

マウスにおける回転カゴ運動の概日性変動に及ぼす 柴胡加竜骨牡蛎湯および抑肝散の影響

伊藤 忠信*, 金 忌瑕, 村井 繁夫, 平井 俊英,
村上 秀元, 桑折五十八

岩手医科大学歯学部薬理学教室

Effects of Saiko-ka-ryûkotu-borei-tô and Yoku-kan-san on circadian variation in wheel-running activity in mice

Tadanobu ITOH*, Eun Ha KIM, Shigeo MURAI, Toshihide HIRAI,
Hidemoto MURAKAMI and Isohachi KOHRI

Department of Pharmacology, School of Dentistry, Iwate Medical University

(Received April 19, 1985)

Abstract

The effects of Saiko-ka-ryûkotu-borei-tô (Chai-Hu-Jia-Long-Gu-Mu-Li-Tang) and Yoku-kan-san (Yi-Gan-San) on circadian variation in the wheel-running activity counts of male ddY mice were examined. 1) In the 3 hr observation experiment, Yoku-kan-san induced an increase in the activity, but Saiko-ka-ryûkotu-borei-tô did not. In addition, there were circadian variations in the activity counts of both Saiko-ka-ryûkotu-borei-tô and Yoku-kan-san. The highest activity count was found when Saiko-ka-ryûkotu-borei-tô was administered at 9:00 and/or 18:00; the lowest count was found at 13:00. The same was true in relation to Yoku-kan san. 2) In the 24 hr observation experiment, Saiko-ka-ryûkotu-borei-tô induced an increase in the activity during the dark period and Yoku-kan-san induced a decrease. However, during the light period neither Saiko-ka-ryûkotu-borei-tô nor Yoku-kan-san exerted any significant influence on the activity counts. These results show that Saiko-ka-ryûkotu-borei-tô and Yoku-kan-san may affect the circadian variation in the wheel-running activity, depending on the time-of-day the prescriptions were administered.

Key words circadian variation, wheel-running activity, Saiko-ka-ryûkotu-borei-tô (Chai-Hu-Jia-Long-Gu-Mu-Li-Tang), Yoku-kan-san (Yi-Gan-San)

Abbreviations CA; catecholamine, CR; circadian rhythm, 5-HT; 5-hydroxytryptamine, WRA; wheel-running activity, Saiko-ka-ryûkotu-borei-tô (Chai-Hu-Jia-Long-Gu-Mu-Li-Tang); 柴胡加竜骨牡蛎湯, Yoku-kan-san (Yi-Gan-San); 抑肝散

緒 言

生体には明らかに24時間を周期とする固有のリ

ズム、いわゆるサーカディアンリズム (circadian rhythm; CR) が存在することが知られている。¹⁻⁴⁾ このCRが存在することによって、薬物の効果や毒性はその適用時刻により変わってくると考えられる。し

*〒020 盛岡市中央通1丁目3-27
3-27, 1 Chome, Chuodori, Morioka 020, Japan

たがって、ある種の薬物がCRに変化を与え、脱同調したリズム変動を正常化することができるなら、その薬物は疾病の発現機序の解明や治療への応用に役立つかもしれない。⁵⁻⁷⁾このような観点から、今回、著者らは漢方方剤の中で、ある種の問題・神経疾患に高い有効性が示されている柴胡加竜骨牡蛎湯と抑肝散について、自発運動を指標として適用時刻の違いによる効果について検討した。

材料と方法

I. 薬物

(1)柴胡加竜骨牡蛎湯エキス原末の調整法：柴胡、*Bupleurum falcatum* L. (Umbelliferae), *Bupleuri Radix* (日本産) 5.0 g, 半夏, *Pinellia ternate* Breitenbach (Araceae), *Pinelliae Tuber* (中国産) 4.0 g, 桂皮, *Cinnamomum Cassia* Blume, *Cinnamomi Cortex* (中国産) 3.0 g, 茯苓, *Pachyma Hoelen* Rumph, Hoelen (韓国産) 3.0 g, 黄芩, *Scutellaria baicalensis* Georgi (Labiatae), *Scutellariae Radix* (中国産) 2.5 g, 大棗, *Zizyphus jujuba* Miller var. *inermis* Rehd (Rhamnaceae), *Zizyphi Fructus* (中国産) 2.5 g, 人參, *Panax ginseng* C. A. Meyer (Araliaceae), *Ginseng Radix* (韓国産) 2.5 g, 牡蛎, *Ostrea gigas* Thunb, *Ostreae Testa* (日本産) 2.5 g, 竜骨, *Varanus salvator* (Laurenti) (中国産) 2.5 g, 生姜, *Zingiber officinale* Rosco (Zingiberaceae), *Zingiberis Rhizoma* (中国産) 1.0 gの割合で混合した生薬に約10倍量の水を加え、100℃にて90分間加熱抽出したのち濾過し、減圧濃縮したのち、粉霧乾燥し、黄褐色の粉末を約10%の割合でえた。なお、柴胡加竜骨牡蛎湯エキス原末は株式会社津村順天堂より供与された。

