

岡山県生理活性物質研究会会報

第20号

バイオアクティブ

The Okayama Research Association for Bioactive Agents

岡山県生理活性物質研究会 第26回シンポジウム 抄録

岡山県生理活性物質研究会 第27回シンポジウム 抄録

おかやまバイオアクティブ研究会(仮称) 第28回シンポジウム 案内



くらしき作陽大学

平成19年(2007年) 4月27日発行

目次

はじめに	会長 辻英明	(1)
岡山県生理活性物質研究会第 26 回シンポジウム(平成 18 年 6 月 30 日)抄録		(2)
「ポリフェノールの代謝と機能性研究の現状と展望」		
..... 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授 寺尾純二		(3)
「フラボノイドの発がん抑制作用とその分子機構」		
..... 岡山大学大学院 自然科学研究科 助教授 中村宣督		(4)
「イソフラボンとグアバポリフェノールの生活習慣病への効用とそのメカニズム —アラキドン酸代謝酵素の観点から—」		
..... 岡山県立大学 保健福祉学部 教授 高橋吉孝		(7)
「高濃度茶カテキンの機能と商品開発」		
..... 花王株式会社 ヘルスケア第1研究所 主任研究員 森 健太		(8)
「グアバ茶熱水抽出物の食後過血糖抑制作用」		
..... 株式会社ヤクルト本社 中央研究所 主任研究員 出口ヨリ子		(12)
岡山県生理活性物質研究会第 27回シンポジウム(平成 18 年 10 月 6 日)抄録		(16)
「睡眠の生理と新規導入薬開発の現状」		
「睡眠覚醒の分子機構」	(財)大阪バイオサイエンス研究所	
..... 第2研究部・分子行動生物学部門 部長 裏出良博		(17)
「経口摂取したグリシンの睡眠に対する効果」		
..... 味の素株式会社 健康基盤研究所 所長 高橋迪雄		(21)
「新規睡眠障害モデル動物を用いた生薬抽出物の薬効評価」		
..... 岡山大学 医歯薬学総合研究所 助手 四宮一昭		(22)
「“自然な眠りを求めて” 不眠症治療薬 Ramelteon の研究開発」		
..... 武田薬品工業株式会社 医薬開発本部 本部長 宮本政臣		(26)
平成19年度 おかやまバイオアクティブ研究会(仮称) シンポジウム予告		
..... 第28 回 シンポジウム案内 および 第29回シンポジウム予告		(30)
おかやまバイオアクティブ研究会(仮称) 会則案		(31)
岡山県生理活性物質研究会 役員名簿		(33)
編集後記		(34)

はじめに

岡山県生理活性物質研究会
会長 辻 英明

岡山県生理活性物質研究会は、山本格岡山大学教授(現名誉教授)を中心にして平成9年5月に設立され、10年が経過しました。この間、シンポジウムの開催を中心にして活動を行って岡山県下におけるバイオ分野の教育、研究、産業の活性に大きく貢献してきました。

また、岡山県は、平成14年9月に本研究会を基盤として、岡山県下のバイオ産業育成を目的として3年間のプロジェクトとしてバイオアクティブおかやまを設立し、機能性食品の開発ならびにバイオ技術の向上運動に積極的に取り組み、過去3年間で五黒まろやか酢(クエン酸)をはじめとして15品目の開発に成功しております。平成17年度でこのプロジェクトは終了しておりますが、平成18年度も引き続いてその業務は縮小しながらも活動を継続しており、未だにバイオアクティブおかやまに入会を希望する会員が後を絶ちません。現在、岡山県下の69社の企業が入会しており、バイオアクティブおかやまは県下のバイオ分野の一大ネットワークを形成しており、本年3月末でその活動を停止することに対して各界から惜しまれ、その財産を何らかの形で引き継いでくれることが強く望まれております。

平成17年3月に山本教授は岡山大学を定年退官され、平成17年7月にその後任として、私が会長を引き継ぐことになりました。平成18年4月27日に発行されました本会報第19号に私は今後の本研究会のあり方として、山本会長が進めてこられた路線を踏襲しつつも、新たに产学連携を一つの重点課題とすべきである提案させていただきました。本研究会におけるこれまでの活動の特徴を生かしつつ、产学連携を推進するための方策について、本年度、本研究会の役員会及びワーキング会議にて慎重に審議してまいりました。その結果、产学連携を推進するためには、バイオアクティブおかやまを吸収し、それがこれまで蓄積してきた県下の企業のネットワークを引き継ぎ、岡山県下のバイオ分野の情報発信の拠点、产学連携の推進拠点として本研究会が担うべきであるということ、ならびにこの機会に、本研究会はおかやまバイオアクティブ研究会(案)に名称変更することが、平成19年3月5日に開催された平成18年度第3回役員会にて承認されました。更に、来る平成19年5月25日の会員総会において決定される予定であります。

本研究会は、新しい組織に変身するに当たっては、さらに以下に述べる改革が求められております。

- (1)本研究会がバイオアクティブおかやまの企業のネットワークを引き継ぐためには、従来の本会の会則では不十分であります。その点について十分検討し、従来の事業内容に加えて、会員企業の技術開発・相談に対する窓口として分野ごとに専門委員会を設置して積極的に対応する。
- (2)役員会の下に、本研究会の事業を企画する企画委員会を設置し、しっかりと企画を行い、活動の方針を明確にする。
- (3)従来の役員会における組織を見直し、本研究会を積極的に運営する組織にする。
- (4)企業会員を増やし、本研究会の財政的な基盤を確立する。

本研究会は個人会員と企業会員から構成されており、本研究会が活力ある組織であるためには、会員にとって、本研究会が意義あるものであることが望まれます。個人会員の多くは、大学等の教育研究機関に属しておりますが、特に大学の教員にとっては研究費の確保というのが大きな意味を持ちます。したがって、本研究会での活動において、共同研究、或いは研究に関連した大きな公的な研究費の確保ができるようなしくみがあれば、このことは個人会員にインセンティブを与え、本研究会の活動は大きく活性化されるものと思います。

また、参加する企業会員を増やす努力も本研究会の財政的な基盤を確立する観点から必要であります。企業会員を増やすためには、本研究会が魅力あるものになることが求められますが、このためには、企業のニーズを掘り起こし、シンポジウムでの情報発信や技術相談・開発に関する対応を充実させる等、本研究会の活動をもりあげなければなりません。

最後になりましたが、本研究会が県下のバイオ分野の推進力となるために、新たに衣替えし果敢に活動を展開することによって地域社会から大きく期待される存在になるよう努力する所存であります。これまでの「岡山県生理活性物質研究会」と同様に「おかやまバイオアクティブ研究会」にも引き続きご指導・ご鞭撻を賜りますようよろしくお願ひ申し上げます。

平成19年3月

岡山県生理活性物質研究会 第26回シンポジウム

とき 平成18年6月30日(金)
ところ 岡山県立大学

【基調講演】

「ポリフェノールの代謝と機能性研究の現状と展望」
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
教授 寺尾 純二

【講演1】

「フラボノイドの発がん抑制作用とその分子機構」
岡山大学大学院 自然科学研究科
助教授 中村 宜督

【講演2】

「イソフラボンとグアバポリフェノールの生活習慣病への効用とそのメカニズム
—アラキドン酸代謝酵素の観点から—」
岡山県立大学 保健福祉学部
教授 高橋 吉孝

【講演3】

「高濃度茶カテキンの機能と商品開発」
花王株式会社 ヘルスケア第1研究所
主任研究員 森 健太

【講演4】

「グアバ葉熱水抽出物の食後過血糖抑制作用」
株式会社ヤクルト本社 中央研究所
主任研究員 出口 ヨリ子

【基調講演】

ポリフェノールの代謝と機能性研究の現状と展望

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・食品機能学分野
教授 寺尾 純二

野菜や果物などの植物性食品や食品素材に含まれるポリフェノール類と疾病予防との関係が注目されている。代表的なポリフェノール類であるフラボノイドについては Zephen Elderly study、Finnish Mobile Clinic Health Survey, Iowa Women's Health Study, Rotterdam Studyなどの疫学研究により、心血管疾患の発症抑制や死亡リスク減少に寄与することが示唆されている。ガンとフラボノイド摂取との関係では肺ガンや大腸がんなどで報告がある。中枢神経系に対するポリフェノール類の作用も活発に研究されつつある。しかし、強い抗酸化活性を有するポリフェノール類はプロオキ

シダントとして作用する可能性もあり、また基本的に植物由来のポリフェノール類は生体異物でもあるため生体は解毒排出の方向に働く。したがって、疾病予防をめざした酸化ストレス制御の観点からポリフェノールの生体有効性と安全性を評価するためには、経口摂取後の腸管吸収や代謝変換率を正確に示す必要がある。さらには標的部位への輸送蓄積をふまえた活性発現機構の詳細な解析も重要な課題である。ここでは、われわれの研究を中心にフラボノイドの吸収代謝と機能性発現機構に関する最近のトピックスを紹介する。

【講師プロフィール】

寺尾純二（てらお じゅんじ）氏

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・
食品機能学分野教授

【略歴】

- 1973年 京都大学農学部食品工学科卒業
- 1975年 京都大学大学院農学研究科
修士課程修了
- 同年 京都大学食糧科学研究所 食品分析
部門・助手
- 1989年 農林水産省食品総合研究所 食品理化
学部・室長
- 1997年 徳島大学医学部栄養学科・助教授
- 1999年 徳島大学医学部栄養学科・教授
- 2004年 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部・教授

1981年 京都大学農学博士

1982—1983年 米国オクラホマ医学研究所
研究員

1990年 日本農芸化学会奨励賞受賞

【研究業績】

食用油脂の光酸化反応に一重項酸素が関与することを生成物異性体組成から証明した。食品や生体中に含まれる微量過酸化脂質の測定法として高速液体クロマトグラフーを導入し、その検出分析法を確立した。食品抗酸化成分としてカロテノイドやフラボノイドの生理機能性に関する研究を進め、それらの代謝変換過程を明らかにした。特に、カロテノイドについては、一重項酸素消去能の重要性を指摘した。さらに、新規抗酸化物質として3種類のビタミンE誘導体の酵素合成に成功した。

フラボノイドの発がん抑制作用とその分子機構

岡山大学大学自然科学研究科食品生物化学研究室 助教授 中村 宜督

1. はじめに

新鮮緑黄色野菜の摂取が発がんのリスクを低下させることは、症例対照研究をはじめとした疫学的研究からある程度の信憑性で受け止められている。また、「がんの化学予防」という概念に基づいた研究から、緑黄色野菜中の潜在的がん予防成分が同定され、動物実験やヒト介入試験でそれらの有効性が検証され続けている。なかでも、これら植物性食素材に含まれる抗酸化物質は有望な物質群とされ、その安全性についても、天然に存在することから毒性は低いものと考えられてきた。しかし、ヒトに対する研究が最も進んでいた β -carotene に、がんのリスクを上昇させる危険性を指摘した報文が相次いだ。この一連の結果は、がん予防研究者の期待に沿うものではなくひどく落胆させたが、逆にヒト介入試験的重要性、単一成分摂取の危険性、それらをサポートするための基礎研究の充実について活発に議論されつつある。

我々が注目してきたフラボノイドはこれまでに多彩な生理活性が知られているが、がんに対しても例に漏れず、様々な発がん実験モデルでの有効性が数多く報告されている。また、作用メカニズムに関しても、九州大学の立花による茶カテキンレセプターの発見¹⁾が記憶に新しいところであるが、抗酸化作用、薬物代謝酵素の調節、アポトーシス誘導など、多岐にわたる経路が明らかとなりつつある。一方、我々の研究グループもフラボノイドの発がん抑制に関する研究を行ってきたが、これまでの研究成果として、フラボノイドが様々な条件でプロオキシダントとして作用することを明らかにし、これらがすべてネガティブに作用する訳ではなく、ある場面では好ましい機能の発現においても関与する可能性を示している。本抄録では、フラボノイドの化学反応性に起因する細胞応答を通して、フラボノイドの功罪について概説する。

2. フラボノイドの潜在的プロオキシダント作用

フラボノイドが強力な抗酸化作用を示すための構造

的要因として、2つ以上のフェノール性水酸基を隣同士に持つカテコール構造が重要であるが、本構造は水溶液中で自発的に、触媒があれば相乗的にスーパーオキシドを発生する。これまでに蓄積された知見を総括すると、過剰にラジカルが生じている酸化ストレス負荷実験系では抗酸化剤として働くが、ラジカルが存在しない通常条件では酸化促進剤となるという見方が可能である。例えば、細胞培地中などにカテコール構造を持つフラボノイドを添加すると、過酸化水素が発生するが、レドックス活性を持つ銅や鉄などの金属イオンは必要ではない。この生成した活性酸素種が、培養細胞に対して様々な細胞生理学的応答を惹起することも報告されている。抗がんに寄与するものとしては、発がん物質の無毒化に寄与する第2相薬物代謝酵素の誘導作用、ミトコンドリア経路を介したアポトーシス誘導経路の亢進、mitogen-activated protein kinase (MAPK) 経路の活性化などが知られる一方で、副作用としては大腸がん細胞における pro-matrix metalloproteinase-7 (proMMP-7) 誘導作用²⁾ などへの関与が示唆されている。しかし、DNA 切断や酸化塩基の生成といった重篤な酸化障害では、銅や鉄などの金属イオンや共酸化剤の存在が必要とされる場合が多く^{3,4)}、proMMP-7 誘導作用はある特定のがん細胞に特異的な応答であり、正常細胞には認められることなどから、化学的根拠としてすべての現象に一般化できるわけではないことを強調しておく。

一方、カテコール型ではない 4'-ヒドロキシフラボノイド類も、peroxidase 依存的にラジカル種を生成することが試験管内では観察されていたが⁵⁾、我々の研究グループは、この範疇に属するフラボンの apigenin が培養細胞において蛋白質の酸化的修飾を亢進することを見出した。このラジカル種の生成は、特に高い peroxidase 活性を持つ白血球系細胞などで顕著であること、アポトーシスの誘導には促進的というよりはむしろ抑制的に作用することなどを明らかにしている(中村ら、準備中)。それゆえ、このプロオキシダン

ト作用に関して、抗がん効果において重要な役割を果たしていること以外にも、正常細胞への毒性という観点から考慮に入れるべき現象ではないかと注目している。

これまでに論じてきた直接的な活性酸素の生成だけでなく、その過程で、或いは phenol oxidase の作用により生じるキノン誘導体が、様々な生体分子を標的として作用する可能性も明らかとなっている。主な標的生体分子は、求核性構造を有する核酸塩基や蛋白質、低分子チオール化合物である。特に毒性という点で重要な分子は生体防御物質である glutathione (GSH) であり、キノンの求電子付加反応により、細胞内の酸化還元レベルに大きな変化を与える。我々はこの GSH の低下と酸化ストレスやポリフェノール自身の毒性の増加との相関を、protocatechuic acid をモデル化合物として動物レベルで証明している^{6,8)}。さらに、カテコール酸化物と蛋白質との相互作用に関しても、ハプテン化に蛋白質複合体形成が必須な遅延型接觸過敏症への関与⁷⁾を明らかにした他、カテコール修飾蛋白質の培養細胞における検出に成功している。我々の報告に追従して、カテコール型フラボノイド類の GSH 抱合体や DNA 付加体の同定、細胞系での生成、細胞死誘導への関与などの報告が近年相次いでおり、このキノンのもつ求電子反応性が、活性酸素生成作用とともに、毒性発現に貢献する活性本体の有力な候補となっている。しかし、キノンの求電子反応は一部の変異原物質等に比べて極めて弱く、可逆的な反応であり、生成した付加体は条件によって容易に分解されること、毒性を示さない低濃度では glutathione S-transferase といった第 2 相薬物代謝酵素の誘導に関与すること⁹⁾も付け加えておきたい。

