

PRESS RELEASE

平成 31 年 2 月 7 日

厚生労働記者会、文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育医療記者会、
名古屋市政記者クラブ、千葉県政記者クラブと同時発表

名古屋市立大学事務局企画広報課広報係
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1
TEL:052-853-8328 FAX:052-853-0551
MAIL: ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp
HP URL : <http://www.nagoya-cu.ac.jp/>

漢方薬による副作用の原因物質を発見 ～副作用発症の予防、早期発見に有用～

研究成果は

英国科学誌「Scientific Reports (サイエンティフィックリポーツ)」に
2019年2月7日午前10時掲載(世界標準時)掲載
(日本時間2月7日午後7時掲載)

名古屋市立大学大学院薬学研究科の牧野 利明 教授、石内 勘一郎 講師は、第一薬科大学漢方薬学
科の森永 紀 准教授、千葉大学医学部附属病院和漢診療科の並木 隆雄 臨床教授、亀田総合病院東洋
医学診療科の南澤 潔 部長との共同研究の成果として、漢方薬を使用したときに高い頻度で発症する
副作用の偽アルドステロン症が、生薬カンゾウに含まれるグリチルリチン酸の代謝産物 18β-グリチ
ルレチニル-3-O-硫酸により引き起こされる可能性が高いことを発見しました。本研究は、英国科学
誌「Scientific Reports (サイエンティフィックリポーツ)」に2019年2月7日に公開されます。

【本研究成果のポイント】

- 漢方薬には、偽アルドステロン症という比較的高い頻度で発症する副作用がある。その発症には大きな
個体差があり、予測が困難であるが、発見が遅れると重篤な状態に至ることから、早期発見が望ま
しい。
- これまで、偽アルドステロン症の原因物質は、生薬カンゾウに含まれているグリチルリチン酸 (GL)
の代謝物であるグリチルレチン酸 (GA) と 3-モノグルクロニルグリチルレチン酸 (3MGA) である
と考えられてきた。
- 正常ラットにカンゾウを投与したときは、血液中にはその代謝物として GA が現れるが、Mrp2 とい
う胆汁排泄に関わるタンパク質の機能が低下したラットでは、正常では血液中、尿中に現れない GL
の代謝物が出現し、それらの代謝物を同定した。
- そのラットで得られた Mrp2 機能不全時に現れる代謝物のうち、実際に偽アルドステロン症を発症し
た患者の血清から、18β-グリチルレチニル-3-O-硫酸を GA よりも高濃度で検出した。
- 以上のことから、漢方薬を使用するときに、副作用を予防するためのバイオマーカーとして、18β-グ
リチルレチニル-3-O-硫酸が利用できる可能性が高いことを発見した。
- 血中、尿中から 18β-グリチルレチニル-3-O-硫酸を簡単に測定できる検査方法も開発した。

【背景】

現在では9割の医師が漢方薬の使用経験があり、漢方医学が国民医療の一部を実際に担うようになってきている。その漢方薬の利用拡大とともに、副作用の発症も問題となってきている。

漢方薬が引き起こす頻度の高い副作用として、医療用漢方エキス製剤の約7割に配合されているカンゾウが引き起こす偽アルドステロン症がある。この副作用を生じるかどうかについては非常に大きな個人差があり、どんなタイプの人か、いつ副作用を生じるのか、全く予測がつかない。ほとんどの偽アルドステロン症は軽症で済み、カンゾウの摂取を中止すれば緩解するが、発見が遅れたり、あるいは高齢者の場合では時に不整脈などをきたして、重篤な状態に至ることがある。

これまで提唱されてきたその発症メカニズムは、カンゾウに含まれる成分であるグリチルリチン酸 (GL) の消化管内に生息する腸内細菌による代謝産物、グリチルレチン酸 (GA) が、腎尿細管細胞に発現している 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ2 (11β -HSD2) を阻害し、この酵素が解毒しているコルチゾールが腎尿細管細胞内に蓄積し、それが鉱質コルチコイドレセプターに結合した結果、カリウムの尿細管分泌とナトリウムの再吸収が促進され、低カリウム血症、高血圧、浮腫、ミオパチーなどの症状が発症する、とされてきた。ところが、GA はほぼすべてのヒトで血液中に検出され、偽アルドステロン症発症の個体差を説明するものではなかった。