(2)抑肝散エキス原末の調整法：蒼朮, *Atractylodes lancea* D. C. var. *chinensis* Kit., *Atractylodes lanceae Rhizoma* (中国産) 4.0 g, 茯苓, *Pachyma Hoelen* Rumph, Hoelen (韓国産) 4.0 g, 川芎, *Cnidium officinale* Makino, *Cnidii Rhizoma* (日本産) 3.0 g, 当帰, *Angelicae acutiloba* Kit., *Angelicae Radix* (日本産) 3.0 g, 柴胡, *Bupleurum falcatum* L. (Umbelliferae), *Bupleuri Radix* (日本産) 2.0 g, 甘草, *Glycyrrhiza uralensis* Fisch (Leguminosae), *Glycyrrhizae Radix* (中国産) 1.5 g, 釣藤, *Uncaria sinensis* Oliv, *Uncariae Ramulus et Uncus* (中国産) 3.0 gの割合で混合した生薬に約10倍量の水を加え、

100℃にて90分間加熱抽出したのち濾過し、減圧濃縮したのち粉霧乾燥し、黄褐色の粉末を約10%の割合でえた。なお、抑肝散エキス原末は株式会社津村順天堂より供与された。

II. 動物

実験に用いた動物はddY系雄性マウス(船橋農場)で、1群10匹ずつとした。マウスは室温25±1℃、湿度50~65%、明暗サイクル(明期:6:00~18:00、暗期:18:00~6:00)の環境下でオリエンタル固型飼料と水道水で飼育し、この条件下の部屋で実験を行った。なお、各実験時におけるマウスの使用は1回限りとし、その時の体重は24~28gであった。

III. 方法

柴胡加竜骨牡蛎湯および抑肝散の投与量は前報⁸⁾と同量(40, 200, 1000 mg/kg)とし、使用時ごとに純水に溶解し、体重10g当たり0.1 mlの割合で胃内に投与した。対照群には純水を等量投与した。マウスの自発運動量は前報⁸⁾同様に回転カゴ法⁹⁾によるWheel-Running Activity (WRA)で示した。本実験で用いた回転カゴは回転する円柱状の金網カゴ(直径220 mm×幅60 mm)と金網の箱(縦100.5 mm×横230 mm×高さ100.5 mm)の2つの部分からなり、両者は直径60 mmの通路で連絡されている。なお、カゴの回転数は計数器で読取りできるようにした。

柴胡加竜骨牡蛎湯及び抑肝散の投与時刻の違いによるWRAへの影響の実験では、9:00~12:00 (morning), 13:00~16:00 (afternoon), 18:00~21:00 (evening)の時間帯にそれぞれ別々のマウスで行い、薬物投与後、直ちに1匹ずつ回転する金網カゴの方に入れ(この実験では箱への通路は閉鎖した)、1時間ごとに3回、3時間目までWRAを測定した。また、柴胡加竜骨牡蛎湯および抑肝散の24時間にわたるWRAへの影響の実験では8:30にマウスを金網の箱の方へ入れて30分間環境に慣らしたのち、9:00に柴胡加竜骨牡蛎湯または抑肝散を200 mg/kg投与し、再びマウスを箱に入れた(この実験では回転金網カゴへの通路は開放し往来できるようにした)。WRAの測定は10:00から2時間ごとに翌朝8:00まで行った。得られたデータの有意性についてはStudent's *t*-testで検定を行った。

結果

1. 柴胡加竜骨牡蛎湯の投与時刻の違いによる

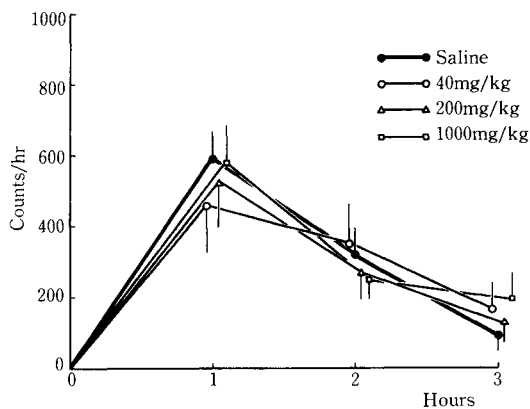


Fig. 1 Effects of Saiko-ka-ryûkotsu-borei-tô on the wheel-running activity in mice (n=10).

The prescription was administered at 9:00 and the activity was measured at 1 hr intervals for 3 hr. Data are expressed as the mean $\pm$ S. E.

