薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
104 (3) 293-301 (1984)

Matrine および Oxymatrine のストレス潰瘍抑制作用について、
特に中枢抑制に関する 2, 3 の知見との関連

山崎幹夫,* 新井えいみ, 鈴木重紀, 竹内鉄雄¹⁾

千葉大学生物活性研究所

Protective Effects of Matrine and Oxymatrine on Stress Ulcer in Relation
to Their Effects on the Central Nervous System

MIKIO YAMAZAKI,* AMY ARAI, SHIGETOSHI SUZUKI, and TETSUO TAKEUCHI¹⁾

Research Institute for Chemobiodynamics, Chiba University,
1-8-1, Inohana, Chiba, 280, Japan

(Received September 1, 1983)

Matrine and oxymatrine, major components of *Sophora flavescens*, were previously reported to have a protective effect on restraint and water immersion stress ulcer in mice. Oxymatrine inhibits the formation of some experimental gastric ulcers, pylorus ligation ulcer and indomethacin ulcer, which are considered to relate to acid secretion. Oxymatrine decreases acid secretion in Shay's rats and inhibits gastric motility induced by restraint and water immersion stress when administered intraduodenally. These results suggest that the protective effect of oxymatrine on stress ulcer is possibly due to a decrease of acid secretion and inhibition of gastric motility. In spite of its weak inhibition of gastric acid secretion, intravenous injection of matrine is rather effective for stress ulcer. Matrine exhibits the inhibition of writhing induced by acetic acid, prolongation of sleeping time induced by pentobarbital, hypothermia and inhibition of locomotor activity induced by methamphetamine. Matrine (i.v.) also inhibits gastric motility induced by restraint and water immersion stress. These results suggest that protective effect of matrine on stress ulcer is possibly related to the effect on the central nervous system.

Keywords—matrine; oxymatrine; stress ulcer; central nervous system

著者らは、中枢抑制薬に対し感受性が高いと評価されている²⁾ マウス拘束水浸ストレス潰瘍を指標として、生薬の神経作用性成分を探索し、その結果 66 種の被験生薬より苦参、山豆根を含む 11 種の生薬に有効性を認めた。苦参、山豆根については、その主成分である matrine, oxymatrine にストレス潰瘍抑制作用を認めた。³⁾ 両成分が、ラットにおける拘束水浸ストレス潰瘍に対し有効であるという報告⁴⁾ はあるが、詳細については検討されていない。また、薬理作用については、ウサギ、ラットへの中毒量の投与による中枢麻痺作用が報告されている⁵⁾ が、詳細な研究はほとんど行われていない。著者らは、matrine, oxymatrine の種々の薬理作用について検討した結果、両者が中枢抑制作用を有する可能性のあることを認めた。⁶⁾ 各種実験潰瘍に対する作用を含め、本研究では特に matrine, oxymatrine におけるストレス潰瘍抑制につき、投与法の違いによって生ずる効力の差を説明するため、これら化合物の中枢抑制性についてさらに検討を加えた。現在のところ、中枢抑制とストレス潰瘍抑制との間に直接的関連性を認めることはできないが、2, 3 の興味ある知見を得ることができたので報告する。

実 験 の 部

実験に用いた matrine,⁷⁾ oxymatrine は、奥田らの方法⁸⁾ により、苦参より分離、精製し、0.9% 生理食塩水に溶解して実験に用いた。

実験動物 体重 25 g 前後の ddY 系雄性、雌性マウス (静岡実験動物)、体重 250 g 前後の Wistar 系雄性ラット (日本ラット) を使用した。

使用薬物 Indomethacin (Sigma), cimetidine (スミスクライン藤沢), pirenzepine (日本 C. H. ベーリンガー・ゾン) は、1% carboxymethylcellulose 液に懸濁化し用いた。Reserpine (アポロン注、第一製薬), sodium

pentobarbital (ネンブタール注, 大日本製薬) を使用し, methamphetamine hydrochloride (ヒロポン, 大日本製薬) は 0.9% 生理食塩水に溶解した. 各薬剤は, マウスの体重 10 g 当り 0.1 ml 投与した.

実験方法 1. 拘束水浸潰瘍——矢野らの方法⁹⁾に準じ, 雌性マウスをケージ内に拘束し, 25°C の水槽内に胸部まで浸した. 水浸 18 時間後に胃を摘出し, 3% formalin 固定後, 腺胃部に発生した粘膜潰瘍の長さを測定し, ulcer index とした. Oxymatrine, matrine は, 水浸 30 分前に投与した.

