

St. John's Wort

— 抗うつ作用をもつ機能性食品としてのハーブ —

寺 嶋 昌 代

1. はじめに

健康・栄養食品アドバイザースタッフは、多くの健康食品について、正しい情報を消費者に提供し共有できる専門家である。厚生労働省から2002年に出された「保健機能食品等に係るアドバイザースタッフの養成に関する基本的考え方について」の通知のなかにもあるように、健康・栄養食品アドバイザースタッフの役割は、保健機能食品やその他のいわゆる健康食品の有効性や安全性について、科学的根拠にもとづく情報を、公平・適正に消費者に提供し、消費者がInformed Choice（情報を受けての選択）ができるように、援助することである。東海学院大学健康福祉学部食健康学科では、管理栄養士をはじめ様々な食品に関わるスペシャリストとしての資格取得について支援しているが、健康・栄養食品アドバイザースタッフとして、栄養情報担当者（NR）（独立行政法人 国立健康・栄養研究所認定）や日本臨床栄養協会サプリメントアドバイザー（一般社団法人 日本臨床栄養協会日本サプリメントアドバイザー認定機構認定）の資格取得についても支援している。（写真1）栄養情報担当者（NR）資格は、厚生労働省内の事業仕分により、平成24年4月以降平成27年7月までには民間組織である日本臨床栄養協会へ移管され、サプリメントアドバイザー資格と統合され、新資格であるNR・サプリメントアドバイザーとなる方向性が、平成23年9月29日に明らかにされているが、これを機に健康・栄養食品アドバイザースタッフの社会的認知度が高まることが期待されている。健康・栄養食品アドバイザースタッフは、科学的根拠にもとづく情報を提供するため、日進月歩の科学的データ収集を行い、また、社会情勢や消費者の関心などのニーズにも対応し、より新しい知識を得、時代の求めるものにも対応していく必要がある。

さて、健康食品とは、食品の三つの機能（一次機能：生命維持のための栄養素としての機能、二次機能：感覚（味覚、嗅覚、視覚）を介した精神的充足、三次機能：体調調節機能（生体防御、疾病回復、老化防止など）のうち、三次機能を有する成分に富んだ食品や素材をいい、食薬区分では医薬品ではないものである。健康食品のうち科学的データが蓄積され有効性安全性が確立した

ものは、保健機能食品として特定保健用食品あるいは栄養機能食品として認められている。保健機能食品以外のいわゆる健康食品の中には、ハーブ（薬草）を利用したものもある^{1～9)}。

ハーブは多年生の草木の他に、高低木、一年生植物、蔦植物、シダやコケ類、地衣類などまで拡張されている。体調が少し悪い時、病院へ行くのがためらわれ、薬を飲むことについても副作用や常習性について不安にもなるが、健康食品となるとあまり害がないのではないかと、さらに、ハーブと聞くと天然で安全であるかのような印象もあるかもしれない。しかし、植物は独立栄養生物として自らの生存に必要な物質を生成できるとともに、まわりの環境や捕食者に対抗して逃げたりすることができないために、多彩な二次代謝産物をつくりそれに対抗している。

二次代謝産物とは、エネルギー代謝、アミノ酸、たんぱく質、核酸の代謝・合成などのように多くの生物に共通する一次代謝産物とは異なり、限られた生物で特異的に見られる代謝産物である。特に、植物細胞は動物細胞内よりも四桁も高い酸素濃度を持つため¹⁰⁾、長時間の太陽照射による高い濃度の活性酸素の危険にさらされており、独自の抗酸化物質や紫外線遮蔽物質で対抗している。また、捕食者に対する防御のための毒物や、微生物や病虫に対する抗菌物質を生産して対抗している。これらの植物の二次代謝産物は植物の生存にとって有効であるだけではなく、人類はこれらの植物の二次代謝産物を

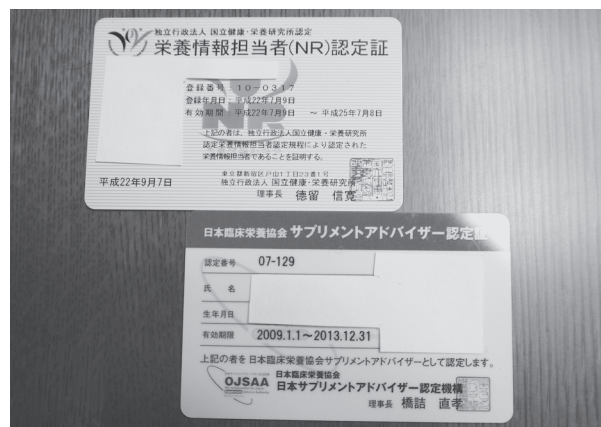


写真1 健康・栄養アドバイザースタッフの資格証

薬や健康増進のために利用してきた長い歴史がある。現代でも、植物の二次代謝産物の効果についてその利きめの鋭いものは、薬事法の下で医薬品として利用されている。また、ある程度の有効性が認められていても、日本では非医薬と区分され、食品という範疇で利用されているものも多い。最近では、錠剤やカプセルのような形でも、医薬とはみなされなくなり、植物の二次代謝産物を濃縮したようなものでも、食品として多量に摂取することが可能になった。このような機能性をもった食品の中で、現代のようなストレス社会にあつては生涯有病率が17%におよぶ⁴⁵⁾ 一般的な病といわれるうつ病に効くとして最近注目されている St. John's Wort というハーブがある。St. John's Wort は、軽度から中等度のうつ病に有効であり、副作用も少ないという科学的根拠が蓄積されている。本稿ではその有効成分や作用機序、薬品との相互作用を含む摂取にあつての注意すべき点を概観する。

2. St. John's Wort とは

St. John's Wort (以下、SJW) は、和名では西洋弟切草(オトギリソウ)、生薬名は貫葉連翹(カンヨウレンギョウ)、学名は *Hypericum perforatum* L という¹¹⁾。ヨーロッパが原産でアジア、北アフリカに分布する。北半球の温帯を中心に 300 種以上あり、この植物が悪魔を払う力があるとして、中世以降魔よけとして聖ヨハネの日である 6 月 24 日に戸口や室内につるす習慣ができたという。名前の St. John's Wort はこの聖ヨハネに由来する。この植物の高さは 30~90cm で、茎は無毛で円柱状、葉は単葉、長楕円形、対生、無柄で、長さは 0.7~3 cm で幅は 0.3~1.5cm である¹²⁾。花は 5 弁、黄色、花弁の縁や葉の縁に黒い点をもつ。花びらは 1.2~1.5cm の長さで、幅は 0.5~0.6cm である (写真 2 a) ~e)、2011 年 7 月 24 日著者撮影)。初夏の 6 月末から 7 月末に、黄色い花を咲かせるオトギリソウ科オトギリソウ属の多年草である。

3. 伝統薬、民間薬としての St. John's Wort の利用の歴史

開花期のものを日干して乾燥させたものが、止血、月経不順、打撲などに用いられてきて、民間薬として 2000 年以上の伝統をもつ。ヨーロッパでは、ハーブティーとして、痛風、関節炎、生理痛に飲用したり、オリーブ油に浸したものを火傷や外傷に用いてきた。SJW の抽出物は、感染症や消化不良、色々な中枢神経系の不調に対して用いられてきた。16 世紀には、パラケルススによりうつ病に処方された。1984 年、ドイツでは開

花期に収穫された地上部、およびその規格調製物は抗うつ剤として、Commission E (ドイツの薬用植物の評価委員会)¹³⁾ が登録した承認ハーブであり、軽度のうつに対して従来の抗うつ剤よりも広く処方されている。1996 年のドイツでのハーブの単独使用での売上ではイチヨウ葉に次いで第二位を占めた。SJW の地上部を乾燥したものあるいは抽出物は、タブレット、カプセル、ティーバッグという形でヨーロッパでは一般の薬局で買うことができる (写真 2 f))。