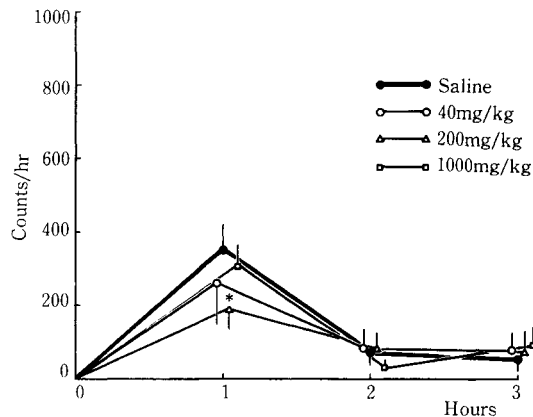


Fig. 3 Effects of Saiko-ka-ryûkotsu-borei-tô on the wheel-running activity in mice (n=10).

The prescription was administered at 13:00 and the activity was measured at 1 hr intervals for 3 hr. Data are expressed as the mean $\pm$ S. E.

*Statistical significance from the saline treated group at $p < 0.05$.

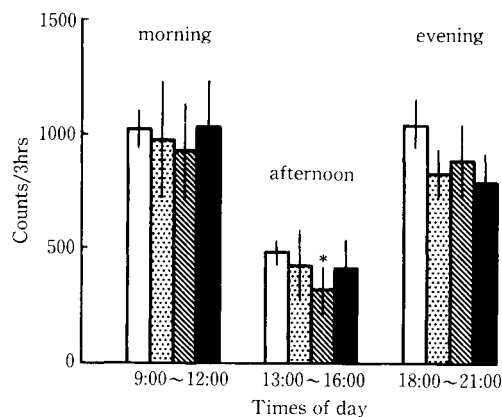


Fig. 2 Mean wheel-running activity counts for 3 hr after the administration of saline and Saiko-ka-ryûkotsu-borei-tô of varying dosages one time at 9:00, 13:00 or 18:00.

□: Saline 10 ml/kg, p.o.
 ▨: Saiko-ka-ryûkotsu-borei-tô 40 mg/kg, p.o.
 ▩: " 200 mg/kg, p.o.
 ■: " 1000 mg/kg, p.o.

Data are expressed as the mean $\pm$ S. E.

*Statistical significance from the saline treated group at $p < 0.05$.

WRA の効果

(1) 9:00~12:00における実験: 柴胡加竜骨牡蛎湯は9:00に投与し, 1時間ごとにWRAを測定した。柴胡加竜骨牡蛎湯 40, 200, 1000 mg/kg 群のWRAはFig. 1に示すように, いずれの用量に

おいてもこの時間帯での対照群のWRA〔1時間値 591.8 ± 80.0 (mean $\pm$ S.E.), 2時間値 319.3 ± 70.9 および 3時間値 93.3 ± 34.8] と同程度の経時変化を示した。しかしながら, 個々の値の変動が大きいため, 統計学的に有意差は認められなかった(前報⁸⁾)の柴胡加竜骨牡蛎湯のWRAの値をも参照した)。なお, 3時間目までの総WRAでは, Fig. 2のmorningに示すように, 柴胡加竜骨牡蛎湯のいずれの用量でも対照群との有意差は認められなかった。

(2) 13:00~16:00における実験: 柴胡加竜骨牡蛎湯は13:00に投与し, 1時間ごとにWRAを測定した。この時間帯での対照群のWRAは9:00~12:00の時間帯での実験のそれより有意に低かった。すなわち, 1時間値が 350.9 ± 69.2 , 2時間値が 73.0 ± 32.1 , 3時間値が 54.8 ± 29.3 であった。柴胡加竜骨牡蛎湯 40, 200, 1000 mg/kg 群のWRAは, Fig. 3に示すように, 200 mg/kg 群の1時間目のWRA (170.1 ± 49.8) にのみ有意な低下 ($p < 0.05$) を示した以外は, いずれの用量も対照群のWRAと同程度の経時変化を示した。なお, 3時間目までの総WRAではFig. 2のafternoonに示すように, 200 mg/kg 群が有意に低い値 ($p < 0.05$) を示し, 40 および 1000 mg/kg 群では対照群との間に有意差は認められなかった。

(3) 18:00~21:00における実験: 柴胡加竜骨牡蛎湯は18:00に投与し, 1時間ごとにWRAを測定

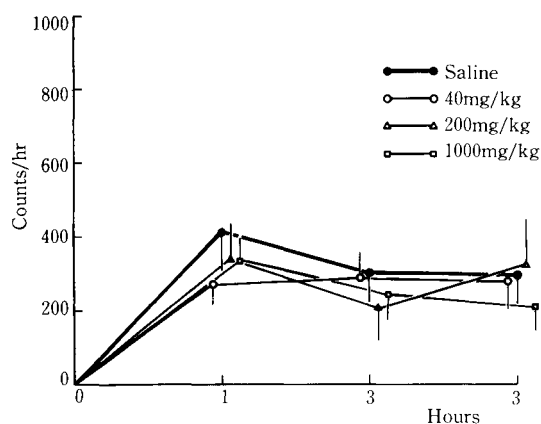


Fig. 4 Effects of Saiko-ka-ryōkotsu-borei-tō on the wheel-running activity in mice (n=10).

