

学位授与番号	甲第 1745 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日
氏 名	水原 康晴
学位論文題目	The influence of the sennosides on absorption of glycyrrhetic acid in rats (ラットにおけるグリチルレチン酸の吸収に及ぼすセンノサイド類の影響)
論文審査委員	主 査 教 授 宮本 謙一 副 査 教 授 吉本 谷博 横井 毅

内容の要旨及び審査の結果の要旨

薬害回避の上で薬物間相互作用機序に関する研究は極めて重要であるが、漢方処方構成生薬間での薬物相互作用についての報告はなされていない。

本研究は、瀉下作用を有する大黄が甘草とともに構成された TJ-8117(温脾湯)の臨床試験において、指標成分として測定したグリチルレチン酸 (以下、GA) の薬物動態パラメータ (グリチルリチン(以下、GL)の投与量に対する AUC) が、大黄を含まない甘草含有処方と比較して低下する事実に着目して、大黄の主成分であるセンノサイド類(センノサイド A、セニジン A、レインおよびレイン-9-アンスロン)による GA の吸収に及ぼす影響についてラットを用いて検討を行ったものである。

まず、大黄中に多く含まれるセンノサイド A の瀉下作用と GA の吸収について検討した。ラットに GL とセンノサイド A を併用投与したところ、GA の吸収は対照群と比較して有意な低下を示した。しかしながら、GA の吸収とセンノサイド A によって引き起こされる瀉下の程度とは直接関連しなかった。次に、回盲接合部瘻処置を行ったラットに GL を経口投与した結果、血漿中に GA は検出されなかった。また、GL 単独およびセンノサイド A との併用盲腸内投与において、併用投与時の GA 吸収の低下が認められた。これらのことは、GA の吸収部位が主に盲腸以降であることを示している。更に、*in situ* ループ法(結腸)を用いて直接 GA の吸収に対するセンノサイド類の影響を検討したところ、レイン、センノサイド A および セニジン A の用量に依存した GA の吸収阻害が認められ、大黄の瀉下作用本体と考えられているレイン-9-アンスロンには吸収阻害は認められなかった。また、強い GA の吸収阻害が認められたレインでは、結腸および回腸で有意な GA 吸収の阻害が認められ、阻害作用の部位選択性が確認された。ラット腸内細菌を用いた *in vitro* 代謝試験において、センノサイド A および セニジン A は、GL から GA への変換に影響を与えなかった。これらのことから、血漿中 GA 濃度の低下は、センノサイド類の結腸における GA 吸収阻害が原因であると考えられた。

以上、本研究は漢方薬においても含まれる成分同士で相互作用し、構成成分の体内動態が変動し、しいては薬理作用が変化する事のあることを示した事は、今後の漢方薬理学のみならず、漢方医学の発展に寄与するものであると評価された。