1998 年の米国ハーブ製品の売り上げランキングでは、1 位がエキナセア (風邪やインフルエンザなどの感染症に対する免疫力の増強)、2 位に SJW (うつ病、神経過敏、不眠の改善)、3 位がイチヨウ葉 (記憶力の低下の改善) であった。これらは有効性の科学的根拠が明確になりつつあるハーブである。SJW については無作為化比較試験のメタアナリシス付きのシステマティックレビューはいくつも報告されており、ハーブの中では最も有効性の科学的根拠が蓄積されたものである。また、米国ハーブ協会 American Herbal Products Association の Botanical Safety Handbook (日本語訳 メディカルハーブ安全性ハンドブック)⁴⁾ によると、クラス 2 d (特定の使用制限のあるハーブ) に属する。米国ではヒペリシンを含有しない SJW の抽出物をアルコール飲料に使用することが GRAS で認められている^{5, 14)}。また、健康食品として、ハーブティー、チンキ、カプセル、錠剤として用い、外用としては鉱油あるいはオリーブ油に浸漬したものをを用いる。商業用には、アルコール抽出物 (60% エタノール、あるいは、80% メタノール) が多いが、気分を向上させ、安定させるためのサプリメントとして、人気のハーブである。天然のプロザック (合成抗うつ剤)、あるいは、サンシャインサプリメントとも呼ばれて、多くの人に利用されている。2000 年には、アメリカ内科学会が SJW を軽度うつへの処方としてガイドラインを作り、推奨した。2002 年には、米国の成人の 12% が最近 12 ヶ月のうちにこの SJW を使ったことがあると報告されている。

日本でも、SJW と同属のものとしてトモエソウ、オトギリソウ (弟切草)、キンシバイなどがある。これらの種も伝統的薬草として、切り傷などに用いられてきた。弟切草という名前は、鷹匠が秘密の薬として口外しなかったのを、弟が秘密を漏らしたのを知って、怒って切ったという伝説からきている。日本では、抗うつ作用の薬草としては用いられてこなかった。近年、アメリカでの流行を経て、SJW は抗うつ作用をもつ気分を明るくしてくれるハーブとして流入してきている。日本では

SJW は薬事法上全草が医薬品としての効果や効能を標榜しない限り医薬品とは判断されない成分本質の区分であり、食品であり、ハーブとして市販されている。

4. St. John's Wort 中の有効成分

4-1. SJW 中の成分

SJW のアルコール抽出物中の化学成分としては、収穫期や収穫の仕方、乾燥過程、抽出方法、保存方法、

産国などによって含有量にかなりのばらつきがある。フラボノイド（ルチン、ヒペロシド、イソケルセチン、ケルシトリン、アメントフラボン、アスチルビン、ミクエリアニン、ビアピゲニンなど）（2～4%）、ヒペリシン類（ヒペリシン、シュードヒペリシン、プロトヒペリシン、プロトシュードヒペリシン）（0.3%）、ヒペルフォリン（ハイパフォリン）類（ヒペルフォリン、アドヒペルフォリン）（1～5%）、他にも α -ピネン、 β -ピネン、ミル



a) St.John's Wort の花



b) St.John's Wort の花



c) St.John's Wort の葉



d) St.John's Wort の葉



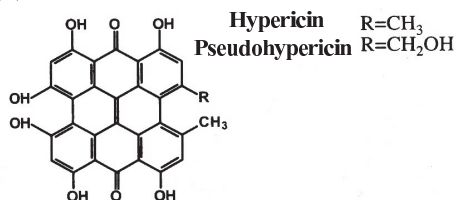
e) St.John's Wort 押し花にしたもの



f) St.John's Wort を含む製品

セン、リモネン、カリオフィレン、フムレン、キサントン類、タンニン (3.8 ~ 10%、花には 16% まで)、ニコチン酸、ビタミンC、ビタミンA、 β -シトステロール、コリン、などがある^{5, 15~17)}。これらのうち、どの成分が抗うつ作用を現すかという点、フラボノイドは多くの植物に広く存在することから、抗うつという特殊な機能をもつことは考えにくいとされている。古くは、ヒペリシンが抗うつ作用を示す原因物質だと考えられていた。しかし、現在では、ヒペルフォリンが抗うつ作用や、他の薬物などとの相互作用の主役であることが調べられてきている^{18~21)}。臨床試験の大半は 0.3 % のヒペリシン含有の規格化抽出物か、ヒペルフォリン含有を規格化させて 5 % のヒペルフォリンを含有したものを用いて行われている。有効成分として考えられているヒペリシンとヒペルフォリンの分子構造を図 1 に示す。

a) ヒペリシン



b) ヒペルフォリン

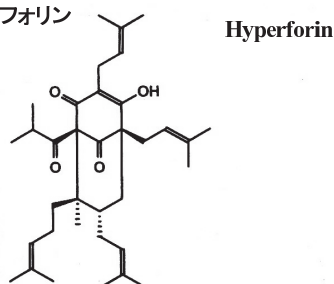


図 1. ヒペリシンとヒペルフォリンの分子図

国内で流通する SJW 含有健康食品の中のヒペリシン、ヒペルフォリンの含有量を調査した研究によれば²²⁾、作用成分の含量に大きな差があり、作用成分が全く含まれていないものもあり、また、同一名の製品でも、ばらつきがあった。ヒペリシンの含有量は 0.001 ~ 0.192%、ヒペルフォリンは 0.001 ~ 2.256% であったが、ヒペリシンよりはヒペルフォリンの含有においてばらつきが大きいことが示された。また、一般にヒペルフォリンはヒペリシンよりも一桁多い含有量を示した。刻み状の製品はヒペリシンが 0.05% 程度のもが多く、ある程度そろっていたという。しかし、カプセル状のものはヒペリシン量が 0.1% 以上の高いものも多く、チンキやエキスには含有量が極端に低いものもあり、表示された含有量

とは異なっていることが報告されている。以上のことから、製品に書かれた表示を安易には信用することができない。

ヨーロッパでは SJW を植物製剤として使用しており、Commission E では、1 日あたりのヒペリシン量を 0.2 ~ 1.0 mg と規定している⁹⁾。ヨーロッパの多くの製品がその規定以上のヒペリシン量を含有していると報告されている。ヒペルフォリンについても、含有量のばらつきは大いため、製品によって作用発現の程度に差がでることが予想される。また、ヒペリシンもヒペルフォリンも水や熱水にはほとんど溶けない油性であるため、ティーバッグ状の製品にはほとんど作用が期待できないのではないかとと思われる。食品という性質上、十分な品質管理が行われておらず、有効成分のばらつきが激しいことは、問題であり、当然、製品によって大きく作用が異なることが想像できる。

4-2. ヒペリシン

ヒペリシンは SJW の花や葉、茎などに赤黒い斑点 (写真 2b) ~d)) として見られる色素で、親油性で赤い蛍光を発し、抗グラム陽性菌性、抗腫瘍性、抗 PKC 活性などが報告されている。ヒペリシンとシュードヒペリシンは強力な抗レトロウイルス作用がある。HIV 陽性被験者によりヒペリシン投与実験がされており、輸血における抗レトロウイルス薬としてもヒペリシン化合物は開発されている。ヒペリシンは血液 1ml 中 10 万個以上の HIV ウイルスを不活性化できるという。しかも、不活性化のためのヒペリシン服用量が正常な血液細胞には安全であることが示されている²³⁾。また、標準血液検査を妨げることはない。