The prescription was administered at 18:00 and the activity was measured at 1 hr intervals for 3 hr. Data are expressed as the mean $\pm$ S. E.

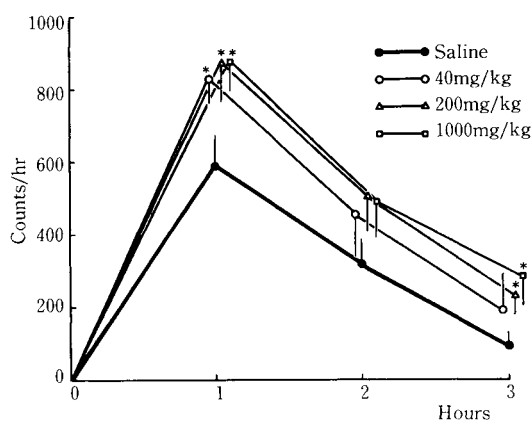


Fig. 5 Effects of Yoku-kan-san on the wheel-running activity in mice (n=10).

The prescription was administered at 9:00 and the activity was measured at 1 hr intervals for 3 hr. Data are expressed as the mean $\pm$ S. E.

*Statistical significance from the saline treated group at $p < 0.05$.

した。この時間帯での対照群の WRA は 1 時間値が 412.6 ± 90.4 , 2 時間値が 301.9 ± 78.0 , 3 時間値が 295.0 ± 78.7 であった。これら対照群の WRA は 13:00~16:00 の時間帯での対照群の WRA よりも高値であった。また, 9:00~12:00 の時間帯での対照群の WRA とでは 1 時間目で低値の, 2 時間目で同程度の, 3 時間目で高値の経時変化を示し

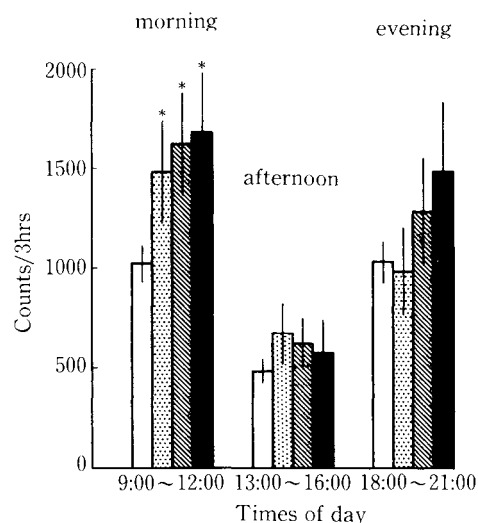


Fig. 6 Mean wheel-running activity counts for 3 hr after the administration of saline and Yoku-kan-san of varying dosages one time at 9:00, 13:00 or 18:00.

□: Saline 10 ml/kg, p.o.
 ▨: Yoku-kan-san 40 mg/kg, p.o.
 ▩: " 200 mg/kg, p.o.
 ■: " 1000 mg/kg, p.o.

Data are expressed as the mean $\pm$ S.E.

*Statistical significance from the saline treated group at $p < 0.05$

た。柴胡加竜骨牡蛎湯 40, 200, 1000 mg/kg 群の WRA は Fig. 4 に示すように, 対照群の WRA よりも一般に低い値を示したが, 個々の変動が大きいため統計的に有意差は認められなかった。なお, 3 時間目までの総 WRA では, Fig. 2 の evening に示すように, 柴胡加竜骨牡蛎湯のいずれの用量でも低値を示したが, 対照群との間には有意差は認められなかった。

2. 抑肝散の投与時刻の違いによる WRA の効果

(1) 9:00~12:00 における実験: 抑肝散は 9:00 に投与し, 1 時間ごとに WRA を測定した。抑肝散 40, 200, 1000 mg/kg 群の WRA は Fig. 5 (前報⁸⁾ の抑肝散の WRA の値をも参照した) に示すように, 用量依存的ではないが, 1 時間目ではすべての用量において対照群より有意に高値 ($p < 0.05$) の, 2 時間目では同程度の, 3 時間目では 200 および 1000 mg/kg 群が有意に高値 ($p < 0.05$) の経時変化を示した。なお, 3 時間目までの総 WRA では, Fig. 6 の morning に示すように, いずれの用量で

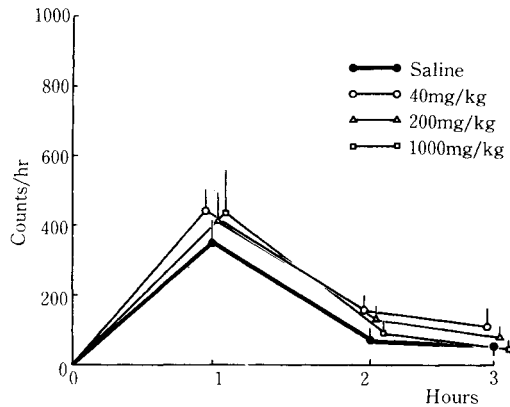


Fig. 7 Effects of Yoku-kan-san on the wheel-running activity in mice (n=10).

