

半夏のラット迷走神経胃枝遠心性活動賦活作用

奥井 由佳,*^{a)}久保 正良,^{a)}新島 旭,^{b)}樋口 正視,^{a)}柳澤 利彦,^{a)}
佐藤 俊次,^{a)}田口平八郎,^{a)}三橋 博,^{a)}丸野 政雄,^{a)}柴田 承二^{c)}

^{a)}ツムラ中央研究所, ^{b)}新潟大学, ^{c)}柴田天然薬物研究室

Activation effects of *Pinellia ternata* tuber on the efferent activity of the gastric vagus nerve in the rat

Yuka OKUI,*^{a)} Masayoshi KUBO,^{a)} Akira NIJIMA,^{b)} Masashi HIGUCHI,^{a)} Toshihiko YANAGISAWA,^{a)}
Toshitsugu SATO,^{a)} Heihachirou TAGUCHI,^{a)} Hiroshi MITSUHASHI,^{a)} Masao MARUNO,^{a)} Shoji SHIBATA^{c)}

^{a)}Tsumura Central Research Laboratories, ^{b)}Niigata University,
^{c)}Shibata Laboratory of Natural Medicinal Materials

(Received November 24, 1993. Accepted March 11, 1994.)

Abstract

Pinellia tuber has been used for the treatment of emesis in Eastern traditional medicine. The effect of *Pinellia* tuber extracts on efferent activity of the gastric vagus nerve in the rat was examined in terms of anti-emesis. Both the methanol extract and the residual aqueous extract of *Pinellia* tuber accelerated efferent activity of the vagus nerve. Hexane soluble portion of the methanol extract gave the most active fraction, 32E. On the other hand, separation of the aqueous extract by ultrafiltration afforded a high molecular weight fraction (M.W. > 100,000), which increased the vagal gastric nerve activity. The polysaccharide, PT-F2-I, which has been reported to be an anti-emetic principle in *Pinellia* tuber also enhanced efferent activity of the gastric vagus nerve. These results suggest that both methanol soluble and water soluble compounds may act as anti-emetic agents in *Pinellia* tuber.

Key words *Pinellia ternata*, anti-emetic, vagus nerve, gastric branch, efferent discharges.

Abbreviations *Pinellia ternata*, 半夏; GPC, gel permeation chromatography; ANOVA, analysis of variance; PLSD, parametric-least significant difference test in case of equal samples.

緒 言

半夏は、サトイモ科 (Araceae) のカラスビシャク (*Pinellia ternata* (Thunb.) BREIT.) の塊茎で、古くから嘔吐・咳・アレルギーに対して用いられてきた。顕著な鎮吐作用を有するために鎮吐及び悪阻の治療効果が期待される漢方剤の多くに配合されている。半夏の鎮吐作用についてのこれまでの研究では、柴田ら¹⁾により、水溶性画分より得た多糖体が活性成分として報告されているが、脂溶性画分については未だ明らかになっていない。Nijima ら (1988) は、嘔吐に際してはラット迷走神

経胃枝遠心性活動の低下が起きることを報告している。我々は、ラット迷走神経胃枝遠心性活動を指標として半夏の鎮吐作用について検討を行っている。今回、半夏の脂溶性画分および水溶性画分について神経活動への影響を検討した。

材料と方法

- (1) 実験動物: Wistar 系雄性ラット (体重 300 g 前後) を前日より絶食して用いた。
- (2) 半夏の分画法: 半夏 (100 kg) をメタノールで抽出し、さらに残渣を水で抽出し、それぞれメタノールエキ

*〒 300-11 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586
3586 Yosiwara, Ami-machi, Inashiki-gun, Ibaraki, 300-11,
Japan

ス (2.12 kg) および水エキス (1.77 kg) を得た。メタノールエキスは、90% メタノールに溶解後ヘキサンで分配し、90% メタノール画分 (1.5 kg) とヘキサン画分 (435.3 g) を得た。さらにそのヘキサン画分をシリカゲルカラムに付し、ヘキサン-エタノール系の溶媒で溶出させ Hex (26.4 g), 16 E (187.5 g), 32 E (89.2 g), 64 E (11.2 g), 100 E (20.6 g) の各画分を得た。一方、水エキスは、限外濾過 (アミコン社製、フォロファイバー HIP100-20) にて高分子画分 (分子量 10 万以上) と低分子画分 (分子量 10 万以下) に分けた。

(3) 実験薬物: 検体は生理食塩水に溶解あるいは懸濁して用いた。また、PT-F2-I は柴田らより供与された。アポモルヒネ・シスプラチン・メトクロプラミド (いずれもシグマ社製) は生理食塩水に溶解して用いた。

