薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
101 (11) 1030-1041 (1981)

五味子の薬理学的研究 (第 1 報) Gomisin A および
Schizandrin の一般薬理作用^{1,2)}

前田信也,^a 須藤和彦,^a 油田正樹,^{*,a} 池谷幸信,^b 田口平八郎,^b
吉岡一郎,^b 原田正敏^c

ツムラ薬理研究所,^a 津村研究所,^b 千葉大学薬学部^c

Pharmacological Studies on Schizandra Fruit. I. General Pharmacological
Effects of Gomisin A and Schizandrin^{1,2)}

SHINYA MAEDA,^a KAZUHIKO SUDO,^a MASAKI ABURADA,^{*,a} YUKINOBU IKEYA,^b
HEIHACHIRO TAGUCHI,^b ITIRO YOSHIOKA,^b and MASATOSHI HARADA^c

Tsumura Research Institute for Pharmacology^a and Tsumura Laboratory,^b 9-9, 1-chome,
Izumi-honcho, Komae-shi, Tokyo 201, Japan and Faculty of Pharmaceutical
Sciences, University of Chiba,^c 1-33, Yayoi-cho, Chiba 260, Japan

(Received March 13, 1981)

General pharmacological studies were made on gomisin A and schizandrin which are the constituents of "Hoku-gomisi", the fruit of *Schizandra chinensis* BAILL. (Schizandraceae) used as an antitussive and a tonic. In the experiments by using mice, gomisin A prolonged intensively hexobarbital-induced sleeping time at doses smaller than 1/40 of LD₅₀, inhibited spontaneous and methamphetamine-induced motor activity, and showed a hypothermic effect and at higher doses an analgesic effect by pressure pain method, while schizandrin showed the same effects except for the sleep-prolongating effect and inhibited writhing symptom by AcOH. At higher doses, both compounds showed a muscle relaxant effect. From these results, it was conceivable that the action of both compounds was a sedating or tranquilising effect. The efficacy of gomisin A was durable and intense, and that of schizandrin was transient. But on the analgesic effect gomisin A was inferior to schizandrin. Moreover, gomisin A showed an antitussive effect in guinea pigs. In the experiments by using rats, gomisin A showed inhibitory effects on gastric contraction (*i. v.*) and stress-induced gastric ulceration (*p. o.*), whereas schizandrin showed the same actions, choleric action, and an inhibitory effect on gastric secretion. In the inhibition of gastric ulceration, the action of schizandrin was superior to gomisin A, and it was suggested that the action of gomisin A depended on the inhibition of gastric contraction to depress stressor factor, and that the action of schizandrin was mainly due to the inhibition of gastric juice secretion and gastric contraction.

Keywords—*Schizandra chinensis* BAILL.; gomisin A; schizandrin; Hoku-gomisi; general pharmacological studies; antitussive; tonic; inhibition of gastric ulceration; tranquilising effect

五味子は北五味子ともいわれ、マツブサ科のチョウセンゴミシ (*Schizandra chinensis* BAILL.) の果実を乾燥したもので、本邦では長野県、山梨県、青森県、岩手県、北海道などに自生している。

五味子は新農本草経の上品に五味の原名で収載されている。五味子の応用例としては救逆上気、労傷、羸瘦、虚勞、嘔逆、反胃、霍乱、転筋、痲痺、奔豚、水腫、心腹気脹、瀉痢、酒毒³⁾などの記載がみられ、薬効としては主に鎮咳作用、強壯作用などが言われている。^{4,5)} また、五味子は小青龍湯 (半夏、麻黄、芍薬、桂枝、細辛、乾姜、五味子、甘草)、苓甘姜味辛夏仁湯 (茯苓、半夏、杏仁、甘草、乾姜、細辛、五味子)、清暑益气湯 (人参、白朮、麦門、当帰、黄耆、陳皮、黄柏、甘草、五味子)などの処方配合され、感冒、気管支炎、鼻炎、気管支喘息、肺気腫、浮腫、慢性腎炎、萎縮腎、夏やせ、夏まけなどに応用されている。

五味子の成分としては、Ohta ら⁶⁾により五味子精油中から α および β -chamigrene, chamigrenal, sesquicarene などが単離され、Kochetkov ら⁷⁻⁹⁾により schizandrin, deoxyschizandrin, γ -schizandrin などが、

また著者の Ikeya ら¹⁰⁻¹⁶⁾により gomisin A, B, C, D, E, F, G, H, J, N, O, angeloyl-gomisin H および Q, tigloyl-gomisin H および P, benzoyl-gomisin H, epigomisin O などが, さらに Chen ら¹⁷⁾により schizandrin C, schizandrel A および B, schizandrol B などがそれぞれ単離され, 報告されている。

五味子の薬理作用に関しても若干報告があり, Volicer ら^{18,19)}は, schizandrin を含有している五味子エキ스는小量ではニコチン様作用を増強するが, 大量では逆に拮抗し, これらの作用は methylphenidate に似ているとしており, また同エキ스가レセルピンの中枢作用を増強することについても報告している。

また, 包ら²⁰⁾は五味子エタノールエキスから7つの成分を分離し, それらが四塩化炭素によるマウス肝障害に対し, 上昇した S-GPT を減少させる作用のあることを示した。さらに Lebedev および Kamilow²¹⁾は schizandrin が条件反射を低下させ, corazol や strychnine による痙攣を増強し, hexanal や抱水クロラルによる睡眠を延長させることを報告している。しかしこれらの報告は schizandrin の薬理に関して十分ではない。

