



## 研究領域1

# 機能性食品の有効性と薬・食相互作用

## Efficacy and food-drug interaction of functional foods

山田 静雄 Shizuo YAMADA

薬学研究科医療薬学専攻薬物動態学教室 教授

Professor, Department of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Division of Clinical Pharmaceutical Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka



## Profile

2011 静岡県立大学理事兼副学長  
2004年 静岡県立大学薬学部教授  
1991年 静岡県立大学助教授  
1978年 米国アリゾナ大学医学部博士研究員  
1976年 静岡薬科大学(薬理学教室)助手  
1976年 静岡薬科大学薬学研究科  
博士課程修了

2011 Regent Professor and Chairman, Vice-president, University of Shizuoka  
2004 Professor and Chairman, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka  
1991 Associate Professor, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka  
1978 Postdoctoral Research Associate, College of Medicine, University of Arizona, U.S.A.  
1976 Research Associate, Shizuoka College of Pharmacy  
1976 Ph.D.(Pharmacology), Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Shizuoka College of Pharmacy

## Contact

T E L 054-264-5631  
+81-54-264-5631  
e-mail yamada@u-shizuoka-ken.ac.jp  
U R L http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/yakuzai/

## 序論

近年、補完代替医療の普及、高齢者人口の増加やセルフメディケーション意識の高揚などに伴い、健康増進や疾患の予防・治療を目的として機能性食品の利用者が増加している。高齢者では、医薬品と併用する場合が多く、生体機能を改善する機能性食品の利用は服薬量の減少、副作用の軽減や医療費の削減が期待できる一方、過剰摂取や医薬品との相互作用による有害事象も懸念される。我々は、機能性食品の有効性及び医薬品との併用について検証した。

## 成果

### 1. 緑茶カテキンと医薬品との相互作用

緑茶カテキン類は、様々な健康促進作用を有することが報告され世界中で広く飲用されている。Werbaら(ミラノ大学医学部)は、イタリア人の原発性高脂血症患者において緑茶飲用により高脂血症治療薬のシムバスタチンの血中濃度が倍増し、副作用の横紋筋融解症の発現を報告した。我々は、Werbaら及び浜松医科大学の渡邊裕司教授と共同で、日本人およびラットにおいて高カテキン類含有緑茶飲用がシムバスタチン血漿中濃度を有意に増加させることを確認した(図1)。またカテキン類がヒト肝臓および小腸の薬物代謝酵素のCytochrome P450を阻害することを示し、緑茶飲用が薬物代謝の阻害により薬物作用を增强することを示唆した。

### 2. ノコギリヤシ果実エキスの排尿障害改善作用

前立腺肥大に伴う排尿障害症状の改善に用いられるノコギリヤシ果実エキス(SPE)の新たな薬理作用として、排尿障害モデルラットにおける頻尿の改善(排尿間隔、一回排尿量及び膀胱容量の有意な増加)、薬効成分としてオレイン酸とミristin酸の遊離脂肪酸の閑与(図2)及びSPEと遊離脂肪酸による前立腺や膀胱の $\alpha 1$ 受容体とムスカリニン受容体の結合活性を明らかにした。また $\alpha 1$ 遮断薬の長期服用の前立腺肥大症患者においてSPEの併用は残尿量を有意に改善した(図3)。加えてSPEの反復投与は臨床薬の体内動態に影響しなかったことから、排尿障害患者において医薬品との併用療法の有用性が示唆された。

### 3. ワルファリンと食品の相互作用のデータベースの構築

臨床的に重要なワルファリンとビタミン(V)K含有食品との相互作用についてPubMedを用いて文献的検索を行った結果、本薬による安定した抗血液凝固状態を得るために、約80  $\mu\text{g}/\text{d}$ のVK摂取が理想的であり、その摂取の変動幅は多くても250  $\mu\text{g}/\text{d}$ を超えないこと並びに食事からのVK摂取を一定にすることが重要であることを明らかにした。

## 展望

機能性食品の効果および臨床薬との併用・相互作用を機構論的に解析し、その機能性や安全性に関する信頼性の高い基礎的エビデンスとともに、日本人での臨床試験成績の継続的な蓄積と共有が新規機能性食品の開発と適正使用において重要となる。

## Introduction

Popularity of dietary supplements containing health foods and botanical products is growing, in terms of promotion of health, prevention and therapy of diseases. Elderly people take frequently supplements with prescription drugs. The major concern is adverse event by a large excess intake or interactions between supplements and drugs. This study aimed to elucidate efficacy and safety of functional foods.

## Results

### 1. Effect of green tea intake on pharmacokinetics of simvastatin (SIM)

In collaboration with Werba et al and Watanabe et al, we showed that chronic consumption of catechin-rich green tea in healthy Japanese volunteers (Fig. 1) and rats increased significantly plasma concentration of SIM after oral administration. Furthermore, catechins inhibited activity of cytochrome P-450 in human liver and small intestine. Thus, chronic consumption of green tea may cause clinically relevant interaction with simvastatin.