これまでの研究から、肝臓で胆汁酸、ビリルビンを排泄する役割を担っている MRP2 というタンパク質の機能が低下したときのみ血中、尿中に現れる GL の代謝物があり、それらが偽アルドステロン症の真の原因物質である可能性が示唆されていた。それらをバイオマーカーとして偽アルドステロン症の発症しやすさをあらかじめ予測できれば、重篤な副作用に至るのを未然に防ぐことが可能になる。

【内容】

研究グループは、MRP2 を遺伝的に欠損するラットである Eisai Hyperbilirubinemia Rats (EHBRs) に GA を投与しながら飼育し、その尿から新規 GL 代謝産物である 22 α -hydroxy-18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate-30-glucuronide (**1**)、22 α -hydroxy-18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate (**2**) を、既知化合物である 18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate (**3**) とともに、尿中から単離同定することに成功した (図1上)。それら化合物は、*in vitro* 試験では十分な力価で偽アルドステロン症の原因である 11β -HSD2 を阻害した。GA を EHBRs に経口投与した時、化合物 **1-3** は GA と同程度の濃度で血中に現れ、尿中でも検出されたが、GA は尿中では検出されなかった。正常ラットに GA を投与した時には、血中に GA のみを検出し、尿中にそれらの化合物は検出されず、糞便中から GA と化合物 **1-3** を検出した。GA は腎尿細管上皮細胞内へは移行できないが、化合物 **1-3** は能動輸送により細胞へ移行した。

このことから、経口投与された GL の体内動態は、以下のように説明できる (図1下)。経口投与された GL は、腸内細菌により GA へ代謝され、血中に GA として吸収される。GA は尿中には排泄されず、肝臓で水酸化、硫酸結合、グルクロン酸結合の代謝を受けて化合物 **1-3** となり、MRP2 を介して胆汁中へ排泄される。それらの代謝物は腸内細菌で再び代謝されて GA となり、腸肝循環したあと、糞便中へ排泄される。MRP2 機能が低下すると、化合物 **1-3** が胆汁中へ移行できなくなり、肝細胞から血中へ移行し、尿細管分泌により尿中へ排泄される。この時に、尿細管上皮細胞内に存在する 11β -HSD2 を化合物 **1-3** が阻害することにより、偽アルドステロン症が起こる可能性がある (図2)。

偽アルドステロン症を発症した患者の血漿からは、化合物 **3** を GA よりも高い濃度で検出し、3MGA や化合物 **1** と **2** は検出できなかった。このことから、化合物 **3** が偽アルドステロン症の真の原因物質である可能性が強く示唆された。

この化合物 **3** の血中濃度を効率よく測定するための ELISA 法も同時に開発した。

【用語解説】

- 1) 偽アルドステロン症：漢方薬が引き起こす頻度の高い副作用。カンゾウに含まれるグリチルリチン酸 (GL) の何らかの代謝産物により腎尿細管での 11β -HSD2 の機能が抑制され、コルチゾールがミネラルコルチコイド受容体と結合して、カリウムの排泄とナトリウムの再吸収が促進された結果、低カリウム血症、高血圧、浮腫などの症状が起こる。重篤なときは、ミオパチーや横紋筋融解症などが発症するので、早期発見が重要である。
- 2) カンゾウとグリチルリチン酸 (GL)：カンゾウは、マメ科ウラルカンゾウの根を基原とする生薬で、漢方薬に高頻度で配合される。また、その漢名 (甘草) の通り甘いことから、食品添加物の甘味料としても使用される。その甘味を担っている成分がグリチルリチン酸 (GL) である。
- 3) Mrp2：多剤耐性関連タンパク質 2 の略称で、正常時は肝臓において胆汁酸やグルクロン酸抱合されたビリルビンを胆汁中へ排泄する機能を担っている。EHBRs は遺伝的に Mrp2 を欠損していて、血中ビリルビン濃度が正常ラットと比較して高くなっている。
- 4) ELISA：酵素結合免疫吸着測定法と訳される分析方法。通常、化合物 **1-3** を血中、尿中から検出するためには、LC-MS/MS という高価な分析機器が必要であるが、化合物を特異的に認識するモノクローナル抗体を用いて、特定の化合物の濃度を効率よく測定することが出来る。同様の手法は、妊娠検査試薬やインフルエンザ迅速診断キットなどに応用されている。