2. 幽門結紮潰瘍——Shay らの方法¹⁰⁾に準じ, 雄性ラットを 48 時間絶食後, ether 麻酔下で開腹し, 幽門部を結紮した. 15 時間絶食, 絶水下に放置した後, ether 麻酔下で致死させ胃を摘出し, 前胃部に発生する潰瘍の直径を測定し, 高木らの方法¹¹⁾に従い次のようにスコア化し, ulcer index とした.

0—2	2—4	4—6	6—8	>8 (mm)	
0.2	1	2	3	4	score

Oxymatrine は, 幽門結紮直後に, 胃内, 十二指腸内および腹腔内投与した. Matrine は十二指腸内に投与した.

3. 基礎胃酸分泌——雄性ラットを 24 時間絶食後, ether 麻酔下で開腹し幽門結紮した.

3 時間後に胃を摘出し, 胃液を採取した. 胃液を遠沈し, 容量, 酸度を測定した. 酸度は, 0.01 N NaOH で pH 7.0 になるまで滴定した.

Oxymatrine は, 幽門結紮直後に十二指腸内腹腔内又は静脈内投与した.

4. 胃内灌流法——Gosh, Shild の方法¹²⁾を改良して用いた. 雄性ラットを 18 時間絶食後, urethane 麻酔下で開腹し, 幽門部を結紮し, 食道より灌流液流入用チューブを挿入し, 前胃に流出用チューブを装着した. 灌流液として, 37°C の pH 9.0 に調整した NaOH 溶液を用い, 流速 2.6 ml/min で灌流した. 流出液の pH は連続的に記録した. また, 十二指腸, 空腸, 大腿静脈に薬液投与用カニューレを施した.

Oxymatrine, matrine は, 手術後 pH が安定してから投与した.

5. Indomethacin 潰瘍——マウスにおける indomethacin 潰瘍の作成は, 岡部らのラットの方法¹³⁾を参考にして行った. 雄性マウスを 18 時間絶食後 indomethacin 30 mg/kg を腹腔内投与した. 7 時間後に胃を摘出し, 腺胃部に発生した粘膜潰瘍の長さを測定し, ulcer index とした. Oxymatrine, matrine および各薬物は indomethacin 投与 30 分前に経口投与した.

6. Reserpine の潰瘍——マウスにおける reserpine 潰瘍の作成は, Blackman ら,¹⁴⁾ Rubin ら¹⁵⁾の方法を参考とした. 雄性マウスに reserpine 5 mg/kg を腹腔内投与し, 20 時間絶食下に放置した後, 胃を摘出し, 腺胃部に発生した粘膜潰瘍の長さを測定した.

Oxymatrine および matrine は reserpine 投与 30 分前に経口, 静脈内投与した.

7. ストレス負荷時の胃運動に対する作用——雄性ラットを 18 時間絶食後, ether 麻酔下開腹し, 前胃より水マノメーターに接続したゴム製バルーンを挿入した. 傷口にコロジオンを塗布し, ether 麻酔覚醒後, 25°C の水に拘束水浸した. Oxymatrine および matrine はストレス負荷後, 振幅の大きな運動が生じてから十二指腸内, 腹腔内, 静脈内投与した.

8. 酢酸 Writhing——0.7% 酢酸を 0.1 ml/10 g body weight の容量で雄性マウスの腹腔内に投与し, 10 分後から 10 分間 writhing の回数を測定した. Oxymatrine, matrine は酢酸投与 30 分前に経口, 皮下投与し, 静脈内投与の場合は 10 分前に投与した.

9. Pentobarbital 睡眠——雄性マウスに pentobarbital 40 mg/kg を腹腔内投与し, 正向反射が消失してから回復するまでを睡眠時間とし測定した. Oxymatrine, matrine は pentobarbital 投与 30 分前に経口投与し, 腹腔内投与の場合は 10 分前に投与した.

10. マウスの正常体温に及ぼす影響——体温は雄性マウスを実験前日あるいは測定 2 時間前より, 直腸温度計 (夏目製作所) に慣らしておいてから測定した. 実験は室温 23±1°C の条件で行った.

11. Methamphetamine による運動亢進に及ぼす影響——雄性マウスに methamphetamine 3 mg/kg 腹腔内投与し, 運動量を ANIMEX counter (FARAD) にて 1 分毎に 60 分間測定した.

