総説

薬用人参の薬理学的・生理学的作用

—特にオピオイドおよび精神賦活薬の効果に及ぼす影響について—

徳山 尚吾¹⁾, 高橋 正克²⁾

要約：モルヒネをはじめとするオピオイドおよびメタンフェタミンなどの精神賦活薬によって誘発される種々の効果に対する薬用人参の薬理学的・生理学的作用について概説する。薬用人参は、モルヒネ、 μ オピオイド受容体アゴニストやU-50,488H、 κ オピオイド受容体アゴニストの鎮痛効果に対して、オピオイド系を介さない様式で拮抗作用を示す。さらに、モルヒネの鎮痛効果に対する耐性形成および身体的・精神的依存に対しても、薬用人参は抑制作用を有するとの知見が多いが、その種類、用量、投与スケジュール等の違いによって成績が異なる報告もなされている。また、薬用人参は、メタンフェタミンやコカインなどの反復投与による運動量の経時的な増強作用、すなわち行動感作（逆耐性現象）の形成も阻止する。興味深いことに、メタンフェタミンおよびコカインの反復投与終了後30日間休薬してから、再びこれらの薬物を投与することによって誘発される再燃現象（フラッシュバック）に対しても、薬用人参による抑制作用が見出されている。さらに、メタンフェタミンおよびコカインは精神的依存能の評価法の一つとされる条件付け位置嗜好性を示すが、その効果も薬用人参は消失させる。これらの知見は、オピオイドや精神賦活薬による乱用および依存に対して、薬用人参が有効な治療薬に成りうる可能性を示唆するものである。

1. はじめに

薬用人参 (*Panax* 属に分類される植物の根 (日本名: オタネニンジン)) は、経験的に倦怠感、虚脱感、易疲労

キーワード: 薬用人参, オピオイド, 精神賦活薬, 耐性, 身体的・精神的依存

¹⁾昭和大学薬学部臨床薬学教室
(〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8)

e-mail: stoku@pharm.showa-u.ac.jp

²⁾長崎大学大学院薬学研究科医療情報解析学講座
(〒852-8521 長崎市文教町 1-14)

原稿受領日: 2000年11月20日, 編集委員会依頼総説

性、食欲不振、無力感、息切れ、立ちくらみ、血色不良および冷え性などに有効とされており、滋養強壮薬として伝統的に広く用いられてきた。一方、薬用人参の持つ多種多様な薬理・生理作用の中で、中枢神経系を介した行動活性への影響、すなわち、探索および自発行動の抑制、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間の短縮、条件回避反応の抑制、強制走行、水泳による疲労からの回復促進などの基礎的知見も集積されつつある。

薬物の反復投与による耐性および依存形成は、モルヒネに代表されるオピオイド類によっても認められる。特に、身体的依存形成時には、急激な退薬によって退薬（禁断、離脱）症候が発現することが臨床的・実験的事実として知られ、モルヒネの臨床使用を躊躇させる一因になっている。さらに、メタンフェタミンやコカインなどの精神賦活薬による乱用も依然として大きな社会問題の一つとなっている。近年、依存性薬物による乱用や、それらに対する薬物治療として、比較的に副作用が少ないとされる天然生薬を使用する試みがなされ始め、薬用人参もその候補薬物の一つとして注目されてきている。本稿では、オピオイドや精神賦活薬による効果に対する薬用人参の薬理・生理作用に焦点を当て、我々の知見を交えつつ概説する。

2. オピオイドの鎮痛・耐性・依存形成に対する薬用人参的作用

(1) 鎮痛効果

オピオイドによる各種効果に対する薬用人参の作用は総じて抑制的であるとの見解を示す成績が多い。ラットを用いた実験において、高用量の薬用人参（標準抽出物）を注射すると、それ自身で鎮痛作用と体温低下作用を誘発し、低用量では、モルヒネによる鎮痛効果、カタレプシーおよび体温上昇効果に対して抑制作用を示すとの報告がある。さらに、これらの効果はオピオイド受容体アンタゴニストであるナルトレキソンで拮抗されないためオピオイド系を介さない作用であると推察されている(1, 2)。同様に、薬

Fig. 1 Suppressive effects of Footshock (FS)- and Psychological (PSY)-stress on the development of tolerance to morphine analgesia and reversal of the effect by ginseng. Mice were pretreated daily with ginseng at 100 mg/kg, p.o. for 5 days, and from the 6th day, ginseng was daily given 1 h before injection of morphine at the dose of 10 mg/kg, s.c., with or without FS- and PSY-stress exposure 5 and 15 min after morphine injection for 15 min, respectively, for another 5 days. Control mice received saline instead of ginseng. Left panel: FS with ginseng (■), FS without ginseng (□), saline (○). Right panel: PSY with ginseng (▲), PSY without ginseng (△), saline (○). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with the corresponding value on the 1st day. # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, compared with the group pretreated with saline. Reproduced with permission from ref. 10.

