薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
112 (8) 534-543 (1992)

酵素阻害活性による漢方処方の検討 (第7報¹⁾) Adenosine 3',5'-Cyclic
Monophosphate Phosphodiesterase による茵陳蒿湯の研究

三代川成彦, 鈴木浩子, 二階堂保, 大本太一*

東邦大学薬学部

The Study of Chinese Herbal Medicinal Prescription with Enzyme
Inhibitory Activity. VII.¹⁾ The Study of Inchinko-to with
Adenosine 3',5'-Cyclic Monophosphate Phosphodiesterase

Naruhiko MIYOKAWA, Hiroko SUZUKI, Tamotsu NIKAIIDO,
and Taichi OHMOTO*

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

(Received March 2, 1992)

A Chinese herbal medicinal prescription, Inchinko-to, was studied for the inhibitory activity on adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP) phosphodiesterase (PDE). The inhibitory activity on cAMP PDE of the extract of each constituent from the crude drug and of several compounds isolated from the drug was studied.

By changing the combination ratio of two kinds of the crude drugs from 1 : 1 to 1 : 5, the inhibitory activity on cAMP PDE was estimated and it was found to be highest at the ratio of 1 : 3 in Rhubarb and Gardenia fruit, and at 1 : 4 in Rhubarb and Capillaris buds. These were the same ratio which is now commonly used for Chinese herbal medicinal prescription in Japan. Similar results were obtained in the combination test of the components of the crude drug such as emodin, geniposide, capillarisin and dimethylesculetin. The effects of Inchinko-to and its prescription which lacks one of the constituents of the crude drugs on carbon tetrachloride inducing liver injury in mice were also studied.

Among the four prescriptions the antihepatotoxic activities were observed in the prescriptions containing Capillaris buds. Correlation between the administrated content of dimethylesculetin and antihepatotoxic activity was not recognized.

Keywords—Chinese herbal medicine; cAMP PDE; Inchinko-to; Capillaris buds; Gardenia fruit; Rhubarb; carbon tetrachloride; antihepatotoxic; dimethylesculetin

我々は既に多くの漢方製剤について adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP) phosphodiesterase (PDE) に対する阻害活性を測定し、数種の漢方処方について生薬の配合効果など *in vitro* の酵素反応による解析の結果を報告した。²⁾

cAMP PDE の働きを阻害すると cAMP の組織内濃度が高まり、血糖値の上昇,³⁾ 心収縮力の増強,⁴⁾ 血小板凝集抑制等⁵⁾をはじめとした種々の生理活性を発現することが知られている。cAMPの

上昇を促す PDE 阻害作用は何らかの生理活性を発現することが期待され、多成分系からなる漢方処方解析には適当であると考えられる。また、この試験法は、全動物を用いるものに比べると感度が高く、しかも試料も 1 mg 以下と微量ですみ、また活性の測定に要する時間も短く、かつ操作も簡便であり作用の緩和な漢方処方の生理活性の検定に適した方法である。

この試験法を用いて茵陳蒿湯についての検討を行った。茵陳蒿湯は傷寒論、金匱要略を出典としている黄疸に用いる著名な薬方であり、口渇、便秘、腹部微満、尿量減少などの症状に用いられ、臨床ではカタル性黄疸⁶⁾に有効とされ、薬理学的にも胆汁うっ滞、⁷⁾ 実験的肝障害⁸⁾にも有効であるとの報告がある。本処方の主薬である茵陳蒿は抗肝毒性、⁹⁾ 利胆作用¹⁰⁾があり、さらにその成分である dimethylesculetin には心臓に対して抗狭心症作用¹¹⁾のあることが知られている。また cAMP PDE は脳、心臓等に多く存在することが知られており、¹²⁾ この酵素の生物活性と茵陳蒿湯の薬理学的、漢方医学的な薬効との関連に興味をもち本処方を取り上げた。

さらに我々は、本処方及びその主薬である茵陳蒿が抗肝毒性を示すことに着目し、全動物を用いた実験的肝障害に対する本処方の治療効果を知る目的で、マウスを用いて血清 glutamic oxaloacetic transaminase (sGOT), glutamic pyruvic transaminase (sGPT) を指標とした実験を行い、PDE 阻害活性との間に何らかの相関がみられないか検討を行った。