3. 害作用への懸念と対策

古くは、FDA による食品成分や食品添加物の毒性学的研究に端を発し、フラボノイドの毒性作用については動物実験を中心にいくつか報告がある。例えば、変異原性に関する報告がなされ、論争的となつた quercetin には、条件によっては大腸化学発がんを促進する可能性も指摘され、発がん性以外にも茶カテキンを含む gallate 類などによる急性毒性(肝傷害作用)の報告がある¹⁰⁾。それら以外にも、単体での摂取において特に用量に関して間違うと、食品の成分といえども危険な作用を及ぼしうるとの懸念を与える報告

が多い。また近年、フラボノイドの臨床実験データも数多く報告されるようになったが、いくつかのケースで副作用が報告されている。例えば、緑茶粉末 1 日 6g の 4 ヶ月間投与で、約 70% の被検者に悪心、不眠症、疲労、下痢などの副作用が認められている¹¹⁾。一方、柑橘フラボノイドである naringenin は、第 1 相解毒酵素 (CYP3A4) 阻害作用を介したグレープフルーツジュースと医薬品との相互作用の原因物質として注意喚起がなされている¹²⁾。これらに加えて、現在毒性の潜在能力が最も注意深く評価されているのは、次世代の特定保健用食品として期待が高い大豆イソフラボンである。詳細は紙面の都合で省略するが、臨床試験における様々な害作用のデータが存在する。以上の事例から注目すべき点は、摂取の形態、共存する食品成分により毒性を含めた生理活性の実効濃度が異なっていることが伺い知れることである。このことは、食品成分の化学的・物理的性質から考えれば当然の結果と納得出来るが、食品中に共存するどのような成分がどの程度影響を与えるかについては、現実にはほとんど明らかになっておらず、フラボノイドのプロオキシダント作用に関してはなおさらである。近年、ビタミンやミネラルといった基本的な栄養成分に関しても、単一成分に近いサプリメントでの摂取と食事からの摂取での吸収、代謝、機能性の違いについて再評価しようという動きがあることから、この相互作用に関しては極めて重要な検討課題であるとの認識を深める必要がある。

4. おわりに

フラボノイドには、高い生理作用とともにウラ側に潜む逆作用も存在することを強調するために、講演では特にプロオキシダント作用に注目してきたが、本稿を読んでその作用機構の複雑さを改めて感じて頂ければ幸いである。フラボノイドだけに限らず、食品機能成分の作用はいわゆる医薬品とは異なり、比較的弱く、特異性が低いことから、二面性があることが少なくないと想像されてきた。しかし、昨今の健康食品市場の興隆により、有効成分の濃縮、強化、サプリメント化が行われている割には、毒性学的研究が立ち後れているのが現状である。現在、我々の研究グループでは、フラボノイドとラジラル消去性ビタミンとの組み合わせによって、害作用のみの軽減を目指した研究を展開している。さらに今後は、様々な食品成分

を用いて、逆作用をマスクするための合理的な組み合わせ法を考案するアプローチ¹³⁾が益々必要になってくるのではないかと感じている。

参考文献

- 1) Tachibana, H., et al: Nat. Struct. Mol. Biol., 11, 380 (2004).
- 2) Kim, M., et al: Carcinogenesis, 26, 1553 (2005).
- 3) Hayakawa, F., et al: Biosci. Biotechnol. Biochem., 63, 1654 (1999).
- 4) Suzuki, T., et al: Free Radic. Biol. Med., 36, 1087 (2004).
- 5) Galati, G., et al: Free Radical Biol. Med., 30, 370 (2001).
- 6) Nakamura, Y., et al: Carcinogenesis, 21, 1899 (2000).
- 7) Nakamura, Y., et al: Free Radical Biol. Med., 30, 967 (2001).
- 8) Nakamura, Y., et al: J. Agric. Food Chem., 49, 5674 (2001).
- 9) Nakamura, Y., et al: Biochemistry, 42, 4300 (2003).
- 10) Galati, G. and O'Brien, P.J.: Free Radical Biol. Med., 37, 287 (2004).
- 11) Jatoi, A., et al: Cancer, 97, 1442 (2003).
- 12) Singh, B.N.: Clin. Pharmacokinet., 37, 213 (1999).
- 13) Murakami, A. and Ohigashi, H.: BioFactors, 22, 49 (2004).

【講師プロフィール】

中村 宜督(なかむら よしまさ)氏

岡山大学 大学院 自然科学研究科
バイオサイエンス専攻 助教授
(岡山大学農学部食品生物化学研究室)

【略歴】

1998年3月 京都大学大学院 農学研究科
博士後期課程 食品工学専攻
単位修得認定 博士(農学)
学位取得
1998年4月 日本学術振興会特別研究員

1998年10月～1999年3月

京都大学総合人間学部
非常勤講師
2000年8月 名古屋大学大学院生命農学
研究科助手
2005年4月 岡山大学大学院自然科学
研究科助教授(現在に至る)

【専門】

食品機能化学(食品に含まれる機能性成の
chemical biology)。
特に、植物性食品中のがん予防成分の評価
とその作用機構解析に従事。

【講演2】

イソフラボンとグアバポリフェノールの 生活習慣病への効用とそのメカニズム - アラキドン酸代謝酵素の観点から -

岡山県立大学保健福祉学部栄養学科
教授 高橋 吉孝

大豆イソフラボンやグアバポリフェノールには動脈硬化や肥満、糖尿病を始めとする幅広い生活習慣病への効用が知られているが、その基礎科学的な根拠について必ずしも明確ではないものも多い。これらのポリフェノールには抗酸化作用が認められるので、酸素添加反応を触媒するアラキドン酸代謝酵素への影響が推測される。アラキドン酸代謝酵素には、プロスタグランジン類の合成を介して関節炎などの炎症の増悪や大腸癌などの悪性腫瘍の進展

に関わるシクロオキシゲナーゼ(COX)、LDLの酸化を介して動脈硬化の発症に関わる12/15-リポキシゲナーゼ(12/15-LOX)、ロイコトリエン類の産生を介してアレルギー反応に関わる5-リポキシゲナーゼ(5-LOX)などが知られている。大豆イソフラボンあるいはグアバポリフェノールの薬理効果の少なくとも一部がアラキドン酸代謝酵素の阻害活性によって説明できると思われる結果が得られたので紹介したい。

[講師プロフィール]

高橋 吉孝（たかはし よしたか）氏

岡山県立大学 保健福祉学部 栄養学科 教授

【略歴】

(学歴)

昭和61年 3月 德島大学医学部医学科卒業
昭和61年 5月 第80回医師国家試験合格
昭和62年 4月 德島大学大学院医学研究科入学
平成 3年 3月 德島大学大学院医学研究科修了
医学博士

平成16年 1月 金沢大学大学院医学系研究科
講師(分子情報薬理学教室)
平成16年 4月 岡山県立大学保健福祉学部
栄養学科教授
平成16年12月 岡山県立大学大学院保健福祉学
研究科博士後期課程
保健福祉科学専攻栄養学科領域
脂質分子病態科学特別講義
マル合判定

現在に至る

(学会)
昭和62年 4月 日本生化学会
(平成17年10月より評議員)
平成17年 3月 日本栄養食糧学会

(職歴)

昭和61年 4月 慶應義塾大学医学部内科学教室
入局
昭和62年 3月 慶應義塾大学医学部内科学教室
退籍
平成 3年 4月 德島大学医学部助手(生化学教室)
平成 5年 4月 米国バンデルビルト大学医学部
生化学教室留学
平成 7年 6月 金沢大学医学部助手(薬理学教室)
平成13年 4月 金沢大学大学院医学系研究科
助手(分子情報薬理学教室)

(資格等)
昭和61年 5月 医師免許
平成 3年 3月 医学博士
(賞罰)
平成 7年 6月 日本ビタミン学会奨励賞受賞
(アラキドン酸12-リポキシゲナーゼの二つのアイソザイム)

【講演3】

高濃度茶カテキンの機能と商品開発

花王株式会社ヘルスケア第1研究所
主任研究員 森 建太

1. はじめに

日本肥満学会では、「肥満とは脂肪組織が過剰に蓄積した状態」と定義しており、その判定基準としてBMI(Body Mass Index: 体重kg ÷ 身長m ÷ 身長m)25以上を肥満と判定している¹⁾。また2005年4月わが国におけるメタボリックシンドロームの診断基準が定められ、内臓脂肪蓄積がその成因基盤として主要な役割を担っていることが明記された²⁾。

平成16年の厚生労働省 国民健康・栄養調査結果³⁾によると、BMI25以上の肥満者の割合は30~60歳代男性、60歳代女性の約3割であり、またメタボリックシンドロームが強く疑われる者と予備軍と考えられる者を併せた割合は、男女とも40歳以上で特に高く、40~74歳でみると男性の2人に1人、女性の5人に1人であることが報告されている。

私たちは、体脂肪低減には日々の食生活が極めて重要であるとの考え方から、日常生活の中で、無理なく継続的に摂取できる食品としての応用を目的に、幅広い素材探索を行ってきた。脂質代謝に関するin vitro, in vivoの評価系を用いた探索の結果、緑茶に含まれるポリフェノールの一つである、茶カテキンが体脂肪低減作用を有することを確認した。

本稿では、茶カテキンの体脂肪低減作用についてヒトおよびモデル動物を用いた検討結果を概説する。

2. 茶カテキン

お茶には、カフェイン、サポニン、ビタミン、テアニン等の様々な生理活性成分が含まれ、様々な効用に関する可能性が報告されている。茶カテキンもお茶に含まれる生理活性成分の一つであり、現在までに、抗菌作用、抗ウイルス作用、抗癌作用、血圧上昇抑制作用、抗糖尿病作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用、脂質代謝改善作用等の多数の作用に関する報告がある⁴⁾。

茶カテキンは、カテキン、エピカテキン、ガロカテキン、エピガロカテキン、カテキンガレート、エピカテキンガレート、ガロカテキンガレート、エピガロカテキンガレートの混合物であり、茶葉中の含有量は、乾燥重量の10~18%にも及ぶ⁴⁾。

お茶の飲用に関しては、中国を中心に2000年以上の歴史があり、日本においても「日本後紀」に、815年、嵯峨天皇に茶が献じられたことが記載されており、1000年以上の歴史があるとされている⁴⁾。

茶カテキンにはお茶の飲用を通して、このように極めて長期に亘る食経験がある。現在、世界では年間300万トンの茶が生産・消費されている。小國は疫学調査の結果から、静岡県の緑茶生産地の住民の多くは、1日1~1.5gの茶カテキンを摂取している可能性を報告している⁵⁾。

茶カテキンは、このように優れた食品素材であるが、唯一の欠点として、苦味・渋味といった味の問題がある。近年の市販の茶飲料は、この点を考慮してか、従来の茶葉と急須で淹れた緑茶よりも茶カテキン濃度が低い傾向にある。

私たちは、茶カテキン量を低下させるのではなく、茶特有の甘味・旨味・コクの素となる糖類やアミノ酸を残し、苦味・渋味を強める高分子成分(ペクチン類、蛋白、纖維等)および、収斂味の素となる有機酸(シュウ酸等)等を低減することにより、味の問題を解決し、以下のヒトにおける体脂肪低減作用の検討を行った。

3. ヒトにおける体脂肪低減作用

私たちは茶カテキン摂取量と体脂肪低減作用(CT写真の画像解析による腹部脂肪面積の低下)に関する検討を行い、茶カテキン摂取量が100mg程度では体脂肪の低減は認められず、540mg程度の摂取により、初めて体脂肪の低減を認めることを報告した⁶⁾。

土田らは、BMIが24~30の30~62歳の男性43名(平均BMI26.5、平均年齢42.1歳)、および43~65歳の閉経後女性37名(平均BMI25.9、平均年齢54.8歳)を対象に試験を行った⁷⁾。本試験では、2週間の観察期間後、コントロール飲料(コントロール群:茶カテキン126mg/340ml)またはカテキン飲料(カテキン群:茶カテキン588mg/340ml)を1日1本、12週間に亘り日常生活の中で自由に摂取させ、その間の体重、体脂肪量(CT写真の画像解析による腹部脂肪面積)の計測を行うとともに、血液生化学検査、血液一般検査、尿検査、問診を行った。その結果、試験期間中の摂取エネルギー量に両群間で差のない条件下で、体重変化がコントロール群で0.44kgの減少であったのに対して、カテキン群では1.69kgの減少を認め、両群間に統計的有意差のあることを示した(図1)。

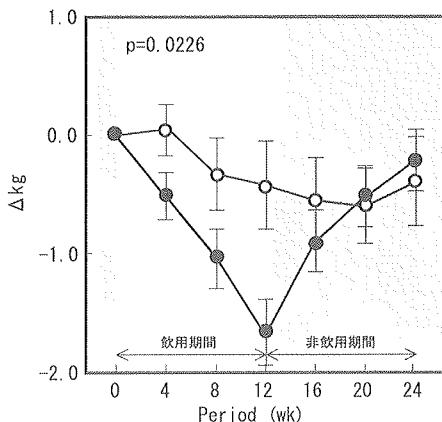


図1 高濃度茶カテキン飲料の摂取によるヒトにおける体重への影響

○：コントロール群 n=41 ◉：カテキン群 n=39,
コントロール群とカテキン群との有意差：p=0.0226 (ANOVA)

体脂肪量に関する傾向を示し、コントロール群、カテキン群のそれぞれで、腹部内臓脂肪面積で、 $+0.29\text{cm}^2$ 、 -8.71cm^2 、腹部皮下脂肪面積で、 -2.15cm^2 、 -17.66cm^2 、内臓脂肪面積と皮下脂肪面積を合計した腹部総脂肪面積では、 -1.86cm^2 、 -26.37cm^2 と、何れにおいてもコントロール群に対するカテキン群の有意な低下を示した(図2)。

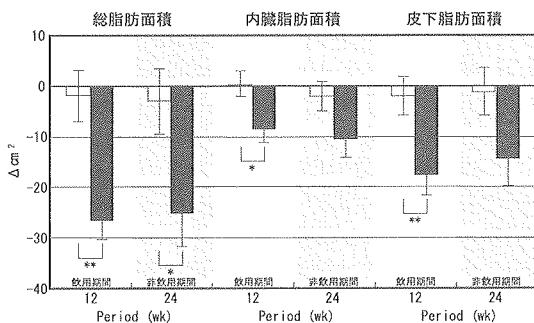


図2 高濃度茶カテキン飲料の摂取によるヒトにおける体脂肪量への影響

○：コントロール群 n=41 ■：カテキン群 n=39.
コントロール群との有意差(t検定): p<0.05(*), p<0.01(**)

また、この際、血液生化学検査、血液一般検査の各項目に関して、両群間に有意差を認めず、尿検査、問診においても問題となる所見を認めなかった。この試験では、更に、両群の飲料の飲用中止後 12 週間に亘る経時変化を観察しており、体重は徐々に初期値に近づくものの、無理なダイエットの際などに観察される、初期値を上回って体重が増加する現象、いわゆるリバウンドは観察されなかった(図1)。ヒトにおける体脂肪低減作用に関しては、上述の報告を含め、現在までに 700 名以上での検討が為されており、何れも再現性良く、その作用が確認されている。