### 2. Improvement by Saw palmetto extract (SPE) of urinary dysfunction

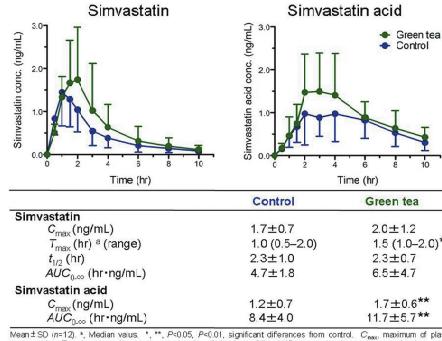
In rats with urinary dysfunction, oral administration of SPE and mixture of SPE-contained free fatty acids attenuated markedly shortening of micturition interval and reduction in mean micturition volume (Fig. 2), suggesting significant increase in bladder capacity. Also, combination of SPE with  $\alpha 1$ -blockers in BPH patients caused additive beneficial effect (Fig. 3), indicating pharmacologically usefulness of SPE for improvement of symptomatic treatment of overactive bladder.

### 3. Construction of comprehensive database on interaction between warfarin and vitamin K (VK)

We constructed database for clinical interaction between warfarin and VK by using Pubmed database. Intake of VK in warfarin-administered patients should be appropriately estimated by considering present VK status in order to avoid serious risks.

## Perspectives

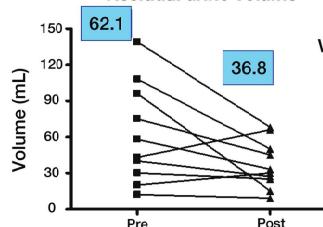
Rigorous scientific evaluation of efficacy and safety of functional food including interactions with drugs is important for scientific demonstration of their benefits and risks in human and for discovery of innovative functional foods and drugs which contribute to health promotion, wellness and longevity.



[図1] 健常人(日本人)におけるシムバスタチン(左: lactone体, 右: acid体)の血漿中濃度に及ぼす高カテキン類含有緑茶の2週間飲用の影響(12例の平均値とSD)。\*: 対照値(Control)と比べ有意: \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ 。

[図2] Effect of 2-week intake of catechin-rich green tea on the plasma concentration of simvastatin (left: lactone form, right: acid form) in healthy Japanese volunteers (Mean±SD, N=12). \*, \*\* Significant difference from control value, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ .

## Residual urine volume



Wilcoxon signed rank test  
( $p=0.0488$ )

[図2] Goto-Kakizaki(GK)ラットにおける排尿パラメータに対するノコギリヤシ果実エキス(SPE,mg/kg)および遊離脂肪酸混合物(オレイン酸とミリストン酸)の2ヶ月間反復投与の影響(4例の平均値とSD)。\*: 対照値(vehicle)と比べ有意: \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ 。

[図3] α1遮断薬長期投与患者の残尿量に対するノコギリヤシ果実エキス(320mg)の1ヶ月間反復投与の改善作用(10例, Pre:投与前, Post:投与後)。Post値はPre値に比べ有意( $P<0.05$ )。

[図3] Improvement by I-month repeated oral administration of saw palmetto extract (160 mg) on residual urine volume in patients with benign prostatic hyperplasia received long-term treatment with  $\alpha 1$ -blocker. (N=10, Pre: Before treatment, Post: after treatment). Post-value is significantly different from Pre-value ( $P<0.05$ )

## 代表的な発表論文と研究業績 / Major Publications and Achievements

1. S. Yamada, M. Seki, M. Ogoda, A. Fukata, M. Nakamura, Y. Ito: Selective binding of bladder muscarinic receptors in relation to the pharmacokinetics of a novel antimuscarinic agent, imidafenacin, to treat overactive bladder. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 336: 365-371 (2011)
2. 藤野知美、伊藤由彦、瀧 優子、柿澤希実、尾上誠良、今井康之、奥 直人、野口博司、伊藤邦彦、小林裕和、大橋典男、合田敏尚、木田直秀、梅垣敬三、渡邊裕司、**山田静雄**: Warfarin and Vitamin K: Warfarin and Vitamin Kの相互作用に関する文献的研究。臨床薬理, 41: 43-52 (2010)
3. S. Yamada, Y. Ito, Y. Taki, M. Seki, M. Nanri, F. Yamashita, K. Morishima, I. Komoto, K. Yoshida: The N-oxide metabolite contributes to bladder selectivity resulting from oral propiverine: muscarinic receptor binding and pharmacokinetics. *Drug Metab. Dis.*, 38: 1314-1321 (2010)
4. S. Yamada, C. Takeuchi, L. Oyunzul, Y. Ito: Bladder angiotensin-II receptors: Characterization and alteration in bladder outlet obstruction. *Eur. Urol.*, 55, 482-489 (2009)
5. M. Suzuki, Y. Ito, T. Fujino, M. Abe, K. Umegaki, S. Onoue, H. Noguchi, S. Yamada: Pharmacological effects of saw palmetto extract in lower urinary tract. (Invited review). *Acta Pharmacol. Sin.*, 30: 271-281 (2009)