本処方を構成する生薬は、茵陳蒿、山梔子、大黃の 3 味で、これらの生薬の配合比率は文献により数種知られているが、「経験・漢方処方分量集¹³⁾」に収載され広く用いられている茵陳蒿 4 g, 山梔子 3 g, 大黃 1 g を 1 日量とする配合比率を基準として実験を行った。

実 験 方 法

測定装置 液体シンチレーションカウンター; Aloka LSC-900 型, 遠心分離機; 佐久間 90S-22 型, インキュベーター; 東京理化 HB-SS 型, 凍結乾燥機; 東京理化 FDU-506 型, 超音波洗浄機; 東京理化 MUS-10 型, UV ランプ; マナスル化学工業 (長波長 365.0 nm (1. UV), 短波長 253.6 nm (s. UV)), thin-layer chromatography (TLC); Merck (Silica gel 60 GF₂₅₄) precoated plate (0.25 mm), 紫外線吸収スペクトル (UV); 日立 340 型, 高速液体クロマトグラフィー (HPLC): ポンプ; センシュア科学 SSC flow system 3100D: ポンプコントローラー; センシュア科学 SSC pressure control 3110: 検出器; センシュア科学 SSC UV detector 3000B: レコーダー; システムインストルメンツ SIC chromatocorder 12.

試薬 Emodin (EM), sennoside A, epicatechin, geniposide (GP), capillarisin (CP), dimethylesculetin (DE) (以上は和光純薬), chrysophanol, aloe-emodin, gallic acid (以上は当教室で既に単離, 精製したものを使用)。

阻害活性試験 前報¹⁾と同様の方法で行った。

抽出方法 1 日分の処方量, 又は処方に配合される 3 種の生薬に 10 倍量の水を加え沸騰水浴中 3 時間抽出, ガーゼろ過後, 凍結乾燥し乾燥エキス粉末とする。

山梔子中の Geniposide 含量 山梔子水エキスを使用して, 以下は梅谷らの方法¹⁴⁾に準じて行った。なお標品添加による回収率は 0.5, 1.0 mg 添加の時, それぞれ 102.2, 98.1% であった。

大黃中の Emodin, 茵陳蒿中の Capillarisin, Dimethylesculetin 含量 試料調製——茵陳蒿は水エキスを CHCl₃ で分配した CHCl₃ 可溶部を, 大黃は水エキスをそのまま, 各々 TLC 板にスポットし, それぞれの展開溶媒で標品 (大黃: EM, 茵陳蒿: CP, DE) とともに展開した。茵陳蒿成分は s. UV, 大黃成分は 1. UV を照射し, 各成分をかきとり, 超音波抽出, 遠心分離後, 残渣は更に 3 回同様の操作を繰り返す。得られた各成分は一定量の移動層溶媒に溶解し, 試料とした。

展開溶媒——茵陳蒿, CHCl₃: MeOH = 15:1, 大黃, CHCl₃: MeOH = 10:1。

測定条件——A) プレカラム, Senshu Pak. Silica-1011-N (4.6 mm i.d.×10 mm, センシュウ科学).

カラム, Senshu Pak. Silica-1251-N (4.6 mm i.d.×250 mm, センシュウ科学).

移動相) EM, CHCl_3 : MeOH=60 : 1.

DE, CHCl_3 : MeOH=15 : 1.

B) プレカラム, TSK guardgel 120T (3.2 mm i.d.×15 mm, トーソー).

カラム, TSK gel ODS 120T (3.2 mm i.d.×15 mm, トーソー).

移動相) CP, H_2O : MeOH=45 : 55.

測定法——流速, 測定波長, を下記の通りに設定し, クロマトグラムを得た.

EM, 0.4 ml/min, 254 nm; DE, 0.5 ml/min, 345 nm; CP, 0.5 ml/min, 280 nm.

標品から得た検量線 (相関係数 r , EM, $r=0.989$, DE, CP, $r=0.999$) より各成分の含量を算出した. また, 調製の段階で標品添加による回収率はいずれも 95% 以上であった.

処方 3 中の各成分含量 処方 3 について, DE, CP, EM, GP の含量を上述の方法に準じて測定した.

生薬成分の配合による阻害活性 処方 3 の各成分含量を基準とし, 大黄: 山梔子, 大黄: 茵陳蒿, 山梔子: 茵陳蒿, を 1 : 1—1 : 5 の割合で配合したときの各成分含量 (処方の阻害活性試験濃度を 1 mg/ml と設定) を算出し, 上記 2 種配合処方中の各成分の阻害活性への影響を検討した.

