薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
108 (5) 427-433 (1988)

酵素阻害活性による漢方処方の検討 (第1報) Adenosine 3',5'-Cyclic Monophosphate
Phosphodiesterase による半夏瀉心湯の研究¹⁾

大本太一,* 二階堂 保, 久家隆司, 松島藤絵, 石島早百合
東邦大学薬学部

The Study on Chinese Herbal Medicinal Prescription with Enzyme Inhibitory
Activity. I. The Study of "Hange-shashin-to" with Adenosine
3',5'-Cyclic Monophosphate Phosphodiesterase¹⁾

TAICHI OHMOTO,* TAMOTSU NIKAI, TAKASHI KUGE,
FUJIE MATSUSHIMA and SAYURI ISHIJIMA

Toho University, School of Pharmaceutical Sciences,
Funabashi, Chiba, 274, Japan

(Received November 2, 1987)

Fifty-four species of extracts of Chinese herbal medicinal prescription were tested for the inhibitory activity of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP) phosphodiesterase. "Hange-shashin-to" was especially studied among these prescriptions. The inhibitory activity for this enzyme depended chiefly on Scutellaria root and Glycyrrhiza in this prescription. Ginseng acted as a synergistic component for Scutellaria root and on the other hand, Jujube acted as a mitigatory component for Scutellaria root in cAMP phosphodiesterase inhibition test.

Keywords—Chinese herbal medicine; hange-shashin-to; cAMP phosphodiesterase; inhibition; Scutellaria root; Ginseng; Jujube; synergistic component; mitigatory component

漢方薬は一般に複数の生薬が配合された医薬品であり、更に生薬は単味の医薬品と異なり多種類の成分の複合体であるため、生理活性が必ずしも十分に解明されているとは言えず、また強いものばかりではない。したがって薬理効果の検定や方剤配合の解析も比較的困難であったが近年動物を用いた各種のアプローチ²⁻⁶⁾がなされている。

我々はすでに多くの生薬に対して adenosine 3',5'-cyclic monophosphate(cAMP)phosphodiesterase (PDE) に対する阻害活性を指標とした生理活性物質の検索を行い報告した。^{7a-n)}

これらの結果をもとに漢方処方中の生薬の配合効果などを *in vitro* で生物試験により解析する目的で本研究を開始した。

cAMP は細胞内の情報伝達物質として Sutherland によって発見されたが、⁸⁾ その後に色々の生理現象や病態の発現時に cAMP の細胞内濃度が変化することが見出されている。⁹⁾ cAMP の濃度は adenosine triphosphate (ATP) より cAMP への反応を触媒する adenyl cyclase と cAMP を加水分解する酵素 PDE によりコントロールされている。したがって PDE 阻害活性物質は結果的に cAMP の濃度上昇を引き起こすことになる。Weinryb らは現在臨床上使用されている多数の医薬品について PDE 阻害活性を調べ報告した。¹⁰⁾

Papaverine, theophylline のほか色々の薬効をもった医薬品に活性が認められており、したがって PDE 阻害剤にはさまざまな作用が期待される。

この試験法は全動物を用いるものに比べ、感度が高く、したがって試料も微量 (1 mg 以下) ですみ、また活性測定に要する時間も短くかつ操作も簡便な方法であるため生理活性の検定に適している。

一般用漢方製剤の内より 54 処方の市販エキス製剤について 1 mg/ml 濃度で cAMP PDE に対する阻害活性を測定して Table I の結果を得た。高い阻害活性を示した処方より、まず半夏瀉心湯について検討した。半夏瀉心湯は傷寒論を出典としており、急性、慢性の胃腸カタル、神経性胃炎、神経症などに適用される処方として知ら

れている。cAMP PDE 活性は高等動物の脳に局在していることが知られており,¹¹⁾ この酵素の生物活性と本処方の漢方医学的な薬効との関連についての興味と共に人参、大棗の漢方処方における使用目的に興味をもって半夏瀉心湯をとりあげた。

