「薬学雑誌」
YAKUGAKU ZASSHI
110 (12) 936-942 (1990)

ショウキョウのセロトニンによって誘発された体温降下及び下痢に対する作用

黄 啓栄,^a 松田久司,^a 酒井香代子,^a 山原條二,^{*,a} 玉井洋進^b

京都薬科大学,^a (株)クラレ NIC R & D 室^b

The Effect of Ginger on Serotonin Induced Hypothermia and Diarrhea

Qiruong HUANG,^a Hisashi MATSUDA,^a Kayoko SAKAI,^a

Johji YAMAHARA,^{*,a} and Yoshin TAMAI^b

Kyoto Pharmaceutical University,^a Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607,

Japan and Kuraray Co., Ltd., NIC R & D Division,^b

Nakajo-cho, Niigata 959-26, Japan

(Received July 25, 1990)

One of the important medicinal properties of ginger is known to remove chills caused by common cold and to warm body. In the present study, acetone extract of ginger at 100 mg/kg *p.o.* significantly inhibited serotonin (5-HT) induced hypothermia.

Therefore, the active constituents of ginger were further examined. The acetone extract was fractionated into 4 fractions by column chromatography. Fractions 1 and 2 showed significant activity. Fraction 2 was further purified and [6]-shogaol which was obtained from fraction 2-2, at 10 mg/kg *p.o.* was shown to inhibit 5-HT induced hypothermia.

Anticathartic activity is known to be one of the medicinal effects of ginger. In the present study, acetone extract of ginger at 75 mg/kg *p.o.*, significantly inhibited 5-HT induced diarrhea. In order to clarify the active constituents, the acetone extract was fractionated into 4 fractions by silica gel chromatography. Fractions 2 and 3, which was especially effective, were further purified and [6]-shogaol, [6]-dehydrogingerdione, [8]- and [10]-gingerol were found to have an anticathartic action. [6]-Shogaol was more potent than [6]-dehydrogingerdione, [8]- and [10]-gingerol.

Keywords—ginger; serotonin; hypothermia; diarrhea; [6]-shogaol; [6]-dehydrogingerdione; gingerol

緒

言

ショウキョウは風邪などの症状にしばしばみられる悪感を除去し体を温める効果も期待される重要な生薬である。解熱、鎮痛作用などの薬理作用については総説¹⁾に詳しいが体温降下状態におけるショウキョウの作用を更に作用成分に関する検討はまったく知られていない。天然薬物の古来からの用いられ方の裏付けを行う研究の中でセロトニン (5-HT) によって惹起された体温降下への種々生薬の作用をスクリーニング試験中ショウキョウの精油成分がほとんど抽出されるショウキョウアセトンエキス投与群に 5-HT によって誘発される体温降下抑制作用が認められその作用成分についても検討を加えた。

また、ショウキョウの薬効の中で消化器系への広範囲な作用が期待されている。止瀉作用もその1つである。しかしながらショウキョウの止瀉作用を積極的に証明したものは知られていないのでこの点についても今回は 5-HT によって誘発される下痢に対する作用について併せて検討した。

実験材料及び方法

1) **実験材料** 5-HT による体温降下と下痢の予備試験の結果ショウキョウ 50% メタノールエキスよりもアセトンエキスに有効性を認めたので以下ショウキョウアセトンエキスについて検討を加えた。ショウキョウの抽出及び成分の単離は既報²⁾に準じて Fig. 1 に従って実施した。すなわち、ショウキョウ (*Zingiber officinale* ROSCOE, Zingiberaceae, 台湾産) は日本薬局方の大坂市場品 10 kg を粗粉碎後、5 倍量のアセトンで冷浸し、3