Oxymatrine, matrine は methamphetamine 投与 20 分前に経口投与し, 静脈内投与の場合は 10 分前に投与した. 測定時間は午後 1 時から 6 時までとした.

統計処理 Student の t-検定を用いた.

結果および考察

1. 拘束水浸ストレス潰瘍

Oxymatrine, matrine 50 mg/kg 投与時のマウス拘束水浸ストレス潰瘍に対する抑制率を Fig. 1 に示した。

対照群の潰瘍係数 9.3 ± 1.2 に対し, oxymatrine 50 mg/kg の経口投与は最も有効であり, 91% と顕著に抑制した。腹腔内投与の場合も有意に潰瘍を抑制した (51%) が, 静脈内投与による抑制は弱かった。一方, matrine は経口, 静脈内投与のいずれも 65, 75% と有意にストレス潰瘍を抑制した。拘束水浸ストレス潰瘍の成因としては, 酸分泌,¹⁶⁾ 胃運動,¹⁷⁾ 自律神経系¹⁸⁾ の関与の報告がある。そこで著者らはまず最初に酸分泌が潰瘍形成に密接に関与していると考えられている幽門結紮潰瘍, indomethacin 潰瘍について, matrine, oxymatrine の各種投与方法における抑制活性の差についても検討した。

2. 幽門結紮潰瘍

幽門結紮潰瘍に対する oxymatrine, matrine の作用は, Fig. 2 に示した通りで, oxymatrine 50 mg/kg の十二指腸内投与は潰瘍形成を 88% と顕著に抑制した。

腹腔内投与では 48% の抑制を示したが, 幽門結紮直後の胃内投与ではむしろ悪化傾向を示した。以上のことより, oxymatrine による潰瘍抑制には腸管からの吸収が必要であることが示唆された。一方, matrine は十二指腸内投与においても幽門結紮潰瘍を有意に抑制せず, 本報ではデータを表示しなかったが, 基礎胃酸分泌抑制においても有意でなかったことより, 明らかに oxymatrine と異なる傾向を有することが示された。

3. 基礎胃酸分泌

幽門結紮ラットを用いて基礎胃酸分泌に対する作用を調べた結果を Table I に示した。

Oxymatrine は, 十二指腸内投与の時, 総酸度については用量依存的に減少させたが, 胃液容量については有意な減少の傾向を示しはしたが用量依存的ではなかった。腹腔内投与時の総酸度の減少は有意であったが, 静脈内投与時では効果が認められなかった。

4. 胃内灌流法

Oxymatrine, matrine の胃内 pH に及ぼす影響を, Fig. 3 に示した。

Oxymatrine 50 mg/kg は消化管内投与, 特に空腸内投与した時, 投与後約 30 分に pH 6.7 付近に達するよう急激な pH 変動を示し, そして徐々に対照レベルへとどった。Oxymatrine 50 mg/kg の静脈内投与の場合は空腸内投与時のような急激な pH 変動を示さず, 40 分程で pH 5.5 付近に達した後, 投与後 2 時間程で再び pH

	oxymatrine 50 mg/kg	matrine 50 mg/kg

<i>p.o.</i>	91 ^{b)} %	65 ^{b)} %
<i>i.p.</i>	51 ^{a)} %	24 %
<i>i.v.</i>	37 %	75 ^{b)} %

Fig. 1. Inhibitory Effects of Matrine (50 mg/kg) and Oxymatrine (50 mg/kg) on Restraint and Water Immersion Stress Ulcer in Mice

Substances were administered 30 min before water immersion. Each value indicates inhibitory ratio (%) of formation of stress ulcer in more than 16 mice. *a)* $p < 0.01$, *b)* $p < 0.001$.

Fig. 2. Inhibitory Effects of Matrine and Oxymatrine on Shay Ulceration in Rats

Matrine and oxymatrine were administered immediately after pylorus ligation. Each group consists of 5 rats. *a)* $p < 0.01$.