1) 大黄-山梔子 (EM-GP). 2) 大黄-茵陳蒿 (EM-CP, EM-DE). 3) 山梔子-茵陳蒿 (GP-CP, GP-DE).

動物実験

使用動物 5 週齢の ddY 系マウスを 1 週間の予備飼育の後, 実験に供した.

四塩化炭素障害マウスの作成 四塩化炭素 (CCl_4) の投与量が 0.30 ml/kg になるように 4% CCl_4 -オリーブ油混液 (w/w%) を腹腔内 (i.p.) 投与し作成した.

投与方法 各種漢方エキスを蒸留水に溶解し, CCl_4 投与 2 時間後にゾンデで経口投与した. 投与量は下記の処方の 1 日エキス量を基準にヒト体重を 50 kg として算出し, その 10 倍量を使用した.

処方 3 (茵陳蒿湯)	340 mg/kg
山梔子-茵陳蒿 (3 : 4)	280 mg/kg
大黄-茵陳蒿 (1 : 4)	280 mg/kg
大黄-山梔子 (1 : 3)	220 mg/kg

採血と sGOT, sGPT の測定 CCl_4 処理 24 時間後にマウスをネンブタール (ダイナボット) 麻酔下で開胸し心臓より採血した. この血液を約 1000 rpm で遠心分離 (3 分間) し, 血清を得た. sGOT, sGPT は測定試液 (トランスアミナーゼ C II テスト, 和光純薬) を用いて測定した.

結 果 と 考 察

生薬単味の阻害活性

茵陳蒿湯に配合される 3 種の生薬について, 水性エキスを製し, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 濃度で cAMP PDE に対する阻害活性試験を行い Table I の結果を得た.

1) 大黄 (a) 中国四川省産 (ウチダ和漢薬), (b) 産地不明, 唐大黄 (中井廣進堂), (c) 中国産, 錦紋大黄 (ウチダ和漢薬), (d) 中国甘粛省産, 錦紋大黄 (黛漢薬店), (e) 産地不明, 和 大 黄 (中井廣進堂), (f) 産地不明, トルコ大黄 (中井廣進堂).

(a), (c), (f) が他の 3 種より高い阻害活性を示した. また, 乾燥エキス重量は個体間に大きな差

が認められた。阻害率と重量との間には関連はなかった。以後の処方には、市場品として主に流通し、最も高い阻害活性を示した (a) を使用した。

2) 山梔子 (a) 中国広西省産 (ウチダ和漢薬), (b) 韓国産 (ウチダ和漢薬), (c) 産地不明 ('88 に中井廣進堂が入荷), (d) 産地不明 ('85 に中井廣進堂が入荷), (e) 日本産 (本学薬草園にて採取, 調製), (f) 台湾産, 山梔子 ('85 に中井廣進堂が入荷), (g) 台湾産, 山梔子 ('80 に中井廣進堂が入荷)。

(a), (b), (e), (g) が他の 3 種に比べ高い阻害活性を示した。乾燥エキスの重量は個体間に大きな差は認められなかった。日本に流通する山梔子は中国産が主であり,¹⁵⁾ 以後の処方には (a) を使用した。

3) 茵陳蒿 (a) 日本産 (ウチダ和漢薬), (b) 日本 (愛知川) 産 (武田薬品), (c) 日本産 (中井廣進堂), (d) 産地不明, 綿茵陳 (中井廣進堂)。

(a)–(c) は阻害活性に差は認められなかった。(d) は (a)–(c) に比べてやや高い阻害活性を示した。中国では綿茵陳の原植物にカワラヨモギのほか, ハマヨモギも使用しているとされ,¹⁵⁾ 市場品 (d) は CP, DE が TLC, HPLC で認められなかった。これより (d) は (a)–(c) とは別の成分が関与していると考えられる。以後の処方には市場品である (a) を使用した。

配合比の異なる処方の阻害活性

「一般用漢方処方の手引き¹⁶⁾」に記載された 5 種の茵陳蒿湯処方例について 1 日分の処方量の水性エキスを製し, 100 μ g/ml 濃度で cAMP PDE に対する阻害活性試験を行った。またエキスの量は配合生薬全量 (g) が処方により異なるため配合された単位生薬量当たりで示した (Table II)。