Fig. 1. Flow Diagram of Fractionation of Ginger Acetone Extract

回の抽出液を合わせ 40°C で減圧下にて溶媒溜去し、アセトンエキスを 0.5 kg を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサンのみ、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (5 : 1—1 : 1)、酢酸エチルのみにて溶出し、4 個のフラクション fr. 1—4 に分けた。このうち *n*-ヘキサン：酢酸エチル (5 : 2—1 : 1) 溶出部の fr. 2, 3 を溶媒溜去し、それぞれ更に fr. 2-1—2-4 まで、また、fr. 3-1—3-4 まで同様な条件で再分画した。最終的な精製は Kano の方法⁸⁾ に準じて中圧分取用液体クロマトグラフィー (ODS-preparative middle pressure liquid chromatography, ODS-MPLC; Silicagel 60 silanised, Merck) を繰り返し fr. 2-2 より [6]-shogaol, [6]-dehydrogingerdione, fr. 3-1 より [8]-, [10]-gingerol を、fr. 3-2 より [6]-gingerol を得た。これら単離・精製した物質は赤外吸収スペクトル (IR) 及び核磁気共鳴スペクトル (NMR) データーにより同定⁴⁻⁶⁾ して使用した。

薬液はいずれの場合も体重 10 g に対し 0.1 ml 投与になるように濃度を調製した。低体温及び下痢の誘発物質として 5-HT (セロトニン-クレアチニン硫酸塩, 和光純薬工業) を、比較対照薬として (±)-pindolol (Sigma), ketanserine (Reserch Biochemicals) 及び ICS 205-930 (Reserch Biochemicals) を用いた。

2) 実験方法 体重 20—25 g の ddY 系雄性マウス (オリエンタルバイオサービス) を実験前 15 時間絶食させ (水の摂取は自由)、実験開始 2 時間前に正常体温を測定し、直腸温がほぼ一定 (37.5—38.5°C) のマウスを選び 1 群 5—11 匹として使用した。測定は室温 23±2°C、湿度 55±5% の条件で行い、実験開始から終了まで絶食・絶水で測定した。被験薬物を経口投与して 15 分後に 5-HT 5 mg/kg を腹腔内投与し、その 15 分後に直腸内温度 (Omron MC-111 型) を測定した。同時に 5-HT 誘発下痢を 3 段階 (0, 下痢の認められないもの, 1, 軽度の下痢, 2, 重度の下痢) に分類し、下痢係数として評価した。有意差検定は Dunnett's *t*-test を用いて行った。

5-HT 5 mg/kg 腹腔内投与により、マウスの体温を 10, 15, 30 分ごとに測定したところ投与 15 分後に最も下降した (約 2°C)。同時に下痢も重度の係数を示したので以下 5-HT 5 mg/kg を腹腔内投与し、15 分後に直腸温測定と同時に下痢の係数も算出した。

結 果

1. 5-HT 誘発体温降下に対する作用

1) ショウキョウアセトンエキスの作用 ショウキョウアセトンエキスは 100 mg/kg, *p.o.* で有意に 5-HT

TABLE I. Effects of Zingiberis Rhizoma (Z.R.) Acetone Extractive on 5-HT-Induced Hypothermia in ddY Mice

Sample	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Rectal temperature (°C±S.E.)			
		0.9% NaCl (10.0 ml/kg, i.p.)		5-HT (5.0 mg/kg, i.p.)	
		Before	After	Before	After
Normal	0.00 (Saline)	38.1±0.1 (7)	38.5±0.1 (5)		
Control	0.00 (Saline)			38.3±0.1 (8)	36.3±0.2 (6)
Z.R.	75.00			37.8±0.1 (7)	37.1±0.3 (7)
Control	0.00 (Saline)			38.0±0.1 (8)	36.1±0.2 (6)
Z.R.	100.00			38.1±0.2 (7)	37.3±0.2 (6) ^{a)}

5-HT 5 mg/kg, was injected intraperitoneally 15 min after oral administration of test sample. Body temperature was measured at 15 min after 5-HT i.p. Results are shown as °C±S.E. (*N*=5—8) *a)* *p*<0.01, (Dunnett's *t*-test), significant difference from control.