本研究において, 著者らは五味子の lignan 成分の中で含量が多く主成分と思われる gomisin A (含有量 0.2—0.3%) および schizandrin (0.4—0.6%) の一般薬理作用を詳細に検討した。なお, 両者の構造上の違いは schizandrin の第 12, 13 位の 2 つの methoxyl 基が gomisin A では methylenedioxyyl 基に変っただけであり, 配位はどちらも R 配位である。

実験の部

実験材料 Gomisin A および schizandrin は水に難溶なため, 1—2% Tween 80 の懸濁剤とし用いた。

使用薬物 塩酸メタンフェタミンおよびデヒドロコール酸ナトリウム (大日本製薬), 塩酸モルヒネ (三共), リン酸ジヒドロコデインおよびジアゼパム (武田薬品工業), ヘキソバルビタールナトリウム (塩野義), アミノピリン, フェノバルビタールおよび塩酸ピロカルピン (三晃製薬工業), 硝酸ストリキニーネおよび二塩酸ヒスタミン (和光純薬工業), 酒石酸ニコチン, ペンチレンテトラゾールおよび塩化カルバミルコリン (東京化成工業), 塩化アセチルコリン (第一製薬), テトラガストリン (三亜薬品工業)。用時蒸留水, 生理食塩水あるいは 1—2% Tween 80 に溶解させて用いた。

実験動物 市販の ddy 系雄性マウス (体重 20—25 g), Wistar 系ラット (体重 200 g 前後) および Hartley 系雄性モルモット (体重 350 g 前後) を用いた。

実験方法

1. **急性毒性** Gomisin A および schizandrin をマウスに腹腔内 (*i. p.*), 皮下 (*s. c.*) および経口的 (*p. o.*) に投与し, 72 時間後の生死判定により LD₅₀ 値を算出した。計算にはすべて Litchfield-Wilcoxon 法を用いた。

2. **自発運動および塩酸メタンフェタミン投与下の運動に対する作用** a) 回転カゴによる自発運動測定——マウスを 1 匹ずつ回転カゴ (シナノ製作所製) に入れ 10 分間回転数を測定し, 一定の値を示すマウスを選び, 直ちに薬物を腹腔内に投与し, その後 10 分毎に 120 分まで回転数を測定した。回転カゴの回転数をもって運動量とし, 測定は音および光を遮った箱内でおこなった。

b) ANIMEX による自発運動測定——ANIMEX (FARAD Electronics 社製, スウェーデン) を用い, マウスの運動量を測定した。あらかじめ 5 分間の運動量測定を行ない, 一定値を示すマウスを選び, 3 匹ずつ測定用ケージに入れ, 5 分間運動量を測定した後, 直ちに薬物を腹腔内投与する。30 分後再びマウスをケージに入れ, 5 分毎に 60 分まで運動量を測定した。標準物質にジアゼパムを用いた。また, 同様にマウスを 3 匹ずつ測定用ケージに入れ, 5 分間運動量を測定した後, 塩酸メタンフェタミンを皮下投与 (1.5 mg/kg) し, その直後薬物を腹腔内投与する。30 分後再びマウスをケージに入れ, 5 分毎に 60 分まで運動量を測定した。

3. **ヘキソバルビタール睡眠に対する作用** Kuhn ら²²⁾の方法に準じて行なった。マウスに薬物を皮下投与し, 30 分後ヘキソバルビタールナトリウムを腹腔内投与 (100 mg/kg) し, 正向反射の消失から再び正向反射が出現するまでを睡眠とし, その時間を測定した。120 分を過ぎても

Chart 1

正向反射が回復しないものはすべて 120 分として計算した。標準物質にフェノバルビタールを用いた。

4. 鎮痛作用 a) 酢酸法——Wittle²³⁾の方法に準じて行なった。マウスに薬物を皮下投与し、30 分後に 0.7% 酢酸を 0.1 ml/10 g b.w. 宛腹腔内投与する。酢酸投与後 2 分から 12 分までの 10 分間に発現する“よじり運動”を痛覚の指標とし、その回数を測定した。標準物質にアミノピリンを用いた。

b) 圧刺激法——Randall-Selitto 式圧刺激鎮痛効果測定装置 (Ugo Basile 社製, イタリア) を用いた。すなわちマウス尾根部に圧力子をあて、重みを加えてゆき、マウスが啼鳴を発した時の重さを測定し、それを疼痛閾値とした。なおあらかじめ 2 回測定を行ない、疼痛閾値が 100—200 g の範囲のマウスを選び実験に使用した。薬物は 2 回目の測定後、腹腔内投与し、測定は薬物投与後 30 分, 60 分, 120 分, 180 分, 240 分にそれぞれ行なった。標準物質にアミノピリンを用いた。

5. 体温降下作用 サーミスター温度計 (宝工業社製) により、マウス直腸温を 30 分毎に 2 回測定し、一定範囲の直腸温を示すマウスに薬物を腹腔内投与し、その後 30 分, 60 分, 120 分, 180 分, 240 分, 24 時間にそれぞれ直腸温を測定した。実験は $24 \pm 1^\circ\text{C}$, 湿度 50% の恒温恒湿下で行なった。標準物質にアミノピリンを用いた。

6. 解熱作用 サーミスター温度計を用いた。マウスに 10% J.P. IX 腸チフスパラチフス混合ワクチン生理食塩水溶液を 0.1 ml/10 g b.w. 宛腹腔内投与し、その 120 分後に一定範囲の直腸温を示すマウスに薬物を腹腔内投与し、その後、30 分, 60 分, 120 分, 180 分, 240 分, さらに 24 時間にそれぞれ直腸温を測定した。標準物質にアミノピリンを用いた。