- 処方 1 茵陳蒿 6.0, 山梔子 1.4, 大黃 2.0 (g/d)
- 処方 2 茵陳蒿 14.0, 山梔子 5.0, 大黃 2.0 (g/d)
- 処方 3 茵陳蒿 4.0, 山梔子 3.0, 大黃 1.0 (g/d)
- 処方 4 茵陳蒿 4.0, 山梔子 3.0, 大黃 2.0 (g/d)
- 処方 5 茵陳蒿 6.0, 山梔子 2.0, 大黃 2.0 (g/d)

5 種類の処方の阻害活性はいずれも 70% 前後を示した。

処方 3 は 5 種類の処方中最も低い阻害活性を示すが, 他の処方もほぼ 70% 前後を示し, 極端

TABLE I. cAMP PDE Inhibitory Activity of Crude Drugs which Constitute Inchinko-to

Crude drugs		Inh.%(100 μ g/ml) $\pm$ S.E.	Dry Wt. of extract ^{a)} (g)
Rhubarb (Daio)	(a)	78.2 $\pm$ 0.7	0.28
	(b)	69.2 $\pm$ 2.3	0.24
	(c)	73.8 $\pm$ 0.8	0.42
	(d)	60.4 $\pm$ 0.5	0.23
	(e)	61.2 $\pm$ 0.3	0.31
	(f)	77.4 $\pm$ 1.2	0.18
Gardenia fruit (Sanshishi)	(a)	69.6 $\pm$ 0.4	0.30
	(b)	70.1 $\pm$ 0.7	0.37
	(c)	62.2 $\pm$ 0.8	0.28
	(d)	65.3 $\pm$ 0.7	0.28
	(e)	69.5 $\pm$ 0.4	0.28
	(f)	64.7 $\pm$ 0.7	0.29
Capillaris buds (Inchinko)	(g)	67.9 $\pm$ 0.8	0.26
	(a)	75.1 $\pm$ 1.4	0.22
	(b)	73.3 $\pm$ 1.0	0.18
	(c)	75.2 $\pm$ 0.6	0.15
	(d)	79.0 $\pm$ 2.3	0.16

a) g/crude drug 1 g. The Inh.% is the mean $\pm$ S.E. of three measurements.

Inh., inhibition; S.E., standard error; Wt., weight.

TABLE II. cAMP PDE Inhibitory Activity of Five Different Formulas of Inchinko-to

Prescription	Inh.%(100 μ g/ml) $\pm$ S.E.	Dry Wt. of extract ^{a)} (g)
Prescription No. 1	71.8 $\pm$ 0.7	0.24
Prescription No. 2	69.1 $\pm$ 0.5	0.23
Prescription No. 3	68.4 $\pm$ 0.3	0.22
Prescription No. 4	70.2 $\pm$ 1.7	0.21
Prescription No. 5	72.9 $\pm$ 0.8	0.21

a) g/crude drug 1 g. The Inh.% is the mean $\pm$ S.E. of three measurements.

Inh., inhibition; S.E., standard error; Wt., weight.

に阻害活性の高い処方があるとは認められない。また、処方 3 の配合比は「経験・漢方処方分量集」に収載され、一般に繁用されているため、これを基準処方として以後の実験に用いた。

茵陳蒿湯と一種抜き処方の阻害活性

処方 3 に従い各生薬を配合し、得られた粉末（茵陳蒿湯粉末）を 100, 50, 20 $\mu\text{g/ml}$ 濃度で阻害活性試験を行った。また、配合比を変えず処方 3 から配合生薬を一味ずつ抜いた処方 3 種を製し、同様に阻害活性試験を行った。阻害率 (Inh.%) を縦軸に、各処方の濃度 ($\mu\text{g/ml}$) を横軸にとり、Fig. 1 の結果を得た。

茵陳蒿湯及び一種抜き処方のいずれも阻害活性は濃度依存性を認めた。山梔子抜きの大黃-茵陳蒿 (1:4), 大黃抜きの山梔子-茵陳蒿 (3:4) の処方は茵陳蒿湯と等しいか、それより高い阻害活性を示した。また、茵陳蒿を抜いた大黃-山梔子 (1:3) は他の処方より低い阻害活性を示した。これより、処方中の茵陳蒿の存否が阻害活性に対し重要な役割を果たしていると思われる。