TABLE I. Effect of Oxymatrine on Gastric Secretion in Pylorus-Ligated Rats^{a)}

Group	Dose (mg/kg)	No. of rats	Volume (ml/100 g body wt.)	Acid conc. (meq/l/100 g body wt.)	Acid output (μ eq/3h/100 g body wt.)
Control	—	11	1.76 $\pm$ 0.09	27.39 $\pm$ 2.09	108.65 $\pm$ 10.56
Oxymatrine	10 (<i>i.d.</i>)	4	1.18 $\pm$ 0.30 ^{b)}	24.85 $\pm$ 3.42	55.74 $\pm$ 18.48 ^{c)}
	25 (<i>i.d.</i>)	4	0.85 $\pm$ 0.05 ^{d)}	15.23 $\pm$ 1.09 ^{d)}	29.60 $\pm$ 0.54 ^{d)}
	50 (<i>i.d.</i>)	4	1.14 $\pm$ 0.27 ^{b)}	7.70 $\pm$ 4.74 ^{d)}	11.37 $\pm$ 3.46 ^{d)}
	50 (<i>i.p.</i>)	5	0.92 $\pm$ 0.09 ^{d)}	10.91 $\pm$ 4.42 ^{c)}	28.18 $\pm$ 7.05 ^{d)}
Control	—	5	0.61 $\pm$ 0.16	22.49 $\pm$ 3.82	30.62 $\pm$ 10.13
Oxymatrine	50 (<i>i.v.</i>)	5	0.82 $\pm$ 0.14	17.39 $\pm$ 3.49	29.06 $\pm$ 4.57

a) Animals were fasted for 24 h and sacrificed 3 h after pylorus ligation. b) $p < 0.05$, c) $p < 0.01$, d) $p < 0.001$.

Fig. 3. pH Deviation after Administration of Matrine (50 mg/kg) and Oxymatrine (50 mg/kg) in Shild's Rats

(A) Subjects were administered intrajejunally.

(B) Subjects were administered intravenously.

The time of administration is indicated by the arrow. The figure in parentheses indicates number of rats.

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

は下降した。一方, matrine 50 mg/kg の空腸内投与では, 投与後 30 分程に pH 5.0 付近まで達した。静脈内投与の場合は, 投与後 1 時間程で pH 5.8 付近に達するゆっくりとした持続的な pH 上昇を示した。

5. Indomethacin 潰瘍

マウスを使用した indomethacin 潰瘍に対する効果は Table II に示した。

Indomethacin 潰瘍については, ラットを用いた実験結果が報告されているが, マウスについての報告はない。今回はマウスにおける indomethacin 潰瘍の発生およびその抑制について検討を行い, ムスカリン受容体拮抗薬である pirenzepine に関しては, ラットを使用した場合¹³⁾と同様, すなわち 100 mg/kg の経口投与で 98.2% と顕著な効果を認めた。H₂ 受容体拮抗薬である cimetidine に関しては, 200 mg/kg で抑制率は低下したが, 100 mg/kg では, 45.0% の潰瘍抑制を認めた。以上の結果より indomethacin 潰瘍の実験はマウスにも適用可能であると考えられた。Oxymatrine は, 50, 100 mg/kg と有意に潰瘍を抑制したが, 200 mg/kg では, 潰瘍抑制率が低下した。一方, matrine は indomethacin 潰瘍に対し経口投与ではほとんど効果を示さなかった。Indomethacin 潰瘍の発生原因の 1 つとして胃液の関与が言われているが, oxymatrine は経口投与時に幽門結紮潰瘍 (Fig. 2) および胃内灌流法 (Fig. 3) において酸分泌を強く抑制し, indomethacin 潰瘍の抑制は oxymatrine による酸分泌抑制によるものと考えられる。

TABLE II. Effects of Oxymatrine and Matrine on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Mice^{a)}

Group	Dose (mg/kg)	No. of animals	Ulcer index (mean±S.E.)	Inhibition (%)
Control	—	12	13.6±1.0	—
Oxymatrine	50	6	8.1±1.5 ^{b)}	40.6
	100	14	7.1±1.0 ^{c)}	47.6
	200	6	8.8±2.7	35.2
Control	—	8	10.3±1.1	—
Matrine	25	8	8.6±1.4	16.8
	50	8	9.1±0.6	11.6
	100	8	8.6±1.0	16.4
Control	—	16	10.8±1.1	—
Cimetidine	100	16	5.9±0.7 ^{b)}	45.0
	200	8	8.3±1.9	22.9
Pirenzepine	100	8	0.2±0.1 ^{c)}	98.2

a) Matrine, oxymatrine, cimetidine and pirenzepine were given orally 30 min before indomethacin treatment (30 mg/kg *i.p.*). Animals were sacrificed 7 h after indomethacin administration. b) $p < 0.01$, c) $p < 0.001$.