による体温降下作用に拮抗し、体温上昇作用を示した (Table I).

2) ショウキョウアセトンエキス分画の作用 有効であったショウキョウアセトンエキスの fr. 1—4 は各分画の収率を参考に投与量を決めた。その結果、5-HT による体温降下作用を特に fr. 2 が有意に抑制した (Table II). そこで fr. 2 に含まれる活性成分を明らかにする目的で更に再分画した fr. 2-1—2-4 について検討した。

TABLE II. Effects of Acetone Extractive Fractions on 5-HT-Induced Hypothermia in ddY Mice

Sample	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Rectal temperature (°C±S.E.)			
		0.9% NaCl (10.0 ml/kg, i.p.)		5-HT (5.0 mg/kg, i.p.)	
		Before	After	Before	After
Normal	0.00 (Saline)	38.2±0.0 (8)	38.3±0.1 (7)		
Control	0.00 (Saline)			38.2±0.1 (9)	36.3±0.1 (7)
Fr. 1	16.00			38.2±0.1 (8)	36.6±0.2 (7)
Fr. 2	32.00			38.2±0.1 (8)	37.0±0.2 (8) ^{a)}
Fr. 3	24.00			38.2±0.1 (8)	36.8±0.2 (8)
Fr. 4	5.00			38.2±0.0 (8)	36.7±0.2 (8)

5-HT 5 mg/kg, was injected intraperitoneally 15 min after oral administration of test sample. Body temperature was measured at 15 min after 5-HT i.p. Results are shown as °C±S.E. (*N*=7—9) *a)* *p*<0.05, (Dunnett's *t*-test), significant difference from control.

3) Fr. 2-1—2-4 の作用 Fr. 2 から各分画の収率を参考に投与量を決めたが fr. 2-2 が体温降下に有意な効果を示した (Table III). この各分画から得られた成分の中、現在までに同定確認されている [6]-shogaol, [6]-dehydrogingerdione について次に検討を行った。

TABLE III. Effects of Fraction 2-1—2-4 on 5-HT-Induced Hypothermia in ddY Mice

Sample	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Rectal temperature (°C±S.E.)			
		0.9% NaCl (10.0 ml/kg, i.p.)		5-HT (5.0 mg/kg, i.p.)	
		Before	After	Before	After
Normal	0.00 (Saline)	38.1±0.1 (7)	38.7±0.1 (6)		
Control	0.00 (Saline)			38.1±0.1 (7)	36.9±0.1 (7)
Fr. 2-1	10.00			38.1±0.1 (7)	37.5±0.1 (7) ^{a)}
Fr. 2-2	15.00			38.1±0.1 (7)	37.4±0.1 (6) ^{b)}
Fr. 2-3	6.00			38.1±0.1 (7)	37.4±0.1 (6) ^{b)}
Fr. 2-4	1.00			38.1±0.1 (7)	37.4±0.1 (7) ^{b)}

5-HT 5 mg/kg, was injected intraperitoneally 15 min after oral administration of test sample. Body temperature was measured at 15 min after 5-HT i.p. Results are shown as °C±S.E. (*N*=6—7) *a)* *p*<0.01, *b)* *p*<0.05, (Dunnett's *t*-test), significant difference from control.

4) [6]-Shogaol 及び [6]-Dehydrogingerdione の作用 [6]-Shogaol 及び [6]-dehydrogingerdione は 10 mg/kg で有意に 5-HT によって誘発された体温降下作用に拮抗した。比較対照薬 (±)-pindolol は 10 mg/kg で有意に体温上昇作用を示したが ketanserin は 10 mg/kg で相反して有意に体温降下作用を示した。ICS 205-930 は 10 mg/kg の用量では体温上昇傾向を示したが有意な作用ではなかった (Table IV).