7. 抗痙攣作用 a) ストリキニーネ痙攣に対する作用——薬物をマウスに皮下投与し、30 分後に硝酸ストリキニーネ (2 mg/kg) を腹腔内に投与し、痙攣の発現時間、死亡の個体数および死亡までの時間を測定した。

b) ペンテトラゾール痙攣に対する作用——薬物をマウスに皮下投与し、30 分後にペンチレンテトラゾール (150 mg/kg) を腹腔内に投与し、痙攣発現時間および死亡までの時間を測定した。

c) ニコチン痙攣に対する作用——薬物をマウス腹腔内に投与し、30 分後に酒石酸ニコチン (3 mg/kg) を静脈内 (*i. v.*) に投与して、起こる強直性伸展および死亡の個体数によって効果を判定した。Litchfield-Wilcoxon 法にて ED_{50} 値を算出した。

8. 筋弛緩作用 a) 懸垂試験——高さ約 30 cm の位置に直径 1 mm の針金を張り、マウスの前肢を針金につかまらせ、ぶらさげると正常動物は後肢を針金にかけ、薬物をマウス腹腔内に投与し、30 分後、1 分間隔で 3 回針金にぶらさげ、2 回以上 10 秒以内に後肢を針金にかけることができないものを筋弛緩作用ありと判定した。Litchfield-Wilcoxon 法を用いて ED_{50} 値を算出した。標準物質にジアゼパムを用いた。

b) 傾斜板法——薬物をマウスに腹腔内投与し、30 分後 70° の勾配に設置した 50 メッシュの金網の上にマウスをのせ、10 秒以内にすべり落ちた場合を筋弛緩作用ありと判定した。a) と同様に ED_{50} 値を算出し、標準物質もジアゼパムを用いた。

9. 鎮咳作用 高木ら²⁴⁾の機械的刺激法に準じて行なった。すなわちモルモットをペントバルビタールナトリウムで軽く麻酔 (15 mg/kg, *i. p.*) した後、頸部を切開し、気管を露出させる。鎖骨から 1.5 cm の距離の気管前面に小孔を開け、刺激毛 (豚毛: ϕ 約 2—3 mm) を約 30 度の角度で気管支の方向に約 3 cm 挿入し 1 秒後引き出す。小孔を開けてから 5, 20 分後に刺激毛で咳が出ることを確かめた後、薬物を腹腔内投与し、投与後 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 分の 7 回にわたり刺激毛で気管を刺激し、咳の有無を調べ、1 回でも咳が止まれば有効、7 回とも咳が出れば無効と判定した。Up and down 法にて ED_{50} 値を算出した。標準物質としてリン酸ジヒドロコデインおよび塩酸モルヒネを用いた。

10. 摘出腸管に対する作用 マウスおよびモルモット摘出小腸を用い、マグヌス累積法により前者では抗アセチルコリン作用を、後者では抗ヒスタミン作用を調べた。さらにモルモット摘出小腸では単回投与法により抗ニコチン作用も調べた。栄養液には Tyrode 液を用い、浴槽温は $27 \pm 1^\circ\text{C}$ である。

11. 摘出心房に対する作用 モルモットを撲殺後直ちに心房を摘出し、マグヌス管中に懸垂し、心房の収縮と心拍数をアイソトニックトランスジューサーを介してペン書きオシログラフ上に同時記録した。栄養液は Ringer-Locke 液を用い、その組成は蒸留水 1 l 中に NaCl 9.2 g, KCl 0.42 g, CaCl_2 0.24 g, NaHCO_3 0.3 g, glucose 1 g を含み、95% O_2 および 5% CO_2 を通気して飽和させた。浴槽温は $30 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保った。

12. 血圧、心拍数、呼吸に対する作用 ウレタン麻酔下 (1.5 g/kg, *s. c.*) のラットを用い、頸動脈圧、心拍数、呼吸に対する影響をポリグラフ (三栄測器製) を用い調べた。薬物は大腿静脈より投与した。

13. 胆汁分泌に対する作用 体重 220—240 g のラットをペントバルビタールナトリウム麻酔下 (50 mg/kg, *i. p.*) で開腹し、総胆管にポリエチレンカニューレを挿入し、1 時間胆汁を採取した後、薬物を十二指腸内 (*i. d.*)

TABLE I. Acute Toxicity of Gomisin A and Schizandrin in Mice

Compounds	Routes of administration	LD ₅₀ (mg/kg) ^{a)}
Gomisin A	<i>i. p.</i>	390 (318—478)
Gomisin A	<i>s. c.</i>	500 (431—580)
Gomisin A	<i>p. o.</i>	777 (560—1078)
Schizandrin	<i>i. p.</i>	518 (460—583)
Schizandrin	<i>s. c.</i>	1861 (1583—2183)
Schizandrin	<i>p. o.</i>	1448 (1175—1784)

a) Litchfield-Wilcoxon method. Numbers in parentheses indicate the 95% fiducial limits.

に投与する。その後1時間毎に4時間まで胆汁を採取し胆汁流量を測定した。標準物質にデヒドロコール酸ナトリウムを用いた。

14. 胃液分泌に対する作用 Shayの幽門結紮法²⁵⁾に準じて行なった。すなわち18時間絶水絶食後、手術時の体重200—230gのラットをエーテル麻酔下で開腹し、幽門部を結紮し同時に薬物を十二指腸内投与して手術を終わる。4時間後に胃を摘出し、貯留した胃液の量、pH、総酸度をそれぞれ測定した。標準物質に硫酸アトロピンを用いた。