半夏を主薬として、これに黄芩、人参、乾姜、甘草、大棗、黄連を加えた七味からなる処方であり、これらの生薬の配合比率は文献により多少の差が認められる¹²⁾が、これらの配合比率の差による阻害活性の差はほとんど認められなかった。半夏 5 g, 黄芩、人参、乾姜、甘草、大棗各 2.5 g, 黄連 1 g を 1 日量として用いる配合比率を基準として行った。

実 験 方 法

測定装置 液体シンチレーションカウンタ; Aloka LSC-900 型, 遠心分離器; 佐久間 90S-22 型, 赤外吸収スペクトル (IR); 日立 260-30 型, 紫外吸収スペクトル (UV); 日立 340 型, ¹H-核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR); JEOL JNM GX-400 型, 内部標準 TMS。

阻害活性試験 従来の方法^{7a)}により行った。各試料について 2 本ずつ測定した。試料の内, 市販漢方エキスイ製剤以外については試料をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し, 試料液に占める DMSO は 2% となる

TABLE I. cAMP PDE Inhibitory Activity of Chinese Herbal Medicinal Prescription Extract

Inh. % (1 mg/ml)		Inh. % (1 mg/ml)	
Daio-kanzo-to	97.6	Makyo-yokukan-to	44.8
Intin-ko-to	87.0	Heii-san	44.4
Tyoi-zyoki-to	74.3	Kikyo-to	42.6
Moku-boi-to	74.1	Syakuyaku-kanzo-to	42.5
Saiko-keisi-kankyo-to	73.7	Keisi-ka-ryukotu-borei-to	41.4
San'o-syasin-to	68.8	Toki-sigyaku-ka-gosyuyu-syokyo-to	39.4
Mao-to	68.4	Boi-ogi-to	38.1
Bohu-tusyo-san	66.0	Keisi-ka-syakuyaku-to	34.5
Oren-gedoku-to	64.7	Kamisyoyo-san	33.3
Dai-saiko-to	64.7	Unsei-in	31.7
Ryo-kyo-zyutu-kan-to	63.8	Sya-kanzo-to	31.7
Makyo-kanseki-to	62.0	Hotyu-ekki-to	29.7
Ryo-kei-zyutu-kan-to	59.6	Kakkon-to-ka-senkyu-sin'i	29.5
Otuzi-to	58.5	Ninzin-to	26.7
Hange-koboku-to	58.1	Syo-seiryu-to	20.1
Saiko-keisi-to	58.0	Kanbaku-taiso-to	19.7
Rikkunsi-to	57.8	Syo-hange-ka-bukuryo-to	18.3
Antyu-san	56.1	Tyoto-san	17.0
Hange-syasin-to	54.2	Keisi-to	14.4
Sigyaku-san	54.0	Dai-kentyu-to	13.0
Sin'i-seihai-to	53.8	Gorei-san	12.0
Saiko-ka-ryukotu-borei-to	52.3	Oren-to	11.5
Syo-saiko-to	52.1	Toki-syakuyaku-san	10.3
Kakkon-to	49.3	Keisi-bukuryo-gan	4.3
Sanmotu-ogon-to	49.1	Gosyuyu-to	1.5
Ryutan-syakan-to	48.6	Tyorei-to	0.1
Sinpi-to	46.5	Simotu-to	—
Starch	—	Noisirin ^{a)}	—
Lactose	—		

a) 5 µg/ml.