用人参の他の成分である人参サポニン（ジンセノサイド）やベトナム人参のサポニン成分の一つであるマジョノサイド-R2もモルヒネ(3,4)や κ オピオイド受容体アゴニストのU-50,488H(5)による鎮痛効果を遮断する。他方、オピオイドは百日咳毒素感受性Gi/oタンパク質を介して Ca^{2+} チャネルを抑制することが知られているが(6)、薬用人参もオピオイド受容体のアンタゴニストであるナロキシンの影響なしに Ca^{2+} チャネルを抑制するとの報告もある(7)。

(2) 耐性および依存

①モルヒネ耐性

モルヒネの反復投与によって鎮痛効果の経時的な減弱、すなわち耐性形成が認められる。Kimら(8,9)は、ラットを用いた実験において、薬用人参がモルヒネの耐性形成を抑制することを示した。さらに、BhargavaとRamarao(2)はマウスを用いて同様の結果を得ることに成功した。しかしながら、マウスを用いた我々の研究において、薬用人参はモルヒネの耐性形成に対して何らの影響も及ぼさなかった(10)。先の知見と我々の成績との相違は、薬用人参の種類、用量、投与スケジュール等に起因すると考えられる。事実、BhargavaとRamarao(2)も用量あるいは投

与スケジュールの変更によって、モルヒネの耐性が容易に形成される場合があることを確認している。

②ストレス負荷によるモルヒネ耐性の抑制

薬用人参は、ストレス負荷による生理機能バランスの崩壊を緩和する作用、すなわち抗ストレス作用を有することが知られている(11)。一方、我々は、薬用人参が、足ショック(FS)-、強制水泳(SW)-および心理的(PSY)-ストレス負荷による鎮痛効果の発現に対して何らの影響も示さないことを報告した(10)。当初、ストレス誘発鎮痛が薬用人参の抗ストレス作用と関連の少ない機構を介して効果を発現するものと推察していたが、マジョノサイド-R2が、我々とほぼ同じ方法で検討されたPSY-ストレス誘発鎮痛(12)および条件付け恐怖誘発鎮痛を完全に遮断したとの報告(13)から、ここでも先に示した様に薬用人参の種類による相違であると考えるのが妥当であろう。

次に、我々は連日のモルヒネ投与直後に各種ストレスを併用負荷することによって、生体の適応反応の一つであると考えられるモルヒネ耐性形成の有無を検討した。FS-およびPSY-ストレス併用負荷はモルヒネの耐性形成を抑制したが、SW-ストレス負荷ではその形成に影響はみられなかった(14,15)。さらに、連日のモルヒネ投与直前の薬用

Fig. 2 Effects of ginseng on the development of behavioral sensitization to the ambulation enhancing effect of methamphetamine (MAP) and cocaine (COCA). Two mg/kg of MAP (left) or 20 mg/kg of COCA (right) with 200 mg/kg of ginseng (●) was given i.p., seven times at intervals 48 h apart. Ginseng was given 1 h before MAP or COCA injection. The group (○) received saline instead of ginseng. After 30 drug-free days, on the 43rd day, the same dose of MAP or COCA was readministered. Each point is the mean $\pm$ S.E.M. of the data obtained from 12-14 mice. * P <0.05, ** P <0.01, compared with the value on the first day. ## P <0.01, compared with MA or COCA alone. Reproduced with permission from ref. 28.