4. どのようなヒトに有効か

私たちは 20~65 歳の肥満男女 226 名の試験において、茶カテキン摂取前の腹部脂肪面積(CT写真の画像解析による)に比例した腹部脂肪面積減少が認められたことを報告した⁸⁾。男性 109 名(平均 BMI27.6)、女性 117 名(平均 BMI26.9)を対象として、カテキン飲料(茶カテキン 539.7mg/500ml)またはコントロール飲料(茶カテキン 0mg/500ml)を 1 日 1 本 12 週間に亘り摂取した結果、TFA(total fat area, 全脂肪面積)、VFA(visceral fat area, 内臓脂肪面積)、SFA(subcutaneous fat area, 皮下脂肪面積)、体重、BMI、ウエスト周囲径、ヒップ周囲径がコントロール群と比較して有意に減少し、茶カテキン摂取前(0 週目)の腹部脂肪面積(TFA,VFA,SFA)とそれぞれの変化量に負の相関が認められた(図3)。

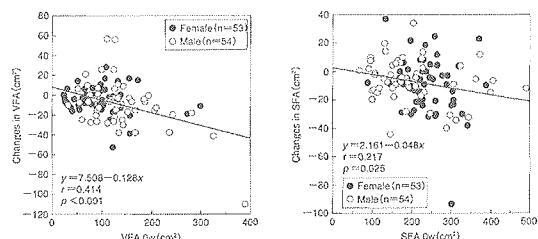


図3 茶カテキン摂取前の腹部脂肪面積と摂取後の変化量の相関

VFA:腹部内臓脂肪面積、SFA:腹部皮下脂肪面積

また、BMI が 22.0 以上の女性 16 名(平均 BMI25.2)および 22 未満の女性 24 名(平均 BMI20.7)を対象とした試験結果から、BMI が 22.0 以上の女性では、カテキン群で初期値およびコントロール群に対する有意な体脂肪量の低下を認めたのに対して、BMI が 22.0 未満の女性では、初期値に対しても、コントロール群に対しても、カテキン群での体脂肪量の有意な低下を認めなかつたことを報告している⁹⁾。

これらの結果は、茶カテキンによる体脂肪低減量はある程度腹部脂肪面積や BMI の高いヒトでなければ認められないこと、そして更に、腹部脂肪面積や BMI の低いヒトではその体脂肪が必要以上に低減する危険性の少ないことを示唆している。

食品は、医薬品と異なり使用者を限定することが困難である。そのため、上記試験の結果は食品素材としての茶カテキンの優れた一面を示していると考えられる。

5. どのようなメカニズムか

茶カテキンによるこのような体脂肪低減効果は、どのようなメカニズムにより発現するのであろうか。

私たちは茶カテキンがエネルギー消費に及ぼす影響についてモデル動物およびヒトでさまざまな試験を行った。

5-1. 動物試験結果

私たちはヒトの食餌誘導性肥満モデル動物として広く用いられている C57BL/6J マウスを用いて検討を行った。その結果、茶カテキン摂取により肝臓における β 酸化活性の上昇を認めた¹⁰⁾。 β 酸化活性の上昇を認めた肝臓においては、ペルオキシソームの β 酸化系酵素の一つである ACO(acyl-CoA oxidase)およびミトコンドリアの β 酸化系酵素の一つである MCAD (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase) の mRNA の増加を併せて確認した¹⁰⁾¹¹⁾。また、脂質燃焼量の増加¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾、エネルギー消費量の増加¹³⁾も認められた。

更に、茶カテキン摂取に運動習慣(走行運動、游泳運動)を併用した結果、肝臓に加えて骨格筋における β 酸化活性の上昇が認められ¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、脂質燃焼量およびエネルギー消費量がさらに増加することが認められた¹⁴⁾¹⁶⁾。

5-2. ヒト試験結果

ヒトのエネルギー消費に関する試験においては、BMI が 22~27 の 27~48 歳の男性 12 名を対象とした試験結果が報告された¹⁷⁾。この試験では茶カテキン 592.9mg/350ml の飲料(高カテキン(HC)群)または茶カテキン 77.7mg/350ml の飲料(低カテキン(LC)群)を 1 日 1 本、12 週間に亘り摂取させ、4 週目、8 週目、12 週目に身体測定および安定同位体投与後の呼気分析試験を行った。その結果、HC 群の食事性脂質燃焼量は摂取期間に従って段階的に増大し、4 週目および 12 週目で LC 群に対して有意差を認めた(図4)。

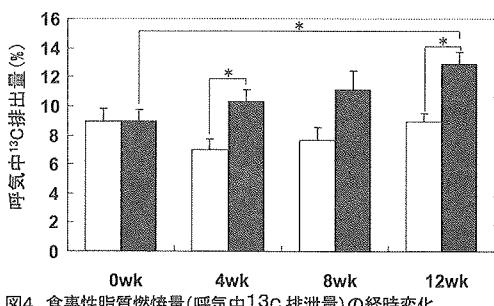


図4 食事性脂質燃焼量(呼気中¹³C 排泄量)の経時変化

*: p<0.05

□: 低カテキン(LC)群(n=6), ■: 高カテキン(HC)群(n=6)

また、試験食摂取後 8 時間に上昇した酸素消費量は、LC 群に比べて、HC 群で 8 週目、12 週目に有意に高い値を示した(図5)。これらの結果は、茶カテキンの長期摂取が食事性脂質の燃焼性を上昇させ、DIT(Diet-induced thermogenesis, 食事誘発性体熱産生)を増大させることを示している。

本試験において、試験飲料摂取前の腹部内臓脂

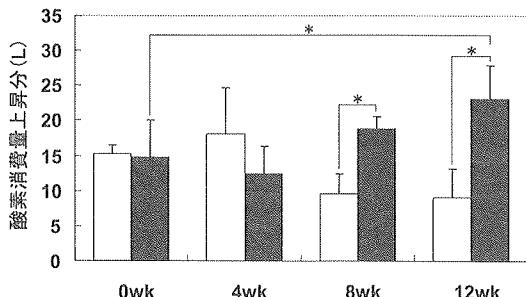


図5 食後8時間の酸素消費量上昇分の経時変化

*: p<0.05

□: 低カテキン(LC)群 (n=6), ■: 高カテキン(HC)群(n=6)

肪量と DIT に負の相関関係が認められ(図 6-1)、HC 群においては、試験期間中の DIT 増加分と、試験開始時の腹部内臓脂肪量は高い正の相関が認められた(図 6-2)。すなわち、腹部内臓脂肪量が多いほど茶カテキン摂取による DIT の亢進が強く起きたものと推測された。このことは腹部脂肪量が多い、または BMI が高い被験者ほどカテキン摂取による体脂肪低減効果が高いという前述の検討結果(図 2, 図 3)を、エネルギー代謝の側面から支持するものである。

さらに、運動習慣付加によるエネルギー消費を調べた。平均 BMI23.8 の 26~42 歳の男性 14 名を対象として、茶カテキン 570.4mg/500ml の飲料(カテキン群)、または茶カテキンを含まない飲料 0mg/500ml (コントロール群)を 1 日 1 本 8 週間に亘り摂取させた。摂取期間中、週 3 回の頻度で 5km/h の速さで 30 分間のトレッドミル運動(歩行運動)を付加した。その結果、安静時および軽運動時(5km/h、30 分間のトレッドミル運動)の脂質燃焼量が有意に増加した¹⁸⁾。

以上の知見から、茶カテキンの継続摂取による脂肪低減作用は、肝臓や筋肉における脂質代謝の活性化をメカニズムの一つとして、食餌(事)性脂質の燃焼性増加、安静時・軽運動時の脂質燃焼性の増加、DIT の増加など、エネルギーとしての脂肪の消費亢進によるものと考えられる

6. おわりに

肥満やメタボリックシンドロームの予防、改善において最も重要なのは、運動習慣や食生活といった生活習慣の改善である。

平成 16 年の厚生労働省国民健康・栄養調査結果³⁾では、運動習慣のある者(1 回 30 分以上の運動を週 2 回以上実施し、1 年以上継続しているもの)の割合は、男性の 20~50 歳代、女性の 20~40 歳代で 25% を下回ることを報告している。

図6-1

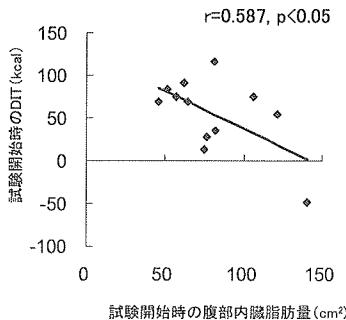


図6-2 HC群 (n=6)

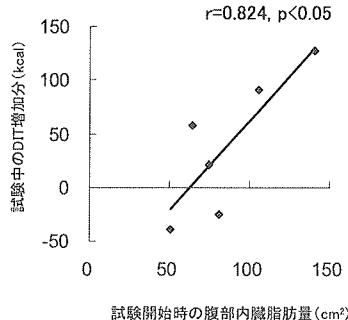


図6 腹部内臓脂肪量と食事誘発性体熱産生 (DIT) の相関

今回紹介した茶カテキンは、日常生活の中で無理なく継続して摂取できる素材であり、腹部脂肪面積が大きいほど脂肪の低減量が多く、食事や軽運動により脂質燃焼性が上昇するメカニズムから、食生活や運動習慣の改善のきっかけとなることを期待している。

参考文献

- 1) 日本肥満学会編集委員会：肥満・肥満症の指導マニュアル、医・歯薬出版
- 2) 日本国科学会雑誌、94,794(2005)
- 3) 厚生労働省ホームページ：平成16年国民健康・栄養調査結果概要
- 4) 村松敬一郎編：茶の機能—生体機能の新たな可能性、学会出版センター
- 5) 小國伊太郎：静岡県立大学短期大学部研究紀要14-1, 77(2000)
- 6) Nagao T. et al., *J. Oleo Sci.*, 50, 717 (2001)
- 7) 土田隆ら：*Progress in Medicine*, 22, 2189 (2002)
- 8) 高妻和哉ら：*Progress in Medicine*, 25, 1945 (2005)
- 9) 大塚和弘ら：栄養—評価と治療, 19, 365 (2003)
- 10) Murase T. et al., *Int. J. Obes.*, 26, 1459 (2002)
- 11) Murase T. et al., *J. Oleo Sci.*, 50, 711 (2001)
- 12) Onizawa K. et al., *J. Oleo Sci.*, 50, 657 (2001)
- 13) Osaki N. et al., *J. Oleo Sci.*, 50, 677 (2001)
- 14) Shimotoyodome A. et al., *Med.Sci.Sports Exerc.*, 37, 1884 (2005)
- 15) Murase T. et al., *Am.J.Physiol.Regul.Intergr.Comp. Physiol.*, 288, 718 (2005)
- 16) Murase T. et al., *Int. J. Obes.*, 30, 561 (2006)
- 17) Harada U. et al., *J. Health Sci.*, 51, 248 (2005)
- 18) Ota N. et al., *J. Health Sci.*, 51, 233 (2005)

[講師プロフィール]

森 建太（もり けんた）氏

花王株式会社ヘルスケア第1研究所
主任研究員 農学博士

【略歴】

- | | | | |
|----------|--------------------------|-----------|--|
| 1990年 3月 | 北海道大学 水産化学研究科
修士課程 修了 | 1993年 | 同 食品研究所 配属
食用油の開発にたずさわる |
| 同年 4月 | 花王株式会社 生物科学研究所
入社 | 1994～95年 | 北海道大学 農学部 留学 |
| | | 1995年 10月 | 花王株式会社 食品研究所 配属 |
| | | 1999年 | 北海道大学農学部より博士号
取得 |
| | | 同年 | 花王株式会社ヘルスケア研究所
配属
「エコナクッキングオイル」
「ヘルシア緑茶」「ヘルシアウォーター」の開発
現在に至る |

【講演4】

グアバ葉熱水抽出物の食後過血糖抑制作用

(株)ヤクルト本社 中央研究所 主任研究員 出口ヨリ子

1. はじめに

生活習慣病予防食品開発における素材探索で、グアバ葉熱水抽出物に糖質消化酵素阻害作用とそれに起因すると考えられる血糖値上昇抑制作用を明らかにして、グアバ茶を商品化し、2000年に「血糖値が気になる方に」の特定保健用食品表示許可を受けた。

グアバ(*Psidium guajava L.*)は熱帯、亜熱帯地方に自生しているトモモ科バンジロウ属の常緑樹で、その果実はジュースやジャム等に加工されている。一方、グアバ葉は古くから東南アジア、中国^{1~4)}、台湾では下痢や糖尿病、歯痛、口内炎、胃潰瘍等に対して薬理効果があると言われ、煮出してお茶として飲用されている。本報においてはグアバ葉熱水抽出物の血糖値上昇抑制作用と、境界域あるいは糖尿病患者を対象にした飲用例と α -アミラーゼ阻害物質の探索と安全性試験について紹介する。

2. 糖質消化酵素阻害作用

糖質の消化吸収抑制を目的に糖質消化酵素への阻害を調べた。実験には乾燥グアバ葉に対し20倍の水で80°C、30分間抽出し、抽出液をろ過後、凍結乾燥した粉末(GvEx)を用いた。ブタ臍液由来の α -アミラーゼ、ラット腸管アセトン粉末のシクランギーとマルターゼを用いた酵素反応液にGvExを添加し、それぞれの反応時間で α -アミラーゼ反応からのマルトース生成量、シクランギーおよびマルターゼ反応からのグルコース生成量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で測定した。

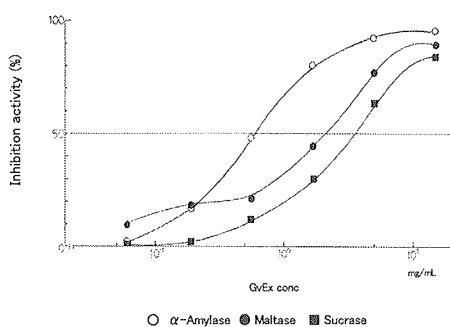


図1. GvExによる糖質消化酵素阻害作用

マルトースあるいはグルコース生成量はGvEx添加では無添加に比べて低下し、GvEx添加により酵素反応が阻害されることが認められた。この酵素活性阻害はGvExの濃度に依存して高くなつたが、 α -アミラーゼ阻害が他の2つの酵素阻害より強かつた⁵⁾(図1)。

3. 血糖値上昇抑制作用と抗糖尿病効果

3-1. 食後過血糖抑制作用

① 正常なICRマウスに、可溶性デンプン、シュクロースあるいはマルトースを経口投与し、その後GvExを投与して、GvEx非投与に比較して血糖値上昇抑制作用を明らかにした⁵⁾。

② 同様にヒトに対する血糖値への影響を調べた。年齢40歳以上、BMI22.0以上の肥満気味の対象者19名にグアバ茶190mlあるいは同量の白湯を、米飯200gの摂取時に飲用し、摂食後30分おきに150分まで血糖値を測定した。同じ対象者で異なる日に白湯とグアバ茶を取り替えた交差試験を行った。その結果、グアバ茶飲用により食後血糖値の上昇は有意に抑制された⁵⁾(図2)。

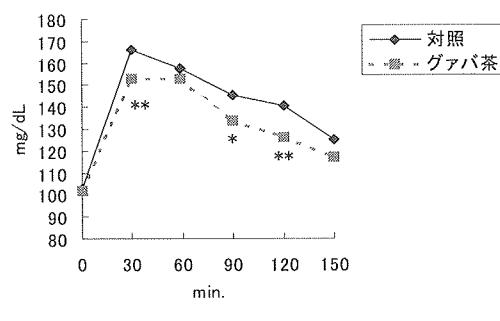


図2. グアバ茶による血糖値上昇抑制

③ さらに食後過血糖抑制作用については糖尿病患者を対象に α -グルコシダーゼ阻害剤のボグリボースとグアバ茶の食後血糖値への効果を比較した試験結果が報告された。対象は入院加療中の糖尿病患者で空腹時血糖値が90~120mg/dL前後にコントロールされ、3日以上血糖値が安定した男女20名。それぞれの病態にあわせた治療法に加えて、食事の際にボグリボース(ペイイン錠0.3g)を食前に服用するか、グアバ茶200mLを食事と共に