ように用いた。

漢方エキスの阻害活性 市販漢方エキス製剤（ウチダ和漢薬）を蒸留水に溶解し 1 mg/ml 濃度で cAMP PDE に対する阻害活性試験を行った。また賦形剤として用いられているノイシリン，乳糖，デンプンについても同様に Table I の結果を得た。

配合生薬による阻害活性 半夏瀉心湯に配合されている 7 種の生薬（半夏，黄芩，人参，乾姜，甘草，大棗——以上ウチダ和漢薬，黄連——本学薬草園栽培品，5 年生）について，それらの単味並びに「一般用漢方処方の手引き¹²⁾」に記載された次の 3 種の処方例について 1 日分の処方量の水製エキスを作り凍結乾燥して粉末とした後，200 μ g/ml 濃度で cAMP PDE に対する阻害活性試験を行った。また本処方構成生薬より上記単味生薬の阻害活性試験で活性を示した黄芩及び甘草をそれぞれ抜いた 6 味生薬を混和，抽出してエキスを製し同様の試験を行い Table II の結果を得た。

処方 1: 半夏 5.0, 黄芩, 人参, 乾姜, 甘草, 大棗各 2.5, 黄連 1.0 (g/d) 乾燥エキス量 5.06 g.

処方 2: 半夏 6.0, 黄芩, 人参, 乾姜, 甘草, 大棗各 3.0, 黄連 1.0 (g/d) 乾燥エキス量 6.03 g.

処方 3: 半夏 4.0, 黄芩, 人参, 乾姜, 甘草, 大棗各 3.0, 黄連 2.0 (g/d) 乾燥エキス量 5.87 g.

甘草-黄連配合による阻害活性 甘草 1 に対し，これに黄連を 1, 2, 3, 4, 5 の割合で配合し，それぞれを 10 倍量の蒸留水で抽出，エキスを製し全濃度 400 μ g/ml として阻害活性試験を行った。また両者を抽出後，析出した沈澱についても阻害活性試験を行い Table III の結果を得た。

黄芩-黄連配合による阻害活性 黄芩を 1 として，これに黄連を 1, 2, 3, 4, 5 の割合で配合し，それぞれを 10 倍量の蒸留水で抽出，エキスを製し全濃度 100 μ g/ml として阻害活性試験を行った。また両者を抽出後，析出した沈澱についても阻害活性試験を行い Table IV の結果を得た。

TABLE II. cAMP PDE Inhibitory Activity of Constituent of Crude Drug and Chinese Herbal Medicinal Prescription Extract

Crude drug	Inh. % ^{a)}	Crude drug	Inh. % ^{a)}
Pinellia Tuber (Hange)	N.D.	"Hange-shasin-to"	
Scutellaria Root (Ohgon)	68.3	Prescription No. 1	52.4
Ginger (Kankyo)	N.D.	Prescription No. 2	44.2
Ginseng (Ninjin)	N.D.	Prescription No. 3	49.3
Glycyrrhiza (Kanzo)	45.5	"Hange-shasin-to"	
Jujube (Taiso)	N.D.	Prescription No. 1	52.4
Coptis Rhizome (Ohren)	N.D.	without Scutellaria root	N.D.
		without Glycyrrhiza	12.6

N.D.: not detected, a) 200 μ g/ml.

TABLE III. cAMP PDE Inhibitory Activity of Combination with Glycyrrhiza and Coptis Rhizome

Ratio of Glycyrrhiza and Coptis Rhizome	Inh. %	Precipitate	
		Weight (mg)	Inh. % (100 μ g/ml)
1—0	45.5 ^{a)}	N.P.	
1—1	23.7 ^{b)}	82	N.D.
1—2	13.5 ^{b)}	55	N.D.
1—3	12.3 ^{b)}	59	N.D.
1—4	9.9 ^{b)}	58	N.D.
1—5	9.3 ^{b)}	62	N.D.
cf. Berberine	10.3 ^{c)}		
Glycyrrhizin	45.6 ^{c)}		

N.P., not precipitated, N.D., not detected. a) 200 μ g/ml, b) 400 μ g/ml, c) 100 μ g/ml.