人参処置によって、FS-ストレスのモルヒネ耐性形成抑制作用のみが拮抗され、PSY-ストレスによるそれには何らの影響もみられなかった(図1)。ここで、これらの現象について考察を加えてみたい。薬用人参は視床下部に作用し、ACTHの遊離を抑制することによって、脳下垂体-副腎系の活性低化を引き起こすと考えられている(16)。我々は副腎摘出マウスにおいてFS-ストレス負荷によるモルヒネ耐性形成の抑制が阻止され、プレドニゾロンの適用によってFS-ストレス作用が回復することを確認している(17)。したがって、薬用人参は、FS-ストレスの作用に対し、末梢の内分泌系を抑制することで抗ストレス作用を発揮したものと考えられる。Kimら(11)も、ストレスによる副腎中のアスコルビン酸含量の低下に対して、薬用人参が末梢性の回復作用を有することを報告している。一方、ストレス負荷によって脳内カテコラミンの代謝回転が亢進することから、中枢におけるカテコラミン作動性神経系の関与も無視出来ない(18~20)。事実、金戸と井上(21)は α ブロッカーであるフェントラミン、 β ブロッカーであるプロプラノールによってモルヒネの耐性形成が抑制される事を示している。以上のことから、薬用人参は、ストレス負荷によって障害された中枢神経系におけるカテコラミン作動性神

経系のバランスの崩壊を回復することによって、生体の適応反応を正常化させると考えられる。

確かに、薬用人参は、FS-ストレスによるモルヒネ耐性形成抑制効果を阻止出来たものの、PSY-ストレスによる効果には影響しなかった。それらを説明する明確なデータは示せないものの、一つの可能性として、薬用人参が身体的ストレスに対して反応性が高く、心理的、精神的なストレスに対して低選択性を示す可能性が推察される。しかしながら、先にも述べた様に、薬用人参の種類、用量、投与スケジュール等によってその反応性が違うことから、臨床応用に向けてそれらの問題点を克服しなければなるまい。

③モルヒネ依存

薬用人参がモルヒネの身体的依存(禁断症状)を抑制するとの報告がなされており(8,9)、我々も身体的依存に対して同様の成績を得ている(未発表成績)。さらに、条件付け位置嗜好(conditioned place preference: CPP)法による検討においてモルヒネの強化効果に対して薬用人参が抑制作用を示すとの報告(22,23)から、精神的依存にも抑制効果を持つことが期待される。

Fig. 3 Effects of ginseng on conditioned place preference induced by methamphetamine (MAP) and cocaine (COCA). Conditioning was performed with 1, 2 and 4 mg/kg of i.p. MAP (slanted rule column) or 1, 4, 10 and 20 mg/kg of i.p. COCA (vertical rule column). GE, 200 (dotted column) mg/kg, i.p., was given 1 h before MAP (4 mg/kg) or COCA (20 mg/kg). The control group received saline (Sal., open column) instead of MAP or COCA. Conditioning scores represent the time spent in the drug-paired compartment minus the time spent in the saline-paired compartment. Each point is the mean $\pm$ S.E.M. of the data obtained from 12-14 mice. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with the value of the control group. # $P < 0.05$, compared with respective MAP or COCA-treated group. Reproduced with permission from ref. 28.

3. 精神賦活薬の行動感作・条件付け位置嗜好に対する薬用人参の作用

(1) 行動感作

①精神賦活薬による行動感作

精神分裂病の薬理学的動物モデルの一つに行動感作（逆耐性現象）があり、分裂病の病態解明の有効な研究手段として広く用いられている。この現象は、オピオイドや精神賦活薬を反復投与すると、その運動量などの薬理効果が量的、質的に漸次進行性に変化する事を示している。

薬用人参はモルヒネ(24)、メタンフェタミン(25)およびコカイン(26)の行動感作を抑制する事が報告されているが、我々もメタンフェタミン(27, 28)およびコカイン(28)の行動感作が薬用人参によって抑制されることを確認している。さらに、メタンフェタミンおよびコカインの反復投与終了後30日間休薬してから、再びこれらの薬物を投与することによって誘発される再燃現象(フラッシュバック)に対しても、薬用人参が抑制作用を有することを見出した(28)(図2)。これらの知見は、精神賦活薬による精神異常発現に有効な治療薬となりうる事を示唆する。

