

氏名	油田正樹 あぶらだまさき
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第217号
学位授与の日付	昭和54年5月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	サンシシ(山梔子)成分の薬理学的研究

論文調査委員 (主査) 教授 高木博司 教授 瀬崎 仁 教授 田端 守

論 文 内 容 の 要 旨

サンシシ(山梔子)は漢方において黄疸, 不眠, 心中懊憹, 心煩, 発熱, 小便不利, 胃腸疾患, 諸出血などの治療に用いられる処方に含まれている生薬で, 薬理作用として鎮静, 消炎, 利胆, 解熱, 利尿, 消化器系に対する諸作用等が期待される。代表的な成分としては geniposide が知られ, 6%にもものぼる高含有率で含まれている。本研究では, 1) Geniposide とその aglucone の genipin を中心に山梔子の治療効果と関連のある諸薬理作用を, 特に胃機能に対する作用, 胆汁分泌に対する作用, その他一般薬理作用等について, 2) Geniposide の体内動態と薬理作用, 特に利胆作用との関係について, 3) Genipin の急性および亜急性毒性について, 4) 山梔子含有処方茵陳蒿湯を例にとり, 各構成生薬間および代表成分間の利胆作用における複合作用について, それぞれ検討し次の様な新知見を得た。

1. 胃機能に対する作用 幽門結紮ラットに対し genipin は胃液分泌の抑制, 総酸度の減少, 胃液 pH の上昇をきたした。またラット胃灌流法において, genipin は carbachol による胃酸分泌亢進を抑制したが, histamine (Hist.) および tetragastrin の胃酸分泌亢進作用に対してはほとんど影響を与えなかった。さらに genipin はラット生体位胃運動に対して自動運動と pilocarpine (Pilo.) により亢進された運動をも抑制した。Geniposide も胃運動に対して同作用を示した。

2. 胆汁分泌促進作用 Genipin はラットにおいて dehydrocholate sodium より強い即効性の利胆作用を示し, geniposide は遅効性かつ持続性の利胆作用を示した。Biliary ^{14}C -erythritol clearance 試験において genipin による胆汁流量増加に伴ない erythritol clearance の増加が認められた。また胆汁流量と erythritol clearance との関係において genipin 投与後の回帰直線の傾きは対照群のそれと有意の差はなかった。胆汁成分に及ぼす影響を調べたところ genipin は胆汁流量増加時に胆汁中の電解質 (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-) 濃度には変化を与えなかったが, 流量増加に伴ない胆汁中排泄量は増加した。一方胆汁中の胆汁酸, cholesterol, リン脂質濃度を減少させたが, 胆汁中排泄量には変化を与えなかった。胆汁流量と胆汁中の胆汁酸排泄量との関係を調べたところ, genipin 投与後の回帰直線は対照群のそれに対して正の方向に平行関係を示した。

3. 一般薬理作用 Genipin および geniposide はマウスにおいて酢酸 writhing の抑制を示した。摘出マウスあるいはモルモット小腸において genipin は acetylcholine (ACh), Pilo., Hist., serotonin (5 HT) の収縮を抑制したが、このうち ACh. および Pilo. の収縮に対しては弱いながら競合的拮抗が認められた。さらに摘出ラット胃底標本において、genipin は ACh., Hist., 5 HT の収縮を抑制したが、競合的な拮抗作用は認められなかった。

4. Geniposide の体内加水分解と利胆作用の関係 Geniposide をラット十二指腸内に投与した際、門脈血中に geniposide および genipin が出現するが、この時の genipin 量は、胆汁分泌をおこすに必要な量以上であった。さらに geniposide および genipin を消化管内に投与した場合、胆汁中に genipin-glucuronide と微量の genipin が出現し、それらの時間的経過は利胆作用の時間的経過とよく一致した。