に1本飲用する交差試験を行った。1日3回の食後2時間値の平均を従来治療のみと比較した結果、従来療法のみの食後2時間値は159.8±20.6mg/dLに比べて、ボグリボース服用では132.7±23.0mg/dL、17%血糖値を低下させ、グアバ茶飲用では143.0±20.8mg/dLであり、10.5%低下させた⁶⁾。

3-2. 繼続摂取の影響

① 血糖値が境界域の15名を対象に食事の際にグアバ茶を1本(200mL)、12週間飲用した。空腹時血糖値(FBG)の変化率は12週間の飲用で低下し、空腹時インスリン値、C-ペプチド値も有意に低下した。インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRも有意な低下を示した。その他、基準値を超えた総コレステロール値と中性脂肪値も有意な低下が認められた。試験期間中の食事内容調査から総エネルギー摂取量、蛋白質、糖質、脂質摂取量と問診から運動量に変動が認められなかつたことから、血糖値、インスリン値の低下はグアバ茶飲用によるものと考えられた⁷⁾。

② 糖尿病患者が食事・運動療法に加えて、糖尿病薬服用、あるいはインスリン治療を行いながらグアバ茶を飲用する試験が行われた。糖尿病の治療とグアバ茶飲用を併用した場合の影響を調べる目的で、糖尿病患者22名(男性10名、女性12名)を対象にして毎食事の際に1本、8週間の飲用を行った。血糖コントロールへの影響では、治療中にも関わらず、HbA_{1c}値が6.5%以上の15名の平均値は8.05%から7.77%へ有意に低下した。また、基準値を超えたインスリン値も有意な低下が認められ(インスリン分泌促進剤;スルフォニル尿素剤服用者、インスリン注射を除く)、HOMA-IRもインスリン基準値を越えた11名の平均値の低下が認められた(表1)。このことは境界域を対象にした飲用試験結果と類似していた。これらの糖尿病患者には

表1. 糖尿病患者を対象にしたグアバ茶飲用

	n	Baseline	4 weeks	8 weeks
Blood glucose(mg/dL)	21	182.6±70.7	177.5±67.7	171.1±76.3
HbA _{1c} (%)	22	7.36±1.39	7.21±1.39	7.36±1.25
≥ 6.5%	15	8.05±1.11	7.85±1.21	7.77±1.10*
< 6.5%	7	5.89±0.42	5.86±0.49	6.47±1.16
Insulin (μU/ml)	19	28.7±26.3	19.8±18.8*	21.5±18.0
≥ 17 μU/ml	11	43.6±25.5	26.6±21.9**	27.5±19.4*
< 17 μU/ml	8	8.3±4.7	10.5±7.2	13.3±12.6
SU剤服用者を除く	12	35.0±30.2	22.9±21.9*	22.1±20.8*
HOMA-IR				
≥ 17 μU/ml	11	17.9±9.0	10.0±8.1*	12.8±13.7
< 17 μU/ml	8	4.3±3.4	5.9±5.3	8.1±12.3

**: p<0.01 *: p<0.05

糖尿病薬として、α-グルコシダーゼ、スルフォニル尿素剤、あるいはインスリン治療が行われていたが、肝臓酵素活性、その他血液生化学検査値に変動は認めなかった⁸⁾。食後過血糖が継続的に、わずかでも抑制された結果、インスリンの過剰分泌が抑えられ、糖代謝が改善したと考えられた。

4. 作用物質の探索

グアバ葉熱水抽出物の既知成分として、ケルセチン、ケルセチン配糖体、没食子酸、エラグ酸等が報告されているが、これらの成分のα-アミラーゼ阻害活性を測定した結果、これらの成分の活性は低いかほとんど認められなかった。α-アミラーゼの阻害活性を指標に活性成分の分子サイズによる分画を試みた。GvEx を分画分子量5,000、10,000、30,000、50,000の透析膜による分画の結果、分子量5,000以下の画分ではα-アミラーゼの阻害活性は全く認められなかったのに対し、分画分子量30,000を用いた外液(30,000以下)に強い活性が認められ、主たる活性画分は分子量5,000~30,000の範囲に分布していることが判明した。しかし、分子量30,000以上の画分にも弱いながら活性が認められ、GvEx 中に存在する活性は分子サイズ的には多様であることが推定された。

これらの活性画分はいずれもフェノール性水酸基の発色法である酒石酸鉄発色法により呈色を示したことより、ポリフェノールと推定された。グアバ葉のポリフェノールは、既に奥田らによりエラグ酸型タンニン Peduncladgin、Casuarinin 等が報告されているが⁹⁾、奥田らの報告をもとに、タンニン単量体の LC-MS による確認を試みた。グアバの生葉を含水エタノールで抽出し、さらに酢酸エチル移行画分を調製し、LC-MS による分析を行ったところ、casuariin、pedunclagin、stachyurin、casuarinin 等、明確なタンニン単量体のピークが検出された。一方、乾燥グアバ葉の熱水抽出物では stachyurin と微量の epicatechin が検出されるのみであり、熱水抽出物にはタンニン単量体がほとんど存在しないことが判明した(図3)。葉を乾燥したこと、及び熱水抽出することによりこれらのポリフェノールが重合し高分子化したものと考えられる。その他機器分析の結果、グアバ葉熱水抽出物のα-アミラーゼ阻害活性の主要な本体は緑茶に含まれるカテキン類とは異なり、分子量5,000~30,000の範囲内にあり、糖残基、galloyl 基およびHHDP 基で構成されるエラグ酸型タンニンがスタッキング、水素結合および共有結合により高分子化した構造を基本骨格とし、一部、プロアントシアニジン類が結合している複合タンニン様物質であると考えられた。

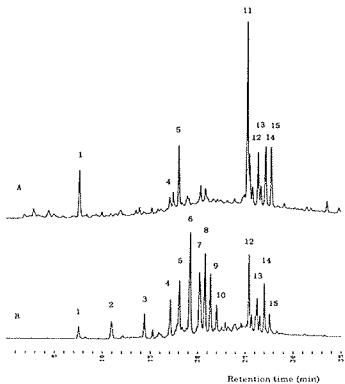


図3. グアバ葉抽出物の HPLC クロマトグラム

A:乾燥葉の热水抽出物、B:生葉の溶媒抽出物
 ピーク1:没食子酸;ピーク2:casuarin;
 ピーク3:pedunculagin;ピーク4:エピカテキン;
 ピーク5:stachyurin;ピーク6-7:tellimagrandin I
 -epigallocatechin gallate 複合体;
 ピーク8-9:unknown;ピーク10:casuarinin;
 ピーク11:エラグ酸;ピーク12-15:フラボノール配糖体

5. 安全性

野菜やハーブ、グレープフルーツジュースなどが特定の薬物代謝酵素P450ファミリーに対しその活性を阻害あるいは誘導することが指摘されている。市販されている薬剤の80%以上は、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C8、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6のいずれかによって代謝を受けていることが知られている。これらの7分子種についてグアバ茶の影響を調べた。GvEx中にはCYP2C8を阻害するクエルセチンが含まれていることから阻害活性をクエルセチンと比較した結果、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4を阻害するクエルセチンのIC₅₀は0.59、1.62、1.50 μg/mLであったのに対し、GvExは18.16、28.00、19.92 μg/mLであり、他の分子種に対してもクエルセチンよりも低い阻害活性を示した。また、グアバ茶の阻害活性はグレープフルーツジュースと比較しても、いずれのP450分子種においても

低かった。さらにGvEx及び蕃果エキスを1ヶ月間経口投与したラット肝臓の病理組織学検査から、p450の誘導を示唆する変化は認められなかった。グアバ茶飲用により、薬物代謝酵素P450の阻害あるいは誘導に起因する薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた¹⁰⁾。

参考文献

- 1) 田村豊幸、森屋芳子、梅沢 明他:薬物の毒性に関する研究、第11報
番石榴 *Psidium guajava* Linn, 日大歯学、45: 627-635 (1971)。
- 2) 中国植物志、中国科学院、53: 122-124 (1984)
- 3) Nien-Chiu,Kuang-hsiung Chang: The Illustrated Medicinal Plants of Taiwan(5), 143, SMC Publishing Inc.Taipei
- 4) 多和田 真淳:沖縄薬草のききめ:35、沖縄文教出版 (1972)
- 5) 出口ヨリ子、長田邦子、内田和美、他:グアバ葉热水抽出物のdb/dbマウスにおける抗糖尿病効果及びヒト飲用試験による食後血糖値上昇抑制効果:日本農芸学会誌、72: 923~931 (1998)
- 6) 石橋健一、岡 瑞穂、蜂谷正博他:グアバ茶(蕃爽麗茶[®])とボグリボース(ペイン[®])の食後過血糖抑制抑制効果の比較検討、プラクティス、21: 455-458 (2004)
- 7) 出口ヨリ子、長田邦子、長南 治、他:ヒト対象者におけるグアバ葉热水抽出物の継続飲用および過剰摂取の有効性と安全性:日本食品新素材研究会誌、3: 19~28 (2000)
- 8) 浅野次義、辻 敦、出口ヨリ子、他:糖尿病患に対するグアバ葉飲料(蕃爽麗茶[®])の臨床効果、栄養評価と治療、22: 73-77 (2005)
- 9) Okuda T,Yoshida T,Hatano T et al: Ellagitannins of the Casuarinaceae, Stachyuraceae and Myrtaceae, Phytochemistry, 21: 2871-2874 (1982)。
- 10) 金子公幸、岩立恵実、内田和美、他:蕃爽麗茶と薬との相互作用に関する検討、ヤクルト研究所研究報告集、24: 73-80 (2004)

[講師プロフィール]

出口 ヨリ子(でぐち よりこ) 氏

(株)ヤクルト本社中央研究所 主任研究員

【経歴】

1970年 新潟大学農学部農芸化学科卒業

1970年 ヤクルト本社中央研究所入社
現在応用研究I部 主任研究員

研究歴等

乳酸菌、ビフィズス菌の遺伝生理学的研究
食品素材の機能性の検証と特定保健用食品開発研究

論文等

- ・ Deguchi Y. et al; Nutrititional requirements in multiple auxotrophic lactic acid bacteria: genetic lesions affecting amino acid biosynthetic pathways in *Lactococcus lactis*, *Enterococcus Faecium*, and *Pediococcus acidilactici*: (乳酸菌の栄養要求性; 乳酸球菌のアミノ酸の生合成系における遺伝的欠損) Biosci. Biotech. Biochem., 56, 913–918(1992)
- ・ Y. Deguchi, et al. Selection of Ammonia-assimilating Bifidobacteria and their Effect on Ammonia Levels in Rat Caecal Contents and Blood(アンモニア資化性菌の選択とその盲腸内、血中アンモニアレベルへの影響): Microbial Ecology in Health and Disease, 6, 85–94(1993)
- ・出口ヨリ子他 グアバ葉熱水抽出物の db/db マウスにおける抗糖尿病効果およびヒト飲用試験による食後血糖値上昇抑制効果: 日本農芸化学会誌、72, 923–931(1998)
- ・出口ヨリ子他 ヒト対象者におけるグアバ葉熱水抽出物の継続飲用および過剰摂取の有効性と安全性: 日本食品新素材研究会誌、3, 19–28 (2000)

岡山県生理活性物質研究会 第27回シンポジウム

とき 平成18年10月6日(金)

ところ 岡山大学創立50周年記念会館

『睡眠の生理と新規導入薬開発の現状』

【基調講演】

「睡眠覚醒の分子機構」

(財)大阪バイオサイエンス研究所 第2研究部・分子行動生物学部門

部長 裏出 良博

【講演1】

「経口摂取したグリシンの睡眠に対する効果」

味の素 健康基盤研究所

所長 高橋 迪雄

【講演2】

「新規睡眠障害モデル動物を用いた薬効評価」

岡山大学 医歯薬学総合研究所

助手 四宮 一昭

【講演3】

「“自然な眠りを求めて”

不眠症治療薬 Ramelteon の研究開発」

武田薬品工業株式会社 医薬開発本部

本部長 宮本 政臣

【基調講演】

睡眠覚醒の分子機構

(財)大阪バイオサイエンス研究所 分子行動生物学部門

裏出良博

1. 睡眠覚醒の情報伝達機構

我が国は伝統的に睡眠の基礎研究が盛んである。「断眠中に睡眠物質が脳内に蓄積することを、1909年に世界で最初に実験的に証明したのは、当時、愛知県立医学専門学校(現・名古屋大学)の教授であった石森国臣博士である¹⁾。石森博士は、長時間断眠させたイヌの脳脊髄液を別のイヌの脳内に投与すると、投与されたイヌが眠ることを発見し、断眠中に脳内に蓄積する睡眠物質の存在を予言した。

その後、約1世紀の間に、動物の脳、血液、尿などから、約30種類にも及ぶ睡眠誘発作用を示す物質が報告された。その中で我々が研究しているプロスタグランジン D₂は、最も強力であり、さらに、その作用機構

の解明が最も進んだ睡眠物質として、世界的な睡眠研究者に認められている²⁾。約25年前に、京都大学の早石修教授(現・大阪バイオサイエンス研究所・理事長)のグループにより、プロスタグランジン D₂をラットやサルの脳内に投与すると、生理的な睡眠が誘発されることが発見された。以来、様々な薬理学的な実験や遺伝子工学の手法を用いて、その睡眠誘発作用機構に関する研究が行なわれた。現在までに得られた実験結果に基づく睡眠覚醒調節機構の概略図を図1に示す²⁾。

脳脊髄液を循環する睡眠ホルモンであるプロスタグランジン D₂は、前脳基底部のくも膜に局在する DP₁受容体を刺激して、局所の細胞外アデノシンの濃度を上昇させる。

PGD₂による睡眠覚醒調節

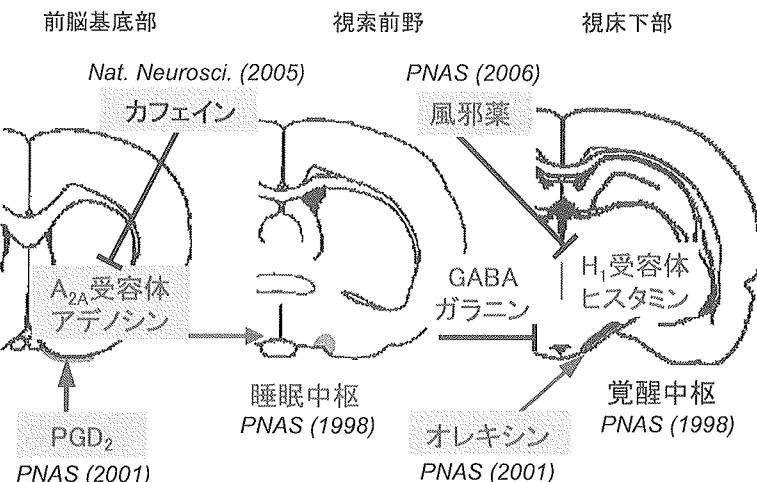


図1 睡眠覚醒調節機構のモデル図

文献6より改変。PG、プロスタグランジン、OX2、オレキシン受容体2、EP4、プロスタグランジン E2 受容体サブタイプ4型

そして、アデノシンは A_{2A} 受容体を持つ神経細胞を活性化して、視索前野に分布する睡眠中枢(VLPO)の活動を高める。この睡眠中枢の神経細胞は、GABA やガラニン系の抑制性の神経投射を介して、投射先のヒスタミン系の覚醒中枢の活動を抑制して睡眠を誘発する。古くから知られていたカフェインの覚醒作用は、アデノシン A_{2A} 受容体の欠損マウスでは起こらないので、この受容体に対する拮抗作用によることが証明された³⁾。一方、その欠損がナルコレプシーの原因となる神経ペプチドであるオレキシンは、脳内投与により強力な覚醒作用を示すが、その作用はヒスタミン H_1 受容体欠損マウスでは起こらないので、ヒスタミン系覚醒中枢の活性化によることも証明された⁴⁾。そして、風邪薬として使用される抗ヒスタミン薬による眼気や、遊離ヒスタミンの再取り込みを行うヒスタミン H_3 受容体の拮抗薬による覚醒は、このヒスタミン系覚醒中枢の H_3 受容体を介した情報伝達の遮断と促進によるものも明らかになつた⁵⁾。