(4) 実験方法: 前報²⁾に従って行った。ラットをウレタン麻酔下 (1 g/kg, 腹腔内投与) 開腹し、薬物投与のために十二指腸にカニューレを挿入、左側迷走神経を切断し求心路を遮断した。一方、右側迷走神経胃枝を胃の付け根部分で切断し結合組織を除去した後、その神経束を双極記録電極に乗せた。遠心性の神経活動を薬物投与前および投与から 10 分あるいは 30 分毎に 50 秒間測定し、5 秒間に起こる神経放電数の平均 (Impulses/5 sec) を神経活動とした。作用は薬物投与前の神経活動に対する投与後の神経活動の増加率で表した。なお、半夏サンプルおよびメトクロプラミドは十二指腸内 (*i.d.*) に、シスプラチン・アポモルヒネは静脈内 (*i.v.*) に投与した。

(5) 統計学的検討: 統計学的有意差の検定は、Scheffe's PLSD で行い、危険率 5% 以下を有意とした。

結 果

1. アポモルヒネ、シスプラチンの神経活動へ及ぼす影響

Fig. 1a に示すように催吐作用を有するアポモルヒネ 1 mg/kg (*i.v.*) は神経活動を抑制した。また、Fig. 1b に示すように副作用として嘔吐をおこす抗癌剤シスプラチンの 1.5 mg/kg (*i.v.*) においても迷走神経胃枝遠心性活動は抑制された。

2. メトクロプラミドの神経活動へ及ぼす影響

Fig. 1c に示すように鎮吐剤として知られるメトクロプラミド 100 mg/kg (*i.d.*) は迷走神経胃枝遠心性活動を賦活させた。

3. 半夏脂溶性画分の作用

Fig. 3 に示すように半夏のメタノール抽出エキスに有意な神経活動賦活作用を認めた。次にこれをヘキサン-水で分配し、ヘキサン層および水層について作用を検討

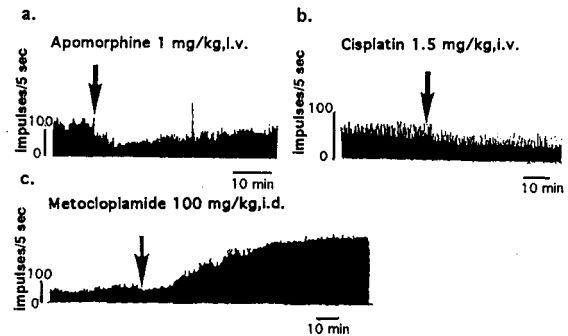


Fig. 1 Effects of apomorphine (a) and cisplatin (b), metoclopramide (c) on the gastric branch of the vagus nerve.

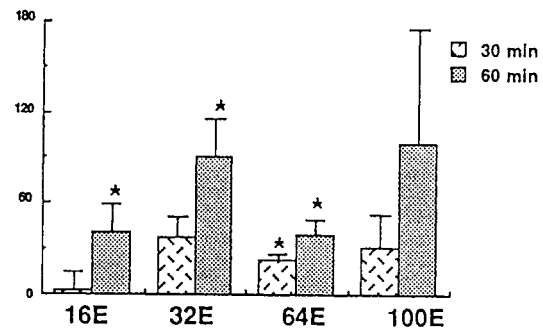


Fig. 2 Effect of each fraction from hexane layer on the efferent activity of the gastric branch of the vagus nerve. Dose: 100 mg/kg (*i.d.*). The results are the mean of increasing activity 30, 60 min after administration compared with each control (before administration) value. Vertical line indicates S.E. (N=6). Statistically significant difference from the control at *: $p < 0.05$ by Scheffe.

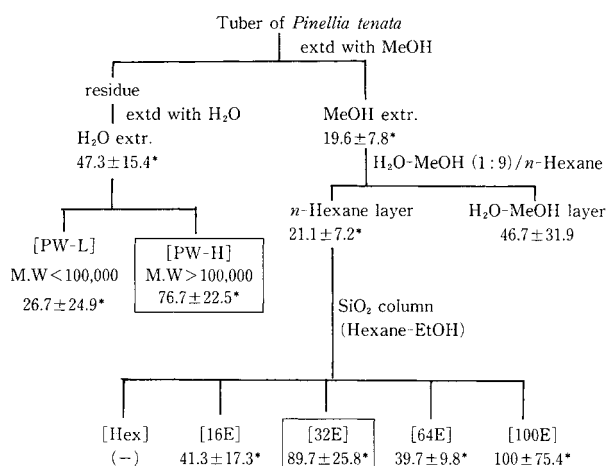


Fig. 3 Fractionation of *Pinellia* tuber and effect of each fraction on the efferent activity of the gastric branch of the vagus nerve. Dose: 100 mg/kg (*i.d.*) increase (%): mean $\pm$ S.E. at 60 min, *: $p < 0.05$, compared with each control value (Sheffe).