②行動感作に対する薬用人参の作用機序

精神賦活薬による行動感作の抑制に、薬用人参が高い有用性を持つ可能性が認められたものの、その作用機序は現時点では不明な点が多い。一般的にメタンフェタミン(29)およびコカイン(30)の行動感作は、中枢におけるドパミン神経系の亢進に因るとされている。そのため、薬用人参による精神賦活薬の行動感作に対する抑制作用はドパミン神経系の抑制に関連する可能性が考えられる。実際、Kimら(18)は、薬用人参の処置によって脳内ドパミン含量の増加ならびにTsangら(31)は総ジンセノサイドがラット脳シナプトソームへのドパミン取り込みを抑制する事を示している。さらに、Kimらは、ジンセノサイドによるメタンフェタミンおよびコカインの行動感作抑制作用は、ドパミン受容体の過感受性の回復によるものであることを示唆している(24~26)。

(2) 条件付け位置嗜好

条件付け位置嗜好法は、非常に簡便で、短時間に評価が出来るため、薬物の強化効果(精神的依存)を測定する方法として繁用されている(32)。我々は、本法を用いて検討したところ、メタンフェタミンおよびコカインが条件付

け位置嗜好性を示し、その効果が薬用人参(28)によって消失する事を見出した(図3)。さらに、ジンセノサイド Rb1, Rg1 (33) によって抑制されるとの報告もある。このメタンフェタミンによる条件付け位置嗜好性は、ドパミンアンタゴニストの処置によっても阻止される(33, 34) ことから、先の行動感作における知見を含めると、薬用人参がドパミン神経系に影響を及ぼすことによって改善作用を示すことを物語っており、今後の詳細な検討が待たれる。

(3) 薬用人参中の活性成分は何か？

薬用人参による精神賦活薬の行動感作および条件付け位置嗜好性の抑制作用の発現において、最も重要な成分は何であろうか。1960年代初頭から人参サポニンの化学構造の解明が進み、人参サポニンの薬理効果も次第に明らかになってきた。それに伴って、人参サポニンが薬用人参の主要活性成分として認識されるようになった。そして、他の植物サポニンと違う化学的構造を持つ人参サポニンはジンセノサイドと呼ばれ区別されている(35, 36)。最近、コカインを投与されたマウスの免疫反応が低下すること(37)ならびにコカインが免疫機構、特にマクロファージ系に対して作用を及ぼすことが報告された(38)。また、血清中の活性化マクロファージが産生する腫瘍壊死因子(TNF)濃度がコカイン投与によって低下することから、コカイン乱用患者においてはマクロファージ活性が低下することが示唆されている(39)。事実、コカインによる行動感作および条件付け位置嗜好性は、マクロファージの活性化を介して内因性のTNF産生の促進作用を有するリポポリサッカライドによって抑制される(40)。興味あることに、リポポリサッカライドは、ジンセノサイドと共に、薬用人参の構成成分として存在し(35, 36)、感染防御や種々の代謝に関与する細網内皮系の貪食作用と抗体産生を促進する(41)。さらに、Qianらは腫瘍マウスにおいて、リポポリサッカライドの投与が腫瘍の壊死時にみられるプラーク形成細胞と特異的ロゼット形成細胞数を増加させることを見出している(42)。総括すると、行動感作および条件付け位置嗜好性に対する薬用人参の抑制作用の機序としては、活性成分の一つであるリポポリサッカライドの免疫系に対する活性化に起因することが示唆される。

4. おわりに

依存性薬物の乱用は、現代社会において依然として大きな社会問題の一つになっている。さらに、乱用者の救済に対して有効な薬物治療も確立していないのが現状である。周知の通り、薬用人参は、古くから汎用されてきた天然生薬であり、副作用の発現も極めて低いことが知られていることから、臨床応用は、比較的容易であると考えられる。しかしながら、薬用人参には、多くの成分が含まれており、

その主要活性成分の同定ならびに適切な投与量、投与スケジュールの確立を急ぐことが肝要である。残念ながら、この分野では分子生物学的方法を用いた遺伝子レベルでの変化を捉えた研究は立ち後れている。薬用人参の作用機序を解明するための研究においてもこれらの手法の導入が待たれる。今後のさらなる研究の進展に期待したい。