TABLE IV. Effects of [6]-Shogaol, [6]-Dehydrogingerdione, (±)-Pindolol, Ketanserin, and ICS 205-930 on 5-HT-Induced Hypothermia in ddY Mice

Sample	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	Rectal temperature (°C±S.E.)			
		0.9% NaCl (10.0 ml/kg, <i>i.p.</i>)		5-HT (5.0 mg/kg, <i>i.p.</i>)	
		Before	After	Before	After
Normal	0.00 (Saline)	38.2±0.1 (8)	38.2±0.1 (8)		
Control	0.00 (Saline)			38.1±0.1 (8)	36.0±0.2 (7)
[6]-Shogaol	2.50			38.2±0.1 (8)	36.3±0.2 (8)
	5.00			38.2±0.1 (8)	36.4±0.2 (8)
	10.00			38.2±0.1 (8)	37.1±0.2 (8) ^{a)}
Control	0.00 (Saline)			38.2±0.1 (8)	36.4±0.1 (8)
[6]-Dehydro- gingerdione	10.00			38.2±0.1 (8)	37.2±0.1 (7) ^{a)}
Control	0.00 (Saline)			38.2±0.1 (8)	36.0±0.2 (8)
(±)-Pindolol	10.00			38.2±0.1 (8)	36.7±0.1 (8) ^{a)}
Control	0.00 (Saline)			38.2±0.1 (9)	36.3±0.1 (7)
Ketanserin	10.00			38.0±0.1 (7)	33.7±0.2 (7)
Control	0.00 (Saline)			38.2±0.1 (8)	36.4±0.1 (8)
ICS 205-930	10.00			38.1±0.1 (8)	37.1±0.3 (8)

5-HT 5 mg/kg, was injected intraperitoneally 15 min after oral administration of test sample. Body temperature was measured at 15 min after 5-HT *i.p.* Results are shown as °C±S.E. (*N*=7–8) ^{a)} *p*<0.01, (Dunnett's *t*-test), significant difference from control.

2. 5-HT 誘発下痢に対する作用

1) ショウキョウアセトンエキスの作用 ショウキョウアセトンエキスは 100 mg/kg, *p.o.* で有意に 5-HT 誘発下痢を抑制した (Table V).

TABLE V. Effects of Zingiberis Rhizoma (Z.R.) Acetone Extractive on 5-HT-Induced Diarrhea in ddY Mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	<i>N</i>	Diarrhea index (mean±S.E.)	Inhibition (%)
Control	(Saline)	8	2.00±0.00	—
Z.R.	75	7	1.00±0.00 ^{a)}	50.0
Control	(Saline)	9	2.00±0.00	—
Z.R.	100	9	0.22±0.15 ^{a)}	88.9

5-HT 5 mg/kg, was injected intraperitoneally 15 min after oral administration of test sample. Diarrhea was measured at 15 min after 5-HT *i.p.* Results are shown as mean±S.E. (*N*=7–9) ^{a)} *p*<0.01, significant difference from control. Index number: 0, not diarrhea; 1, little diarrhea; 2, diarrhea.

2) ショウキョウアセトンエキス分画の作用 有効であったショウキョウアセトンエキスの fr. 1–4 は各分画の収率を参考に投与量を決めた。その結果、5-HT により惹起された下痢作用を fr. 1, 2 及び fr. 3 の投与群で抑制作用が認められた (Table VI) が作用の強かった fr. 2 及び fr. 3 について更に精査した。

3) Fr. 2-1–2-4 の作用 Table VII に示したようにすべての分画に有意な止瀉作用が認められた。

4) Fr. 3-1–3-4 の作用 Table VIII に示したように fr. 3-1 及び fr. 3-3 に有意な止瀉作用が認められた。

5) [6]-Shogaol, [6]-Dehydrogingerdione, [6]-, [8]- 及び [10]-Gingerol の作用 Fr. 2-2 から精製して得た