The prescription was administered at 13 : 00 and the activity was measured at 1 hr intervals for 3 hr. Data are expressed as the mean $\pm$ S. E.

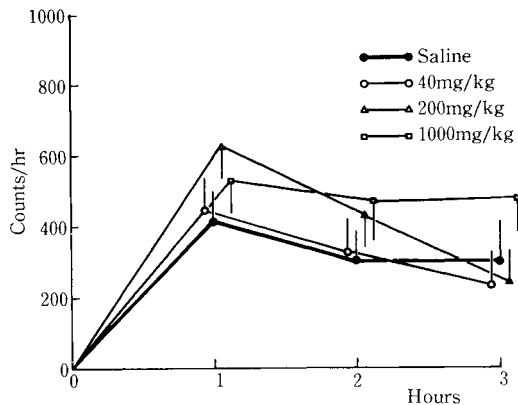


Fig. 8 Effects of Yoku-kan-san on the wheel-running activity in mice (n=10).

The prescription was administered at 18 : 00 and the activity was measured at 1 hr intervals for 3 hr. Data are expressed as the mean $\pm$ S. E.

も対照群のそれよりも有意に高値を示した。

(2)13 : 00~16 : 00における実験：抑肝散は13 : 00に投与し、1時間ごとにWRAを測定した。Fig. 7に示すように、抑肝散40, 200, 1000mg/kg群のWRAは対照群のそれよりも高い傾向を示したが、対照群との間に有意差は認められなかった。また、3時間目までの総WRAでは、Fig. 6のafternoonに示すように、対照群のWRAよりやや高い傾向

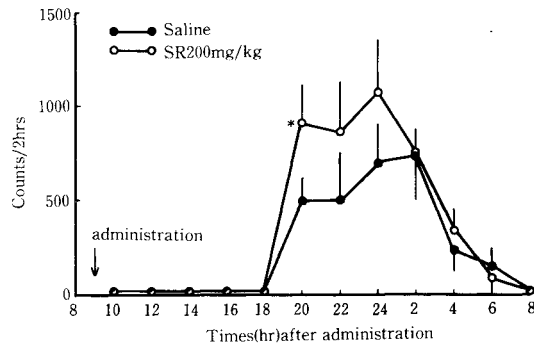


Fig. 9 Circadian variation in the wheel-running activity counts at 2 hr intervals for 24 hr after the administration of saline (10 mg/kg, p.o.) or Saiko-ka-ryūkotsu-borei-tō (200 mg/kg, p.o.) at 9 : 00, under a 12 hr light-dark cycle (light period, 6:00-18:00; dark period, 18:00-6:00).

Data are expressed as the mean $\pm$ S.E. *Statistical significance from the saline treated group at $p < 0.05$. SR : Saiko-ka-ryūkotsu-borei-tō

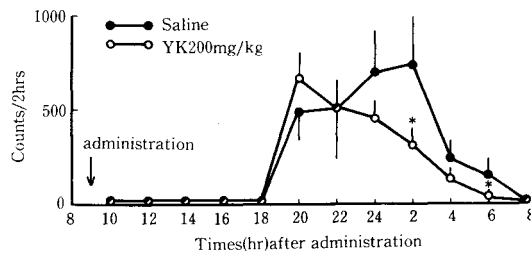


Fig. 10 Circadian variation in the wheel-running activity counts at 2 hr intervals for 24 hr after the administration of saline (10 mg/kg, p. o.) or Yoku-kan-san (200 mg/kg, p. o.) at 9 : 00, under a 12 hr light-dark cycle (light period, 6:00-18 : 00; dark period, 18:00-6:00).

Data are expressed as the mean $\pm$ S.E. *Statistical significance from the saline treated group at $p < 0.05$. YK : Yoku-kan-san

を示したが、有意差は認められなかった。なお、この時間帯での抑肝散のWRAは9 : 00~12 : 00および18 : 00~21 : 00での実験のそれらよりも著明に低下した。

(3)18 : 00~21 : 00における実験：抑肝散は18 : 00に投与し、1時間ごとにWRAを測定した。Fig. 8に示すように、抑肝散40mg/kgのWRAは対照群のそれと同程度の経時変化を示した。200および

1000mg/kg 群の WRA は対照群のそれよりも高い傾向を示したが、個々の変動が大きいため対照群との間に有意差は認められなかった。なお、3 時間目までの総 WRA では、Fig. 6 の evening に示すように、40mg/kg 群の WRA が対照群と同程度の値を示し、200 および 1000mg/kg 群では高い傾向を示したものの有意差は認められなかった。