TABLE IV. cAMP PDE Inhibitory Activity of Combination with Scutellaria Root and Coptis Rhizome

Ratio of Scutellaria Root and Coptis Rhizome	Inh. % (100 $\mu\text{g/ml}$)	Precipitation	
		Weight (mg)	Inh. % (100 $\mu\text{g/ml}$)
1—0	21.0 ^{a)}	N.P.	
1—1	29.7	204	40.5
1—2	28.3	208	50.2
1—3	25.5	213	46.6
1—4	22.3	257	41.3
1—5	20.7	240	41.9
cf. Berberine	10.3		
Baicalin	24.8		

N.P., not precipitated. a) 50 $\mu\text{g/ml}$.

Fig. 1. cAMP PDE Inhibitory Activity of the Combination with Scutellaria Root and Jujube

○, Scutel. root only; △, combination with Scutel. root and Jujube.

黄芩-大棗配合による阻害活性 黄芩を 1 とし、これに大棗を 1, 2, 3, 4, 5 の割合で配合し、それぞれを 10 倍量の蒸留水で抽出、エキスを製し全濃度 400 $\mu\text{g/ml}$ として阻害活性試験を行い、また各配合試料中に含有する黄芩に相当する黄芩単味の阻害活性試験も併せて行い Fig. 1 の結果を得た。

人參による相乗作用 人參と他の 6 種の生薬とを 1:1 (重量比) の割合で配合して、その 10 倍量の蒸留水で抽出、エキスを製し全濃度 400 $\mu\text{g/ml}$ として阻害活性試験を行い、Table V の結果を得た。

黄芩-人參配合による阻害活性 黄芩を 1 とし、これに人參を 1, 2, 3, 4, 5 の割合で配合し、それぞれを 10 倍量の蒸留水で抽出、エキスを製し全濃度 400 $\mu\text{g/ml}$ として阻害活性試験を行い、Fig. 2 の結果を得た。

Fig. 2. cAMP PDE Inhibitory Activity of the Combination with Scutellaria Root and Ginseng

○, Scutel. root only; △, combination with Scutel. root and Ginseng.

TABLE V. cAMP PDE Inhibitory Activity of Combination with Ginseng and Another Crude Drug

Crude drug	Inh. % (200 $\mu\text{g/ml}$)	Inh. % of combination with Ginseng (200 $\mu\text{g/ml}$)
Ginseng	N.D.	
Pinellia Tuber	N.D.	N.D.
Scutellaria root	68.3	81.3
Glycyrrhiza	45.5	48.5
Jujube	N.D.	N.D.
Ginger	N.D.	5.4
Coptis Rhizoma	N.D.	3.9

N.D., not detected.

結 果 と 考 察

漢方エキスの阻害活性

市販漢方エキス製剤 54 処方の約半数にあたる 23 処方が 50% 以上の阻害活性を示した。また製剤化の過程で賦形剤中に最大 0.3% の割合で添加されるノイシリン (0.3%) や賦形剤のデンプン、乳糖などには阻害活性は認められなかった。エキス製剤について更に詳細に検討し、エキス中の cAMP PDE に対する阻害活性物質を指標とした品質管理の方法としても利用できると考えられる。

半夏瀉心湯の阻害活性

7 種の構成生薬単味の阻害活性は 400 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で黄芩と甘草とに認められ、他の 5 種の生薬には認められなかった。これら 7 種の生薬の配合比率の異なる 3 種の処方例については活性試験での明らかな差は認められなかった。したがって以下の試験では「経験漢方処方分量集」, 「漢方診療の実際」などを始め、多くの文献で取り上げられている処方 1 を基準として行った。処方 1 より上記単味生薬の阻害活性試験で活性を示した黄芩並びに甘草を除去した 6 味処方について阻害活性を調べた結果、いずれの場合にも明らかな活性の低下が認められ半夏瀉心湯の cAMP PDE に対する阻害活性は黄芩と甘草とに由来することが示唆された。

甘草と黄連配合による沈澱の生成

本処方に配合されている 7 種の生薬の内、黄連との組み合わせにより沈澱を生成する生薬は甘草と黄芩であり、まず甘草に対して黄連の配合割合を増して阻害活性を調べた結果、黄連を増量することにより甘草単味の阻害活性に比べて濃度依存的に活性の低下が認められた。またこの配合に際して生成した沈澱は 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度でも阻害活性は認められず、沈澱量は黄連を増量しても増加しなかった。