文 献

- 1) Ramarao P and Bhargava HN: Antagonism of the acute pharmacological actions of morphine by *Panax ginseng* extract. *Gen Pharmacol* **21**, 877-880 (1990)
- 2) Bhargava HN and Ramarao P: The effect of *Panax ginseng* on the development of tolerance to the pharmacological actions of morphine in the rat. *Gen Pharmacol* **22**, 521-525 (1991)
- 3) Nguyen TT, Matsumoto K, Yamasaki K, Nguyen MD, Huong NT, Duc NM, Nham NT and Watanabe H: The possible involvement of GABAA systems in the antinarcotic effect of majonoside-R2, a major constituent of Vietnamese ginseng, in mice. *Jpn J Pharmacol* **71**, 345-349 (1996)
- 4) Huong NT, Matsumoto K, Yamasaki K, Duc NM, Nham NT and Watanabe H: Majonoside-R2, a major constituent of Vietnamese ginseng, attenuates opioid-induced antinociception. *Pharmacol Biochem Behav* **57**, 285-291 (1997)
- 5) Kim HS, Oh KW, Rheu HM and Kim SH: Antagonism of U-50,488H-induced antinociception by ginseng total saponins is dependent on serotonergic mechanisms. *Pharmacol Biochem Behav* **42**, 587-593 (1992)
- 6) Hescheler J, Rosenthal W, Trautwein W and Schultz G: The GTP-binding protein, Go, regulates neuronal calcium channels. *Nature* **325**, 445-447 (1987)
- 7) Nar SY and McClesley EW: Ginseng root extract inhibits calcium channels in rat sensory neurons through a similar path, but different receptor, as mu-type opioids. *J Ethnopharmacol* **42**, 45-51 (1994)
- 8) Kim HS, Oh KW, Park WK, Yamano S and Toki S: Effects of *Panax ginseng* on the development of morphine tolerance and dependence. *Korean J Ginseng Sci* **11**, 182-190 (1987)
- 9) Kim HS, Jang CG and Lee MK: Antinarcotic effects of the standardized ginseng extract G115 on morphine. *Planta Med* **56**, 158-163 (1990)
- 10) Takahashi M, Tokuyama S and Kaneto H: Anti-effect of ginseng on the inhibition of the development of morphine tolerance in stressed mice. *Jpn J Pharmacol* **59**, 399-404 (1992)
- 11) Kim C, Kim CC, Kim MS, Hu CY and Rhe JS: Influence of ginseng on the stress mechanism. *Lloydia* **33**, 43-48 (1970)
- 12) Huong NT, Matsumoto K, Yamasaki K, Duc NM, Nham NT and Watanabe H: Crude saponin extracted from Vietnamese ginseng and its major constituent majonoside-R2 attenuate the psycho-