3. CR 変動に及ぼす柴胡加竜骨牡蛎湯および抑肝散の効果

午前 8:30 にマウス 1 匹ずつを回転金網カゴと連絡している金網の箱に入れ、環境に慣らしたのち、9:00 に柴胡加竜骨牡蛎湯または抑肝散を 200 mg/kg 投与し、再び金網の箱の方に入れた。WRA の測定は 10:00 から 2 時間ごとに、翌朝 8:00 まで行った。対照群では Fig. 9, 10 に示すように、10:00 から 18:00 の明期には輪回し行動はほとんど観察されず、マウスは箱の中に留まることが多かった。20:00 以降の暗期には輪回し行動が出現した。すなわち、20:00 の WRA の値は 498.6 ± 171.3 、22:00 では 508.4 ± 258.0 、24:00 では 708.0 ± 207.4 、2:00 では 766.8 ± 266.4 、4:00 では 248.4 ± 111.1 、6:00 では 155.8 ± 96.7 であったが、8:00 では輪回し行動は観察されなかった。要するに、マウスは夜行性動物であることから、対照群においては、Fig. 9, 10 にみられるような CR 変動を示した。

柴胡加竜骨牡蛎湯 200mg/kg 群では Fig. 9 に示すように、10:00~18:00 の明期においては対照群と同様に輪回し行動は観察されなかったが、20:00 では WRA の値は 914.6 ± 203.5 となり対照群よりも有意に高値 ($p < 0.05$) を示した。22:00 および 24:00 では対照群の WRA よりも高い傾向を示したが、有意差は認められなかった。なお、2:00 以降では対照群と同程度の経時変化を示した。

抑肝散 200mg/kg では、Fig. 10 に示すように 10:00~18:00 の明期においては、柴胡加竜骨牡蛎湯や対照群の場合と同様に輪回し行動は観察されなかった。しかし、20:00 以降では輪回し行動が出現し、対照群と同程度に経過したが、24:00 以降では対照群よりも低値を示した。特に、2:00 では WRA の値は 316.8 ± 60.1 ($p < 0.05$)、6:00 では 30.0 ± 17.9 ($p < 0.01$) と有意に低下した。しかしながら、8:00 では輪回し行動は観察されなかった。

要するに、柴胡加竜骨牡蛎湯及び抑肝散の早朝 1 回投与は、明暗サイクル環境下の CR に対して、明期には影響を与えないが、暗期において、柴胡加竜骨牡蛎湯は WRA を増大し、抑肝散はそれを抑制した。

考 察

生体が示す種々の生理的機能の周期的変動のうち、 24 ± 4 時間を周期とするリズムを CR と呼んでいるが、¹⁻⁵⁾ 薬物の効果や毒性はこの CR が存在するため、その適用時刻により大きく影響されと考えられている。¹²⁻¹⁶⁾ 本実験で用いられた柴胡加竜骨牡蛎湯および抑肝散は漢方治療において、ある種の精神・神経疾患に有効であるといわれている。¹²⁻¹⁶⁾ この両薬物の精神・神経疾患における適用目標は“イライラ,” “不眠,” “不安”などで、いずれも共通した症状に用いられている。しかし、これら症状の基盤となっている身体的症状に対しては柴胡加竜骨牡蛎湯や抑肝散の適用目標は違っている。すなわち、前者では体力があり、腹部は一般に緊張していて、胸脇苦満があり、泌尿生殖器系は機能亢進している状態が目標で、後者では体力があまりなく、腹部は一般に軟弱で肝の働きが亢進している状態が目標である。著者ら⁸⁾ は先に、この両薬物はマウスの身体的機能の如何によって作用効果が異なることを報告した。

今回は、明暗サイクル環境下におけるマウスの CR 変動に対する柴胡加竜骨牡蛎湯および抑肝散の適用時刻による作用効果の違いについて検討した。morning, afternoon および evening の時間帯における実験時の対照群の WRA は、morning と evening では大体同程度のレベルを示したが、afternoon では著明な低下を示し、実験時刻により WRA に差異が認められた。一般に、マウスの自発運動活性は明暗サイクル環境下において、明期に低く、暗期に高いといわれている。¹⁷⁻¹⁹⁾ 著者らのこの afternoon における WRA の低下は Kuribara ら^{17, 18)} の 15 時における実験結果と一致した。

次に、柴胡加竜骨牡蛎湯の WRA は、afternoon の時間帯での 200mg/kg 群における 1 時間目の低下以外は、いずれの時間帯の実験においても用量に依存なく、対照群の WRA と同程度の経時変化を示した。一方、抑肝散の WRA は、morning の時間帯では用量依存的でないが、いずれの量でも対照群よりも有意に高値の、afternoon では対照群と同程度の、evening では 200 および 1000 mg/kg はやや高値の経時変化を示した。このようなことは、柴胡加竜骨牡蛎湯及び抑肝散の WRA に対する効果が投与時刻の違いによって異なることを示している。

