方、漢方やインドの伝統療法アーユルヴェーダにおいては、インドナガコショウは冷え性や喘息の改善、健胃・整腸作用などを目的として用いられてきた。その特徴的な成分としてはピペロングミン (piperlongumine) が知られているが、その詳細な薬理作用の解析はほとんどなされていない。一方、冷え性は東洋医学的な概念であり、西洋医学的には必ずしもきちんと定義されていないが、体温の調節機能が低下し、末梢血流が十分に流れないことで冷え性が起こるとされている。末梢の血流が十分に流れない原因は、自律神経の不調による血管の収縮、低血圧、さらに、血小板の凝集亢進などの可能性が考えられる。

そこで、本研究ではインドナガコショウの主要な構成成分であるピペロングミンのウサギ血小板機能に対する作用を検討した。その結果、ピペロングミンはトロンビンによる血小板凝集は抑制せずに、トロンボキサン A₂ 受容体刺激薬 U46619 による凝集を用量依存的に抑制した。また、ピペロングミンは U46619 によるホスファチジルイノシトール水解反応の亢進を抑制するとともに、³H]SQ29548 のトロンボキサン A₂ 受容体への結合を抑制した。したがって、ピペロングミンはトロンボキサン A₂ 受容体の遮断作用を有し、血小板凝集を抑制することが考えられた。ピペロングミンによる血小板凝集抑制作用は、インドナガコショウによる冷え症改善作用のメカニズムの一端を説明するものである。

2. 研究成果のアピール・ポイント

本研究ではインドナガコショウの成分のひとつであるピペロングミンがトロンボキサン A₂ 受容体の拮抗作用を有し、血小板凝集を強く抑制することを世界に先駆けて明らかにした (Iwashita M, Oka N, Ohkubo S, Saito M and Nakahata N.: Piperlongumine, a constituent of *Piper longum*

L., inhibits rabbit platelet aggregation as a thromboxane A₂ receptor antagonist. Eur. J. Pharmacol. 2007 Jun 15; [Epub ahead of print])。トロンボキサン A₂ 受容体は血小板をはじめ、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞に存在することが知られており、末梢循環の制御に重要な役割を担っている。したがって、インドナガコショウの成分であるピペロングミンは、血小板凝集のみならず血管内皮細胞や血管平滑筋細胞においてもトロンボキサン A₂ 受容体の拮抗作用を示すことが推定されることから、末梢循環障害を改善する非常に有効な薬物のひとつと考えられる。また本研究は、インドナガコショウが冷え症に有効であることを科学的に裏付けしたのものである。

3. 研究成果に対する進捗ならびに発展性

本研究では、インドナガコショウの成分であるピペロングミンの薬理活性の一端を明らかにしたが、インドナガコショウ抽出物の検討からピペロングミンと同様な作用を有するピペロングミン以外の活性成分がインドナガコショウに含まれていることをも明らかにした (Iwashita M, Saito M, Yamaguchi Y, Takagaki R, and Nakahata N: Inhibitory effect of ethanol extract of Piper longum L. on rabbit platelet aggregation through antagonizing thromboxane A₂ receptor. Biol Pharm Bull. 30, 1221-1225, 2007) 。一方、ピペロングミンの作用をさらに詳細に検討した結果、ピペロングミンにはトロンボキサン A₂ 受容体遮断作用に加えて、コラーゲンによる血小板凝集をより低濃度で抑制する作用も有していることを明らかにしている (岩下真也、斎藤将樹、中畑則道: コラーゲン刺激によるウサギ血小板凝集に対するピペロングミンの抑制作用. 日本薬学会第 127 年会講演要旨集, p111, 2007) 。したがって、今後さらに本研究が発展するものと思われる。

4. 研究成果に対する活用と今後の展望

本研究では、インドナガコショウを冷え症の改善目的に用いることの科学的裏付けを示したが、その有効成分のひとつであるピペロングミンの構造活性相関を検討することや、新たに見出されるであろう有効成分を解析することにより、冷え症の改善により有効な薬物を創出することが可能である。

5. 代表研究者として研究に関する自己アピール

研究代表者はこれまでトロンボキサン A₂ 受容体を介する情報伝達機構の解明を目指した研究を行ってきたが、本研究はその応用として、冷え症に有効と考えられるインドナガコショウの成分であるピペロングミンがトロンボキサン A₂ 受容体遮断作用を有していることを明らかにしたものである。