これらの睡眠覚醒の情報伝達系の解析には、様々な受容体の遺伝子欠損マウス(KOマウス)を用いた睡眠解析が極めて有効に利用された。この遺伝子操作マウスを用いる方法は、従来の薬理学的な方法に加えて、現在の睡眠研究では必須の実験方法である。また、逆に、様々な薬物の投与や遺伝子欠損マウスの睡眠解析により、新たな睡眠障害モデルが開発される場合もある。その例が、本日の研究講座の中でも紹介される。

2—新しい睡眠導入薬の開発

日本は世界最高の長寿国であり、高齢者の割合も多い。そして、高齢者は一般的に眠りが浅く、睡眠導入薬の常用者も多い。我が国の場合、高齢者の過半数が日常的に睡眠導入薬を使用している。

現在使用されている睡眠導入薬は精神安定剤として開発されたベンゾジアゼピン系薬物が主流である。これらの薬物は、20年ほど前まで使用されていた麻酔剤から開発された睡眠薬と違い、薬物による呼吸抑制作用が無いため、過剰摂取による呼吸不全が起きない。つまり、一世代前の睡眠薬のように、無意識下の呼吸不全による自殺には使えない。この点では、極めて安全である。しかし、ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬の作用点は GABAA 受容体が有力視されているが、その作用機構は依然として不明である。そして、これらの薬物により誘発される睡眠時の脳波を測定すると、ベンゾジアゼピン速波と呼ばれる20Hz の周波数を持つ異常な脳波が現れる。さらに、アルコールとの同時摂取が前向性健忘(短期記憶の消失)を誘発し、投薬中断によるリバウンド

などの問題も残されている。従つて、あくまで不眠症の対症療法としての補助的な効果しか期待できない。

脳科学としての睡眠研究の進歩に伴い、標的分子が明確な新しい睡眠導入薬の開発も進んでいる。最近のヒット商品が「ドリエル」である。これは、風邪薬や花粉症に対する抗アレルギー薬として用いられるヒスタミン H_1 受容体拮抗薬が、服用後の副作用として起こす催眠作用を利用したものである。我が国初の OTC 医薬品(医師の処方箋が不要)としての睡眠導入薬として、好調な売れ行きを示している。しかし、内因性睡眠物質の蓄積が亢進した慢性的な睡眠不足などの状態で H_1 受容体拮抗薬を服用すると、睡眠覚醒の調節系のアンバランスにより極めて強力な睡眠が誘発されるので注意が必要である。また、タケダ薬品はメラトニン受容体作動薬「Ramelteon」を開発し、臨床試験を開始した。メラトニンは体内時計に連動して夜に一過性に分泌される時計物質であり、直接の睡眠誘発作用は無い。しかし、睡眠位相後退症候群や「時差ぼけ」などのメラトニン投与による症状改善が報告されているので、これらの睡眠障害の治療薬としての利用が期待される。

勤務中の居眠りを防止できる覚醒維持薬の候補物質も浮上してきている。カフェインは世界で最も飲用されている覚醒作用を持つ物質である。その作用部位は、上述のように、アデノシン A_{2A} 受容体と考えられる。パーキンソン病治療薬として開発が進んでいるアデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬は、カフェインよりも選択性の高い覚醒維持薬としての応用の可能性もある。

今後、睡眠覚醒調節機構の研究の進歩と共に、新たな作用点をもつ睡眠改善薬が続々と登場するはずである。熟睡や快眠に対する要求は人の本能に根ざすものであり、睡眠改善薬の市場は世界に広がり多くの製薬企業の開発意欲をかきたてている。

3—睡眠覚醒調節作用を持つ天然素材の探索

実験動物の脳波測定による睡眠バイオアッセイを応用すれば、睡眠覚醒の調節作用があると伝承されている様々なハーブや漢方などの天然素材に、本当にそのような作用があるのか、化学的に検証することが出来る。

最近のサプリメントや自然食ブームに乗って、様々な快眠ドリンクや快眠飲料が販売されている。しかし、その効能には科学的根拠の希薄なものが多い。良く紹介するのが、夜間の時計ホルモンとし

て分泌されるメラトニンの含量が高いことを根拠に、夜間に搾乳された牛乳に睡眠導入効果があるとして販売された例である。メラトニンは、深夜に一過性に分泌される「時計物質」であり、直接的な睡眠誘発作用は証明されていない。さらに、夜間の搾乳時に照明をつけると、これは「夜更かしの乳牛」からの牛乳ということになる。光はメラトニンの分泌を強力に抑制する。科学的に全く辻褄が合わない。

睡眠や覚醒に対する効果は、脳波を測定して、科学的に検証すべきである。昼行性と夜行性の違いはあるが、人とラットの睡眠覚醒の調節系は基本的に同じである。どちらにもカフェインは覚醒を起こし、抗ヒスタミン薬は睡眠を増加させる。そして、睡眠脳波の周波数特性も同じである。現在、主流となっている熟睡感のアンケート調査では、定量性や精度に問題がある。その点、実験動物の脳波測定は定量性も高く個体差も少ない、さらに、安全性の点においても有利である。

そこで、我々が開発してきた睡眠バイオアッセイ系を改良して、数多くの天然素材の中から、人が本来持つ自然な睡眠覚醒調節機能を促進させる素材を、効率的・高精度に探索するためのオンライン解析システムの構築を提案した。その結果、農林水産省・生研センターの委託を受けた基礎研究推進事業として「自然な睡眠覚醒調節作用を持つ天然素材の探索に関する研究」が一昨年度から5年計画で始まった。現在、大阪府吹田市にある当研究所と京都リサーチパーク内に開設した当研究所の京都分室において、睡眠覚醒調節作用を持つ天然素材の探索が進んでいる。

このシステムは、現在、多くの食品・飲料メーカー・製薬企業が利用している。各企業から様々な素材が集められ、睡眠覚醒調節効果の検証や有効成分の同定が行われている。近い将来、その研究成果を応用した、真に科学的根拠のある「快眠食」や「覚醒飲料」が開発されることが期待される。

また、最近、グリシンやオルニチン、発酵乳などの睡眠改善作用が報告されているが、その効果についても中立的な立場からの第三者評価が必要であり、たとえ睡眠改善効果が確認された場合でも、その作用機構を科学的に証明する努力を企業は怠るべきではない。

4 在宅睡眠計の開発

冒頭にも述べたが、多くの快眠ビジネスで問題になっているのが、快眠商品の開発や性能比較の評価法が曖昧なことである。睡眠障害を対象とする医療分野では、睡眠ポリグラフ、無呼吸自動測定器な

どを備えた睡眠検査室において、反復睡眠潜時測定検査(MSLT)や終夜睡眠ポリグラフィー検査に基づき睡眠障害の診断と治療が行われる。

終夜睡眠ポリグラフィー検査では脳波を始め、眼球運動、筋電、呼吸状態、酸素飽和度、いびき等を一晩計測する。この検査は睡眠障害の診断には不可欠だが、多数の電極の装着には慣れた検査技師でも1時間程度必要な上に、かなり不自由な状態で一晩中過ごさなければならない。この終夜睡眠ポリグラフィー検査を睡眠の悩みを抱えている人全てに行うことは不可能である。更に、この検査の目的は睡眠障害の有無や重症度を検査することなので、日常的な睡眠に関する悩みを解決する手段にはならない。我々が知りたいのは、自宅や出張先での日々の睡眠内容である。

終夜睡眠ポリグラフィー検査に代わる睡眠の計測として、睡眠時のいびきや寝返り等の振動を計測するものと、呼吸や血中酸素濃度を計測するものがある。前者は、動いてなければ眠っていると判断するものであり、後者は社会的に注目されている睡眠時無呼吸症候群(Sleep Apnea Syndrome)をモニターするためのものである。いずれも睡眠に伴う現象を捉えているが睡眠自体を計測するものではない。人間の睡眠を計測するには脳波が最も優れている。

これまで一般人が自宅で脳波を計測できる機器は存在しなかった。しかし、我々が実験用動物の睡眠計測のために開発した方法を人間に応用すれば、上述の特殊な施設や機器を用いなくても簡単に睡眠を測定することができる。脳波測定用の電極、アンプ、脳波解析ソフトなどの基本的な技術要素は全て開発されている。従って、実験動物用のシステムを人用に改良するだけで、自宅や旅先で睡眠脳波を簡単に計測する睡眠計が開発できる。その模式図を図2に示す。

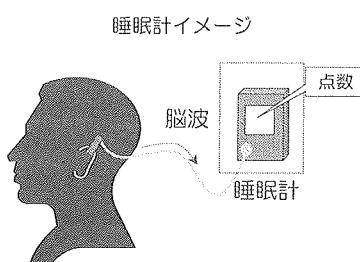


図2 簡易型睡眠計の模式図

また、一般健常者の日常生活での睡眠脳波を広く計測した例は世界的にもない。当然のことながら、日本

人の睡眠脳波の加齢変化などのデータも存在しない。在宅睡眠計の開発は、日本人の睡眠の現状を、脳波を使って正確に把握したデータベースの構築に繋がる。一般健常者の睡眠の現状を、睡眠脳波測定により正確に大規模に調査できる環境を整えることができれば、社会全体が抱える睡眠問題の正確な現状把握に繋がり、その問題解決に大いに貢献できる。睡眠の基礎研究の持つ可能性は益々広がる。

文献

1. 石森国臣: 不眠動物ノ脳質中ニ證明シ得タル催眠性物質-睡眠の真因. 東京医学会雑誌 23: 429-457, 1909.
2. Hayaishi, O. and Urade, Y.: Prostaglandin D2 in sleep-wake regulation: recent progress and perspectives. *Neuroscientist* 8: 12-15, 2002.
3. Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, Chen JF, Schwarzschild MA, Fredholm BB, Urade Y, Hayaishi O.: Adenosine A_{2A}, but not A₁, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nat. Neurosci.* 8: 858-859, 2005.
4. Huang ZL, Qu WM, Li WD, Mochizuki T, Eguchi N, Watanabe T, Urade Y, Hayaishi O.: Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 9965-9970, 2001.
5. Huang, Z. L., Mochizuki, T., Qu, W.-M., Hong, Z.-Y., Watanabe, T., Urade, Y., Hayaishi, O. : Altered sleep-wake characteristics and lack of arousal response to H3 receptor antagonist in histamine H1 receptor knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103, 4687-4692, 2006.

[講師プロフィール]

裏出 良博(うらで よしひろ) 氏

(財)大阪バイオサイエンス研究所 研究部長
〒565-0874 大阪府吹田市古江台6-2-4
TEL(06)6872-4851 / FAX(06)6872-2841

【略歴】

最終学歴
昭和 57 年 京都大学大学院医学研究科博士課程修了
学位
昭和 58 年 医学博士号 取得(京都大学)

主な職歴と研究内容

昭和 57 年 4 月～ 日本学術振興会奨励研究員:
脳におけるプロスタグランジンD合成酵素
の細胞局在に関する研究

昭和 58 年 10 月～ 新技術開発事業団・早石生物情報伝達プロジェクト研究員:
プロスタグランジンD合成酵素に関する生化学及び免疫組織化学的研究

昭和 62 年 10 月～ (財)大阪バイオサイエンス研究所・
酵素代謝部門研究員:
プロスタグランジンD合成酵素に関する分子
生物学的研究

昭和 63 年 10 月～ 米国ロッシュ分子生物学研究所
客員研究員:
小脳特異的ペプチド「セレベリン」前駆体
蛋白質のクローニング

平成 2 年 4 月～ 日本チバガイギー国際科学研究所
主任研究員:
血管作動性ペプチド「エンドテリン」の受容体
に対するアゴニスト・アンタゴニストの設計

平成 5 年 11 月～ (財)大阪バイオサイエンス研究所・
第2研究部・分子行動生物学部門
副部長:
プロスタグランジン D2 による睡眠調節機構
に関する研究

平成 10 年 4 月～現在
(財)大阪バイオサイエンス研究所・
第2研究部・分子行動生物学部門
研究部長:
睡眠覚醒調節機構及びプロスタグランジン
D 合成酵素の結晶構造解析に関する研究

所属学会等
日本化学会、日本神経科学会、日本睡眠学会、
日本生理学会、Society for Neuroscience、AAAS、
AAI、ACS

日本化学会(評議員)、日本睡眠学会(理事)、
日本応用酵素協会(評議員)、
北海道大学医学研究科(講師)、
早稲田大学先端バイオ研究所(客員研究員)

1. Prostaglandin D synthase: structure and function. *Vitamins and Hormones*, 58, 90-109, 2000
2. Biochemical, structural, genetic, physiological, and pathophysiological features of lipocalin-type prostaglandin D synthase. *Biochim. Biophys. Acta*, 1482, 259-271, 2000
3. Prostaglandin D2 in Sleep-wake regulation: recent progress and perspectives. *The Neuroscientist*, 8, 12-15, 2002

専門分野: 生化学、神経科学、睡眠学

【講演 1】

経口摂取したグリシンの睡眠に対する効果

味の素健康基盤研究所 高橋 迪雄

【要旨】

睡眠障害の治療には、古くから睡眠薬が用いられているが、覚醒度を下げるという睡眠薬の基本的コンセプトに馴染まない人もおり、光照射療法による生体リズムの改善、規則正しい生活へ変える生活指導などによる睡眠障害の改善も試みられている。一方、最近は睡眠の質の改善の一つの手段として、食品由来の成分を利用した研究も行われており、いくつかの睡眠改善効果を背景にしたサプリメントも上市されている。われわれは社内ボランティア試験でプラセボとして用いたアミノ酸のグリシンが、たまたま睡眠に問題のある人の睡眠を改善したことによく端を発し、ボーラスで経口摂取したグリシン作用と睡眠に対する影響の研究を始めたので紹介させていただく。

グリシンは非必須アミノ酸として体内で合成でき、神経伝達物質としても機能している。生体内で相当量が合成されているのに加え、エビ、ホタテなどの食品に、遊離の形で比較的多く含まれることもあり、最も過剰摂取の問題が起き難いアミノ酸の一つとして理解されている。

放射ラベルのグリシンをラットに投与すると、肝臓などの末梢臓器のほか、松果体細胞に高発現するグリシントランスポーターを介して、松果体に選択的に取り込まれた。ラットに経口投与したグリシンは前頭前野のセロトニン量を一過的に上昇させることができマイクロダイアリシス法によって確認されるとともに、他にも特異的な中枢反応が誘起されることも見出した。末梢のグリシンが松果体に貯蔵され、それが生体リズムに同調して脳室内に分泌されて一過的に脳室内的濃度を上昇させることが、グリシンの睡眠調節機能発現の起点になっているのかもしれない。