マウスの行動リズムは視交叉上核の自律発振機構によって調節されていると考えられているが、本実験ではフリーランニング周期に及ぼす影響の実験は

行わなかったのに、柴胡加竜骨牡蛎湯や抑肝散がこの発振機構に影響を与えるかどうかは不明である。しかしながら、この両薬物は afternoon において、WRA が低下するリズム変動を示した。このことは、Kuribara ら¹⁹⁾ Wolfe ら²⁰⁾ および Evans ら²¹⁾ が methamphetamine, apomorphine, scopolamine および chlorpromazine によるマウスの自発運動活性に afternoon で低下する CR を認めたことと似ており、本薬物に対する対応性にも CR が存在することを示唆している。

マウスやラットの自発運動活性には中枢性の CA (catecholamine) が重要な役割を演じていることが知られている。²²⁾ この CA の脳内濃度にも CR が存在し、その量は外因性要因に影響されると考えられている。⁵⁾ 柴胡加竜骨牡蛎湯や抑肝散による脳内の CA 量や turnover についての研究は少なく、平松ら²⁴⁾ が柴胡加竜骨牡蛎湯はマウスの脳内 CA 量には影響を与えず、大脳の 5 HT (5-hydrotryptamine) 含有量を有意に増加させたと報告しているに過ぎない。

次に、柴胡加竜骨牡蛎湯および抑肝散をある一定時刻に投与したとき、マウスの行動リズムがどのように変動するかについて検討した。対照群では Fig. 9 および 10 に示したように、2 時間ごとの WRA は明期では測定されず、暗期で測定され、夜行性特有の行動パターンを示した。柴胡加竜骨牡蛎湯 200mg/kg 群の WRA は暗期の前半では対照群よりも有意に高値を示し、その後半からは対照群と同程度の経時変化を示した。一方、抑肝散の WRA は暗期の前半では対照群と同程度の、その後半からは有意に低値の経時変化を示した。要するに、柴胡加竜骨牡蛎湯も抑肝散も明期では WRA には影響を与えないが、暗期では前者は WRA を増大し、後者は WRA を抑制した。なお、CR の周期に対する影響については明らかでなかった。

CR の周期に対しては抗うつ病薬の imipramine や clomipramine²⁵⁾ および estradiol²⁶⁾ は CR の周期を短かくし、lithium⁶⁾ や重水²⁷⁾ は CR の周期を延長することが報告されている。現在、うつ病や不眠症の発現に CR の脱同調が関与しているらしいと考えられている。この脱同調したリズムが薬物により正常化されるならば、症状が改善され、疾病の治療に結びつくかもしれない。本実験では柴胡加竜骨牡蛎湯および抑肝散は前述したように、いずれも投与後 10 時間以上経たのちに特徴ある効果を示した。この効果は薬物による直接の作用とは考えにくく、一つには肝における薬物代謝の CR²⁸⁾ に対する感

受性の変化によるものかもしれない。なお、肝における薬物代謝の CR は副腎機能によって調節されていると考えられているが、^{28,29)} 柴胡加竜骨牡蛎湯や抑肝散について明らかでなかった。次に、amphetamine や chlorpromazine^{19,20)} ではそれら薬物の脳や血中濃度が極めて低い場合でも、行動パターンに CR が存在するが、これは薬物に対する脳の組織感受性の変化によるものと考えられている。本実験でみられた暗期の柴胡加竜骨牡蛎湯による WRA の増大および抑肝散による WRA の低下はこれら薬物に対する脳の組織感受性の変化によるものかもしれないが、本実験からは明らかでなかった。

要するに、柴胡加竜骨牡蛎湯および抑肝散は適用時刻により行動パターンが異なる概日性変化を示した。特に抑肝散では morning においては高い変動を示した。また、明暗サイクル環境下の自由行動での WRA の 24 時間リズム変動に対しては、明期では影響はみられなかったが、暗期では柴胡加竜骨牡蛎湯は WRA を増大し、抑肝散は WRA を抑制した。以上のようなことは、柴胡加竜骨牡蛎湯および抑肝散は明暗サイクル環境下では、適用時刻の違いによりマウスの WRA の変動を変えることを示している。

結 論

マウスの運動活性における柴胡加竜骨牡蛎湯および抑肝散の概日性変動に及ぼす影響が回転カゴ法を用いて検討された。

1) 3 時間観察の実験において、柴胡加竜骨牡蛎湯及び抑肝散投与による運動活性は、対照群と同様いずれも 9:00 または 18:00 投与時に高く、13:00 投与時に低い概日性変動を示した。なお、抑肝散投与群では、9:00 投与群で対照群より有意に高い活性を示した。

2) 24 時間観察の実験において、柴胡加竜骨牡蛎湯及び抑肝散は、明期ではいずれも運動活性には影響を与えなかったが、暗期では前者はこれを増大し、後者はこれを抑制した。