野口らにより甘草と黄連の組み合わせで生成する沈澱は甘草中の glycyrrhizin と黄連中の berberine とによって生成することが報告されている。^{13a, b)} 我々が得た沈澱は薄層クロマトグラフィー (TLC) における R_f 値 [沈澱の $R_f=0.58$, berberine の $R_f=0.73$, glycyrrhizin の $R_f=0.05$; solvent $\text{CHCl}_3\text{-MeOH-H}_2\text{O}$ (65 : 35 : 10); precoated silicagel plate (Merck 60 F₂₅₄, 0.25 mm)] と UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 232, 265, 348, 426 とから野口らの報告した沈澱と同一のものと考えられた。甘草中の cAMP PDE 阻害活性成分の 1 つであると考えられる glycyrrhizin¹⁴⁾ が活性を示さない berberine と complex を形成して沈澱するため甘草-黄連エキスの阻害活性を低下させたものと考えられる。

黄芩と黄連配合による沈澱の生成

甘草と黄連配合による場合と同様に行った結果、黄芩に対して黄連を増量しても阻害活性の低下は認められなかった。生成した沈澱量も黄連を増量しても増加しなかったが、沈澱の阻害活性は甘草の場合と異なり明らかに認められた。この沈澱を preparative TLC [Wako gel B-5, 0.5 mm, $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (2 : 1), $R_f=0.65$, baicalin $R_f=0.15$, berberine $R_f=0.77$] により精製し、黄色粉末状晶を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 1600, 1485, 1465, 1380, 1350, 1260, 1220, 1095, 1050, 1030. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 226, 265, 334. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) ppm: 3.19—3.74 (sugar H), 4.00 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.94 (3H, m), 6.12 (2H, s), 6.84 (1H, s), 6.95 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.53—7.67 (3H, aromatic H), 7.71 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.00 (2H, dd, $J=2, 8$ Hz), 8.07 (1H, d, 9 Hz), 8.25 (1H, s) 8.83 (1H, s), 9.84 (1H, s).

この黄芩と黄連の組み合わせにより生成する沈澱については春名らにより黄芩の主成分 baicalin と黄連の berberine とが 1 : 1 の割合でイオン対を形成していることが報告されている。¹⁵⁾ cAMP PDE に対する阻害活性が共にほとんどみられない baicalin^(m) と berberine¹⁶⁾ とが結合して強い阻害活性を示していることは興味ある結果である。尚、黄芩に含有される主フラボンの 1 つである baicalein には阻害活性がみられており、^{7m, 17)} また抗アレルギー作用も報告されている。¹⁸⁾ Baicalin の非糖部にあたる baicalein は沈澱形成には関わらず、その高い阻害活性が保持されていることとなる。

傷寒論、金貴要略に記載される黄連を配合した 12 処方の内、これに甘草、黄芩、大黃を組み合わせた場合に沈澱生成が見られ、湯液の苦味が消失したと野口らにより報告されており¹⁹⁾ 黄連と甘草、黄芩との配合による沈澱生成と cAMP PDE 阻害活性の変化との間に関連性がみられ配合の意義を考える上からも興味ある結果である。

黄芩に対する大棗の緩和作用

黄芩を基準にして大棗を配合し、その際の阻害活性 (Inh. %) を縦軸に、黄芩と大棗の配合比率と配合エキス

中それらの配合比率に相当する黄芩濃度 ($\mu\text{g/ml}$) を横軸にとり, Δ 印は黄芩に大棗を配合した際の, $\circ$ 印はそれに対応する黄芩単味の阻害活性を表し Fig. 1 の結果を得た.