- logical stress- and foot shock stress-induced antinociception in mice. *Pharmacol Biochem Behav* **52**, 427-432 (1995)
- 13) Huong NT, Marsumoto K, Yamasaki K, Duc NM, Nham NT and Watanabe H: Effects of vietnamese ginseng on opioid agonist- and conditioned fear stress-induced antinociception. *Phytomedicine* **3**, 33-39 (1996)
 - 14) Takahashi M, Deguchi Y and Kaneto H: Blockade of the development of analgesic tolerance to morphine by concurrent treatment with opioid- but not non-opioid-mediated stress in mice. *Jpn J Pharmacol* **46**, 1-5 (1988)
 - 15) Tokuyama S, Takahashi M and Kaneto H: Blockade of the development of analgesic tolerance to morphine by psychological stress through benzodiazepine receptor mediated mechanism. *Jpn J Pharmacol* **51**, 425-427 (1989)
 - 16) Hiai S, Sasaki S and Oura H: Effect of ginseng saponin on rat adrenal cyclic AMP. *Planta Med* **37**, 15-19 (1979)
 - 17) Takahashi M, Sugimachi K and Kaneto H: Role of adrenal glucocorticoids in the blockade of the development of analgesic tolerance to morphine by footshock stress exposure in mice. *Jpn J Pharmacol* **51**, 329-336 (1989)
 - 18) Kim YC, Lee JH, Kim MS and Lee NG: Effect of the saponin fraction of *Panax ginseng* on catecholamines in mouse brain. *Arch Pharm Res* **8**, 45-49 (1985)
 - 19) Thierry AM, Javoy F, Glowinski J and Kety SS: Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat. 1. Modifications of norepinephrine turnover. *J Pharmacol Exp Ther* **163**, 163-171 (1968)
 - 20) Iimori K, Tanaka M, Kohno Y, Ida Y, Nakagawa R, Hoaki Y, Tsuda A and Nagasaki N: Psychological stress enhances noradrenaline turnover in specific brain regions in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **16**, 637-640 (1982)
 - 21) Kaneto H and Inoue M: Action site of adrenergic blockers to suppress the development of tolerance to morphine analgesia. *Brain Res* **507**, 35-39 (1990)
 - 22) Kim HS, Hong YT and Jang CG: Effects of the ginsenosides Rg1 and Rb1 on morphine-induced hyperactivity and reinforcement in mice. *J Pharm Pharmacol* **50**, 555-560 (1998)
 - 23) Kim HS, Jang CG, Oh KW, Oh S, Rheu HM, Rhee GS, Seong YH and Park WK: Effects of ginseng total saponin on morphine-induced hyperactivity and conditioned place preference in mice. *J Ethnopharmacol* **60**, 33-42 (1998)
 - 24) Kim HS, Kang JG and Oh KW: Inhibition by ginseng total saponin of the development of morphine reverse tolerance and dopamine receptor supersensitivity in mice. *Gen Pharmacol* **26**, 1071-1076 (1995)
 - 25) Kim HS, Kang JG, Rheu HM, Cho DH and Oh KW: Blockade by ginseng total saponin of the development of methamphetamine reverse tolerance and dopamine receptor supersensitivity in mice. *Planta Med* **61**, 22-25 (1995)
 - 26) Kim HS, Kang JG, Seong YH, Nam KY and Oh KW: Blockade by ginseng total saponin of the development of cocaine induced reverse tolerance and dopamine receptor supersensitivity in mice. *Pharmacol Biochem Behav* **50**, 23-27 (1995)
 - 27) Tokuyama S, Takahashi M and Kaneto H: Blockade by ginseng extract of the development of reverse tolerance to the ambulation-accelerating effect of methamphetamine in mice. *Jpn J Pharmacol* **59**, 423-425 (1992)
 - 28) Tokuyama S, Takahashi M and Kaneto H: The effect of ginseng extract on locomotor sensitization and conditioned place preference induced by methamphetamine and cocaine in mice. *Pharmacol Biochem Behav* **54**, 671-676 (1996)
 - 29) Robinson T and Becker JB: Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res Rev* **11**, 157-198 (1986)
 - 30) Mayfield RD, Larson G and Zahniser NR: Cocaine-induced behavioral sensitization and D1 dopamine receptor function in rat nucleus accumbens and striatum. *Brain Res* **573**, 331-335 (1992)
 - 31) Tsang D, Yeung HW, Tso WW and Peck H: Ginseng saponins: Influence on neurotransmitter uptake in rat brain synaptosomes. *Planta Med* **51**, 221-224 (1985)
 - 32) Carr GD, Fibiger HC and Phillips AG: Conditioned place preference as a measure of drug reward. In *Neuropharmacological Basis of Reward*, Edited by Lieberman JM and Cooper SJ, pp264-319, Oxford University Press, New York (1989)
 - 33) Kim HS, Hong YT, Oh KW, Seong YH, Rheu HM, Cho DH, Oh S, Park WK and Jang CG: Inhibition by ginsenosides Rb1 and Rg1 of methamphetamine-induced hyperactivity, conditioned place preference and postsynaptic dopamine receptor supersensitivity in mice. *Gen Pharmacol* **30**, 783-789 (1998)
 - 34) Kim HS, Jang CG, Park WK, Oh KW, Rheu HM, Cho DH and Oh S: Blockade by ginseng total saponin of methamphetamine-induced hyperactivity and conditioned place preference in mice. *Gen Pharmacol* **27**, 199-204 (1996)
 - 35) Zhang GD, Zhou ZH, Wang MZ and Gao FY: Analysis of ginseng I. *Acta Pharm Sin* **14**, 309-314 (1979)
 - 36) Zhang GD, Zhou ZH, Wang MZ and Gao FY: Analysis of ginseng II. *Acta Pharm Sin* **15**, 175-181 (1980)
 - 37) Watson ES, Murphy JC, Sohly HL, Sohly MA and Turner CE: Effects of the administration of coca alkaloids on the primary immune responses of mice: interaction with delta-9-tetrahydrocannabinol and ethanol. *Toxicol Appl Pharmacol* **71**, 1-13 (1983)
 - 38) Chen G-J, Pillai R, Erickson JR, Martinez F, Estrada AL and Watson RR: Cocaine immunotoxicity: abnormal cytokine production in hispanic drug users. *Toxicol Lett* **59**, 81-88 (1991)
 - 39) Chen G-J and Watson RR: Modulation of tumor