TABLE III. Effects of Matrine and Oxymatrine on Reserpine-Induced Ulcer in Mice

Group	Dose (mg/kg)	Route	No. of animals	Ulcer index (mean±S.E.)	Inhibition (%)
Control	—	<i>p.o.</i>	7	13.5±2.7	—
Matrine	50	<i>p.o.</i>	7	5.2±1.2 ^{b)}	61.4
Oxymatrine	50	<i>p.o.</i>	7	4.9±1.4 ^{b)}	64.0
Control	—	<i>i.v.</i>	7	10.1±2.4	—
Matrine	25	<i>i.v.</i>	6	2.8±0.7 ^{b)}	72.7
Oxymatrine	50	<i>i.v.</i>	5	6.3±3.3	37.4

a) Matrine and oxymatrine were administered either orally or intravenously 30 min before reserpine treatment (5 mg/kg *i.p.*). Animals were sacrificed 20 h after reserpine administration, b) $p < 0.05$.

6. Reserpine 潰瘍

マウスを使用した reserpine 潰瘍に対する oxymatrine, matrine の効果は Table III に示した。

Oxymatrine, matrine 50 mg/kg は経口投与時にそれぞれ 61.4, 64.0% と有意に潰瘍を抑制した。Oxymatrine 50 mg/kg の静脈内投与では、37.4% の抑制率を示したが、matrine は oxymatrine の半量、すなわち 25 mg/kg で 72.7% と著しく潰瘍を抑制した。Reserpine の投与により胃酸分泌亢進が認められており、¹⁹⁾ oxymatrine, matrine による潰瘍抑制は酸分泌抑制によるものと初め予想された。しかし、cimetidine がラット基礎胃酸分泌を明白に抑制するにもかかわらず、reserpine 潰瘍を抑制しないという報告²⁰⁾と上述の結果を考え併せると、oxymatrine, matrine による reserpine 潰瘍の抑制は、胃運動、胃粘膜血流等の酸分泌以外の因子の改善に依ったものと考えられる。

7. ストレス負荷時の胃運動に対する作用

次に、拘束水浸ストレス潰瘍における他の重要な攻撃因子である胃運動について検討し、その結果を Fig. 4 に示した。

Oxymatrine, matrine 50 mg/kg は、十二指腸内投与の時、低レベルの tone を維持しストレス負荷により亢進した胃運動を抑制した。特に、matrine は 10 mg/kg の静脈内投与では、緊張状態を維持し胃運動を抑制した。Oxymatrine 50 mg/kg の静脈内投与も胃運動を抑制したが matrine ほどの抑制を示さなかった。

Matrine は平滑筋に対し直接作用をおよぼす²¹⁾という事実と共に、副交感神経からの acetylcholine の遊離を介して平滑筋に作用する²²⁾という報告もある。Matrine による胃運動抑制が、筋原性によるものか神経性によるものかは、現時点では不明であるが、いずれにしても胃運動の顕著な抑制が matrine, oxymatrine のストレス潰瘍抑制に重要な役割を果していると考えられる。

Fig. 4. Effects of Matrine and Oxymatrine on Gastric Movement of the Rat Induced by Restraint and Water Immersion Stress

This figure represents the results of typical experiment.

一般にストレス潰瘍は中枢抑制薬に対し、高い感受性を示すという報告があり、²⁾ また、著者らの実験において matrine, oxymatrine を投与すると体温下降、鎮静、自律神経系興奮等の症状が観察されたこと、⁶⁾ 大量投与ではけいれん、呼吸抑制がおこるという報告⁵⁾ もあることから、matrine, oxymatrine が中枢神経系への作用を有する可能性が考えられる。

8. 酢酸 Writhing

Oxymatrine, matrine の酢酸 writhing におよぼす影響を Fig. 5 に示した。

Fig. 5. Effects of Matrine and Oxymatrine on Writhing Induced by 0.7% Acetic Acid in Mice

Each group consists of more than 5 mice. a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$, c) $p < 0.001$.

Fig. 6. Effects of Matrine and Oxymatrine on Hypnosis Induced by Pentobarbital (40 mg/kg i.p.)

Each group consists of more than 5 mice. a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$.