大黃-山梔子配合による阻害活性

大黃を 1 とし、山梔子を 1, 2, 3, 4, 5 の割合で配合、抽出し、得られたエキス粉末について全濃度 50 $\mu\text{g/ml}$ として阻害活性試験を行った。また、比較対照として単味の大黃、山梔子の阻害活性試験も併せて行った。阻害率 (Inh.%) を縦軸に、大黃と山梔子の配合比率と配合処方中に含有する生薬に相当する単味の濃度 ($\mu\text{g/ml}$) を横軸にとり、Fig. 2 の結果を得た。

大黃、山梔子は阻害活性に濃度依存性が認められた。この 2 種を配合した処方の阻害活性は 1:3 の配合比で最大値を示し、これは本処方の配合比率と一致しており漢方処方の配合比率という観点から興味深い結果といえる。

Fig. 1. cAMP PDE Inhibitory Activity of Prescription No. 3 and Reduction of a Crude Drug from Prescription No. 3

—●—, prescription No. 3 ($n=4$).

—□—, reduction of Capillaris buds from prescription No. 3 (Rhubarb: Gardenia fruit 1:3, $n=4$).

---○---, reduction of Gardenia fruit from prescription No. 3 (Rhubarb: Capillaris buds 1:4, $n=3$).

---△---, reduction of Rhubarb from prescription No. 3 (Gardenia fruit: Capillaris buds 3:4, $n=3$).

The Inh.% is the mean $\pm$ standard error (S.E.)

Fig. 2. cAMP PDE Inhibitory Activity of the Combination with Rhubarb and Gardenia Fruit

—●—, combination with Rhubarb and Gardenia fruit.

—▲—, Rhubarb.

—○—, Gardenia fruit.

The Inh.% is the mean $\pm$ S.E. of the three measurements.

大黃-茵陳蒿配合による阻害活性

大黃を 1 とし、茵陳蒿を 1, 2, 3, 4, 5 の割合で配合、抽出し、以下は大黃-山梔子配合の場合と同様に行い Fig. 3 の結果を得た。

大黃は阻害活性に濃度依存性が認められるが、茵陳蒿は濃度変化が 25—41.7 $\mu\text{g/ml}$ と狭い範囲に限られている為、阻害活性に大きな変動は認められない。配合処方 of 阻害活性は配合比 1:4 において活性は最大値を示し、茵陳蒿単味より高い阻害活性を示し、これは本処方の配合比率 1:4 と一致しており大黃-山梔子配合の時と同様、興味深い結果といえる。

山梔子-茵陳蒿配合による阻害活性

山梔子を 1 とし、茵陳蒿を 1, 2, 3, 4, 5 の割合で配合、抽出し、以下は大黃-山梔子配合の場合と同様に行い Fig. 4 の結果を得た。

山梔子も茵陳蒿も単味では、この濃度範囲においてはほぼ一定の阻害活性を示している。配合処方の阻害活性もその配合比によらずほぼ一定であり茵陳蒿単味の阻害活性に近い値を示す。

以上の結果より、大黃-茵陳蒿、山梔子-茵陳蒿配合処方においては、阻害活性の大部分が茵陳蒿単味の阻害活性に一致する。これより、この 2 処方中の阻害活性は茵陳蒿に大きく依存すると予測され、茵陳蒿が本処方の主薬であることとよく合致すると思われる。

Fig. 3. cAMP PDE Inhibitory Activity of the Combination with Rhubarb and Capillaris buds

—●—, Combination with Rhubarb and Capillaris buds.
—▲—, Rhubarb.
---○---, Capillaris buds.

The Inh.% is the mean $\pm$ S.E. of the three measurements.

Fig. 4. cAMP PDE Inhibitory Activity of the Combination with Gardenia fruit and Capillaris buds

—●—, Combination with Gardenia fruit and Capillaris buds.
—▲—, Gardenia fruit.
---○---, Capillaris buds.

The Inh.% is the mean $\pm$ S.E. of the three measurements.

生薬単味及び、漢方処方中の各成分含量

測定した生薬単味水エキス中の成分含量を生薬からの収率に換算して Table III-content A に示し、漢方処方水エキス中の成分含量もその成分を含有する生薬からの収率に換算した結果を content B として示した。両者を比較すると、DE, CP, EM の含量は処方中では、単味の時に比べ 50% 以下となる。GP 含量も、単味の時に比べ処方中では約 70% に低下した。以上のように、す

TABLE III. Contents of Constituent in the Crude Drugs and Prescription No. 3

Crude drug	Constituent	Content A (%) ^{a)}	Content B (%) ^{b)}
Capillaris buds (a)	Dimethylesculetin	0.54	0.20
	Capillarisin	0.07	0.03
Gardenia fruit (a)	Geniposide	6.01	4.33
Rhubarb (a)	Emodin	0.17	0.04

a) Content (%) in crude drug. b) Content (%) in prescription No. 3.