15. 胃酸分泌に対する作用 Ghosh and Schild²⁶⁾の胃内灌流法に準じて行なった。すなわち18時間絶水絶食後手術時の体重200—230gのラットをウレタン麻酔下(1.5g/kg, *s. c.*)で開腹し、食道および幽門部にカニューレを挿入結紮し、食道カニューレからconstant infusion pump (DESAGA社製ペリスタルポンプ)を用い、1ml/minの速度で生理食塩水を灌流させ、約40分間放置後、幽門カニューレより流出する灌流液を15分間隔で2回採取する。2回目の採取直後に、胃酸分泌刺激薬を大腿静脈内に、薬物を十二指腸内にそれぞれ投与し、その後15分間隔で5回灌流液を採取した。採取した灌流液はフェノールフタレインを指示薬とし、1/100N NaOHで滴定し、総酸度(Emq)を求めた。胃酸分泌刺激薬にはテトラガストリン、塩化カルバミルコリン、二塩酸ヒスタミンを用いた。標準物質に硫酸アトロピンを用いた。

16. 胃運動に対する作用 18時間絶水絶食後手術時の体重250g前後のラットをウレタン麻酔下(1.5g/kg, *s. c.*)で開腹し、胃を露出させ、前胃部に小穴を開け、胃内容物を排出させた後、直径約1.5cmの水を満たしたバルーンを胃内に挿入・固定し、胃内圧を圧トランスジューサーを介してペン書きオシログラフ上に記録した。胃の自動運動と塩酸ピロカルピン(1mg/kg, *i. v.*)により亢進された運動に対する薬物の作用を調べた。薬物は大腿静脈内に投与した。標準物質に硫酸アトロピンを用いた。

17. ストレス潰瘍に対する作用 高木らの拘束水浸ストレス法²⁷⁾に準じて行なった。すなわち18時間絶水絶食後実験時の体重250—300gのラットに薬物を経口投与後拘束ゲージに入れ、25°Cの水浴中に6時間ラットの鎖骨部まで浸漬しストレスを負荷した。その後胃を摘出し、10%ホルマリン生理食塩水溶液10mlを胃内に注入して胃を膨満させ、同ホルマリン液中に10分間浸漬し固定した。固定後胃を大湾上に切開し、胃内壁にできた潰瘍の長径を測定し、その総和を潰瘍係数(ulcer index)として表わした。標準物質に硫酸アトロピンを用いた。

なお推計学的処理には student *t*-検定を用いた。

実 験 結 果

1. 急性毒性

Gomisin A および schizandrin の LD₅₀ 値を Table I に示す。各投与経路とも gomisin A の毒性は schizandrin よりも強く、皮下投与では約 3.6 倍、経口投与でも約 2 倍の毒性を示した。一般症状として両薬物とも運動失調、体温下降、筋緊張度の低下などがみられ、致死量の投与で、投与後 5 分位で正向反射の消失がみられた。また schizandrin では経口、皮下、腹腔内の各投与において、投与後 2 時間以内に大半に呼吸麻痺による死亡が観察され、24 時間以降には死亡例はみられなかった。一方 gomisin A では schizandrin より長期にわたって死亡例の出現が観察され、投与後 48 時間以降にも死亡例が認められたがこの死因については不明である。

2. 自発運動および塩酸メタンフェタミン投与下の運動に対する作用

回転カゴにおいて、gomisin A は 25 mg/kg (*i. p.*) で投与後徐々に自発運動を抑制し、80 分後に最低値を記録したが、その後回復傾向を示した。また、50 mg/kg 以上の投与では、抑制の度合はさらに強く、120 分でも

Fig. 1. Effect of Gomisin A and Schizandrin on Spontaneous Motor Activity of Mice in Wheel Cage

●—● control (n=10),
○—○ gomisin A 100 mg/kg (n=10),
○—○ gomisin A 50 mg/kg (n=10),
○—○ gomisin A 25 mg/kg (n=10),
●—● diazepam 2.5 mg/kg (n=10),
▲—▲ schizandrin 100 mg/kg (n=10),
▲—▲ schizandrin 50 mg/kg (n=10),
▲—▲ schizandrin 25 mg/kg (n=10).

Fig. 2. Effect of Gomisin A and Schizandrin on Motor Activity in Mice (Measurement by Animex)

A) Spontaneous movement
● control (n=10),
■ gomisin A 25 mg/kg (n=8),
■ gomisin A 50 mg/kg (n=8),
□ gomisin A 100 mg/kg (n=8),
△ schizandrin 25 mg/kg (n=8),
▲ schizandrin 50 mg/kg (n=8),
× diazepam 2.5 mg/kg (n=7).

B) Methamphetamine-HCl treated (1.5 mg/kg s.c.)
● control (n=12),
■ gomisin A 50 mg/kg (n=8),
□ gomisin A 100 mg/kg (n=8),
▲ schizandrin 50 mg/kg (n=8),
△ schizandrin 100 mg/kg (n=8),
○ non treated (n=7).

TABLE II. Effect of Gomisin A and Schizandrin on Duration of Anesthesia induced by Hexobarbital-Na in Mice

Compounds	Dose mg/kg, s.c.	No. of animals	Sleeping time (min) mean $\pm$ S.E.	No. of animals sleeping over 120 min
Control		9	47.3 $\pm$ 6.9	0
Gomisin A	100	10	101.2 $\pm$ 7.9 ^{b)}	4
Gomisin A	50	10	87.4 $\pm$ 7.4 ^{b)}	3
Schizandrin	100	10	49.3 $\pm$ 5.7	0
Control		13	54.1 $\pm$ 4.7	0
Gomisin A	50	13	103.6 $\pm$ 6.1 ^{b)}	8
Gomisin A	25	13	94.5 $\pm$ 6.7 ^{b)}	3
Schizandrin	100	13	54.5 $\pm$ 5.8	0
Phenobarbital	40	8	85.3 $\pm$ 9.7 ^{a)}	2
Control		10	58.4 $\pm$ 5.7	0
Gomisin A	25	10	98.9 $\pm$ 6.5 ^{b)}	4
Gomisin A	12.5	10	82.4 $\pm$ 7.6 ^{a)}	1
Schizandrin	100	10	54.7 $\pm$ 5.2	0
Phenobarbital	40	10	82.4 $\pm$ 7.6 ^{a)}	0

a) $p < 0.01$, b) $p < 0.001$.