黄芩に対し大棗を増量することにより, 対応する黄芩単味の際の阻害活性より, それぞれの濃度において活性の低下が認められ大棗が黄芩に対して拮抗的に作用し, 緩和作用を示している. このように cAMP PDE に対する阻害活性を指標として激しい作用の薬味に対し大棗の配合量を加減することで緩和の程度を調節することも可能になるのではないかと考えた.

黄芩に対する人参の相乗作用

人参はそのメタノールエキス特にそのサポニン画分に高い阻害活性がみられ, 更に個々のサポニンが高い活性を示すことを報告した^{7a,20)}が, 生薬水製エキスではすでに報告した場合²⁰⁾と同様に活性を示さなかった (Table II).

しかしながら人参と本処方に配合される他の 6 種の生薬との組み合わせによる阻害活性は Table V のように黄芩, 甘草, 乾姜, 黄連に活性の増加が認められた. その中でも黄芩に対して最も顕著な効果がみられたため, 黄芩と大棗の場合と同様に阻害活性試験を行い Fig. 2 の結果を得た.

黄芩に対して人参を増量した場合対応する黄芩単味の場合より活性の増加がみられ, 人参が黄芩に対して増強作用を示しているのが認められた. これが人参中の cAMP PDE 阻害活性成分である ginsenosides^{7a)} と黄芩中の阻害活性成分である flavonoids^{7m)} との相乗作用によるものか, あるいは人参水抽出エキス中の他の成分による溶解補助作用のような黄芩の活性に対する単なる増強作用であるのかについては結論を得ていない.

以上の結果, 半夏瀉心湯の配合生薬の中で黄連は黄芩, 甘草などと配合され湯液の苦味を消失させるが cAMP PDE に対する阻害活性の面からみると, 黄芩にたいしては活性の強い沈澱生成を認めるが湯液としての活性は変化しない. 一方, 甘草に対しては活性成分を沈澱させることにより湯液の活性低下がみられた. 大棗は cAMP PDE 阻害活性の最も強い黄芩に対して緩和剤として働き, 人参は逆に黄芩に対して増強剤として活性を上げる働きを示した.

このように cAMP PDE 阻害活性による方法で漢方処方における生薬の配合効果の一端を知ることができた. 更に主薬の半夏の役割などを含めて検討を続けている.

引用文献及び注

- 1) 日本薬学会第 107 年会で発表, 京都, 1987 年 4 月.
- 2) a) H. Iwama, S. Amagaya, Y. Ogihara, *Planta Medica*, **4**, 274 (1986); b) M. Miyagashi, S. Amagaya, Y. Ogihara, *ibid.*, **4**, 275 (1986).
- 3) a) T. Tsuda, K. Kubota, K. Yasuda, A. Sugaya, E. Sugaya, *J. Ethnopharmacology*, **15**, 289 (1986); b) T. Tsuda, K. Kubota, K. Yasuda, A. Sugaya, E. Sugaya, *ibid.*, **17**, 257 (1986).
- 4) 谿 忠人, 大野智子, 井上一美, 有地 滋, 生薬, **40**, 65 (1986).
- 5) 山原條二, 木村 均, 小林勝昭, 沢田徳之助, 藤村 一, 生薬, **40**, 123 (1986).
- 6) 鹿野美弘, 斉藤謙一, 櫻井徹朗, 印牧 悟, 田部昌弘, 安田真幸穂, 生薬, **40**, 333 (1986).
- 7) a) 知母 T. Nikaido, T. Ohmoto, H. Noguchi, T. Kinoshita, H. Saitoh, U. Sankawa, *Planta Medica*, **43**, 18 (1981); b) 連翹 T. Nikaido, T. Ohmoto, T. Kinoshita, U. Sankawa, S. Nishibe, S. Hisada, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3586 (1981); c) 青皮, イリス根 T. Nikaido, T. Ohmoto, U. Sankawa, T. Hamanaka, K. Totsuka, *Planta Medica*, **46**, 162 (1982); d) 遠志 T. Nikaido, T. Ohmoto, H. Saitoh, U. Sankawa, S. Sakuma, J. Shoji, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2020 (1982); e) 苦木 Y. I. Sung, K. Koike, T. Nikaido, T. Ohmoto, U. Sankawa, *ibid.*, **32**, 1872 (1984); f) 竹茹 T. Nikaido, Y. I. Sung, T. Ohmoto, U. Sankawa, *ibid.*, **32**, 578 (1984); g) 人参 T. Nikaido, T. Ohmoto, U. Sankawa, O. Tanaka, R. Kasai, J. Shoji, S. Sanada, S. Hiai, H. Yokoyama, H. Okuda, Y. Kawashima, *ibid.*, **32**, 1477 (1984); h) 決明子 T. Nikaido, T. Ohmoto, U. Sankawa, S. Kitanaka, M. Takido, *ibid.*, **32**, 3075 (1984); i) 桑白皮 T. Nikaido, T. Ohmoto, T. Nomura, T. Fukai, U. Sankawa, *ibid.*, **32**, 4929 (1984); j) 秦皮, オリーブ S. Nishibe, H. Tsukamoto, S. Hisada, T. Nikaido, T. Ohmoto, U. Sankawa, *Syoyakugaku Zasshi*, **40**, 89 (1986); k) 苦参 T. Ohmoto, R. Aikawa, T. Nikaido, U. Sankawa, W. L. Jun, A. Ueno, S. Fukushima, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2049 (1986); l) 芫花 T. Nikaido, T. Ohmoto, U. Sankawa,