TABLE IV. cAMP PDE Inhibitory Activity of the Constituent of Crude Drug which Constitute Inchinko-to

Constituent	IC ₅₀ ($\times 10^{-5}$ M)
Dimethylesculetin	50.6
Capillarisin	5.8
Emodin	0.2
Sennoside A	>500
Geniposide	>500
cf. Papaverine	3.0

すべての成分は処方として配合することにより抽出効率が低下する傾向が認められた。

配合生薬含有成分の阻害活性

本処方に配合される生薬に含有される成分について阻害活性試験を行い、Table IV の結果を得た。

阻害活性試験を行った成分中、CP, EM が高い阻害活性を示し、sennoside A はほとんど阻害活性を認めなかった。

生薬成分の配合による阻害活性

1) EM-GP (大黄-山梔子) 大黄-山梔子 1:3 に相当する配合比率で阻害活性は最高値を示した。これは本処方の配合比率と一致する (Fig. 5)。

2) EM-CP, DE (大黄-茵陳蒿) 大黄-茵陳蒿 1:4 に相当する配合比率で阻害活性は最高値を示した (Fig. 6)。この結果も本処方の配合比率に一致する。

3) GP-CP, DE (山梔子-茵陳蒿) 阻害活性に大きな変化は認められない (Fig. 7)。

動物実験

肝障害マウスに 4 種類の処方の茵陳蒿を含む茵陳蒿湯処方、大黄抜き処方、山梔子抜き処方は CCl₄ 投与群 (positive control) に比して有意な活性の低下を認めた。しかし、茵陳蒿抜き処方には有意な活性の低下は認めなかった。また処方中に茵陳蒿を含む 3 処方 (茵陳蒿湯、大黄抜き処方、山梔子抜き処方) の PDE 阻害活性は他の 1 処方に比していずれも 5—8% 高い活性を示した。これより PDE 阻害活性、肝障害抑制効果に対し、茵陳蒿が本処方中の主薬として重要な役割を果たしていることが *in vitro*, *in vivo* の両面から確認された。

次に、茵陳蒿の主成分で抗肝毒性を持つ^{9a)}とされる DE について経口投与した際の各エキス中に含まれる本成分量を定量し、前述の結果と比較した。本成分の投与量はいずれも大差ないものの本成分を含む 3 処方間の抑制率には GOT 活性で約 10—20%, GPT 活性で約 4—8% の差がでてお

Fig. 5. Effect of the Combination of Emodin with Geniposide on cAMP PDE Inhibitory Activity

Ratio of EM and GP is calculated from the ratio of Rhubarb and Gardenia fruit.

The Inh.% is the mean $\pm$ S.E. of three measurements.

Fig. 6. cAMP PDE Inhibitory Activity of the Combination with Emodin and Dimethylesculetin, Capillarisin

□, combination with EM and CP; ▨, combination with EM and DE.

Ratio of EM and DE, CP is calculated from the ratio of Rhubarb and Capillaris buds.

The Inh. % is the mean ± S.E. of three measurements.

Fig. 7. cAMP PDE Inhibitory Activity of the Combination with Geniposide and Dimethylesculetin, Capillarisin

□, combination with GP and CP; ▨, combination with GP and DE.

Ratio of GP and DE, CP is calculated from the ratio of Gardenia fruit and Capillaris buds.

The Inh. % is the mean ± S.E. of three measurements.

り、茵陳蒿湯処方 が最も高い抑制率を示した。これは茵陳蒿を大黃、山梔子と別々に配合するよりも1つの処方とした時により強く肝障害を抑制することを示唆する。茵陳蒿単味の場合、肝障害治療効果は主要成分の DE が主要な役割を果たしていると考えられる⁹⁾が、他の2生薬と配合し茵陳蒿湯として使用することにより配合効果を起こし、効果的に抑制されることが確認された。以上の結果より、漢方処方の配合効果の重要性が認められた (Fig. 8)。

Fig. 8. Effect of Prescriptions to on Serum GOT, GPT Activities in CCl_4 Treated Mice and Relationship of Protective Potency with PDE Inhibitory Activity and Content of Dimethyl-esculetin

■, GOT; ●, PDE Inh. % (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$); □, GPT; ▨, DE.