【原著論文】

本研究は、英国科学誌「Scientific Reports (サイエンティフィックリポーツ)」に2019年2月7日に公開されます。

論文タイトル：18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate would be a causative agent of licorice-induced pseudoaldosteronism

(18 β -グリチルレチニル-3-O-硫酸が、カンゾウ誘発性偽アルドステロン症の原因物質である)

著者：Kan'ichiro Ishiuchi¹, Osamu Morinaga², Takeshi Ohkita¹, Chuanting Tian¹, Asuka Hirasawa¹, Miaki Mitamura¹, Yasuhito Maki¹, Tsubasa Kondo², Tomoya Yasujima¹, Hiroaki Yuasa¹, Kiyoshi Minamizawa³, Takao Namiki⁴, Toshiaki Makino¹ 共同研究/協力施設：名古屋市立大学大学院薬学研究科¹, 第一薬科大学², 亀田総合病院³, 千葉大学医学部⁴

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構、「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業【JP17lk0310036】【JP18lk0310049】の支援を受けて行われました。謹んで深謝いたします。

《研究全般に関するお問い合わせ先》

名古屋市立大学大学院薬学研究科

教授 牧野利明

〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通3-1

Tel & Fax : 052-836-3416

E-mail: makino@phar.nagoya-cu.ac.jp

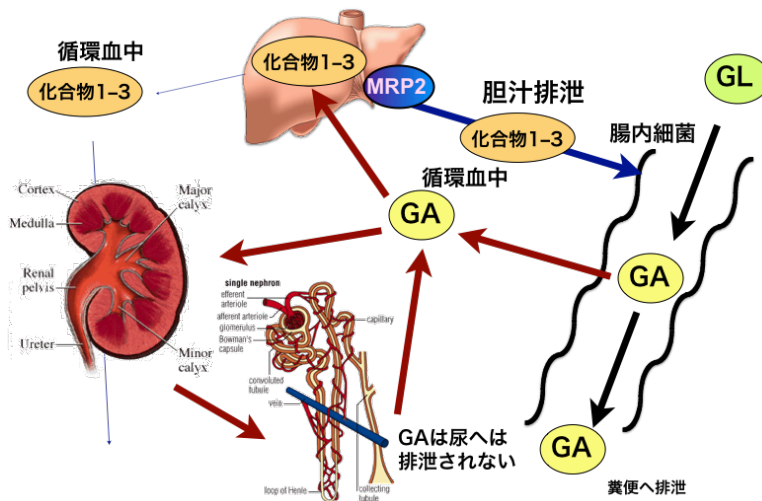
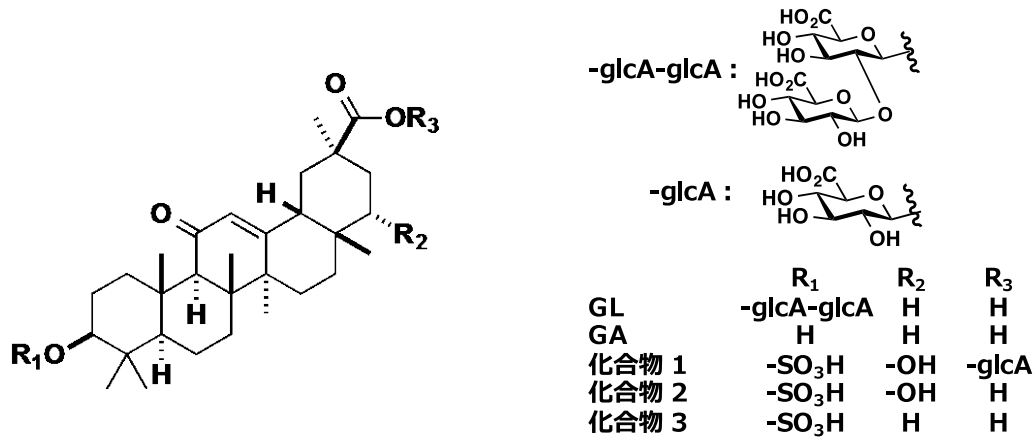