以上のことから、柴胡加竜骨牡蛎湯及び抑肝散は投与時刻の違いにより、回転カゴ法によるマウスの運動活性の概日性変動に影響を与えることが示唆された。

謝 辞

稿を終るにあたり、漢方方剤などを提供して下さいました津村順天堂に深謝いたします。

文 献

- 1) 高橋清久, 高橋康郎: "サーカデアニリズム," 中外医学社, 東京, p 3-60, 1980
- 2) 佐々木隆, 千葉喜彦: "時間生物学," 朝倉書店, 東京, p 1-47, 1984
- 3) 古谷雅樹, 古谷妙子 (訳): "生理時計," 学会出版センター, 東京, p 1-36, 1977
- 4) 千葉喜彦: "生理時計," 岩波書店, 東京, p 1-16, 1977
- 5) 川上正澄, 高坂睦年: "生体リズムの発現機構," 理工学社, 東京, p 2, p60-62, 1982
- 6) Kripke, D. F., Mullaney, D. J., Akinson, M. and Wolf, S.: Circadian rhythm disorders in manic depressives. *Biol. Psychiatry* **13**, 335-351, 1978
- 7) Kripke, D. F. and Wyborney, V. G.: Lithium slows rat circadian activity rhythms. *Life Science* **26**, 1319-1321, 1980
- 8) 伊藤忠信: マウスにおける柴胡加竜骨牡蛎湯および抑肝散の Wheel-Running Activity に及ぼす影響. 基礎と臨床 **19**, 1033-1037, 1985
- 9) Wong, R. and Lee, S. K.: Effects of trifluoperazine upon wheel-running activity of rat. *Neuropharmacol.* **11**, 137-139, 1972
- 10) 加藤隆一, 村木 望: 薬物代謝と感受性の日周リズム. 蛋白質 核酸 酵素 **27**, 158-169, 1982
- 11) Reinberg, A.: Clinical chronopharmacology, an experimental basis for chronotherapy. *Arzneim.-Forsch.* **28**, 1861-1867, 1978
- 12) 山田光胤: 精神・神経疾患に対する2・3の漢方治験. 日本東洋医学会誌 **12**, 22-25, 1961
- 13) 相見三郎: 老人性ボケの治療, 抑肝散の経験. 日本東洋医学会誌 **25**, 227-228, 1975
- 14) 高原 明: 抗うつ状態に対する漢方的治験. 漢方診療 **1**, 60-79, 1982
- 15) 山田光胤: 東洋医学と精神医学. 臨床精神医学 **13**, 別冊 1-5, 1984
- 16) 中村明實: 柴胡加竜骨牡蛎湯が著効を示した難治性うつ病の1例. 漢方診療 **2**, 35-37, 1983
- 17) Kuribara, H. and Tadokoro, S.: Circadian variation in susceptibility to the ambulation-increasing effect to scopolamine in mice. *Japan. J. Pharmacol.* **33**, 927-931, 1983
- 18) Kuribara, H. and Tadokoro, S.: Circadian variation in susceptibility to methamphetamine after repeated administration in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **20**, 247-250, 1984
- 19) Kuribara, H. and Tadokoro, S.: Circadian variation in methamphetamine- and apomorphine-induced increase in ambulatory activity in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **17**, 1251-1256, 1982
- 20) Wolfe, G. W., Bonsquet, W. F. and Schnell, R. C.: Circadian variation in response to amphetamine and chlorpromazine in the rat. *Commun. Psychopharmacol.* **1**, 29-37, 1977
- 21) Evans, H. L., Ghiselli, W. B. and Patton, R. A.: Diurnal rhythm in behavioral effects of methamphetamine p-chloromethamphetamine and scopolamine. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **186**, 10-17, 1973
- 22) Lemmer, B., Caspari-Irving, G. and Weimer, R.: Strain-dependency in motor activity and in concentration and turnover of catecholamines in synchronized rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **15**, 173-178, 1981
- 23) Romero, J. A., Zatz, M., Kababian, J. W. and Axelrod, J.: Circadian cycles in binding of ³H-alprenolol to β -adrenergic receptor sites in rat pineal. *Nature* **258**, 235-236, 1975
- 24) 平松 緑, 新谷裕子, 森 昭胤: 柴胡加竜骨牡蛎湯の脳内カテコールアミンおよびセロトニンに及ぼす効果. 基礎と臨床 **14**, 4591-4593, 1980
- 25) 高橋清久, 高橋康郎: 薬物のサーカデアニリズムに及ぼす影響. 精神薬療基金研究年報 第12集, 179-188, 1980
- 26) Morin, L. P., Fitzgerald, K. M. and Zucker, I.: Estradiol shortens the period of hamster circadian rhythms. *Science* **196**, 305-307, 1977
- 27) Richter, C. P.: Heavy water as a tool for study of the 24-hour clock of the hamster. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **74**, 1295-1299, 1977
- 28) Radzialowski, F. M. and Bousquet, W. F.: Daily rhythmic variation in hepatic drug metabolism in the rat and mouse. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **163**, 229-238, 1968
- 29) Holcslaw, T. L., Miya, T. S. and Bousquet, W. S.: Circadian rhythms in drug action and drug metabolism in the mouse. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **195**, 320-332, 1975