5回の人試験から、睡眠に対して軽度の問題を

持っている人、特に起床時に心身の問題を感じている人がグリシン効果のレスポンダーであることが認められた。このような人が就寝前にグリシン3gを摂取すると、起床時の気分が改善し、翌日のパフォーマンスが向上した。睡眠に問題を感じていない人では、通常の睡眠時間の75%の睡眠量に制限したような条件下では、レスポンダーとなることが判った。本会では、特にそのうちの一つの試験に関して紹介させていただく。

睡眠に問題を感じているボランティア11名を対象に、就寝前にグリシン3gまたはプラセボを摂取するクロスオーバー試験を行い、終夜睡眠ポリソムノグラフにより睡眠状態を記録するとともに、翌日の状態をアンケートにより評価した。グリシン摂取により、入眠潜時、徐波睡眠潜時が有意に短縮し、グリシン摂取により速やかに深い眠りにつくことが示唆された。また、このことは翌日のアンケート(セントマリー病院質問票)にから、グリシン摂取により主観的にも有意に早く眠りにつくことができることでも裏付けられ、また睡眠に対する満足度も有意に上昇することが明らかになった。昼間の眠気に関してはスタンフォード眠気尺度、ヴィジュアル/アナログ/スケールとともにグリシン摂取により、午前中の眠気は有意に軽減された。このことから、就寝前に摂取したグリシンは翌日の日中には影響を及ぼしていないことが示唆される。これとあわせて、ラップトップPCを用いた試験により、翌日の日中の作業効率も有意に向上させる結果も得られている。

以上のことから、グリシンは睡眠の質を改善し、翌日のパフォーマンスを向上させることが示唆された。

【講師プロフィール】

高橋 迪雄 (たかはし みちお) 氏

味の素株式会社 健康基盤研究所 所長

<学歴・職歴>

昭和38年3月 東京大学農学部獣医学科卒業
昭和43年3月 東京大学大学院農学系研究科
獣医学専門課程博士課程修了

昭和43年3月 農学博士(東京大学)

昭和43年4月 東京大学助手(農学部)

昭和47年7月-昭和49年7月

米国 Harvard University, School of
Medicine, Laboratory of Human
Reproduction and Reproductive
Biology 留学

昭和55年1月 東京大学助教授(農学部)

昭和 61 年 5 月—平成 11 年 10 月
東京大学教授(農学生命科学研究科)
獣生理学担任

平成 11 年 11 月 味の素株式会社顧問

平成 12 年 5 月 東京大学名誉教授

平成 12 年 4 月—平成 14 年 3 月
味の素株式会社栄養健康科学研究所
班長

平成 14 年 4 月—現在
味の素株式会社健康基盤研究所所長

平成 16 年 4 月—現在
帯広畜産大学理事(学外理事)

<賞>
昭和 56 年 6 月 日本内分泌学会研究奨励賞
平成 12 年 4 月 日本農学賞、読売農学賞

<学会等の活動>
日本獣医学会理事長、日本繁殖生物学会理事長／日本生殖内分泌学会会長、日本神経内分泌学会会長等

を歴任。
平成 3 年—平成 11 年: Endocrine Journal(日本内分泌学会機関誌)編集委員長
<専門分野>
大学時代は、獣生理学、生殖内分泌生理学、神経生物学が専門。
「味の素」への転職後は、「健康基盤素材」の創出を目的とした「アミノ酸の生理学」、「植物代謝生理学」を専門にする。
<著書>
哺乳類の生殖生物学(監修) 1999、学窓社
獣生理学 第2版(監訳) 2000、文永堂出版
現代医学の基礎 第 5 卷、生殖と発生(分担執筆)、
2000、岩波書店
基礎分子生物学 第 4 卷、内分必(分担執筆)、2003、
朝倉書店
ヒトはおかしな肉食動物 2005、講談社
など

【講演2】

新規睡眠障害モデル動物を用いた生薬抽出物の薬効評価

四宮一昭 1) 2), 北村佳久 1) 2), 千堂年昭 1), 五味田 裕 1), 龜井千晃 3)

1). 岡山大学医学部・歯学部附属病院 薬剤部, 2). 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
医薬管理学, 3). 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 薬効解析学

[緒言]

我が国では、睡眠障害で悩んでいるヒトは人口の約 20%にも及んでいると報告されている。睡眠障害(特に不眠症)の増加は、睡眠薬の使用量増加を招いており、人口の 3-10%が睡眠薬を常用していることが知られている^{1,2)}。しかし、医療現場で睡眠薬として最も繁用されているベンゾジアゼピン系薬には、筋弛緩、健忘および反跳性不眠などの副作用があり、使用には十分な注意が必要である^{3,4)}。従って、比較的気軽に使用でき、副作用が少ないと考えられる生薬製剤の睡眠障害改善作用に注目があつまっている。

カバカバ、カモミールおよびパッシフローラのような生薬製剤は、古くからヒトの不安症や不眠症に対して広く使用されていることは良く知られている。一方、動物実験において、Jamieson らはカバカバ抽出物がマウスの自発運動量を有意に減少させたと報告している⁵⁾。また、Soulimani らは、パッシフローラ抽出物がマウスの探索行動(立ち上がり動作および自発運動量)を抑制したと報告している。さらに、パッシフローラ抽出物を前処置した場合、催眠作用を示さない用量のペントバルビタールによりマウスは睡眠に入

ることが認められている⁶⁾。しかし、睡眠覚醒サイクルに対する生薬製剤の作用を検討したデータは動物実験でほとんど見当たらない。この理由として、正常な動物の睡眠時間帯すなわち昼間では覚醒レベルが低く、さらに生薬製剤の催眠作用が緩和であるため、睡眠覚醒サイクルに対して有意な効果が認められなかつたためではないかと考えられる。

以前、我々は床に水を張ったグリッド上にラットを置くことにより睡眠障害モデルを作製した。そして、このモデルでは正常なラットと比べ、より感度良く薬物の催眠作用を検出することができた^{7,8)}。そこで、本研究では、この睡眠障害モデルラットを用い、睡眠覚醒サイクルに対する各種生薬抽出物の効果を検討した。

[実験方法]

実験には、体重 220–300 g の Wistar 系雄性ラット(日本 SLC、静岡)を用いた。まず、ラットをペントバルビタールで麻酔し、Paxinos と Watson の脳地図⁹⁾に従って前頭葉皮質および頸部筋に慢性電極を埋め込んだ。術後 1 週間経過した後、実験に用いた。睡眠障害

モデルは床から7cmの場所に幅3mmのステンレス製グリッドを2cm間隔でとり付け、その下に水を張った観察箱にラットをおこことにより作製した(図1)。測定は、慢性電極植え込みラットを、音を遮断したシールドボックスに入れ無麻酔、無拘束の状態で行い、脳波および筋電図を経口投与後6時間(9:00-15:00)測定した。脳波および筋電図の周波数解析は、以前の方法⁸に従い、Sleep Sign(キッセイコムテック株式会社、長野)を用いて10秒間隔で行った。

[実験成績]

1) 木くずとグリッド上において測定したラットの睡眠パラメータの比較

観察箱の底に水を張ったステンレス製グリッド上にラットをおいた場合(睡眠障害ラット)は、木くずを敷いた場合(正常ラット)と比べて睡眠導入潜時および覚醒時間の有意な増加、NREMおよびREM睡眠時間の有意な減少が認められた(表1)。

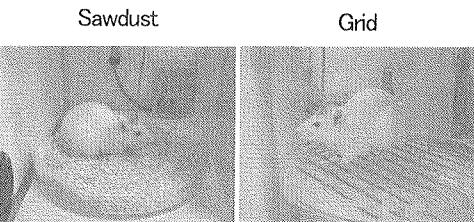


図1 木屑上およびグリッド上において測定したラットの写真

Grid: 直径 3 mm, 間隔 2 cm

2) 睡眠導入潜時に対する影響

カバカバおよびカモミール抽出物は、300 mg/kg の経口投与により、有意な睡眠導入潜時の短縮作用を示した。フルニトラゼパムは、用量依存的に睡眠導入潜時を短縮し、3 mg/kg 以上の用量で有意な差が認められた。一方、パッシフローラ抽出物は3000 mg/kg の用量でも睡眠導入潜時に対して有意な効果を示さなかった(図2)。

表1 木屑上およびグリッド上において測定したラットの各睡眠パラメータの比較

Sleep parameters	Sawdust	Grid
	Means \pm S.E.M (min)	
Sleep latency	24.5 \pm 3.0	80.8 \pm 12.9 **
Wakefulness	123.8 \pm 7.7	224.9 \pm 6.5 **
NREM sleep	203.6 \pm 7.0	121.3 \pm 6.2 **
REM sleep	32.6 \pm 3.6	13.9 \pm 2.8 **

**は1%の危険率でSawdust群との間に有意差があることを示す(n=8)。

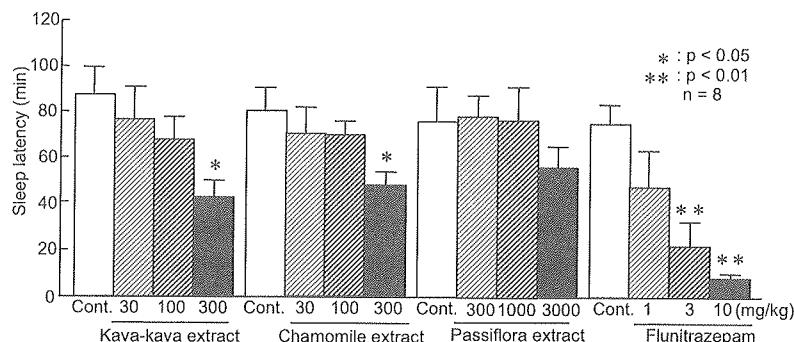


図2 睡眠障害ラットの睡眠導入潜時に対する生薬抽出物の効果

3) NREM 睡眠時デルタパワーに対する影響

カバカバ抽出物は、300 mg/kg の用量で有意な NREM 睡眠時デルタパワーの増加作用を示した。カモミールおよびパシフィローラ抽出物は、NREM 睡眠時デルタパワーに対して有意な効果を示さなかった。一方、フルニトラゼパムでは、1 mg/kg の用量から NREM 睡眠時デルタ波活性の有意な減少が認められた(図3)。

[考察]

本実験成績で示したように、カバカバおよびカモミール抽出物は睡眠障害ラットの睡眠導入潜時を有意に短縮させた。以前、我々は抗不安作用の強い催眠薬ほど本睡眠障害モデルラットに対して強力な催眠作用を示すことを明らかにした⁷⁾。Garrettらは、カバカバ抽出物を投与することにより、マウスの高架式十字迷路試験で抗不安作用が認められたことを示している¹⁰⁾。また、Viola らは、カモミール含量成分アピゲニンがマウスの高架式十字迷路を用いた実験で抗不安作用を示したと報告している¹¹⁾。これらの成績から、カバカバおよびカモミール抽出物により生じた睡眠障害ラットの睡眠導入潜時短縮作用には、これら生薬の抗不安作用も関与している可能性が考えられる。

また、睡眠の質の指標と考えられている NREM 睡眠時デルタパワー一値¹²⁾に対する各種生薬抽出物の影響について検討した。その結果、カバカバ抽出物は 300 mg/kg の用量で NREM 睡眠時デルタパワーの有意な増加作用を示した。これに対し、フルニトラゼパムはデルタ波活性を有意に減少させた。

Frey は、ヒト脳波を用いた実験でカバカバ含有成分 D,L-kawain を投与することにより、デルタパワーが用量依存的に増加したことを見ている¹³⁾。一方、トリアゾラムやフルニトラゼパムのようなベンゾジアゼピン系薬物により、NREM 睡眠時デルタ波活性が低下することは良く知られている。これらの成績は、カバカバがフルニトラゼパムのようなベンゾジアゼピン系薬物とは異なり、睡眠の質を高める薬物であることを示している。

本実験で、カバカバ抽出物は睡眠障害ラットの睡眠導入潜時を短縮させ、さらに睡眠の質を高めたが、これらの作用の詳細なメカニズムは明白ではない。しかし、カバカバ抽出物によりラット脳内での GABA_A 受容体作動薬ムシモールの結合能が高まり、そして、この結合能増大は GABA 結合部位の数の増加が原因ではないかと Jussofie らは報告している¹⁴⁾。Boonen と Häberlein も、カバカバ由来 kavapyrones が GABA_A 受容体拮抗薬ビククリンの結合能を増加させることを報告している¹⁵⁾。また、ムシモールや THIP のような GABA_A 作動薬が催眠作用を示し、NREM 睡眠時デルタ波活性を高めるという事実は良く知られている¹²⁾。これらのことから、カバカバ抽出物により生じた GABA の親和性の増大が、睡眠導入潜時の短縮ならびに NREM 睡眠時のデルタパワー増加に関与しているのではないかと考えられる。

以上の実験成績から、カバカバおよびカモミール抽出物は催眠作用を有することが明らかとなった。また、カバカバはベンゾジアゼピン系薬物とは異なり催眠作用だけでなく睡眠の質を高める有用な薬物である可能性が判明した。

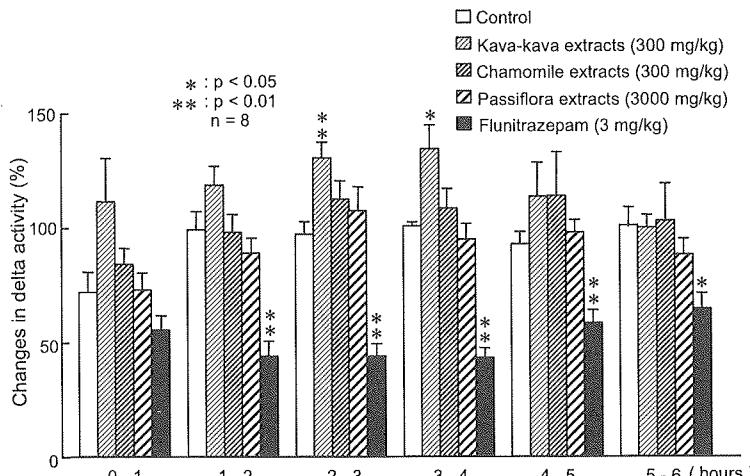


図3 睡眠障害ラットのNREM睡眠時デルタ波に対する生薬抽出物の効果

[引用文献]