回復はみられなかった。一方, schizandrin は 25 mg/kg (*i. p.*) で投与後 10—20 分には最低値を示し, その後急速に回復するという一過性の自発運動抑制作用を示した。また 50 mg/kg 以上の投与ではさらに強く運動量を減少したが, 投与後 30 分以降漸次回復傾向がみられた (Fig. 1)。

ANIMEX においても, 両者とも自発運動抑制作用を示し, gomisin A では 50 mg/kg (*i. p.*) 以上で, schizandrin では 25 mg/kg (*i. p.*) 以上で, 測定開始後 5 分値においてそれぞれ有意の運動量減少がみられた。さらに, 塩酸メタンフェタミンの皮下投与 (1.5 mg/kg) により運動量は 60 分間以上にわたって亢進したが, この作用に対して, gomisin A, schizandrin とも 50 mg/kg (*i. p.*) 以上で有意な抑制作用を示した。この作用は schizandrin より gomisin A の方が持続的であった (Fig. 2)。

3. ヘキソバルビタール睡眠に対する作用

本結果を Table II に示す。Gomisin A は 12.5 mg/kg (*s. c.*) より有意にヘキソバルビタールによる睡眠を延長させた。また 120 分以上睡眠した動物の個体数をも用量依存的に増加させた。一方 schizandrin は 100 mg/kg (*s. c.*) で同作用を示さなかった。

4. 鎮痛作用

a) 酢酸法 本結果を Table III に示す。Schizandrin は 50 mg/kg (*s. c.*) より有意に酢酸による writhing の発現数を抑制したが, gomisin A は 100 mg/kg (*s. c.*) で同作用を示さなかった。

TABLE III. Analgesic Effect of Gomisin A and Schizandrin on Writhing Symptom of the Mice

Compounds	Dose, <i>s. c.</i> (mg/kg)	No. of animals	No. of writhing
Control		15	16.9 ± 2.2 ^{a)}
Gomisin A	100	14	16.2 ± 2.5
Schizandrin	100	12	6.7 ± 1.1 ^{c)}
Schizandrin	50	12	9.8 ± 2.2 ^{b)}
Schizandrin	25	15	12.9 ± 2.2
Aminopyrine	50	11	5.8 ± 1.3 ^{c)}

a) Mean value ± standard error.

b) $p < 0.05$, c) $p < 0.001$.

b) 圧刺激法 本結果を Fig. 3 に示す。Schizandrin は 50 mg/kg (*i. p.*) より有意に疼痛閾値の上昇を示した。また, gomisin A も 100 mg/kg (*i. p.*) において, schizandrin の 50 mg/kg (*i. p.*) より弱い, 有意に疼痛閾値を上昇させた。

5. 体温降下作用

本結果を Fig. 4 に示す。Gomisin A は 25 mg/kg (*i. p.*) から持続的な体温降下作用を示し, 25 mg/kg では 1 時間, 50 mg/kg では 3 時間, 100 mg/kg では 4 時間以上の持続を示した。100 mg/kg 投与では投与後 24 時間には正常体温に回復していた。一方 schizandrin は 50 mg/kg (*i. p.*) より有意な体温降下作用を示したが, 50 mg/kg では 1 時間後に, 100 mg/kg では 2 時間後に回復がみられた。

6. 解熱作用

本結果を Fig. 5 に示す。腸チフスパラチフス混合ワクチン投与後, 2 時間より 5 時間まで有意な発熱がみられた。この発熱に対して, gomisin A は 50 mg/kg (*i. p.*) か

Fig. 3 Analgesic Effect of Gomisin A and Schizandrin on Pressure Pain Threshold of the Mouse Tail

△—△ control ($n=10$),
○—○ schizandrin 100 mg/kg ($n=10$),
●—● schizandrin 50 mg/kg ($n=10$),
○—○ schizandrin 25 mg/kg ($n=10$),
×—× gomisin A 100 mg/kg ($n=10$),
×—× aminopyrine 100 mg/kg ($n=10$).
a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$.

Fig. 4. Hypothermic Effect of Gomisin A and Schizandrin in Mice

▲—▲ control ($n=11$),
 ○—○ schizandrin 100 mg/kg ($n=13$),
 ●—● schizandrin 50 mg/kg ($n=11$),
 ○—○ schizandrin 25 mg/kg ($n=12$),
 ×—× gomisin A 100 mg/kg ($n=14$),
 ×—× gomisin A 50 mg/kg ($n=13$),
 ×—× gomisin A 25 mg/kg ($n=11$),
 △—△ aminopyrine 50 mg/kg ($n=11$).
 a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$, c) $p < 0.001$.

Fig. 5. Antipyretic Effect of Gomisin A and Schizandrin on the Typhoid Paratyphoid Vaccine-febrile Mouse

▲—▲ not vaccinated animal ($n=19$),
 ▲—▲ control ($n=20$),
 ○—○ schizandrin 100 mg/kg ($n=12$),
 ●—● schizandrin 50 mg/kg ($n=9$),
 ×—× gomisin A 100 mg/kg ($n=11$),
 ×—× gomisin A 50 mg/kg ($n=10$),
 △—△ aminopyrine 50 mg/kg ($n=11$).
 a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$, c) $p < 0.001$.