図1 グリチルリチン酸 (GL) とその代謝産物の構造式 (上)。経口投与された GL の体内動態 (下)
 経口投与されたグリチルリチン酸 (GL) は、腸内細菌により R₁ のグルクロン酸 (glcA) が脱離してグリチルレチン酸 (GA) として吸収される。その後、肝臓へ移行して、R₁ が硫酸結合、R₂ が水酸化、R₃ がグルクロン酸結合化されて化合物 **1-3** となり、MRP2 を介して胆汁中へ排泄される。MRP2 機能不全時に化合物 **1-3** は血中に現れ、尿中へ排泄される。化合物 **1** と **2** は、本研究において新規化合物として単離同定された。また、本研究の成果から、化合物 **3** が、偽アルドステロン症の真の原因物質である可能性が高いと考えられる。

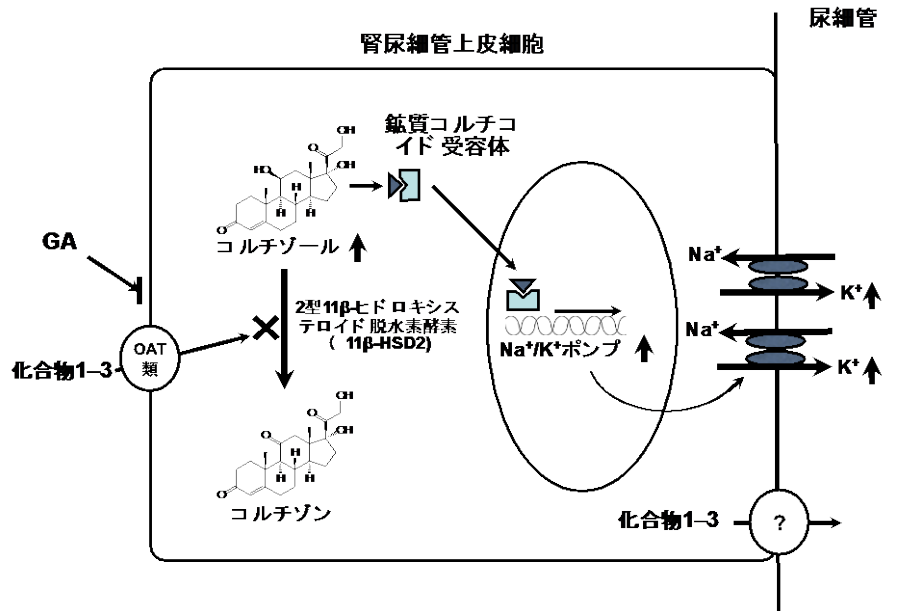


図2 GAではなく化合物1-3が偽アルドステロン症の原因となり得ることを示す模式図

血液中でGAの大部分はアルブミンに結合した状態で存在している。GAは腎尿細管細胞血管側に発現しているトランスポーターの基質として認識されないために、細胞内へ移行しにくく、尿中でも検出されない。一方、化合物1-3は尿細管細胞血管側に発現している有機アニオントランスポーターに基質として認識されるために細胞内へ移行し、尿中へ排泄される。この時に11β-HSD2を阻害し、蓄積したコルチゾールが鉱質コルチコイド受容体を刺激、カリウムの排泄を促進することで、偽アルドステロン症が発症すると考えられる。