ヒペリシンのこれら作用はヒペリシンの光力学作用による活性酸素の生成の寄与も含まれる。その暗条件下での毒性の低さと光照射下での活性酸素 (一重項酸素) の生成の高い量子収率 (0.74) は、効率的な光増感剤として癌の光治療薬として数多くの研究がある。(ヒペリシンに関する参考論文は寺嶋 1998²⁴⁾ を参照)

ヒペリシンは、ラットの脳ミトコンドリアの MAO (モノアミン酸化酵素) A, B 型両方をほぼ不可逆的に阻害することが以前に報告された²⁵⁾。この結果により、MAO を一時的に阻害することにより、神経伝達物質を増大させ、SJW の抗うつ作用を示すと考えられてきた。しかし、この報告に対しては、ヒペリシンの純度を含めその後疑問がもたれている²⁶⁾。しかも、かなり高濃度でないとは作用が現れないことから、抗うつ作用に寄与するメカニズムとしては、MAO 阻害作用以外のもの

が寄与しているのではないかと考えられている¹⁶⁾。

ラットに対する強制遊泳試験における抗うつ作用の研究からヒペリシンのドーパミンD₃とD₄レセプターに対するナノモルレベルの親和性が観測された。また、ヒペリシンは β_1 -および β_2 -アドレナリン受容体への阻害作用が見出された⁴⁸⁾。しかし、ヒペリシンは血液脳関門を通過するため脳内濃度は高いものの、その他のレセプターとは相互作用しないのではないかという報告がある²⁷⁾。

なお、SJWの抽出物は、モノアミンの再取り込みを阻害するが、ヒペリシンにはそのような作用はないという報告もある¹⁶⁾。

Guilhermano²⁸⁾によると、ラットの強制遊泳テストでは、SJWの抽出物(0.3%のヒペリシンを含む)としてブラジルで売られているものや単離ヒペリシンは、古典的三環系抗うつ剤イミプラミンのようにラットの運動実験において動かない時間を短縮したり坂を登り続ける時間を長くする効果が無かったという。抗うつ剤としての有効性が少なくとも単離されたヒペリシンではなかったということは注目すべきである。一方、ヒペリシンをプロシアニジンに分散したものは有効性を示す研究もあり¹⁶⁾、ヒペリシンが他の成分やヒペルフォリンと結びついたとき薬効があることも否定することができないようである。ヒペリシンは極めて水に溶けにくいいため生理的食塩水に分散させ投与することは別の結果をもたらしてしまうであろう。なにに分散させて投与するかも重要であると考えられる。以前は、SJWの薬理作用は、ヒペリシンによるものと考えられていたが、今では、抗うつ作用の主役はヒペルフォリンであると考えられている。しかし、ヒペリシンが抗うつ作用がまったくないと否定されたわけではない。ヒペリシンは光照射下でNPY(神経ペプチド)受容体や σ_1 受容体と相互作用している結果も得られている。これらの受容体は不安神経症や抑うつ、エタノール消費とも関連している受容体である^{29, 30)}。

4-3. ヒペルフォリン

ヒペルフォリンの完全な化学合成はまだできていない。しかし、これの鏡像異性体については全化学合成が報告されている³¹⁾。SJWの抽出物の中でもヒペルフォリンは成分が多いにも関わらず、n-ヘプタンなどの有機溶媒の中ではヒペルフォリンは分解されやすく1日でほぼ無くなり^{18, 19)}、オリーブオイルによる抽出物の中のヒペルフォリンも何週間かで分解されてしまうため³²⁾、有効成分とは長年考えられなかった。しかし、窒

素雰囲気の中で酸素を除去した中ではHP液体クロマトグラフィーなどで充分分離され、紫外、赤外分光、ESI-MS、¹H、¹³CNMRスペクトルもとられ、構造が同定された³³⁾。有機溶媒での抽出やアルコールでの抽出でも空気や光に曝したり高温にすると不安定であるが、よく注意すれば、室温で遮光した瓶の中で保存可能で、少なくとも3%の含量を維持できる(6カ月)。植物自体のヒペルフォリン含有量は保存期間のうちに減少してしまう。高酸素条件下では暗条件でも、ヒペルフォリンは3~5分で分解してしまうので、実験研究には、実験条件や成分含有量のチェックが必須である。しかし、ヒペルフォリン濃度から予測できる以上の活性がSJWの抽出物に見られることもあり、他にも活性成分があることが示唆される。市販のSJWの抽出物はヒペルフォリンをまったく含まないものから、0.1%の程度ものから5%のものまで様々である。さらに、二酸化炭素の超臨界抽出法を用いれば、38.8%の濃度のヒペルフォリンを得ることができ、アルコール抽出等では入る余地のある他の成分の混入を超臨界抽出では避けることができ¹⁸⁾、含量の減少もせず長期保存も可能となった。

こうして得られたヒペルフォリンの活性を調べることができるようになった。現在では、ラットにおけるセロトニンによる5-HT₃レセプター応答を経口投与されたヒペルフォリンが阻害することや、ヒペルフォリン含量が5%のSJWの抽出物の代わりにヒペルフォリン0.5%のSJWの抽出物を使うと、抗うつ作用が無くなったという臨床的研究^{34, 35)}や、純粋なヒペリシンを動物の抑うつモデルに投与することにより、抗うつ効果が見られなかったという結果などから²⁷⁾、ヒペリシンが中枢神経の神経伝達物質の受容体と相互作用することによりSJWの抗うつ作用を示すのではなく、ヒペルフォリンがSJWの抽出物の最も主要な抗うつ作用を持つものと考えられている^{36, 37)}。ヒペルフォリンは酸化されるとこの作用はなくなる。また、ラットの音響驚愕反応のプレパルス阻害をヒペルフォリンが5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、 α -アドレナリン、D₁受容体に作用することによって減少させることが報告されている³⁸⁾。しかし、このような効果はヒペリシンにはなかった。

ヒペルフォリンはセロトニンを始め、ドーパミン、ノルアドレナリン、GABAの再取り込みを、通常使われている三環系抗うつ剤やSSRIなどの再取り込み阻害剤と同程度阻害する。L-グルタミン酸の取り込みの阻害作用は幾分弱い¹⁹⁾。ヒペルフォリンはセロトニン選択的な阻害剤でなく非選択的阻害剤であり、神経伝達物質の受容体に直接影響するものでもないことが用量依存性

の研究からわかっている。これは、古典的な合成抗うつ剤の再取り込み阻害剤が競争的阻害でありモノアミン輸送体のタンパク質と相互作用することと比べて異なったメカニズムである³⁹⁾。

ヒペルフォリンの神経伝達物質の再取り込み阻害が非選択的であり、非競争的阻害であるところから、モネンシンというイオノフォア (Na^+/H^+ 交換体) との類似性が指摘され、ヒペルフォリンは細胞内 Na^+ 濃度を上昇させることがわかった。ヒペルフォリンは Na^+ 濃度を上昇させ、 Na^+/H^+ 交換を高め、 Na^+ の濃度勾配を減少させセロトニンの取り込みを阻害する初めてのものであることが報告されている²⁰⁾。これは、セロトニン再取り込み阻害剤であるシタロプラムは Na^+ 濃度を上昇させないことと比べると、ヒペルフォリンとは作用機構が異なることがわかる。ヒペルフォリンによる Na^+ 濃度の上昇は、塩素イオン、GABA、グルタミン酸などを含む非選択的取り込み阻害や、モノアミン、アミノ酸、アセチルコリンのシナプトソームからの放出を説明でき、ヒペルフォリンの特徴的なシナプス前効果とも言えるものである。また、ヒペルフォリンは、細胞内 Ca^{2+} 濃度も上昇させることも報告されている⁴⁰⁾。ヒペルフォリンはカルモデュリン依存的なメカニズムに影響したり、P-タイプのカルシウムチャンネルに作用するらしい。