- ibid.*, **35**, 675 (1987); m) 杜仲 T. Deyama, S. Nishibe, S. Kitagawa, Y. Ogihara, T. Takeda, T. Ohmoto, T. Nikaido, U. Sankawa, *ibid.*, **36**, 435 (1988); n) 黄芩 T. Nikaido, T. Ohmoto, U. Sankawa, T. Tomimori, Y. Miyaichi, Y. Imoto, *ibid.*, **36**, 654 (1988).
- 8) T. W. Rall, E. W. Sutherland, G. J. Edward, *J. Biol. Chem.*, **239**, 930 (1964).
 - 9) S. Kakiuchi, T. W. Rall, H. McIlwain, *J. Neurochem.*, **16**, 785 (1969).
 - 10) I. Weinryb, M. Chasin, C. A. Free, D. N. Harris, H. Goldenberg, I. M. Michel, V. S. Paik, M. Philips, S. Samaniego, S. M. Hess, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1556 (1972).
 - 11) R. W. Butcher, E. W. Sutherland, *J. Biol. Chem.*, **237**, 1244 (1962).
 - 12) 厚生省薬務局監修, 「一般用漢方処方の手引き」, 薬業時報社発行 (昭和 55 年 5 月).
 - 13) a) M. Noguchi, Y. Hashimoto, *Shoyakugaku Zasshi*, **37**, 56 (1983); b) M. Noguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2624 (1978).
 - 14) Glycyrrhizin ($IC_{50}=19.3 \times 10^{-5}$ M/l) の他に数種の flavonoids が阻害活性物質として同定されている (未発表データ).
 - 15) 春名光昌, 岩田高志, 伊藤一男, 近藤芳明, 日本薬学会第 104 年会 (仙台) 講演要旨集, 1984, p. 194.
 - 16) Berberine の cAMP PDE に対する阻害活性は $IC_{50} > 500 \times 10^{-5}$ M/l とほとんど認められない (未発表データ).
 - 17) 飯島康輝, 河北範夫, 山崎光郎, 炎症, **1**, 101 (1980).
 - 18) H. Nagai, K. Osuga, A. Koda, *J. Pharmacol.*, **25**, 763 (1975).
 - 19) 野口 衛, 久保道德, 林 照明, 小野明二, 生薬, **32**, 104 (1978).
 - 20) 二階堂 保, 「漢薬中の酵素阻害物質について」 東京大学博士論文, 1983, p. 28, 50.