TABLE IV. Antinicotine Effect of Gomisin A and Schizandrin in Mice

Compounds	Lifesaving effect ED ₅₀ (mg/kg, <i>i.p.</i>) ^{a)}
Gomisin A	50.8 (44.8—57.7)
Schizandrin	85.0 (76.5—94.5)

a) Litchfield-Wilcoxon method.

Numbers in parentheses indicate the 95% fiducial limits.

ら持続的な, schizandrin は 50, 100 mg/kg (*i.p.*) で投与後 30 分に最低値を示すが, 前者ではその後 30 分に, 後者ではその後 1 時間 30 分には回復する解熱作用をそれぞれ示した。

7. 抗痙攣作用

ストリキニーネおよびペンテトラゾールによる痙攣に対し, gomisin A および schizandrin とも 100 mg/kg (*s.c.*) で痙攣発現までの時間を多少延長させたが, 死亡までの時間にはほとんど影響を与えず, 生存例は認められなかった。一方ニコチン投与 (3 mg/kg, *i.v.*) 後, 動物は間代性痙攣を発現し, その後強直性屈曲から強直性伸展を起こし約 20 秒後に死亡するが, gomisin A および schizandrin 投与により強直性屈曲以後の反応の抑制がみられ, さらに救命効果が認められた。救命効果の ED₅₀ を Table IV に示す。

8. 筋弛緩作用

本結果を Table V に示す。懸垂試験においては, gomisin A および schizandrin ともに筋弛緩作用を示し, 両者の ED₅₀ 値は約 140—150 mg/kg (*i.p.*) であった。一方, 傾斜板法では, schizandrin には筋弛緩作用が認められた (ED₅₀=229 mg/kg, *i.p.*) が, gomisin A は 300 mg/kg (*i.p.*) でも同作用を示さなかった。なお gomisin A の作用は持続的であったが, schizandrin による作用は一過性であった。

9. 鎮咳作用

本結果を Table VI に示す。本方法において gomisin A は鎮咳作用を示し, その ED₅₀ 値は 57.2 mg/kg (*i.p.*) であった。なお作用発現は投与後 30—90 分に多く観察され 150 分後にはほとんど作用は認められなかった。一方 schizandrin は 125 mg/kg (*i.p.*) でも同作用を示さなかった。

TABLE V. Muscle Relaxant Effects of Gomisin A and Schizandrin in Mice

Compounds	ED ₅₀ (mg/kg, <i>i.p.</i>) ^{a)}	
	Traction	Inclined screen
Gomisin A	140 (101—193)	>300
Schizandrin	149 (116—189)	229 (184—284)
Diazepam	2.2 (1.6—3.0)	10.3 (8.2—12.8)

a) Litchfield-Wilcoxon method.

Numbers in parentheses indicate the 95% fiducial limits.

TABLE VI. Antitussive Effect of Gomisin A and Schizandrin in Guinea Pig by mechanically Stimulating Method

Compounds	ED ₅₀ (mg/kg, <i>i.p.</i>) ^{a)}
Gomisin A	57.2
Schizandrin	>125
Dihydrocodeine · H ₃ PO ₄	5.59
Morphine · HCl	5.91

a) Up and down method (n=10).

Fig. 6. Effect of Gomisin A and Schizandrin on the Contraction induced by Acetylcholine Chloride A, Histamine Dihydrochloride: B, and Nicotine Bitartrate: C in the Isolated Mouse (A) and Guinea Pig (B and C) Ileum

Numbers in the parentheses indicate the number of animals.

10. 摘出腸管に対する作用

本結果を Fig. 6 に示す。塩化アセチルコリンの累積投与による収縮に対しては、gomisin A および schizandrin とともに 1×10^{-4} g/ml より、二塩酸ヒスタミンの累積投与による収縮に対しては、gomisin A は 1×10^{-4} g/ml より、schizandrin は 3×10^{-4} g/ml より、それぞれ頭打ちの抑制を与えた。また酒石酸ニコチン 1×10^{-5} g/ml の単回投与による収縮に対しては、gomisin A は 1×10^{-5} g/ml で約 28%, 3×10^{-5} g/ml では約 80% の、schizandrin は 2×10^{-5} g/ml で約 20%, 3×10^{-5} g/ml で約 40% の抑制作用を示した。なお図中 A, B は用量反応曲線で表わし、C はニコチン 1×10^{-5} g/ml の単回投与による収縮に対しての収縮率で表わした。

Fig. 7. Effect of Gomisin A and Schizandrin on the Isolated Guinea Pig Atria

S: schizandrin, G: gomisin A, HR: heart rate, CF: contractile force.
Drug: g/ml.

TABLE VII. Effect of Gomisin A and Schizandrin on Gastric Juice Secretion in Pylorus-ligated Rats

Compounds	Dose mg/kg <i>i. d.</i>	No. of animals	Volume ^{a)} (ml/rat)	Inhibition (%)	pH	Total acid ^{a)} mEq/l
Control		18	6.2 ± 0.6		1.5	66 ± 5
Schizandrin	100	15	3.4 ± 0.6 ^{b)}	45.2	1.9	55 ± 2
	50	7	4.2 ± 0.6	32.3	1.9	59 ± 4
Gomisin A	100	14	6.5 ± 0.4	4.8	1.4	78 ± 5
	50	8	6.2 ± 0.6	0.0	1.7	60 ± 4
Atropine	5	9	1.9 ± 0.4 ^{b)}	69.4	2.2	56 ± 4

a) Mean ± standard error.

b) $p < 0.01$.

Rats weighing 220 ± 10 g were used.