5. 毒性試験 Geniposide および山梔子エキスのマウスおよびラットにおける急性毒性は弱いが、大量投与で両者共マウス、ラットに下痢をおこした。Genipin の胆汁分泌および胃液分泌に対する有効量を単回あるいは反復投与した際、血清トランスアミナーゼ (GOT, GPT), 血清アルカリ性ホスファターゼ (ALP) などの値に著変を与えなかった。

6. 山梔子を含む処方薬理学的研究 茵陳蒿湯はラットにおいて胆汁分泌を促進させた。各構成生薬については茵陳蒿が構成比率と同量で茵陳蒿湯とほとんど同等の利胆作用を示した。茵陳蒿主成分の 6,7-dimethyl aesculetin は胆汁分泌を促進させ、genipin との同時投与では相加的な利胆作用を示した。

以上の実験結果より、著者は 1) Genipin の消化管に対する抑制作用には抗コリン作動性の作用機序の関与が考えられる。2) Genipin は肝細胞から毛細胆管への胆汁酸非依存性画分 (主に Na^+) の分泌を増加させ、毛細胆管壁を隔てて出来た浸透圧勾配に従って水を移動させ利胆作用を発現させる。3) Geniposide は消化管内腔あるいは消化管壁で genipin に加水分解され、生成した genipin が門脈を経て肝臓に移行し利胆作用を示す。さらに genipin は肝臓で一部 グルクロン酸抱合され少なくとも一部は非抱合 genipin とともに胆汁中に排泄される。一方加水分解を受けなかった geniposide も一部吸収され門脈を経て肝臓に到達するがそれ自身は利胆作用を示さず、また肝臓で加水分解されず一部胆汁中に排泄される。4) genipin は胆汁分泌および胃液分泌に対しての有効量の範囲では安全性が示唆された。5) 茵陳蒿湯の利胆作用には茵陳蒿の関与が第一に考えられるが、山梔子も時間差はあるが作用に関与し、茵陳蒿湯は少なくとも geniposide 由来 genipin と茵陳蒿成分 6,7-dimethyl aesculetin を介して協働作用を発揮すると結論した。

論文審査の結果の要旨

本論文は漢方でよく用いられるサンシンの主成分とみなされている geniposide 及びそのアグリコンである genipin を中心に、サンシンの薬効の裏付けを明らかにしたものである。

著者はサンシンを消化管 (胃または十二指腸) に投与すると主成分 geniposide は加水分解を受け、genipin を生成し、これが消化管に作用し、鎮座作用、胃液分泌抑制作用を示し、その作用は genipin の抗コリン作動機序によることを指摘した。

さらに、genipin は消化管から吸収され、門脈を経て肝に至り、利胆作用を示し、その効力は利胆薬と

して広く用いられている dehydrocholate sodium より強く、かつ速効性であることを明らかにした。genipin の利胆作用機序を追究し、これは肝細胞から毛細胆管への胆汁酸非依存性画分、主に Na^+ の能動輸送を亢進させ、毛細肝管内の浸透圧を上昇させ、その結果水分が浸透圧勾配に従って移動し、毛細胆管の胆汁流量を増加させることを明らかにした。また genipin の生体内運命について追究し、肝において一部はグリクロン酸抱合を受け、非抱合体と一緒に胆汁中に排泄されることを明らかにした。なお、消化管内で加水分解を受けなかった geniposide の一部も消化管から吸収されるが、このものは肝でも加水分解を受けず、それ自身は利胆作用を示さず、一部は胆汁中に排泄されることを認めた。

さらに genipin の医薬品としての安全性をしらべるため、急性毒性及び亜急性毒性試験を行ない、有効量の反復投与で毒性は見出されないことを明らかにした。

また、漢方の中でサンシシを含む処方として茵陳蒿湯（インチンコウトウ）の薬効を検討し、その利胆作用発現には geniposide 由来の genipin と茵陳蒿成分の 6,7-dimethylesculetin とが互いに協力的に利胆作用を発現することを明らかにした。

以上の知見はサンシシ有効成分の薬理作用について有意義な新知見を加えたものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。