TABLE VI. Effects of Zingiberis Rhizoma Acetone Extractive Fractions on 5-HT-Induced Diarrhea in ddY Mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	<i>N</i>	Diarrhea index (mean±S.E.)	Inhibition (%)
Control	(Saline)	7	2.00±0.00	—
Fr. 1	16	8	1.38±0.26 ^{a)}	31.0
Fr. 2	32	8	1.25±0.31 ^{a)}	37.5
Fr. 3	24	8	1.00±0.33 ^{a)}	50.0
Fr. 4	5	8	1.38±0.32	31.0

5-HT 5 mg/kg, was injected intraperitoneally 15 min after oral administration of test sample. Diarrhea was measured at 15 min after 5-HT i.p. Results are shown as mean±S.E. (*N*=7—8) *a)* *p*<0.05, significant difference from control. Index number: 0, not diarrhea; 1, little diarrhea; 2, diarrhea.

TABLE VII. Effects of Fraction 2-1—2-4 on 5-HT-Induced of Diarrhea in ddY Mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	<i>N</i>	Diarrhea index (mean±S.E.)	Inhibition (%)
Control	(Saline)	6	2.00±0.00	—
Fr. 2-1	10	7	0.71±0.36 ^{b)}	64.5
Fr. 2-2	15	6	1.00±0.26 ^{a)}	50.0
Fr. 2-3	6	7	1.29±0.29 ^{b)}	35.5
Fr. 2-4	1	7	1.14±0.34 ^{b)}	43.0

5-HT 5 mg/kg, was injected intraperitoneally 15 min after oral administration of test sample. Diarrhea was measured at 15 min after 5-HT i.p. Results are shown as mean±S.E. (*N*=6—7) *a)* *p*<0.01, *b)* *p*<0.05, significant difference from control. Index number: 0, not diarrhea; 1, little diarrhea; 2, diarrhea.

TABLE VIII. Effects of Fraction 3-1—3-4 on 5-HT-Induced of Diarrhea in ddY Mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	<i>N</i>	Diarrhea index (mean±S.E.)	Inhibition (%)
Control	(Saline)	8	2.00±0.00	—
Fr. 3-1	5	8	1.25±0.31 ^{b)}	37.5
Fr. 3-2	9	8	1.75±0.16	12.5
Fr. 3-3	3	8	1.13±0.30 ^{b)}	43.5
Fr. 3-4	0.5	8	0.63±0.32 ^{a)}	68.8

5-HT 5 mg/kg, was injected intraperitoneally 15 min after oral administration of test sample. Diarrhea was measured at 15 min after 5-HT i.p. Results are shown as mean±S.E. (*N*=8) *a)* *p*<0.01, *b)* *p*<0.05, significant difference from control. Index number: 0, not diarrhea; 1, little diarrhea; 2, diarrhea.

[6]-shogaol, [6]-dehydrogingerdione, fr. 3-1 より得た [8]-, [10]-gingerol, fr. 3-2 より得た [6]-gingerolの作用を検討した。Table IX に示したように fr. 2-2 から得られた [6]-shogaol が最も強い止瀉作用を示した。

結 論 及 び 考 察

5-HT が哺乳動物の体温調節機構に関与していることは古くから知られている。その作用は動物種や投与経路によっても異なることが報告されている。また 5-HT 受容体サブタイプの役割の検討から体温の変動は中枢 5-HT 系が深く関与していることを示している。現在のところ 6 種の 5-HT レセプターサブタイプの存在が明らかとされその役割について研究が行われている。

5-HT を脳室内投与あるいは腹腔内投与することによりマウスの体温の降下を惹起する⁷⁻⁹⁾ことからショウキョウの薬効の 1 つと考える体温降下状態への作用と作用成分を解明することは意義あることと考え、5-HT 惹起体温降下への作用について検討した。その結果、 β_1/β_2 レセプターの拮抗薬と知られる (±)-pindolol^{7-10,14)} は 5-HT 誘発体温降下作用に拮抗しその作用機作は β レセプター作用と関係なく 5-HT_{1A} レセプターの拮抗に由来