また、ラットの実験では、SJW の抽出物やトリメトキシ安息香酸ヒペルフォリンが間接的に σ_1 レセプターへのリガンドの結合を阻害し、アンタゴニストとしての作用があることが示された²⁷⁾。 σ_1 レセプターは分子量 25.3kDa 233 個のアミノ酸からなる膜 2 回貫通型受容体で、小胞体に多く、小胞体タンパク質である。活性化されると、他の細胞小器官や原形質膜へ移行する。オピオイド受容体のサブタイプと考えられていたが、現在は別に分類され、小胞体内で分子シャペロンとして働き、2 次元のポリペプチドを 3 次元の立体的構造にさせ、目的部位まで輸送する機能を持つ。 σ_1 受容体への刺激作用をもつものは、情報伝達過程があり、NMDA 型グルタミン酸受容体を介してグルタミン作動性ニューロンを制御する。神経細胞の軸索伸張作用を促進する効果や、記憶学習過程の変調、ストレス、不安、うつ病、攻撃性、薬物依存性、統合失調症、脳血管障害やアルツハイマー型痴呆症などの治療薬として有用と期待されている。SSRI のフルボキサミンがどの抗うつ薬よりも σ_1 受容体への親和性が高いことが知られている⁴²⁾。また、緑葉 rubisco のペプシン消化物から、 σ_1 受容体親和性のある物質が得られ、4-(1-piperidylmethyl) phenol であることがわかっている。マウスに対して $5 \mu\text{g/kg}$ の経口投

与で抗不安作用を示すことも報告されている⁴³⁾。従来の向神経薬は副作用である錐体外路障害が強く問題となっており、従来の薬物作用機序と異なった抗神経薬が求められており、その一つが σ_1 受容体拮抗薬である。 σ_1 受容体は幻覚妄想症状などの精神異常に関与した受容体と考えられており、この受容体に特異的に親和性のある化合物は錐体外路障害を生じることなく抗精神病作用を示す。また、脳虚血時の神経細胞を保護する作用も有している⁴⁴⁾。SJW にはこのような作用があることも示唆されている。

ヒペルフォリンの分子的標的は陽イオンチャンネル TRPC6 (transient receptor potential channel) であることが、TRPC6 を発現していない変異体を用いて示された⁴⁵⁾。ヒペルフォリンは TRPC6 を通して Na^+ や Ca^{2+} の流入を引き起こすことで細胞膜の Na^+ 勾配を減少させ、神経細胞におけるアミンの取り込みを阻害する。このヒペルフォリンによる Na^+ や Ca^{2+} の流入は、非選択的陽イオンチャンネル阻害剤であるガドリニウムイオンやランタンイオンによって阻害された。ヒペルフォリンは TRPC6 の活性化を通して神経成長因子と同じ程度に神経軸索の発芽を誘起する。

しかし、ヒペルフォリンの様々な生理活性が示唆されているにも関わらず、ヒペリシンが脳内で n mol 濃度になるのに対し、ヒペルフォリンの脳内濃度が p mol レベルで低すぎるという疑問もだされている^{36, 46, 47)}。効果的な脳内濃度を維持するためには、ヒペルフォリンと結合する血液内の化合物の寄与が必要である。そのため、ヒペルフォリンが SJW のアルコール抽出物の中の唯一の抗うつ有効成分ではないとも考えられている。SJW の中の別の成分、アメントフラボンがセロトニン (5-HT_{1D} , 5HT_{2C})、 D_3 -ドーパミン、 δ -オピオイド、ベンゾジアゼピン受容体を強く阻害することも見出されている。ヒペリシンもドーパミンや β -アドレナリン受容体に作用することも示されている⁴⁸⁾。ヒペルフォリンという単一成分の直接作用だけでなく、いくつかの成分間の複雑な相互作用をへて、G タンパク質共役型受容体や、トランスポーターや、イオンチャンネルに作用して、中枢神経系への作用が現れていると考えるのが妥当かもしれない^{19, 48)}。

その他、ヒペルフォリンは MAO 阻害作用はないことも報告されているが、ケルセチンや SJW 抽出物では阻害作用が報告されるなど、一定ではない。ヒペルフォリンはブドウ球菌と連鎖球菌、多剤耐性ブドウ球菌、グラム陽性菌に対して抗菌的作用をもつ。グラム陰性菌に対しては抗菌性はない。

また、ヒペルフォリンは、凝集 β -アミロイドを分解し、生体内で空間記憶を改善し、アルツハイマー病に対して神経保護効果を持ち、治療薬の可能性をもっているとも報告されている⁴⁹⁾。ヒペルフォリンはⅠ型およびⅡ型糖尿病における膵臓の β 細胞がサイトカインに誘導されて損傷することを防御する効果も報告されている⁵⁰⁾。

5. St. John's Wort の有効性

SJW の有効性について、二重盲験無作為化比較試験で有効性が検証され^{34, 51, 52)}、さらに、29 の無作為化比較試験のシステマティックレビューのメタ分析により、規格化抽出物（ヒペルフォリンを5%を含むもの）はDSN-IV診断基準による軽～中等症のうつ病にほぼ有効であり、プラセボより2倍以上有効で、三環系抗うつ剤やセロトニン再取り込み阻害薬と同等の効果があると報告された^{53～56)}。しかも、標準的な抗うつ剤よりも副作用が少ないとされている⁵³⁾。これらの結果は、最も信頼性の高い試験結果である。

一方、米国国立衛生研究所やその他の機関における、大うつ性障害と診断された患者に対する無作為化二重盲験プラセボ対照試験においては、プラセボに比べて有効性が示されなかったという報告もある^{57, 58)}。また、SJW がうつに効果があるという報告は主にドイツ語圏からの報告であるというのも、疑問の余地があるが、産地や抽出方法、保存方法などによるものかもしれない。有効成分であるヒペリシンやヒペルフォリンが抽出法や貯蔵法、産地やロットによって含量が異なったり、特に光や高温で不安定であり、貯蔵の仕方によっては有効成分が破壊されてなくなったりするためであるとも考えられる。特にラテンアメリカ産のものは抗うつ剤として不適である。

SJW の抽出物は、弱いMAO酸化酵素阻害作用、神経細胞シナプスでは選択的ではないセロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリンの取り込みの阻害がある³⁹⁾。これらが、抗うつ作用の原因とされる。in vitro では、アデノシン、GABA、グルタミン酸の受容体への強い親和性が示されているが、in vivo（ラット）では β アドレナリンを抑制し、セロトニン5-HT₂受容体を活性化させ、脳内の神経伝達物質の濃度を変えて抑うつに効果があると考えられている⁵⁹⁾。しかし、ラットの脳では5-HT受容体に直接作用しているのではないようである^{29, 30)}。視床下部から脳下垂体、副腎という流れ全体と関係することも示唆されている¹⁶⁾。SJW の作用機序の詳細については、まだまだ、研究が積み重ねられている途上であると思われる³⁷⁾。

その他の効果として、強迫性障害に対して有効である可能性が示唆されている。また、月経前症候群に対して有効であるという予備的臨床証拠もある。HIV感染者に対して抗レトロウイルス薬として、C型肝炎のヒトに対して抗レトロウイルス薬として、多発性神経障害の患者の疼痛軽減に関して、いずれも効果がないことが示唆されている。注意欠陥多動性障害ADHDの少年や青年には、臨床的に有効な効果がなかったとされる⁶⁰⁾。