11. 摘出心房に対する作用

本結果を Fig. 7 に示す。Gomisin A は 3×10^{-5} g/ml で持続性の陰性変力作用を示した後、律動を停止させた。一方 schizandrin は 1×10^{-5} g/ml では一過性の陽性変力作用を与えたが、 3×10^{-5} g/ml では一過性の陽性変力作用の後陰性変力作用を与え、その後律動を停止させた。律動停止までの時間は両薬物とも投与量の増加により短縮された。また、gomisin A および schizandrin は両者とも 1×10^{-5} g/ml より心拍数を減少させた。

12. 血圧、心拍数、呼吸に対する作用

Gomisin A および schizandrin は 5 mg/kg (*i. v.*) で、血圧、呼吸に対してはほとんど影響を与えなかったが、両者とも 1.25 mg/kg (*i. v.*) より心拍数の減少作用を示した。

13. 胆汁分泌に対する作用

本結果を Fig. 8 に示す。Schizandrin は 25 mg/kg (*i. d.*) では投与後 1 時間値において胆汁分泌量を増加させ、50 mg/kg (*i. d.*) では投与後 1 時間から 4 時間まで持続的な胆汁分泌促進作用を示した。一方 gomisin A は 50—100 mg/kg (*i. d.*) で同作用を示さなかった。

14. 胃液分泌および胃酸分泌に対する作用

胃液分泌に対する結果を Table VII に示す。Schizandrin は 100 mg/kg (*i. d.*) で有意に胃液分泌量を減少させ、胃液 pH の上昇および総酸度の低下傾向を示した。一方 gomisin A は 100 mg/kg (*i. d.*) で同作用を与えなかった。また作用のみられた schizandrin について胃酸分泌に対する作用を検討したが、100 mg/kg (*i. d.*) で

はテトラガストリン ($15 \mu\text{g/kg}$, *i. v.*), 二塩酸ヒスタミン (1 mg/kg , *i. v.*) および塩化カルバミルコリン ($5 \mu\text{g/kg}$, *i. v.*) 等により亢進した胃酸分泌に対してはほとんど影響を与えなかった。

15. 胃運動に対する作用

本結果を Fig. 9 に示す。Gomisin A は 2.5 mg/kg (*i. v.*) で, schizandrin は $1.25\text{--}5 \text{ mg/kg}$ (*i. v.*) でそれぞれトーンスの低下を伴う胃自動運動の抑制と, 塩酸ピロカルピンにより亢進された胃運動の抑制を示した。なお胃自動運動の抑制は gomisin A 2.5 mg/kg , schizandrin 1.25 mg/kg では約 3 分, schizandrin 5 mg/kg では約 10 分でそれぞれ回復した。

16. ストレス潰瘍に対する作用

本結果を Table VIII に示す。Gomisin A は 100 mg/kg (*p. o.*) では約 51%, schizandrin は 50 mg/kg (*p. o.*) で約 44%, 100 mg/kg (*p. o.*) で約 74% それぞれ潰瘍の発生を抑制した。

Fig. 8. Effect of Gomisin A and Schizandrin on Bile Secretion in Rats

○—○ control ($n=13$),
○---○ gomisin A 100 mg/kg ($n=10$),
△---△ schizandrin 25 mg/kg ($n=13$),
▲---▲ schizandrin 50 mg/kg ($n=12$),
●—● dehydrocholate-Na 50 mg/kg ($n=13$).
Rats weighing $230 \pm 10 \text{ g}$ were used.

Fig. 9. Effect of Gomisin A and Schizandrin on Gastric Contraction in Rats

G: gomisin A, S: schizandrin.

TABLE VIII. Effect of Gomisin A and Schizandrin on Stress-induced Gastric Ulcer in Rats

Compounds	Dose mg/kg <i>p. o.</i>	No. of animals	Ulcer index mean $\pm$ S.E.	Inhibition (%)
Control		14	16.0 ± 2.6	
Gomisin A	100	10	7.8 ± 1.2^a	51.3
Schizandrin	100	11	4.1 ± 0.8^b	74.4
	50	11	8.9 ± 0.8^a	44.4
Atropine	2	8	0.5 ± 0.2^c	96.9

$a) p < 0.05$, $b) p < 0.01$, $c) p < 0.001$.

考 察

急性毒性試験において, gomisin A, schizandrin とも行なつたいずれの投与方法 (*i. p.*, *s. c.*, *p. o.*) においても作用発現は速く, また両者とも腹腔内投与に比べて, 皮下, 経口投与の LD_{50} 値は 2—3 倍程度大きい値に過ぎなかった。したがって両者とも消化管や皮下組織からの吸収は早く, 良好なものと思われる。

中枢試験において, gomisin A は LD_{50} 値に比較して顕著なヘキソバルビタールナトリウム催眠延長作用 (LD_{50} 値の約 $1/40$ の用量で作用発現), 持続性の, 自発運動と塩酸メタンフェタミンにより亢進された運動の抑

制および体温降下作用を示し、これらの作用から gomisin A に中枢抑制作用あるいはトランキライザー様作用の存在が示唆された。また、鎮咳作用も認められ、その ED_{50} 値は 57.2 mg/kg (*i. p.*) で、リン酸ジヒドロコデイン ($ED_{50}=5.59 \text{ mg/kg}$, *i. p.*) および塩酸モルヒネ ($ED_{50}=5.91 \text{ mg/kg}$, *i. p.*) の約 1/10 の強さであった。

