

23PO-am338

黒コショウ成分ピペリンによる cytochrome P450 の時間依存的阻害

○小倉 あすか¹, 飯田 貴博¹, 梶淵 泰宏¹ (¹千葉科学大薬)

【目的】ピペリン(PIP)は、黒コショウに含まれる辛み成分である。また、高血圧の改善を表示した機能性表示食品や、ウコンを含む健康補助食品の配合成分としても用いられている。これまで、臨床事例も含めて PIP による cytochrome P450 (CYP)阻害が散見されるが、その機序は不明である。本研究では、PIP が CYP の複合体(metabolic intermediate complex, MIC)を形成するメチレンジオキシフェニル構造を持つことに着目し、PIP による CYP 分子種の時間依存的阻害を検討した。

【方法】ヒト肝ミクロゾーム(Ms)ならびに無処理、フェノバルビタールまたは β -ナフトフラボン前処理したラットおよびマウスより得た Ms を用いた。CYP 阻害は直接の阻害効果に加えて、Ms を NADPH 存在下、PIP とプレインキュベートすることで生じる時間依存的阻害を評価した。また、同様の反応条件下で PIP 添加による 500 - 400 nm におけるスペクトル変化を測定し、MIC 形成を評価した。

【結果・考察】今回検討したヒト CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4 ならびにラット CYP1A2、CYP2C6、CYP2C11、CYP2E1、CYP3A2 に対して、PIP は非特異的に阻害効果を示し、マウスにおいても同様の結果が得られた。プレインキュベーションによる阻害効果の増強、即ち時間依存的阻害は、CYP1A2 以外の全ての CYP に対して観察され、同じくメチレンジオキシフェニル構造を持つイソサフロールやスチリペントールとは異なる結果であった。一方、ラット肝 Ms を用いた分光学的解析では、455 nm 付近に吸収極大を有する、MIC 形成を示すスペクトルが得られ、時間依存的阻害を裏付ける結果となった。以上、PIP が MIC に基づいた CYP 阻害を惹起することから、PIP を多く含む嗜好品の使用に際しては、CYP2C9 や CYP3A4 を介した相互作用に注意を要すると考えられた。