『Natural Medicines Comprehensive Database 2010』⁶¹⁾によると、SJWの軽度から中等度のうつ病やうつ状態への有効性はレベル②（likely effective）、身体化障害についてはレベル③（possibly effective）、C型肝炎、HIV感染、多発ニューロパシーに関してはレベル④（possibly ineffective）と、示されている。

日本においては、SJWは薬事法上、非医薬品に分類され、食品の扱いであり、ハーブとして市販されている。効果効能を表示することはできない。しかし、薬物代謝酵素を誘導し、多くの薬剤と相互作用する特殊な作用をもつため、他剤との併用は望ましくない。薬を服用している人は、SJWの摂取について医師等と相談する必要があると思われる。SJWの成分の中には、光増感性のヒペリシンも含まれており、過剰な摂取は光過敏症の問題もある。

6. 用法・用量

軽症または中等度のうつ病に対して、大半の臨床試験では0.3%のヒペリシン含有量に規格化されたSJWの抽出物が用いられている。1日300mgを三回というのが標準的な投与量である⁶²⁾。ヒペルフォリン5%に規格化されたものを1日300mgを三回という投与法も使用されている。最近ではヒペリシン0.3%以上、ヒペルフォリン3.0%以上で、SJWが1粒あたり300mg以上含まれているものを、1日に3回が目安とされている。

一般的には、1日あたり、350から1800mg（ヒペリシンで0.4から2.7mg）である。英国ハーブ医学連合化学委員会によると、乾燥ハーブは地上部を1日2～4gまたは、煎じ薬としてカップ1杯を1日三回、なお、煎じ薬は乾燥ハーブ2～4gを150mlの湯に5～10分間煎じてからこし取って使用する。液体抽出物は2～4ml（1:1 25%アルコール中）1日三回、チンキ剤2～4ml（1:10 45%アルコール中）1日三回が示されている。抗うつ作用にはヒペルフォリンの方が効果的という研究結果がでている現在でも、多くのSJW製品がヒペリシンを基準として、ヒペリシン0.3%を基準としている。しか

し、ヒペルフォリンが効果の主役であるのに、ヒペリシン 0.3%を基準にするのは問題がある。最近ではヒペリシン 0.3%、ヒペルフォリン 3 g 以上と表示してあるものも見られる。しかし、中には表示と中身とは異なる場合もある。また、服用してから、効果がでるまでに、4~8 週間はかかるので、最低 6 週間は摂取しないと効果が期待できないという。

7. 安全性

単独使用に関して、安全性についてはおそらく安全と思われるというランクであるが、特定の使用制限のある、クラス 2 d に位置する。短期に、適切に経口投与する場合は、最長 8 週間まで安全が確認されている。12 歳未満の小児についても最長 6 週間までは安全が確認されている。妊婦や授乳婦に対しては子宮の緊張や乳児への移行も考えられることから使用を避けるべきである。

8. 副作用

SJW の副作用については、胃腸の不調、口渇、めまいが報告されているが、まれである。プラセボと同程度の副作用しかなく、一般的な抗うつ剤よりも副作用が少ないことが知られている。羊、牛などでは、SJW を食べて光過敏症が現れることがヒペリシズムとして知られているが、ヒトでは光による障害がまれである。光過敏症は光増感性をもつヒペリシンによるものである。一般に光過敏症が現れるヒペリシン摂取量は抗うつ作用が現れる量よりもかなり多量である⁶³⁾。メディカルハーブ安全ブック⁴⁾によると、ヒペリシンの標準化エキス 600mg を 1 日三回服用した後紫外線にさらされる場合、重度の紅斑を引き起こすことがあり⁶⁴⁾、光過敏症を避けるためには、1 日に 1800 mg 以上の SJW を摂取しないことが望ましいとされる。また、色白な人が使用する場合は日光に過度に当たることは控えたほうがよい。日光に当たらなくても、皮膚の灼熱感を生じたことが報告されている。また、ヒペリシンの光増感性により、光の存在下で水晶体タンパク質に損傷を与え、白内障を生じる可能性があるが、ヒトにおいては確認されていない。また、SJW は、下の 9 で詳しく述べるが、肝臓の薬物代謝酵素に影響を及ぼし、他の医薬品の血中濃度を変化させるため、医薬品との併用には注意を要する。

うつ病患者にたいして、軽躁を誘発する可能性もある。妊娠中、授乳中の経口摂取は避けた方が望ましい。

9. 注意点：他の薬剤との相互作用

SJW 使用上の最大の問題点は、薬物との相互作用で

ある。日本では、2000 年 5 月に厚生労働省がセイヨウオトギリソウと医薬品との相互作用について、医薬品等安全性情報で注意喚起を行った。医薬品との相互作用は、吸収、代謝、分布、排泄、作用部位での 5 つの過程で起こることが多いが、SJW と薬物との相互作用については代謝過程での相互作用である。SJW は単独使用では、ほぼ安全であるが、他剤の併用した場合には、臨床的にははっきりと他剤の効果を減弱し、そこなうことがある。抗 HIV 薬インジナビルに対してはその血中濃度を 57% 減弱した⁶⁵⁾。心臓移植後の免疫抑制剤のシクロスポリンの濃度を、SJW (Jarsin という薬) を 1 日に 300mg を三回摂取することにより免疫抑制効果以下の濃度に低下させた⁶⁶⁾。これは、SJW の成分のヒペルフォリンが、半数以上の医薬品の酸化的代謝に関わる小腸粘膜や肝臓で発現している薬物代謝系酵素シトクローム P450 酵素 CYP3A4、CYP1A2 (ヒト) や CYP3A2 (ラット) を誘導するためと考えられている^{46, 67)}。ヒペルフォリンのシトクローム P450 CYP3A4 の酵素誘導はヒペルフォリンがプレグナン X 核受容体に結合することによって起こると考えられている^{67, 68)}。また、SJW はステロイド核受容体に結合し CYP3A を誘導しているという結果も出ている。ヒペリシンはこのような作用を示さなかった^{67, 69)}。

また、SJW は小腸粘膜の P-糖タンパク薬物トランスポーターの発現を 3.8 倍誘導する^{70, 71)}。シトクローム P450 酵素も、P-糖タンパクも、薬物代謝に関与するものであり、共に摂った薬の薬効を減弱させる。ホルモン性避妊剤にも影響し、不正期出血や望まない妊娠などの報告もある。ジゴキシン(強心薬)やワルファリン(血液凝固抑制薬)などの血中濃度を減弱され、薬効を低下させる^{70, 72)}。これらの薬物を服用している人は SJW の使用を控えるべきである。表 1 に SJW が薬効に影響する薬物をまとめた^{61, 65, 66, 70, 73)}。

これらの薬品との相互作用を低減するため、低用量のヒペルフォリンを短期間摂取するにとどめれば、シトクローム P450 の酵素誘導も増えないという研究結果もある⁷⁴⁾。

10. まとめ

癒しのハーブとして 2000 年以上の歴史をもち、抗炎症、抗不安、抗うつ剤として利用されてきた西洋オトギリソウ SJW は、ハーブ類の中でも保健の用途に関する有効性について十分な科学的根拠が得られている数少ないハーブの一つである。単独使用、短期の使用においては、ほぼ安全で、副作用も少ないことから、軽度から中