- necrosis factor and gamma interferon production by cocaine and morphine in aging mice infected with LP-BM5, a murine retrovirus. *J Leukoc Biol* **50**, 349-355 (1991)
- 40) Suzuki T, Funada M, Sugano Y, Misawa M, Okutomi T, Soma G and Mizuno D: Effects of lipopolysaccharide from *Pantoea agglomerans* on the cocaine-induced place preference. *Life Sci* **54**, PL 75-80 (1994)
- 41) Wang BX, Cui JC and Liu AJ: The effect of polysaccharides of root of *Panax ginseng* on the immune function. *Acta Pharm Sin* **17**, 66-68 (1980)
- 42) Qian BC, Zhang XX, Li B, Xu CY and Deng XY: Effects of ginseng polysaccharides on tumor and immunological function in tumor-bearing mice. *Acta Pharm Sin* **8**, 277-280 (1987)

Abstract – Pharmacological and physiological effects of ginseng on actions induced by opioids and psychostimulants. Shogo TOKUYAMA¹⁾ and Masakatsu TAKAHASHI²⁾ (¹⁾Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Showa University, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan; ²⁾Department of Analytical Research for Pharmacoinformatics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University, 1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan).

Folia Pharmacol. Jpn. (Nippon Yakurigaku Zasshi) **117**, 195~201 (2001)

Pharmacological and physiological effects of ginseng on actions induced by opioids and psychostimulants were summarized. Analgesic effects of opioids, such as morphine and U-50,488H, were blocked by ginseng in a non-opioid dependent manner. Furthermore, ginseng inhibited the tolerance to and dependence on morphine, and prevented the suppressive effect on the development of morphine tolerance caused by co-exposure to foot-shock stress, but not psychological stress. On the other hand, behavioral sensitization (reverse tolerance to ambulation-accelerating effect) to morphine, methamphetamine (MAP) and cocaine was also inhibited by ginseng. Interestingly, ginseng also inhibited the appearance of the recurrent phenomenon (reappearance of the sensitized state was observed at the time of readministration of MAP and cocaine even after a 30-day discontinuation of drug administration) of the effect of MAP and cocaine. The conditioned place preference of MAP and cocaine was completely blocked by ginseng. These findings provide evidence that ginseng may be useful clinically for the prevention of abuse and dependence of opioids and psychostimulants.

Keywords: ginseng; opioid; psychostimulant; tolerance; psychic/physical dependence

著者プロフィール

徳山 尚吾 (とくやま しょうご)

昭和大学薬学部臨床薬学教室，助教授，薬学博士。

◇1989年長崎大学大学院薬学研究科博士後期課程単位取得退学，'89年長崎大学薬学部助手（薬物学教室，'96年から分子薬理学教室），'94年-'96年ミシシッピ大学医学部留学，'98年昭和大学薬学部助教授（臨床薬学教室）。

◇研究領域：依存性薬物の耐性・依存形成機構の解明に関する研究。医薬品の適正使用に関する研究。臨床薬剤師育成に最適な教授法の確立を指向した教育手法論的研究。

◇最近本誌アゴラの欄に掲載された田所作太郎先生（群馬大学名誉教授）のご意見に深い感銘を覚えました。私自身，分子生物学や遺伝子関連領域の研究を視野に入れつつも，生体機能の総合的変化を捉えることが可能である行動薬理学的研究は全人的視点を旨とする臨床医学・薬学分野において必要不可欠なものであると確信しています。

高橋 正克 (たかはし まさかつ)

長崎大学大学院薬学研究科医療情報解析学講座。助教授。薬学博士。

◇1972年長崎大学薬学部卒業。'74年長崎大学大学院薬学研究科修士課程修了，'74-'77年日本学術振興会薬学奨励研究生，'77年長崎大学薬学部助手（薬物学），'85年同講師，'84-86年ミネソタ大学医学部留学，'88年長崎大学薬学部助教授（薬物学，'97年から医療情報・分析学），'99年より現職。

◇研究テーマ：中枢薬理学，行動薬理学，麻薬鎮痛薬の耐性・依存形成機構，ストレス状態下の生体応答の変容，医薬品特に麻薬の適性使用に関する研究。◇趣味：カラオケ，テレホンカード収集，将棋。