1. 井上雄一 (1999) 睡眠と事故. 菱川泰夫, 村崎光邦 (編集) 不眠症と睡眠障害(上), 睡眠障害の病態と治療の最前線. 診療新社, pp 64-80
2. 白川修一郎, 石郷岡純, 石東嘉和 (1996) 全国総合病院外来における睡眠障害と睡眠習慣の実態調査. 睡眠障害の診断・治療及び疫学に関する研究. 厚生省精神・神経疾患研究委託費平成7年度研究報告書 7-23
3. Ashton H (1994) Guidelines for the rational use of benzodiazepines; when and what to use. Drugs 48:25-40
4. Freeman HL (1996) Is there a need for a pure hypnotic? Approaches to the co-diagnosis of insomnia and anxiety. J Drug Dev Clin Pract 7:289-302
5. Jamieson DD, Duffield PH, Cheng D, Duffield AM (1989) Comparison of the central nervous system activity of the aqueous and lipid extract of kava (*Piper methysticum*). Arch int Pharmacodyn 301:66-80
6. Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F, (1997) Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and malto in the mouse. J Ethnopharmacol 57:11-20
7. Shinomiya K, Shigemoto Y, Okuma C, Mio M, Kamei C (2003) Effects of short-acting hypnotics on sleep latency in rats placed on grid suspended over water. Eur J Pharmacol 460:139-144
8. Shinomiya K, Shigemoto Y, Omichi J, Utsu Y, Mio M, Kamei C (2004) Effects of three hypnotics on the sleep-wakefulness cycle in sleep-disturbed rats. Psychopharmacology
9. Paxinos G, Watson C (1986) The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 2nd edn. Academic Press, San Diego
10. Garrett KM, Basmadjian G, Khan IA, Schaneberg BT, Seale TW (2003) Extracts of kava (*Piper methysticum*) induce acute anxiolytic-like behavioral changes in mice. Psychopharmacology 170:33-41
11. Viola H, Wasowski G, Levi de Stein M, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, Medina JH, Paladini AC (1995) Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. Planta Med 61:213-216
12. Faulhaber J, Steiger A, Lancel M (1997) The GABA_A agonist THIP produces slow wave sleep and reduces spindling activity in NREM sleep in humans. Psychopharmacology 130:285-291
13. Frey VR (1991) The central effects of D,L-kawain in EEG-brain-mapping. Fortshir Med 109:53-56
14. Jussofie A, Schmiz A, Hiemke C (1994) Kavapyrone enriched extract from *Piper methysticum* as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. Psychopharmacology 116:469-474
15. Boonen G, Häberlein H (1998) Influence of genuine kavapyrone enantiomers on the GABA_A binding site. Planta Med 64:504-506

[講師プロフィール]

四宮一昭 (しのみや かずあき) 氏

岡山大学 医歯薬学総合研究科 助手

【略歴】

平成12年3月 近畿大学薬学部薬学科卒業
平成17年3月 岡山大学大学院自然科学研究科博士後
期課程修了
博士(薬学)学位取得
平成17年4月 講師, 早稲田大学先端バイオ研究所(東
京都)
Postdoctoral Fellow, Waseda-Olympus
Bioscience
Research Institute (Singapore)

平成18年4月 助手, 岡山大学大学院医歯薬総合
研究科(岡山県)
薬剤師, 岡山大学医学部・歯学部附属病
院薬剤部(岡山県)

学会等

平成12年4月 日本薬理学会会員
平成12年4月 日本神経精神薬理学会会員
平成12年4月 岡山実験動物研究会会員
平成16年5月 Society for Neuroscience 会員
平成17年7月 日本睡眠学会会員
平成18年5月 日本病院薬剤師会会員
平成18年6月 岡山県病院薬剤師会学術委員
平成18年7月 日本医療薬学会会員

【講演3】

“自然な眠りを求めて” 不眠症治療薬 Ramelteon の研究開発

武田薬品工業株式会社 医薬開発本部
本部長 宮本 政臣

[要旨]

既存の GABA_A受容体を介する睡眠導入薬は、その受容体が全脳に満遍なく存在することから種々の薬理作用を誘発する。その薬理作用の 1 つが睡眠誘発作用であるが、学習記憶障害作用、筋弛緩作用、精神および身体依存性などの有害作用を示す。また、睡眠導入薬として使用した場合は、反跳性不眠、耐性、依存性、薬物乱用などの問題が指摘されている。また、惹起される睡眠は自然睡眠と異なり、鎮静型の睡眠と呼ばれるものである。

我々は、これらの既存睡眠薬の問題点を克服した睡眠障害改善薬としてメラトニン受容体作動薬の研究を行い、ramelteon (TAK-375、図 1)を見出した。Ramelteon は視交叉上核において睡眠覚醒を調節する MT₁ および MT₂ 受容体の選択的なアゴニストであり、睡眠覚醒に関与しない MT₃ 結合部位 (ヒトの redox を司る酵素 quinone reductase 2 であることが、後に判明) に対しては親和性を示さない化合物である。また、メラトニン受容体以外の神経伝達物質の受容体への親和性は皆無に等しく、種々の酵素に対しても作用がない MT₁ および MT₂ 受容体に選択的に作用する薬剤である。Ramelteon は既存薬で見られる学習記憶障害、運動障害、依存性など示さず、サルおよびネコにおいて強力な睡眠誘発作用を示した。その睡眠パターンは自然睡眠に極めて近いものであった。

臨床試験においては、入眠障害を特徴とする睡眠障害患者の入眠までの時間を短縮するとともに総睡眠時間を増やした。反復投与により効果が減弱することではなく、反跳性不眠も見られなかった。ヒトにおいても有害作用は極めて少なく、昨年 7 月に米国において睡眠障害治療薬として承認された。Ramelteon は副作用が極めて少なく、自然な眠りをもたらす新規機序の睡眠障害治療薬として期待される。

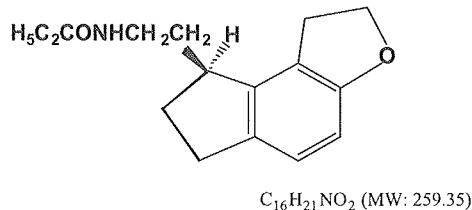


図1. Ramelteon の化学構造式

1. Ramelteon の薬理作用

1) 神経化学的作用

i) メラトニン受容体への親和性

Ramelteon はニワトリ前脳のメラトニン Mel_{1a} 及び Mel_{1c} 受容体に対して、2-ヨードメラトニンと殆ど同等、メラトニンの約 15 倍の親和性を示した。ヒト MT₁ 受容体に対しても殆ど同様の結果が得られ、MT₁ 受容体に対し ramelteon の親和性は、メラトニンの約 6 倍であった。ヒト MT₂ 受容体に対しても殆ど同様の結果が得られ、メラトニンの約 3 倍の親和性を示した。Ramelteon はハムスター全脳の MT₃ 結合部位に対して低い親和性を示した。一方、2-ヨードメラトニン、N-アセチルセロトニン及びプラゾシンは高い親和性を示し、メラトニンも中程度の親和性を示した。高親和性のメラトニン受容体と MT₃ 結合部位への親和性の比較において、ramelteon は約 24,000 から 190,000 倍であった。

ii) メラトニン受容体アゴニスト作用

MT₁ 及び MT₂ 受容体発現細胞において ramelteon、メラトニン及び 2-ヨードメラトニンは濃度依存的にフオルスコリン誘発 cAMP 生成反応を抑制した。Ramelteon は MT₁ および MT₂ 受容体に対してフルアゴニストとして作用することが明らかとなった。

表1. メラトニン受容体に対する親和性

化合物	Ki			
	ニワトリ前脳 メラトニン Mel _{1a} /Mel _{1c} 受容体 (pmol/L)	ヒトMT ₁ 受容体遺 伝子導入CHO細胞 (pmol/L)	ヒトMT ₂ 受容体遺 伝子導入CHO細胞 (pmol/L)	ハムスター全脳 メラトニンMT ₃ 結合 部位(nmol/L)
Ramelteon	23.1 ± 0.356	14.0 ± 0.508	112 ± 5.35	2,650 ± 183
メラトニン	368 ± 8.76	80.7 ± 2.06	383 ± 4.99	24.1 ± 0.536
2-ヨードメラトニン	24.8 ± 1.73	13.1 ± 0.337	188 ± 3.86	0.964 ± 0.0154
N-アセチルセロトニン	ND	81,300 ± 6,930	ND	15.7 ± 2.79
プラズシン	ND	>2,730,000	ND	6.16 ± 0.464

実験を3回繰り返し、その結果を平均値±S.E.で表示。NDは未測定。

iii) 他の神経伝達物質の受容体および酵素活性に対する作用

Ramelteon は GABA_A 受容体をはじめ、検討した 131 の GPCR 受容体、イオンチャネル、トランスポーターの結合部位のいずれに対しても 10 μmol/L の濃度で有意な親和性を示さなかった。また、ramelteon は検討した 54 の酵素活性のいずれに対しても 10–1000 μmol/L の濃度で有意な作用を示さなかった。以上、ramelteon は GABA_A 受容体、ドバミン受容体、セロトニン受容体、オピオイド受容体等に親和性はなく、依存性や薬物乱用性がないことが示唆された。以上から、ramelteon は MT₁ および MT₂ 受容体に対して極めて選択的なアゴニストであることが判明した。

2) 実験動物における睡眠プロモーション作用

i) ネコにおける睡眠プロモーション作用

メラトニンを対照薬として、自由行動下のネコを用いて ramelteon の睡眠プロモーション作用を検討した。Ramelteon 0.001–0.1 mg/kg 経口投与において有意な睡眠プロモーション作用を示した。その作用時間は長く投与後 6 時間にわって有意な睡眠増加作用が認められた。一方、メラトニンは 0.01–1 mg/kg の用量で同様な睡眠増加作用が見られたが、その作用持続は短く有意な睡眠増加作用は投与後 2 時間までであった²⁾。

ii) サルにおける睡眠プロモーション作用

自由行動下のサルを用いて夜間の睡眠に及ぼす ramelteon の効果を検討した。Ramelteon は 0.03 および 0.3 mg/kg 経口投与により浅い睡眠及び徐波睡眠ステージまでの潜時を有意に短縮した。

メラトニンは低用量の 0.3 mg/kg 投与群で、LS の発現潜時に有意な短縮が認められたものの、徐波睡眠においては有意な作用を示さなかった。Ramelteon 投与後の夜間 12 時間における睡眠量は、0.03、0.3 mg/kg の各用量で総睡眠量の有意な増加が認められた。一方、メラトニンは、0.3–3 mg/kg のすべての用量で総睡眠量の増加傾向が認められたが、有意な作用ではなかった³⁾。

3) 概日リズム再同調作用

12 時間明暗サイクル下で長期間飼育したラットは、明期に低く、暗期に高い輪廻し行動を示す。この動物の明暗サイクルを 8 時間前進させた時の、新規明暗サイクルでの概日リズムの再同調を輪廻し行動を指標に検討した。Ramelteon およびメラトニンは、新規明暗サイクルの消灯直前に投与した。Ramelteon 0.1 および 1 mg/kg 経口投与群は、新規明暗サイクルでの概日リズムの再同調を促進した。一方、メラトニンも 10 mg/kg の経口投与により同様な再同調促進作用を示した⁴⁾。

4) 運動系および学習記憶に対する作用

既存 GABA_A 受容体作動薬の副作用の 1 つは筋弛緩を伴う運動障害である。ここではマウスにおける回転棒試験を用いて ramelteon、メラトニンおよびジアゼパムの協調運動に対する作用を検討した。Ramelteon は、3–30 mg/kg, p.o. の高用量投与でも協調運動障害に対して無影響であった⁵⁾。

ラットにおける水迷路学習および遅延位置合わせ学習を用いて、学習記憶行動に対する ramelteon の作用についても検討したが、ramelteon (3–30 mg/kg, p.o.) およびメラトニン

(10–100 mg/kg, p.o.)投与群は、ラットの水迷路学習および遅延位置合わせ学習に対して有意な影響を与えたかった。一方、ジアゼパムおよびトリアゾラムは、いずれの学習に対しても用量依存性の阻害作用を示した³⁾。以上のように、ramelteon は実験動物の運動系や学習記憶に対して全く阻害することはなかった。これは臨床試験でも実証されていることもあるが、ramelteon がメラトニン受容体(MT₁ および MT₂受容体)に対して極めて選択性のアゴニストであり、その他の受容体や酵素に対して親和性を示さないことと密接に関連する。

5) 薬物依存および薬物乱用性

Ramelteon (3–30 mg/kg, p.o.) およびメラトニン (10–100 mg/kg, p.o.)投与群は、薬物報酬効果を示さなかつたが、ジアゼパム(5 mg/kg, p.o.)およびトリアゾラム(0.5 mg/kg, p.o.)投与群では、これまでの報告と一致して有意な薬物報酬効果が認められた⁴⁾。また、同様にサルを用いた静脈内自己投与試験においても薬物報酬効果がないことが確認された。さらにサルの 1 年間の長期に渡る胃内投与投与試験において身体依存形成は認められず、ramelteon には依存がないことが明らかとなった。

2. Ramelteon の臨床効果

Ramelteon の短期および反復投与時の不眠症治療効果について、慢性不眠症患者および健常ボランティアにおける二重盲検法を用いた検討がなされた。睡眠プロモーション作用については、睡眠ラボにおける終夜睡眠脳波(PSG)を用いた客観的な睡眠作用が検討された。また、睡眠潜時に関しては患者自らの報告による主観評価も行った。

1)一過性不眠に対する治療効果

健常ボランティアを対象として睡眠ラボにおける first-night-effect を用いて睡眠潜時および総睡眠時間に及ぼす ramelteon の作用を PSG により検討した。Ramelteon 16 mg および 64 mg を就寝時刻 30 分前に投与した結果、有意な睡眠潜時の短縮を示した。

2)慢性不眠症に対する治療効果

107 例の慢性不眠症患者を対象として ramelteon の 4, 8, 16 および 32 mg 投与群とプラセボ投与群をランダムな順序で、各用量 2 日間投与の 5 剤 5 期の二重盲検試験を実施した⁵⁾。被験

者の通常就寝時刻の 30 分前に投与し、終夜睡眠脳波(PSG)を用いて検討した。プラセボ投与時の睡眠潜時(消灯から持続的な睡眠が見られるまでの時間)が 37.7 分であったのに対して、ramelteon 投与群は 4, 8, 16 および 32 mg のいずれの投与群においても有意な睡眠潜時短縮を示した。また、これらの用量では明確な用量反応性は認められず、特記すべき有害事象も見られなかつた⁶⁾。

反復投与時の有効性、耐性、投与中止の反跳性不眠への影響は、PSG を用いた客観的な評価と患者が睡眠日誌を用いて評価する主観評価を用いて検討された⁷⁾。405 例の成人不眠症患者にプラセボ、ramelteon 8 mg または 16 mg が 5 週間にわたって投与された。Ramelteon の投与は、5 週間に渡り有意な睡眠潜時の短縮を示した。また、PSG による総睡眠時間も ramelteon 投与群で 5 週間に渡り増加していた。また、翌朝の質問表による主観的評価においても、安定した睡眠潜時短縮および総睡眠時間の増加が認められた。この試験において、ramelteon 投与は記憶、運動系に影響を与えることはなく、投与中止によって反跳性不眠が出現することもなかつた⁷⁾。

一方、高齢の不眠症患者を対象として睡眠日誌を用いた主観評価による検討が ramelteon 4 および 8 mg 投与により実施され、ramelteon 投与群は 5 週間にわたり睡眠潜時の短縮を示した。投与期間中の有害事象は特になく、投与中止後の反跳性不眠も見られなかつた。

3)安全性

Ramelteon の臨床試験時の安全性は良好であり、推奨用量の 8mg 投与(1250 例、プラセボ投与 1370 例)で見られた有害事象で 2%以上の発現率を示したのは、頭痛、眼気、倦怠感、目まい、恶心、不眠悪化、上気道感染であったが、眼気(8mg 5%、プラセボ 3%)、倦怠感(8mg 4%、プラセボ 2%)および目まい(8mg 5%、プラセボ 3%)を除いては、その発現頻度はプラセボと同等であった。その他、臨床的に意味のある有害事象は認められていない。記憶系、運動系に対する有害作用も極めて限局的であり、既存の GABA_A 受容体作動薬と比較すると、その有害事象は極めて軽微なものであつた。