表 1 SJW と相互作用が報告されている薬物*

* 参考論文 61、65、66、70、73

薬物名	薬の性質	S J W との相互作用
アミノレプリン酸	光増感剤	アミノレプリン酸も皮膚を日光に過敏にするため、皮膚に対する影響が増強する恐れがある。
アルプラゾラム	抗不安薬	作用が減弱される
ネファドソン	セロトニン増加薬 抗うつ薬	脳内セロトニンの増加。心臓障害、震え、不穏など副作用の増大
ノルトリプチリン	鎮静薬、抗うつ薬	作用の減弱
パロキセチン	セロトニン増加薬 抗うつ薬	脳内セロトニンの増加。心臓障害、震え、不穏など副作用の増大
フルオキセチン	抗うつ薬	強緊張（商品名プロザック）
シタロプラム	抗うつ薬	Transient collapse
クロミプラミン	抗うつ薬	脳内セロトニンの増加
ネファドゾン	抗うつ薬	筋緊張昂進、胸痛、異常思考
ヴェンラファキシン	抗うつ薬	混乱、熱感、注視発症、めまい
モクロベマイド	抗うつ薬	幻覚
ペンタゾシン	麻薬、鎮痛薬	脳内セロトニンの増加。心臓障害、震え、不穏など副作用の増大
スマトリプタン、 ゾルミトリプタン	片頭痛治療薬	心筋梗塞
フェノバルビタール	抗不安剤、てんかん薬	作用の減弱
フェンタニル＋ プロポフォル＋ セボフルラン	麻酔薬	過度の鎮静
フィニトイン カルバマゼピン	抗てんかん薬	作用の減弱。けいれんを起こす可能性の増大
レセルピン	抗統合失調薬	作用の減弱。
バルビツール酸系薬	鎮静薬、睡眠薬	作用の減弱。睡眠誘導の時間を減らす。
セルトラリン	セロトニン増加薬 抗うつ薬	脳内セロトニンの増加。心臓障害、震え、不穏など副作用の増大
シンバスタチン アトルバスタチン	高脂血症薬	作用の減弱
テオフィリン、 アミノフィリン、 コリンテオフィリン	気管支拡張薬	作用の減弱。1 日 300mg の SJW は血清テオフィリン濃度の低下をもたらす。投与中止は、100% の血清テオフィリン濃度の増加をもたらす。
トラマドール	鎮痛薬	脳内セロトニンの増加。錯乱、震え、筋肉硬直など副作用の増大
ワルファリン	抗凝固薬	作用の減弱。血液凝固の危険性が高まる。作用増大の場合もあり。
フェンプロクモン クロビドグレル	抗凝固薬	作用減弱。作用増大の場合もあり。
シクロスポリン タクロリムス	免疫抑制薬	シクロスポリン濃度を 30～70% 低下させる可能性がある。心臓、腎臓、肝臓移植を受けた患者が、急性移植片拒絶をもたらす可能性がある。また、SJW の急な中止はシクロスポリン濃度を 64% も上昇させる可能性がある。SJW は CYP450 3A4 と、多剤排出トランスポーター-p 糖タンパク質 MDR-1 を誘導する。
チロキシシン	甲状腺ホルモン	作用の減弱
ジゴキシシン、ジギトキシシン、 メチルジゴキシシン	抗狭心症薬	作用の減弱。
フェンフルラミン	セロトニン増加薬 抗不安薬	セロトニン増大。1 日 600mg の SJW は副作用である吐き気、頭痛、不安の増大の可能性。
モノアミンオキシダーゼ阻害薬	抗パーキンソン病薬	セロトニン増大

非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) メシル酸サキナビル、メシル酸ネルフィナビル、リトナビル、アンプレナビル、エファビレンツ、メシル酸デラビルジン	抗 HIV 薬	NNRTI の血清濃度の低下。経口クリアランスの 35% 増大。治療の失敗、ウイルスの耐性獲得、薬効群耐性の発達。
ノルトリプチリン	抗うつ薬	アミノトリプチリンの血清濃度を、22% 低下。
アミトリプチリン	抗うつ薬	作用の減弱
キノロン系薬剤	抗菌薬	作用の減弱
サルファ剤	抗菌薬	作用の減弱
テトラサイクリン	抗菌薬	作用の減弱
インジナビル	タンパク質分解酵素阻害薬 抗 HIV 薬	血清濃度の減少。治療の失敗、ウイルスの耐性獲得、薬効群耐性の発達。
カルジピン、ベラパミル、ジルチアゼム	カルシウムチャンネル遮断薬 血管拡張薬	作用の減弱。
トポシド、パクリタキセル、イリノテカン、イマニチブ	化学療法薬 抗がん薬	作用の減弱。
ケトコナゾール、イトラコナゾール	抗真菌薬	作用の減弱。
フェキソフェナジン	抗ヒスタミン薬	作用の減弱。(商品名アレグラ)
レヴォノールゲストレル、デソゲストレル、ノアシステロン、ノルエチステロン	ホルモン避妊薬	不正期出血、望まぬ妊娠
デキストメトルファン	抗うつ薬	脳内セロトニン過剰
クロルゾキサソ	筋弛緩薬	作用の減弱
ジソピラミド、リドカイン、塩酸アミオダロン、硫酸キニジン、塩酸プロパフェノン	抗不整脈薬	作用の減弱

等度のうつ病に対しては有力な選択肢になりうるハーブと言える。しかし、薬物代謝酵素を誘導し他の医薬品の代謝を促進してその医薬品の薬効を減弱する作用があるため、他剤との併用は避けなければならない。

SJW の中のどの成分が有効であるか精力的な研究が積み重ねられている。20 ～ 30 年前はヒペリシンが有効とされていたが、現在では、ヒペルフォリンが抗うつ作用や薬物代謝酵素を誘導する主な成分ではないかと考えられている。しかし、ヒペルフォリンだけが、SJW の中の唯一の有効成分ではなく、ヒペリシンやアメントフラボン、プロシアニジンなど多彩な成分が、それら独自の成分の効果だけでなく相互が複雑な仕方で影響しあい、中枢神経系への作用を表している。単離された成分の特性がそのまま SJW の有効性となるわけではなく、難しいところがある。ハーブの中では、最も有効性に関する科学的データが蓄積されている SJW であっても、まだ、そのすべての成分についての性質や、成分間の相互作用について解明し尽くされたわけではない。SJW の作用機序の解明を通して、シナプスにおける神経伝達の機構についてのさらなる知見が積み重ねられることが

期待されるし、神経軸索の発芽促進や神経細胞保護効果がアルツハイマー病治療への可能性をもち、糖尿病の膵臓細胞の保護効果が発見されたことなどは大変興味深いものである。

著者が十数年前に SJW の成分のヒペリシンの特性について概観した時²⁴⁾ は、ヒペリシンは、光増感作用や抗菌作用、抗ガン作用が主に注目されていた。SJW の抗うつ作用にも注目され始めてきた頃であった。その後、SJW の抗うつ作用を起こす主な成分としてヒペルフォリンに関心が集まり、さらには、薬物との相互作用が注目された。また、薬物代謝酵素 CYP3A4 に対する作用が SJW とは逆で、消化管での薬物代謝酵素を阻害することによって薬物の血中濃度を上げ薬物の作用を増強し副作用も増強する食品としてグレープフルーツジュース(薬物との相互作用を起こす成分は、ナリンギンなどのフラボノイドと考えられていたが、ベルガモチンなどのフラノクマリン類が関与することが明らかになってきている。)が見出され、グレープフルーツジュースと SJW は薬理作用や食物と薬物との相互作用に関して教科書には必ず登場するなど有名になった。SJW の中には、多

くの成分があり、様々な薬効をもつもの、薬物との相互作用をするもの、光増感性（活性酸素を生じるもの）、抗腫瘍性、抗菌性など、その成分自体の性質も興味深い、成分同士の相互作用についても重要な課題である。ヒペリシンのような光があたったら活性酸素を生じるような光増感性色素と、ヒペルフォリンのような酸素の存在で不安定になる物質との共存は奇妙ではある。しかし、ヒペリシンが植物の花や葉のふちに粒のように局在していることを考えると、植物体にとってヒペリシンは他の害虫からの捕食を免れたり、細菌やウイルスによる病毒から自身を守る役割を果たしており、植物体の中では、ヒペリシンとヒペルフォリンはあまり相互作用しないのかもしれない。しかし、SJWの製品として、地上部の全草が抽出される過程および保存の状態での相互作用、摂取された後の相互作用については今のところ未解明である。今後も最新の研究結果に注目し続ける必要がある。