TABLE IX. Effects of [6]-Shogaol, [6]-Dehydrogingerdione, Gingerols, Pindolol, Ketanserin and ICS 205-930 on 5-HT-Induced of Diarrhea in ddY Mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>p.o.</i>)	<i>N</i>	Diarrhea index (mean±S.E.)	Inhibition (%)
Control	(Saline)	8	2.00±0.00	—
[6]-Shogaol	5	8	0.75±0.16 ^{a)}	62.5
	10	9	0.22±0.15 ^{a)}	89.0
Control	(Saline)	7	2.00±0.00	—
[6]-Dehydrogingerdione	10	8	1.25±0.31 ^{b)}	37.5
Control	(Saline)	9	2.00±0.00	—
[6]-Gingerol	10	7	1.71±0.18	14.5
[8]-Gingerol	10	8	1.25±0.25 ^{a)}	37.5
[10]-Gingerol	10	7	1.00±0.37 ^{a)}	50.0
Control	(Saline)	8	2.00±0.00	—
(±)-Pindolol	10	8	0.88±0.35 ^{b)}	56.0
Ketanserin	10	7	0.57±0.30 ^{a)}	71.5
ICS 205-930	10	8	0.25±0.16 ^{a)}	87.5

5-HT 5 mg/kg, was injected subcutaneously 15 min after oral administration of test sample. Diarrhea was measured at 15 min after 5-HT i.p. Results are shown as mean±S.E. (*N*=7—9) *a)* *p*<0.01, *b)* *p*<0.05, significant difference from control. Index number: 0, not diarrhea; 1, little diarrhea; 2, diarrhea.

すると言われている^{9,11-13)}が本実験でも同様の結果であった。また、選択的な 5-HT₂ レセプター拮抗薬 ketanserin¹⁵⁾ は 5-HT 誘発体温降下を更に増強する結果が得られ従来からの報告と一致した。⁹⁾ 5-HT₃ レセプターの選択的な拮抗薬 ICS 205-930¹⁶⁾ は 10 mg/kg *p.o.* で 5-HT 誘発体温降下に拮抗する傾向を示し、ショウキョウ成分では [6]-shogaol が 10 mg/kg *p.o.* 投与で有意な効果を示した。

漢方ではショウキョウとカンキョウとは区別して使用されている。ショウガの根茎のコルク層を除去して乾燥したものが日本薬局方のショウキョウであり、湯通したり、蒸したりした後に乾燥したものをカンキョウと呼んでいる。

その薬効についてもショウキョウとカンキョウとは異なることが知られている。また両者の成分研究からカンキョウに修治することにより [6]-shogaol の増加が知られている。¹⁷⁾ 今回の結果から gingerol 類よりも [6]-shogaol により強い 5-HT による体温降下への拮抗作用が認められたことは体温降下の原因は種々あるがカンキョウとすることにより [6]-shogaol 含有量を増加させ、冷えた体を温めることを期待した古来からの応用方の 1 つの裏付けでないかと考えている。

5-HT による腸の過敏症が 5-HT レセプターの拮抗薬である methysergide や cyproheptadin, ketanserin で改善されることは知られている。¹⁸⁾ また選択的な 5-HT₃ レセプターの拮抗薬である ICS205-930 も水様性下痢にかなり有効と報告されている。¹⁹⁾