おわりに

Ramelteon(商品名 Rozerem) は、昨年 7 月に米

国において入眠障害を特徴とする不眠症治療薬として承認され9月に発売となった。Ramelteon研究開発のトリガー大きく3つあった。第一は、言うまでもなく既存のGABA系睡眠薬で問題となっている種々の副作用を発現しない安全な睡眠障害治療薬が待たれていたことであった。第二の理由は、現在治療薬が存在しないジェットラグやシフトワーカーなどの睡眠障害にも有効な薬剤が望まれているということであった。第三の理由は、メラトニン分泌は加齢とともに直線的に低下し、その低下がアルツハイマー病を中心とする認知症の患者においてさらに顕著であったことであり、加齢に伴う睡眠障害にメラトニンの関与が大きいと推定されたことである。認知症における睡眠覚醒障害は社会的問題であり、その治療薬が皆無であることから、安全性の高い睡眠障害治療薬は患者にとってもまたその家族にとっても大きな福音となるからである。これらの第二、第三の疾患に対する

ramelteonの臨床試験は現在実施中であり、今後の展開が期待される。

参考文献

- 1) Kato K, Hirai K, Nishiyama K, Uchikawa O, Fukatsu K, Ohkawa S, Kawamata Y, Hinuma S, Miyamoto M: *Neuropharmacology* 48:301–310 (2005)
- 2) Miyamoto M, Nishikawa H, Doken Y, Hirai K, Uchikawa O, and Ohkawa S: *Sleep* 27:1319–1325 (2004)
- 3) Yukuhiro N, Kimura H, Nishikawa H, Ohkawa S, Yoshi Kubo S, Miyamoto M: *Brain Res* 1027:59–66 (2004)
- 4) Hirai K, Kita M, Ohta H, Nishikawa H, Fujiwara Y, Ohkawa S, Miyamoto M: *J Biol Rhythms* 20:27–37 (2005)
- 5) Miyamoto, M.: *Neurosci Lett* 402:201–204 (2006)
- 6) Erman M, Seiden D, Zammit G, Sainati S, Zhang J: *Sleep Med* 7:17–24 (2006)
- 7) Roth T, Seiden D, Sainati S, Wang-Weigand S, Zhang J, Zee P: *Sleep Med* 7:312–318 (2006)

[講師プロフィール]

宮本 政臣(みやもと まさおみ)

武田薬品工業株式会社
医薬開発本部 本部長

学歴

1973年3月 九州大学薬学部卒業
1973年4月 九州大学大学院薬学研究科
修士課程入学
1975年3月 九州大学大学院薬学研究科
修士課程修了

職歴

1975年4月 武田薬品工業株式会社入社
中央研究所医薬研究所に配属
1987年10月 客員研究員として米国ジョンズ
ホプキンス大学医学部精神科
(Joseph Coyle教授)に留学

1990年7月 武田薬品生物研究所

主任研究員

1999年10月 武田薬品創薬第一研究所
リサーチマネージャー

2002年4月 創薬第一研究所所長

2003年4月 創薬第二研究所所長

2003年12月 製品戦略部領域リーダー

2005年10月 創薬第三研究所所長

2006年6月 医薬開発本部本部長
現在に至る

Editorial Board: *Neurodegenerative Diseases*
(Karger)

所属学会

日本薬理学会(理事、研究推進委員会委員)、日本神経精神薬理学会(評議員)、老化促進モデルマウス研究協議会(評議員)、日本神経科学会(会員)、米国神経科学会(会員)他

おかやまバイオアクティブ研究会 第28回シンポジウム のご案内

日時： 平成19年5月25日(金)

場所： 山陽新聞本社ビルさん太ホール(岡山市柳町 2-1-1)

「微生物と生理活性物質：プロバイオティクスへの展開」

【基調講演】 13:40-14:30

「ユニークな微生物機能の探索・開発と産業への利用 -微生物機能を活用した食品機能の創出を中心として-」

京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻

教授 清水 昌

【講演1】 14:35-15:05

「乳酸菌・発酵乳とプロバイオティクス」

岡山大学大学院自然科学研究科バイオサイエンス専攻

教授 宮本 拓

コーヒーブレイク 15:05-15:35

【講演2】 15:35-16:05

「乳酸菌の生理活性物質、バクテリオシンの探索・特性と多分野への応用」

九州大学農学研究院生物機能科学部門応用微生物学

教授 園元 謙二

【講演3】 16:10-16:40

「プロバイオティクスの新効能」

わかもと製薬(株) 研究開発本部相模研究所

副所長 平田 晴久

【講演4】 16:45-17:15

「乳由来ペプチドの血圧降下作用」

カルピス(株) 健康・機能性食品開発研究所

中村 康則

事務局：(財) 岡山県産業振興財団

おかやまバイオアクティブ研究会会長

第28回シンポジウム実行委員長

辻 英明 (岡山県立大学保健福祉学部教授)

おかやまバイオアクティブ研究会 第29回シンポジウム 予告

日時： 平成19年10月26日(暫定), 場所： 岡山理科大学

「機能食品の商品化に向けて 一地域社会連携の橋渡しー」

実行委員長： 益岡 典芳 (岡山理科大学理学部臨床生命科学科教授)

会 則 (案)

(名称)

第1条 この会は、おかやまバイオアクティブ研究会(以下「研究会」という。)と称する。

(目的)

第2条 この研究会は、生理活性およびそれに関連する物質(以下、「生理活性」という。)に関する研鑽や情報交換及び人的交流などを行い、食品・医薬品関連技術及び産業の発展に寄与する。

(事業)

第3条 この研究会は、上記の目的を達成するために、次の事業を行う。

- (1) 生理活性に関するセミナー及びシンポジウム等の開催
- (2) 生理活性に関する共同研究の推進
- (3) 会員に対する生理活性に関する技術・開発に係わる相談の実施
- (4) 会員相互の交流、情報交換
- (5) その他会報の発行等前条の目的を達成するために必要な事項

(会員)

第4条 この研究会は、生理活性の研究に携わっている人ならびに生理活性に关心を持つ人で、会費を納入した次の会員により構成する。但し、名誉会員は役員会で選出し、会費は徴収しない。

- (1) 団体会員
- (2) 個人会員
- (3) 名誉会員

(会員の責務)

第5条 会員は、この研究会の一員として、その目的達成のために積極的に努めなければならない。

(入会)

第6条 この研究会へ入会するためには、役員の紹介を必要とする。

(役員)

第7条 この研究会に役員として、会長1名、副会長4名以内、幹事20名以上と監査2名を置く。

- 2 役員の選出は、会員総会で行う。なお、役員は会員の中から選出するものとする。
- 3 会長は、研究会を代表し、役員会その他会務を総括する。
- 4 副会長は、会長を補佐し、代行する。
- 5 幹事は、研究会の運営その他会務を行う。
- 6 監査は、会計を監査する。
- 7 役員の任期は2年とする。ただし、再任は妨げない。

(役員会)

第8条 会長、副会長および幹事、監査により、役員会を構成する。

- 2 役員会は、この研究会の運営その他会務を執行する。
- 3 この役員会に、必要に応じて委員会を設けることができる。

(会員総会)

第9条 年1回以上、必要に応じて会員総会を開催する。

2 会員総会は、会長が招集する。

3 会員総会は、会長が議長となり、次の事項を議決する。

(1) 事業計画および予算

(2) 事業報告および決算

(3) 会費の徴収など

(4) その他役員会で必要と認められた事項

4 会員総会は、会員の過半数の出席により成立し、議決は出席会員の過半数により決する。ただし、委任状の提出による出席および議決は妨げない。

(分科会)

第10条 この研究会に、必要に応じて分科会を設けることができる。

(会計)

第11条 この研究会の経費は、会費、助成金、寄付金その他の収入をもってあてる。

(会費)

第12条 この研究会の会費は、次のとおりである。

(1) 団体会員 20,000円

(2) 個人会員 4,000円

(事業年度)

第13条 この研究会の事業年度は、毎年4月1日から翌年3月31日までとする。

(事務局)

第14条 この研究会の事務局は、財団法人岡山県産業振興財団に置く。

(会則の変更)

第15条 この会則の変更には、会員総会の議決を要する。

付則 1 この会則は平成9年5月27日から施行する。

2 設立当初の役員の任期は第7条9の規定にかかわらず、平成9年5月27日から平成11年5月26日までとする。

3 設立当初の事業年度は第13条の規定にかかわらず、平成9年5月27日から平成10年3月31日までとする。

付則 この会則は平成13年6月19日から施行する。

付則 この会則は平成17年7月25日から施行する。

付則 この会則は平成19年5月25日から施行する。

岡山県生理活性物質研究会 役員名簿

(敬称略)

平成18年度役員（任期：平成20年3月31日まで）

【会長】	益岡 典芳	岡山理科大学理学部 臨床生命科学科教授
辻 英明	岡山県立大学保健福祉学部教授	
【副会長】	松浦 栄次	岡山大学大学院医歯薬学 総合研究科助教授
三橋 正和	(株)林原生物化学研究所 常務取締役	大鵬薬品工業(株)研究企画部 プロジェクトマネージャー
【幹事】	三宅 秀和	湧永製薬(株)ヘルスケア研究所 素材開発研究室室長
井上 良計	小寺 幸広	岡山県立大学保健福祉学部教授
井上 俊夫	山本 耕一郎	岡山大学資源生物科学研究所 助教授
奥田 潔	山本 洋子	日本オリーブ(株) 農園課・研究開発課課長
亀井 千晃	吉田 靖弘	
河合 富佐子	【監査】	
川崎 博己	阪田 功	(株)光ケミカル研究所常務取締役
神崎 浩	小林 東夫	岡山県工業技術センター 特別研究員産学官連携推進担当
菊永 茂司	【名誉会長】	
木本 真順美	山本 格	(株)アスコルバイオ研究所 代表取締役社長
木村 吉伸	【顧問】	
合田 榮一	今井 哲弥	大塚化学(株)鳴門研究所所長
須見 洋行	上原 逸史	岡山県総合畜産センター所長
高橋 純夫	小倉 肇	岡山県環境保健センター所長
多田 幹郎	小林 昭雄	大阪大学大学院工学研究科教授
寺本 房子	五味田 裕	岡山大学医学部附属病院薬剤部 教授
友近 健一	近藤 弘清	岡山理科大学理学部教授
中島 修平	篠原 基之	岡山県水産試験場場長
中島 伸佳	高橋 正侑	元ノートルダム清心女子大学 人間生活学部教授
安藤 理	高畠 京也	山脇学園短期大学食物科教授
成松 鎮雄	土岐 博信	岡山県赤十字血液センター所長
畠中 唯史	埜口 英昭	岡山県工業技術センター所長
浜田 博喜	秦野 好博	岡山県家畜病性鑑定所所長
深尾 健晴	服部 恒一郎	日本オリーブ(株)社長
	不破 亨	湧永製薬(株)副社長
	森田 敦子	(有)サンルイ インターナショナル 代表取締役
	吉田 隆志	岡山大学薬学部名誉教授
	青井 賢平	(財)岡山県産業振興財団理事長

(参考)岡山県生理活性物質研究会会則抜粋

第7条 この研究会に役員として、会長1名、副会長4名以内、幹事30名以内と監査2名を置く。別に名誉会長、顧問を置くことができる。
(第7条 第2~8号は略)

9 役員の任期は2年とする。ただし、再任は妨げない。

平成18年6月30日 現在

編集後記

暖冬に終わるかと思われた今冬は、3月になって少し肌寒さを感じつつも幕を閉じました。今、山陽地方では「小桜」の満開に「桃花」も色を添え、春の「メロディー」を奏でる季節の到来の中、本研究会は皆様からの「エール」のもとに「設立 10 周年」を迎えるに至っております。そして今春は、いよいよ平成元年(1月～3月)に生まれた子供達が、岡山県下の諸大学に「新入生」として入学してきました。月日が経つのは早いものです。大変遅くなりましたが、「会報 20 号」をお届け致します。

「岡山県生理活性物質研究会」は、平成 9 年の設立当初から会長を長らくお勤めになられました「岡山大学名誉教授の山本 格先生」より、「岡山県立大学保健福祉学部教授の辻 英明先生」に会長職が引き継がれました平成 17 年の「リニューアル」に続き、さらに本年度から、岡山県下のバイオ産業のさらなる育成とそれに関わる産学官連携研究の益々の進展を目指して、「バイオアクティブおかやま」のネットワークや成果等を引き継ぎ、本研究会は「おかやまバイオアクティブ研究会(案)」として「新たなスタート」を切る運びとなりました。会員各位の皆様方、今後共、本研究会の継続・発展にご協力・ご賛同を賜りますよう何卒よろしくお願ひ申し上げます。

昨年度は、平成 18 年 6 月 30 日に「第 26 回シンポジウム」を、「岡山県立大学」にて【ポリフェノール研究の新展開】をテーマとして開催し、「ポリフェノールの代謝と機能性研究の現状と展望」と題した「基調講演」を徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部の寺尾純二教授に、引き続いて「ポリフェノールの基礎研究」に関する 2 題の「講演」を、岡山大学大学院自然科学研究科の中村宜监督教授と岡山県立大学保健福祉学部の高橋吉孝教授に、また「ポリフェノールの応用(実用化)」に関する 2 題の「講演」を、花王(株)ヘルスケア第 1 研究所の森 健太主任研究員と(株)ヤクルト本社中央研究所の出口ヨリ子主任研究員にそれぞれお願い致しました。

岡山県生理活性物質研究会会報
「バイオアクティブ」通巻 20 号
2007 年 4 月 27 日発行

編集・制作：岡山県生理活性物質研究会
編集委員：安藤理、中島伸佳、山本洋子、
辻 英明

会報編集局：〒719-1197 総社市窪木 111 番地
岡山県立大学保健福祉学部栄養学科内

さらに、同年 10 月 7 日には、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の亀井千秋教授を実行委員長として【睡眠の生理と新規導入薬開発の現状】をテーマに「第 27 回シンポジウム」を「岡山大学」にて開催いたしました。ここでは、「睡眠覚醒の分子機構」と題した「基調講演」を(財)大阪バイオサイエンス研究所第 2 研究部・分子行動生物学部門の裏出良博部長に、続いて 3 題の「講演」を、味の素(株)健康基盤研究所の高橋迪雄所長、岡山大学医歯薬学総合研究所の四宮一昭助手、並びに武田薬品(株)医薬開発本部の宮本政臣本部長にお願いいたしました。以上の平成 18 年度の「計 2 回のシンポジウム」の詳細は、本誌内に記載致しました通りです。

本年 19 年度は、まず 5 月に「さん太ホール」を会場に「会員総会」と「第 28 回シンポジウム：(実行委員長)岡山県立大学 保健福祉学部 辻英明 教授」を、さらに 10 月には「岡山理科大学」を会場に「第 29 回シンポジウム：(実行委員長)岡山理科大学理学部臨床生命科学科 益岡典芳 教授」の開催をそれぞれ企画しております。随時、これらの詳細をご案内致しますので、皆様方どうぞご参加下さいませ。

末尾になりましたが、本会報の編集にあたりましては、今回も(株)林原生物科学研究所の安藤 理博士に、また、従来からの本研究会幹事としての長年のご経験を活かして岡山大学資源生物科学研究所の山本洋子先生にも引き続きご尽力をいただきました。今後も、多数の方々の本研究会の企画・運営へのご協力と本会報へのご投稿をお待ち致しております。

(岡山県立大学保健福祉学部栄養学科、
准教授 中島伸佳(本研究会 幹事、編集委員))

創刊 1998 年 1 月 25 日
企画：岡山県生理活性物質研究会運営委員会

TEL & FAX: (0866)-94-2143
E-mail: htsuji@fhw.oka-pu.ac.jp

印刷・製本：友野印刷株式会社