Both GOT, GPT activities are significantly different from positive control at a) $p < 0.01$, b) $p < 0.05$. (Student's t -test) c) Protective potency of GPT is -0.01% . d) Protective potency = [(positive control) - (prescription group)] $\times 100$ / (positive control)

Five mice are used for prescription group, positive control, and negative control.

Negative control was intraperitoneally injected olive oil (0.3 ml/kg).

Positive control was intraperitoneally injected CCl_4 (0.3 ml/kg).

The PDE Inh. % is the mean $\pm$ S.E. of three measurements.

Reduction of Rhubarb: Ratio of Gardenia fruit and Capillaris buds is 3 : 4.

Reduction of Gardenia fruit: Ratio of Rhubarb and Capillaris buds is 1 : 4.

Reduction of Capillaris buds: Ratio of Rhubarb and Gardenia fruit is 1 : 3.

謝辞 生薬材料を御分与いただきました武田薬品中央研究所京都試験農場、並びに中井廣進堂に深謝いたします。

引用文献

- 1) 第6報: 二階堂保, 飯塚勢津子, 岡田典子, 久家隆司, 大本太一, 薬誌, **112**, 124 (1992).
- 2) a) 二階堂保, 大本太一, 久家隆司, 松島藤絵, 石島小百合, 薬誌, **108**, 427 (1988); b) 二階堂保, 大本太一, 久家隆司, 池田恵二, *ibid.*, **110**, 498 (1990); c) 二階堂保, 大本太一, 久家隆司, 柳沢晶子, 丁沢清美, 武田 元, 塚本博樹, *ibid.*, **110**, 504 (1990); d) 二階堂保, 久家隆司, 木村輝代, 松本幸子, 大本太一, *ibid.*, **110**, 969 (1990).
- 3) E. W. Sutherland, T. W. Rall, *J. Biol. Chem.*, **232**, 1077 (1958).
- 4) P. Honerjager, *European Heart Journal*, **10**, 25 (1989).
- 5) a) G. B. Zavoico, M. B. Feinstein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **120**, 579 (1984); b) 西川政勝, 西塔正広, 出口克己, 白川 茂, 臨床薬理 (特集号), **86**, 54 (1991).
- 6) 猪子吉人, 東京医学会雑誌, **4**, 1279 (1890).
- 7) 坂上吉秀, 溝口靖紘, 関 守一, 宮島慶治, 小林絢三, 申 東桓, 武田 弘, 森沢成司, 刈谷幹夫, 田中道代, 山本祐夫, 和漢医薬学会誌, **4**, 124 (1987).
- 8) 竹田茂文, 飯塚 晃, 布野秀二, 須藤和彦, 木内典子, 吉田千鶴, 油田正樹, 細谷英吉, 和漢医薬学会誌, **1**, 230 (1984).

- 9) a) Y. Kiso, S. Ogasawara, K. Hirota, N. Watanabe, Y. Oshima, C. Konno, H. Hikino, *Planta Medica*, **50**, 81 (1984); b) Y. Kiso, K. Sasaki, Y. Oshima, H. Hikino, *Heterocycles*, **19**, 1615 (1982).
- 10) a) 真下啓明, 清水喜八郎, 千原呉朗, 最新医学, **18**, 1430 (1963); b) 山原條二, 松田久司, 沢田徳之介, 壬生寛之, 藤村 一, 薬誌, **102**, 285 (1982); c) I. Kitagawa, Y. Fukuda, M. Shinohara, J. Yamahara, M. Yoshikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 352 (1983); d) I. Okuno, K. Uchida, M. Nakamura, K. Sakurawi, *ibid.*, **36**, 769 (1988).
- 11) J. Yamahara, G. Kobayashi, H. Matsuda, T. Katayama, H. Fujimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1297 (1989).
- 12) R. W. Butcher, E. W. Sutherland, *J. Biol. Chem.*, **237**, 1244 (1962).
- 13) 大塚敬節, 矢数道明監修, 「経験・漢方処方分量集」, 第1版, 医道の日本社, 東京, 1966年, p. 14.
- 14) 梅谷康子, 福井宏至, 田端 守, 薬誌, **100**, 920 (1980).
- 15) 西本和光, 現代東洋医学, **4**, 67 (1983).
- 16) 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, 東京, 1980年, p. 13.