ショウキョウアセトンエキスには 5-HT によって惹起させた下痢に対して抑制効果を示すことから活性本体を明らかとする検討を加えたところ ICS 205-930 とほぼ同用量で 5-HT 誘発下痢に対して [6]-shogaol が止瀉作用を示すことと [8]-, [10]-gingerol に 10 mg/kg *p.o.* と比較低用量で効果のあることが明らかとなった。5-HT がどのような作用機作で下痢を誘発さすのかは目下のところ不明であるが癌患者の下痢と高血中 5-HT 量^{19,20)}との関係はよく知られている。著者らはすでに [6]-shogaol や gingerol 類に抗 5-HT 作用のあることは摘出モルモット回腸を用いた実験で報告している。²¹⁾ ショウキョウの薬効の一部はこれらの辛味成分の抗 5-HT 作用によることも多いと考えられる。

[6]-Shogaol, [6]-dehydrogingerdione や gingerol 類の抗 5-HT 作用の特性やショウキョウ中の他の薬効成分の構造を明らかとするために詳細に検討中であるが中枢、末梢も含めて 5-HT によって発現される生理作用は極めて多岐にわたり、その作用発現機序に関しては大部分が不明のままに残されている分野である。

引用文献

- 1) 油田正樹, 現代東洋医学, **8**, 45 (1987).
- 2) J. Yamahara, Q. R. Huang, Y. H. Li, L. Xu, H. Fujimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 430 (1990).
- 3) Y. Kano, M. Tanabe, M. Yasuda, 生薬, **44**, 55 (1990).
- 4) D. W. Connell, M. D. Sutherland, *Aust. J. Chem.*, **22**, 1033 (1969).
- 5) F. Kiuchi, M. Shibuya, U. Sankawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 754 (1982).
- 6) N. Shoji, A. Imasa, T. Takemoto, Y. Ishida, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1174 (1982).
- 7) J. Yamada, Y. Sugimoto, H. Wakita, K. Horisaka, *Jpn. J. Pharmacol.*, **48**, 145 (1988).
- 8) Y. Sugimoto, J. Yamada, K. Horisaka, *Jpn. J. Pharmacol.*, **49**, 184 (1989).
- 9) Y. Sugimoto, J. Yamada, K. Horisaka, *Jpn. J. Pharmacol.*, **52**, 193 (1990).
- 10) J. P. Stepen, *Tips.*, **11**, 496 (1988).
- 11) 渋谷 健, 原 一恵, 医学のあゆみ, **141**, 919 (1987).
- 12) G. A. Gudelsky, J. I. Koenig, H. Y. Meltzer, *Neuropharmacology*, **25**, 1307 (1986).
- 13) G. B. Richard, G. P. P. Jose, G. R. Andrew, *Br. J. Pharmacol.*, **100**, 757 (1990).
- 14) S. Trevor, R. B. Steven, H. Stephan, G. G. David, *Br. J. Pharmacol.*, **98**, 989 (1989).
- 15) 松本真知子, 富樫広子, 吉岡充弘, 斎藤秀哉, 日薬理, **94**, 207 (1989).
- 16) 瀬川富朗, 日薬理, **94**, 91 (1989).
- 17) 鹿野美弘, 斎藤謙一, 櫻井徹朗, 印牧 悟, 田部昌弘, 安田真幸穂, 生薬, **40**, 333 (1986); 鹿野美弘, 斎藤謙一, 安田真幸穂, 生薬, **41**, 277 (1987).
- 18) A. W. Baird, A. W. Cuthbert, *Br. J. Pharmacol.*, **92**, 647 (1987).
- 19) J. V. Anderson, M. O. Coupe, J. A. Morris, H. J. Fhodgson, S. R. Bloom, *Br. Med. J.*, **294**, 1129 (1987).
J. V. Anderson, M. O. Coupe, J. A. Morris, H. J. F. Hodgson, S. R. Bloom, *Br. Med. J.*, **294**, 1129 (1987).
- 20) J. P. Welch, R. A. Malt, *Surg. Gynecol. Obst.*, **145**, 223 (1977).
- 21) J. Yamahara, Q. R. Huang, M. Iwamoto, G. Kobayashi, H. Matsuda, H. Fujimura, *Phytotherapy. Res.*, **3**, 70 (1989).