健康の基本的要素は栄養、運動、休養である。健康食品を利用するについても、その有効性と安全性に注意し、栄養・健康・病気についての基本的知識、薬物との相互作用、科学的根拠に基づく情報をもつ専門家の正確な情報を得て、消費者が自ら選択する必要がある。そのInformed Choiceを援助する専門家である健康・栄養アドバイザースタッフ（NRやサプリメントアドバイザー）の役割は大きい。常に最新の知識情報を備え、消費者に適切に対処したいものである。

参考文献

- 『原色薬草図鑑』 三橋博著 北隆館 1994 p215.
- 『ハーブ大全』 R. メイビー著 小学館 1985.
- 『ハーブ大百科』 デニ・バウン著 誠文堂新光社 1997.
- 『メディカルハーブ安全性ハンドブック』 マイケル・マクガフィンら編 東京堂出版 2001 p93.
- 『天然食品・薬品・香料品の事典』 小林彰夫ら監訳 朝倉書店 1999.
- 『クリニカル・エビデンス 日本語版』 日経BP社 2002.
- 『機能性食品事典 2005 - 06年版』 奥田拓道監修 東洋医学舎 2005, p198.
- 『科学的根拠に基づくサプリメントの基礎知識』 橋詰直孝監修 薬事日報社
- 「薬用ハーブの機能研究」 1999、健康産業新聞社、p122-125.
- 健康・栄養食品アドバイザースタッフ・テキストブック 独立行政法人 国立健康・栄養研究所監修 第一出版
- 「セントジョーンズワートとその同属植物の鑑別」 荒金眞佐子、福田達男、吉澤政夫、鈴木幸子、森本陽治、浜野朋子、安田一郎 2004 東京都健康安全研究センター年報 55, 55 - 59.
- Bombardelli,E., Morazzoni,P., 1995, *Hypericum perforatum*, Fitoterapia LXVI, 43-68.
- 『The complete German Commission E monographs, therapeutic guide to herbal medicines/developed by a special expert committee of the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices; Senior editor, Mark Blumenthal; America Botanical Council, 1998.
- 『Office of the Federal Register』, 1994, Code of Federal Regulation 21: Food and Drugs. Washington: U.S. Government Printing Office.
- Nahrstedt,A., Butterweck,V., 1997, Biologically Active and Other Chemical Constituents of the Herb of *Hypericum perforatum* L. Pharmacopsychiat. 30, 129-134.
- Butterweck, V., 2003, Mechanism of action of St John's wort in depression what is known? CNS Drugs. 17, 539-562.
- Kirakosyan,A., Sirvent,T.M., Gibson,D.M., Kaufman,P. B., 2004, The production of hyperihyperforin by in vitro cultures of St.John's wort (*Hypericum perforatum*). Biotechnol.Appl.Biochem. 39, 71-81.
- Chatterjee, S. S., Noldner, M., Koch, E., Erdelmeier, C., 1998, Antidepressant activity of *Hypericum Perforatum* and hyperforin: the neglected possibility. Pharmacopsychiat.31, 7-15.
- Cahtterjee,S.S., Bhattacharya,S.K., Wonnemann,M., Singer,A., Muller,W.E., 1998, Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. Life Sciences 63, 499-510.
- Singer,A., Wonnemann,M., and Muller,W.E., 1999, Hypeforin, a Major antidepressant constituent of St.John's wort, inhibits serotonin uptake by elevating free intracellular Na⁺. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 290, 1363-1368.
- Muller,W.E., Singer,A., Wonnemann,M., 2000, Zum wirkungsmechanismus von Johanniskraut-extrakt. Praxis, 89, 2111-2121.
- 「セントジョーンズワートを含有する健康食品中のヒペリシン及びヒペルフォリン含量」 浜野朋子、塩田寛子、中嶋順一、安田一郎 2005 東京都健康安全研究センター年報 56, 87-91.
- America On-Line Business News Wire:VIMRx Pharmaceutical, Inc., Stamfor, Conn., Nov.23, 1993.
- 「生体色素ヒペリシン」 寺嶋昌代 1998 東海女子短期大学紀要 第24号, 25 - 38.
- Suzuki,O., Katsumata,Y., Oya,M., Blat,S. Wagner,H., 1984, Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. Planta Med., 50(3), 272-274.
- Bladt,S.,Wanger,H., 1994, Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract. J. Geriatric Psychiatry and Neurology 7 (suppl 1), S57-S59.
- Mennini,T, Gobbi,M., 2004, The antidepressant mechnisum of Hypricum perforatum. Life Sciences 75,1021-1027.
- Guilhermano,L.G., Ortiz,G., Ferigolo,L.M., Barros,H. M.T., 2004, Commercially available *Hypericum perforatum* extracts don not decrease immobility of rats in the forced swimming test. Progress in Neuro-Psuchopharmacology and Biological psychiatry 28, 49-55.