一方 schizandrin には酢酸 writhing 法と圧刺激法で、 LD_{50} の 1/40—1/10 で鎮痛作用が認められた。また自発運動と塩酸メタンフェタミンにより亢進された運動の抑制、体温降下作用などがみられたが、ヘキソバルビタールナトリウム催眠延長作用は 100 mg/kg (*s. c.*) でも認められなかった。これらのことから中枢抑制作用あるいはトランキライザー様作用は gomisin A に比べて弱いものと考えられる。なお schizandrin でみられたこれらの作用はいずれも一過性の作用であった。両検体の解熱作用は本結果からは特異的なものとはいえない。その他、gomisin A および schizandrin に抗ニコチン痙攣作用および筋弛緩作用がみられたが、筋弛緩作用の ED_{50} は LD_{50} の 1/2—1/3 という大量で得られ、他の中枢薬理実験成績、たとえば自発運動実験や鎮痛試験などの結果に影響を与えてないと考えられる。

末梢試験において、gomisin A は LD_{50} の約 1/8 量 (*p. o.*) で、約 50% の抑制率でストレス潰瘍の発生を防止し、さらに静脈内投与で胃運動に対し抑制作用を与えた。Gomisin A のストレス潰瘍抑制作用には、gomisin A が胃液分泌に著変を与えなかったことから、攻撃因子側としては胃運動に対する抑制が関与することが考えられる。

一方 schizandrin は十二指腸内投与で胆汁分泌促進作用や胃液分泌抑制作用を認めたが、この胃液分泌抑制作用には、胃酸分泌実験では抗テトラガストリン作用、抗カルバミルコリン作用、抗ヒスタミン作用はみられず、さらに摘出腸管実験でも特異的な作用がみられなかったので抗コリン作用や抗ヒスタミン作用の様な作用の関与は考えられない。また schizandrin は gomisin A と同様に胃運動抑制作用およびストレス潰瘍を示したがその作用は gomisin A より強いもの（潰瘍抑制率は 50 mg/kg , *p. o.* で 44%, 100 mg/kg , *p. o.* で 74%）であった。このストレス潰瘍抑制作用には胃液分泌抑制と胃運動抑制が大きく関与していることが考えられる。摘出臓器における試験では両薬物とも顕著な作用は与えなかった。

以上総括すると、gomisin A には中枢抑制またはトランキライザー様作用、鎮咳作用、ストレス潰瘍予防作用が認められ、schizandrin には中枢抑制またはトランキライザー様作用、鎮痛作用、胃液分泌抑制作用、ストレス潰瘍予防作用、利胆作用が認められた。また前者による作用の多くは持続的であるのに対し、後者では一過性であった。両者の化学構造は極めて類似しているが、この様に薬理効果の性質が異なることは、それらの薬理作用が構造に密に関係していることを示唆するものである。

両成分の母生薬中の含有量 (gomisin A: 0.2—0.3%, schizandrin: 0.4—0.6%) を考えると、それらの薬理作用の一部が五味子の治療効果に関与することが考えられる。

引用文献および注

- 1) 前田信也, 須藤和彦, 油田正樹, 池谷幸信, 田口平八郎, 吉岡一郎, 原田正敏, 日本生薬学会第 24 回年会講演要旨集, 1977, p. 43.
- 2) 前田信也, 須藤和彦, 油田正樹, 原田正敏, 日本薬学会第 99 年会講演要旨集, 1979, p. 162.
- 3) 赤松金芳, 和漢薬, 1980, p. 430.
- 4) 第九改正日本薬局方解説書, 1976, D-297—D-198.
- 5) 大村重光, 中国日本薬用植物・生薬, 廣川書店, 1978, p. 184.
- 6) Y. Ohta, H. Hirose, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1251, 2483.
- 7) N.K. Kochetkov, A. Khorlin, O.S. Chizhov, *Zh. Obsch. Kim.*, **31**, 3454 (1961).
- 8) N.K. Kochetkov, A. Khorlin, O.S. Chizhov, V.I. Sheichenko, *Tetrahedron Lett.*, **1961**, 730.
- 9) N.K. Kochetkov, A. Khorlin, O.S. Chizhov, *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 361.
- 10) Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka, H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1383 (1979).
- 11) Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka, Y. Iitaka, H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1395 (1979).
- 12) Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka, H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1579 (1979).
- 13) Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka, H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1583 (1979).
- 14) Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka, H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2695 (1979).

- 15) Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2536 (1979).
- 16) Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka, H. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3257 (1978).
- 17) Y.Y. Chen, Z.B. Chu, L.N. Li, *Scientia Sinica (Peking)*, **19**, 276 (1976).
- 18) L. Volicer, M. Šramka, I. Janku, R. Čapek, R. Smetana, V. Ditteova, *Arch. int. Pharmacodyn.*, **163** 249 (1966).
- 19) L. Volicer, I. Janku, O. Motl, Z. Jiricka, *Second International Pharmacological Meeting*, **7**, 29 (1963).
- 20) 包天桐, 徐桂芳, 刘耕陶, 孙潤华, 宋振玉, 药学报, **14**, 1 (1979).
- 21) A.A. Lebedev, I.K. Kamilov, *Med. Zh. Uzb.*, **1966** (9), 60.
- 22) W.L. Kuhn, E.F. van Maanen, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **134**, 60 (1961).
- 23) B.A. Whittle, *Brit. J. Pharmacol.*, **22**, 246 (1964).
- 24) 高木敬次郎, 福田英臣, 矢野剋二, 薬誌, **80**, 1497 (1960).
- 25) E.H. Shay, *Am. J. Physiol.*, **150**, 754 (1945).
- 26) M.N. Ghosh, H.O. Schild, *Brit. J. Pharmacol.*, **13**, 54 (1958).
- 27) K. Takagi, S. Okabe, S. Yano, K. Kawashima, R. Saziki, *Jap. J. Pharmacol.*, **19**, 327 (1969).