Oxymatrine 50 mg/kg は、対照群 22.0 ± 2.6 回に対し、経口、静脈内投与で有意に writhing を抑制したが、皮下投与ではほとんど効果がなかった。一方、matrine では皮下投与時に、oxymatrine の 1/2 量すなわち、25 mg/kg で顕著な効果 (writhing 発現率 2.1%) が観察され、また、ここではデータを示していないが、12.5 mg/kg の皮下投与時にも有意な writhing 抑制効果が見られた。Matrine による writhing 抑制時の症状は、aminopyrine のそれとは異なっており、chlorpromazine 様の鎮静を伴うものであった。酢酸 writhing の抑制は鎮痛作用を有する薬物以外でも観察される場合があり、oxymatrine, matrine による酢酸 writhing 抑制効果が直ちに鎮痛作用の有無につながるとはいえない。この点に関しては更に検討を加える予定である。

9. Pentobarbital 睡眠

Oxymatrine, matrine の pentobarbital 睡眠に及ぼす影響を Fig. 6 に示した。

Oxymatrine 50 mg/kg は、対照群の 50.6 ± 10.8 分に対し、経口投与時に有意な睡眠延長を示したが、腹腔内投与では有効ではなかった。一方、matrine は oxymatrine の半量すなわち 25 mg/kg の投与で経口、腹腔内投与共に有効な作用を示した。

10. マウスの正常体温に及ぼす影響

Oxymatrine, matrine の体温に及ぼす影響を Fig. 7 に示した。

Oxymatrine 50 mg/kg の経口投与は、対照群 $36.5 \pm 0.1^\circ\text{C}$ に対し、投与後1時間で体温を約 1.5°C 下降させた。Matrine 50 mg/kg の経口投与は投与後 30 分に約 2.5°C の下降を示したが、約 5 時間で回復した。一方、oxymatrine 50 mg/kg の静脈内投与は体温に影響を及ぼさなかったが、matrine は 25 mg/kg で投与後 30 分に約 2°C の有意な体温下降を示した。

11. Methamphetamine による運動亢進に及ぼす影響

Oxymatrine, matrine の methamphetamine による運動亢進に及ぼす影響を Fig. 8 に示した。

Methamphetamine による運動量の増加は、中枢

Fig. 7. Time Course of Rectal Temperature in Response to Matrine and Oxymatrine

○—○: Matrine 50 mg/kg p.o., ●—●: oxymatrine 50 mg/kg p.o., ○—○: matrine 25 mg/kg i.v., ●—●: oxymatrine 50 mg/kg i.v.

Time of administration is indicated by the arrow. Each point represents the mean (M) of more than 7 mice.

$\Delta^\circ\text{C} = \text{control (M)} - \text{treated (M)}$

The figure in parentheses indicates number of animals employed. a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$, c) $p < 0.001$ compared with each control.

神経系における norepinephrine, dopamine 等の neurotransmitter の神経終末よりの遊離と同時に, 取り込み阻害による受容体興奮のためにおきると言われている. Oxymatrine の経口投与は, 対照群 515.5 ± 30.5 counts/5 min に対し, ほぼ 1 時間におたり methamphetamine による運動亢進を抑制したが, 静脈内投与においては有効でなかった. これに較べ, matrine は経口投与, 静脈内投与時に全く同じ抑制を示し, しかも oxymatrine の経口投与による抑制がやや持続的であったのに対し, 投与後 30 分から 60 分にかけて回復の傾向を示した.

以上観察された matrine および oxymatrine の中枢抑制作用においては, 酢酸 writhing を除いていずれも oxymatrine に関しては, 経口投与に限り顕著な作用が認められたのに対し, matrine では経口投与時よりも少量の静脈内あるいは腹腔内投与において, oxymatrine よりも著しい有効性を示した. 各種潰瘍抑制ならびに中枢抑制作用に対して観察された投与法の違いによる oxymatrine, matrine の活性の差は, 薬物動力学の面からの検討をまづほかに解明することができない. Oxymatrine, matrine は, 経口投与時にストレス潰瘍抑制活性を示すが, 特に oxymatrine は 91% という高抑制率を示した (matrine では 65%). これに対し, 静脈内投与では, oxymatrine は 37% という抑制率を示したのにくらべ, matrine は 75% と高抑制率を示した. Oxymatrine は, 経口投与時に胃酸分泌を顕著に抑制し, ストレス負荷時の胃運動を抑制したことより, oxymatrine のストレス潰瘍の抑制は胃酸分泌および胃運動の抑制に帰因するものと推定された. 一方, matrine による胃酸分泌の抑制は有意でないが, 一連の中枢作用において, 経口投与以外の投与法によっても少量で抑制の傾向を示した. ストレス潰瘍の抑制が, oxymatrine 自体の作用によるものかは現時点では不明であるが, oxymatrine が経口投与時に matrine に変換されるという報告²²⁾等を考えあわせると, oxymatrine は消化管からの吸収にあたって一部 matrine に変換され, matrine の中枢抑制作用がストレス潰瘍の抑制に関与する可能性が示唆される.