- 29) Gobbi,M., Moia,M., Pirona,L., Morazzoni,P., Mennini,T., 2001, In vitro binding studies with two *Hypericum perforatum* extracts-hyperforin, hypericin and biapigenin- on 5-HT₆, 5-HT₇, GABA_A/benzodiazepine, sigma, NPY-Y₁/Y₂ receptors and dopamine transporters. Pharmacopsychiatry 34 suppl1, 545-548.
- 30) Gobbi,M., Mennini,T., 2001. Is St John's wort a 'Prozac-like' herbal antidepressant? Trends in Pharmacological Sciences 22, 557-559.
- 31) Simizu,Y., Shi,S.L., Usuda,H., Kanai,M., Shibasaki,M., 2010, Catalytic asymmetric total synthesis of enthyperforin. 49, 1120-1106.
- 32) Maisenbacher,P, Kovar,K.A., 1992, Analysis and stability of Hyperici oleum. Planta Med. 58(4):351-354.
- 33) Erdelmeier,C.A.J., 1998, Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous secondary metabolite of *Hypericum perforatum* L. Pharmacopsychiat.31, 2-6.
- 34) Laakmann,G., Schüle,C., Baghai,T., Kieser,M., 1998, St. John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. Pharmacopsychiatry. Jun;31 Suppl 1,54-59.
- 35) Verotta,L., 2003, *Hypericum perforatum*, a source of neuroactive lead structures. Current Topics in Medicinal Chemistry 3, 187-201.
- 36) Cervo,L., Rozio,M., Ekalle-Soppo,C.B., Guiso,G., Morazzoni,P., Caccia,S., 2002, Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts. Psychopharmacology, 164, 423-428.
- 37) Barnes,J., Anderson,L.A., Phillipson,J.D., 2001, St John's wort (*Hypericum perforatum* L): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. J.pharmacy and Pharmacology, 53, 583-600.
- 38) Tadros,M.G., Mohamed,M.R., Youssef,A.M., Sabry,G. M., Sabry,N.A., Khalifa,A.E., 2009, Involvement of serotonergic 5-HT_{1A/2A}, alpha-adrenergic and dopaminergic D₁ receptors in St.John's wort-induced prepulse inhibition deficit: A possible role of hyperforin. Behavioural Brain Research 199, 334-339.
- 39) Nathan,P.J., 2001, *Hypericum perforatum* (St.John's wort): a non-selective reuptake inhibitor? A review of the recent advances in its pharmacology. J Pshychopharmacology 15, 47-54.
- 40) Cahtterjee,S.S., Biber,A., Weibezahn,C., 2001, Stimulation of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid release from synaptosomes by hyperforin. Pharmacopsychiatry 34 suppl1, 11-19.
- 41) Panocka,I., Perfumi,M., Angeletti,S., Ciccocioppo,R., Massi,M.,2000, Effects of *Hypericum perforatum* extract on ethanol intake, and on behavioral despair: a search for the neurochemical systems involved. Pahanaco.Biochem. Behav. 66, 105-111.
- 42) Narita,M., Dun,S.L., Dun,N.J., Tseng,L.F., 1996, Hyperalgesia induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the mouse spinal cord. Eur J Pharmacol. 311,121-126.
- 43) Hirata,H., Sonoda,S., Agui, S., Yoshida,M., Ohinata,K., Yoshikawa,M., 2007, Rubiscolin-6, ad delta opioid peptide deraived from spinach Rubisco, has anxiolytic effect via activating sigma 1 and dopamine D₁ receptors. Peptides, 28,1998-2003.
- 44) Rao,T.S., Cler,J.A., Emmett,M.R., Mick,S., Iyengar,S., Wood,P.L., 1990, BMY-14802 antagonizes harmaline- and D-serine-induced increases in mouse cerebellar cyclic GMP: neurochemical evidence for a sigma receptor-mediated functional modulation of responses mediated by the N-methyl-D-aspartate receptor complex in vivo. Mol Pharmacol. 37, 978-982.
- 45) Leuner,K., kazanski,V., Muller,M., Essin,K., Henke,B., Gollash,M., Harteneck,C., Muller,W.E., 2007, Hyperforin- a key constituent of St.John's wort specifically activated TRPC6 channels., The FASEB journal, 21, 4101-4111.
- 46) Wurglics,M., Schubert-Zsilavec,M., 2006, *Hypericum Perforatum*: a modern herbal antidepressant.Clin Phamacokinet 45, 449-468.
- 47) Caccia,D., 2005, Antidepressant-like components of *Hypericum peforatum* extracts: an overview of their pharmacokinetics and metabolism. Current Drug Metabokism 6, 531-543.
- 48) Butterweck,V., Nahrstedt,A., Evans,J., Hufeisen,S., Rauser,L., Savage,J., Popadak,B., Ernsberger,P., Roth, B.L., 2002, In vitro receptor screening of pure constituents of St.John's wort reveals novel interactions with a number of GPCRs. Psychopharmacology 162, 193-202.
- 49) Griffith,T.N., Varela-Nallar, L., Dinamarca,M.C., Inestrosa, N.C, 2010, Neurobiological effects of Hyperforin and its potential in Alzheimer's disease therapy. Curr Med Chem.,17, 391-406.
- 50) Menegazzi,M., Novelli,M., Beffy,P., D'Aleo,V., Tedeschi,E., Lupi,R., Zoratti,E., Marchetti,P., Suzuki,H., Masiello,P., 2008, Protective effects of St John's wort extract and its component hyperforin against cytokine-induced cytotoxicity in a pancreatic β -cell line. The International Journal of Biochemistry and Cell Biology 40, 1509-1521.
- 51) Kasper,S., Dienel,A., 2002, Cluster analysis of symptoms during antidepressant with hypericum extract in mildly to moderately depressed out-patients. A meta-analysis of data from three randomized, placebo-controlled trials, Psychopharmacolgy 164, 301-308.
- 52) Evans,M.F., Morgenstern,K., 1997, St.John's wort: an herbal remedy for depression? Can Fam Physicina. 43, 1735-1756.
- 53) Linde,K., Ramirez,G., Mulrow,C.D., Pauls,A., Weidenhammer,W., Melchert,D., 1996, St.John's wort for depression-an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. BMJ 313, 253-258.
- 54) Linde,K., Berner,M., Egger,M., Mulrow,C., 2005, St John's wort for depression Meta-analysis of randomized controlled trials. British J. Psychiatry 186, 99-107.
- 55) Linde,K., Berner,M.M., Kriston,L., 2009, St John's wort for major depression (Review) The Cochrane collaboration, Wiley.
- 56) Gupta,R.K., Moller,H.J., 2003, St.John's wort, an option for the primary care treatment of depressive patients? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 253, 140-148.

- 57) Lawvere, S., Mahoney, M.C., 2005, St. John's wort, American Family Physician 72, 2249-2254.
- 58) Carlo, G.D., Borrelli, F., Izzo, A.A., 2001, Is St John's wort a 'Prozac-like' herbal antidepressant? Trends in Pharmacological Sciences 22, 559-560.
- 59) Ara, I., Bano, S., 2009, St. John's wort modulates brain regional serotonin metabolism in swim stressed rats. Pak. J. Pharm. Sci., 22, 94-101.
- 60) Weber, W., Vander Stoep, A., McCarty, R.L., Weiss, N.S., Biederman, J., McClellan, J., 2008, Hypericum perforatum (St John's wort) for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: a randomized controlled trial. JAMA. 299, 2633-2641.
- 64) 『Natural Medicines comprehensive database』, 2010, Pharmacist letter, Twelfth edition, Therapeutic Research Faculty.
- 62) Kasper, S., Volz, H.P., Moller, H.J., Dienes, A., Kieser, M., 2008, Continuation and long-term maintenance treatment with Hypericum extract WS 5570 after recovery from an acute episode of moderate depression—a double-blind, randomized, placebo controlled long-term trial. European Neuropsychopharmacology 18, 803-813.
- 63) Schempp, C.M., Muller, K.A., Winghofer B., Schopf, E., Simon, J.C., 2002, Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) Hautarzt 53, 316-321.
- 64) Cott J., 1995, NCDEU update. Natural product formulations available in Europe for psychotropic indications. Psychopharmacol Bull., 31, 745-751.
- 65) Piscitelli, S.C., Burstein, A.H., Chait, D., Alfaro, R.M., Falloon, J., 2000, Indinavir concentrations and St. John's Wort. Lancet, 355, 547-548.
- 66) Ruschitzka, F., Meier, P.J., Turina, M., Luscher, T.F., Noll, G., 2000, Acute heart transplant rejection due to Saint John's Wort, Lancet, 355, 548-549.
- 67) Moore, L. B., Goodwin, B., Jones, S.A., Wisely, G.B., Serabjit-Singh, C.J., Willson, T.M., Collins, J.L., Kliewer, S.A., 2000, St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. PNAS 97, 7500-7502.
- 68) Pal, D., Mitra, A.K., 2006, MDR- and CYP3A4-mediated drug-herbal interactions. Life Sciences 78, 2131-2145.
- 69) Wentworth, J.M., Agostini, M., Love, J., Schewabe, J. W., Chatterjee, V.K., 2000, St. John's Wort, a herbal antidepressant, activated the steroid X receptor. J Endocrinol. 166, R11-16.
- 70) John, A., Brockmoller, J., Bauer, S., Maurer, A., Langheinrich, M., Roots, I., 1999, Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). Clin. Pharmacol. Ther. 66, 338-345.
- 71) Durr, D., Stieger, B., Kullak-Ublick, G.A., Rentsch, K.M., Steinert, H.C., Meier, P.J., Fattinger, K., 2000, St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDRI and intestinal and hepatic CYP3A4. Clin. Pharmacol. Ther., 68, 598-604.
- 72) Singh, Y.M., 2005, Potential for interaction of kava and St. John's wort with drugs. J. Ethnopharmacology 100, 108-113.
- 73) Mannel, M., 2004, Drug interaction with St. John's Wort. Drug Safety 27, 773-797.
- 74) Langer R., 2010, The HMPC monograph on Hypericum. Background, development, contents., Wien Med Wochenschr. 160. 557-563.