謝辞 精製 matrine をご供与いただきました東京大学応用微生物研究所の奥田重信教授および, 小磯邦子氏に深謝いたします.

引用文献および注

- 1) 現住所: 佐藤製薬研究部, 東京都八王子市狭間町 1468.
- 2) 渡辺和夫, “医薬品開発基礎講座,” V, 薬効の評価 (I), 薬理試験法 (下), 津田恭介, 野上 寿編集代表, 地人書館, 東京, 1971, p. 1107.
- 3) 山崎幹夫, 代田 寛, 生薬, **35**, 96 (1981).
- 4) 山原條二, 金 真理子, 沢田徳之助, 藤村 一, 生薬, **28**, 33 (1974).
- 5) 尹 基寧, 日薬物, **8**, 42 (1928).
- 6) 山崎幹夫, 代田 寛, 鈴木重紀, *Proc. Symp. WAKANYAKU*, **14**, 7 (1981).
- 7) 精製 matrine は, 東京大学応用微生物研究所の奥田重信教授より, ご供与いただいた.
- 8) S. Okuda, I. Murakoshi, H. Kamata, Y. Kashida, J. Hagiwara, K. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **13**, 482 (1965).
- 9) S. Yano, M. Harada, *Jpn. J. Pharmacol.*, **23**, 57 (1973).
- 10) H. Shay, S. A. Komarov, S. S. Fels, D. Meranze, M. Gruentein, M. Sipler, *Gastroenterology*, **5**, 43 (1945).
- 11) K. Takagi, Y. Kasuya, K. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1282 (1963).

Fig. 8. Effects of Matrine and Oxymatrine on Locomotor Activity of Mice Given Methamphetamine (3 mg/kg i.p.)

○—○: Matrine 50 mg/kg p.o., ●—●: oxymatrine 50 mg/kg p.o., ○—○: matrine 25 mg/kg i.v., ●—●: oxymatrine 50 mg/kg i.v.

Matrine and oxymatrine were given orally 20 min before methamphetamine treatment and were injected intravenously 10 min before methamphetamine treatment. Each point represents the mean of more than 5 mice.

Δ counts/5 min = mean of counts/5 min of control - mean of counts/5 min of treated group.

a) $p < 0.05$, b) $p < 0.01$, c) $p < 0.001$ compared with each control.

- 12) M. N. Gosh, H. O. Schild, *Br. J. Pharmacol.*, **13**, 54 (1958).
- 13) 岡部 進, 国見春代, 大槻 浩, *日薬理*, **77**, 397 (1981).
- 14) J. C. Blackman, D. S. Compion, F. N. Fastier, *Br. J. Pharmacol.*, **14**, 112 (1959).
- 15) B. Rubin, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **120**, 125 (1957).
- 16) H. Kitagawa, M. Fujiwara, Y. Osumi, *Gastroenterology*, **77**, 298 (1979).
- 17) K. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 101 (1966).
- 18) 松尾 裕, “ストレス潰瘍,” 並木正義編, 新興医学出版社, 東京, 1978, p. 20.
- 19) 鈴木快輔, “実験潰瘍,” 梅原千治, 高木敬次郎, 長尾房大, 松尾 裕監修, 日本メディカルセンター, 東京, 1976, p. 346.
- 20) 竹内孝治, 岡部 進, “Cimetidine Tagamet Symp. '81 Osaka,” 三好秋馬編, *Excerpta medica*, 東京, 1982, p. 30.
- 21) 寺田 護, 佐野基人, 石井 明, 記野秀人, 福島清吾, 野呂忠敬, *日薬理*, **79**, 105 (1982).
- 22) M.-Z. Xie, W.-Z. Zou, Y. Zhang, *Chin. Med. J.*, **96**, 145 (1983).