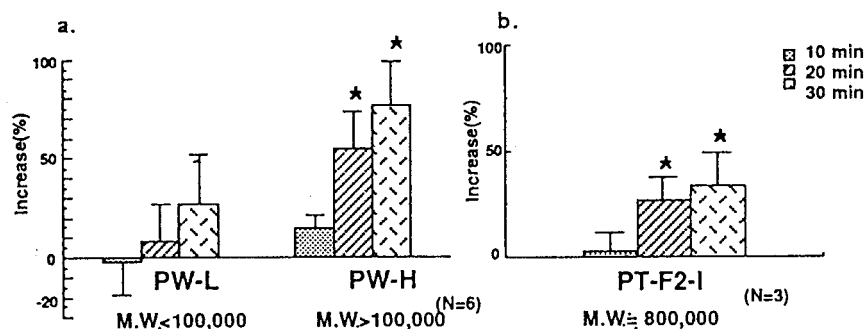


Fig. 4 Effects of PW-L, PW-H and polysaccharide (PT-F2-I) from H_2O extr. on the efferent activity of the gastric branch of the vagus nerve. Dose: 100 mg/kg (*i.d.*). The results are the mean of increasing activity 10, 20, 30 min after administration compared with each control (before administration) value. Vertical line indicates S.E.. Statistically significant difference from the control at *: $p < 0.05$ by Scheffe.

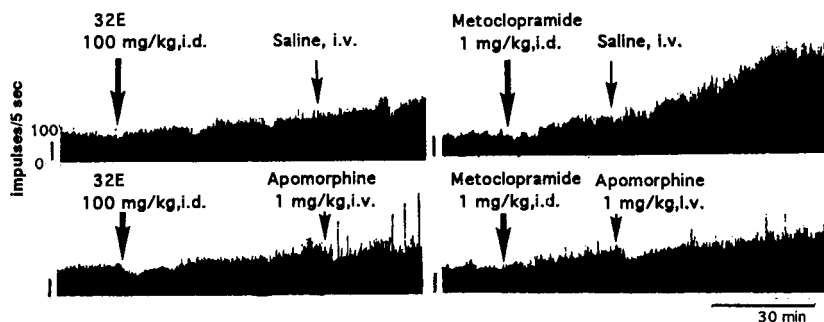


Fig. 5 Effects of apomorphine (1 mg/kg, *i.v.*) on the efferent activity of the efferent vagus nerve activity after administration of 32 E and metoclopramide.

した結果、ヘキサン層に有意な神経活動の賦活作用を認めた。さらにこのヘキサン画分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン-エタノールで順次溶出させ Hex 画分, 16 E 画分, 32 E 画分, 64 E 画分および 100 E 画分を得た。このうち活性の認められた 4 画分の結果を Fig. 2 に示す。この結果 16 E, 32 E, 64 E に有意な賦活作用を認め、そのうち 32 E が最も強い作用を示した。

4. 半夏水溶性画分および鎮吐活性成分 PT-F2-I の作用

Fig. 3 に示すように半夏のメタノール抽出後の残渣をさらに水で抽出した半夏水溶性画分に、有意な神経活動賦活作用を認めた。さらにこれを限外濾過にて高分子画分 PW-H (分子量 10 万以上) と低分子画分 PW-L (分子量 10 万以下) に分画した。これら両画分について作用

を調べた結果を Fig. 4a に示す。GPC 分析で分子量 80 万にメインピークを認める高分子画分 PW-H に有意な神経活動の賦活作用を認めた。また、Fig. 4b に示すように半夏水溶性画分の鎮吐活性成分として柴田らにより単離された PT-F2-I にも有意な神経活動の賦活作用が認められた。

5. 半夏 32 E 画分前処置による催吐剤の神経活動抑制作用に対する影響

半夏の脂溶性画分のうち最も強い神経活動賦活作用を示した 32 E 画分と、その作用の比較対照として鎮吐剤メトクロプラミドを用いてアポモルヒネによる神経活動抑制に対する影響を調べた。Fig. 5 に示すように、32 E 画分投与後 60 分、メトクロプラミド投与後 30 分にアポモルヒネを投与した結果、神経活動は若干抑制された。しかし、神経活動数はコントロールレベル以上であった。

考 察

すでに Nijjima らにより迷走神経胃枝遠心性活動が嘔吐に関係することが報告²⁾されている。今回、アポモルヒネやシスプラチンなどの嘔吐を起こす薬物は迷走神経胃枝遠心性活動の抑制を起こし、逆に鎮吐剤として用いられるメトクロプラミドは神経活動の賦活作用を示したことより、Nijjima らの知見と一致する結果を得た。一方、柴田らは、カエルを用いた実験で半夏の水溶性高分子多糖 PT-F2-I に鎮吐作用を認めている。本試験において、PT-F2-I は神経活動の賦活作用を示した。さらに、Fig. 1 に示すように催吐剤アポモルヒネにより神経活動はコントロールレベル以下に抑制される。しかし、Fig. 5 に示すように 32 E 画分および鎮吐剤の前処置によりその神経活動はコントロールレベル以上であった。これらの結果から、迷走神経胃枝遠心性活動の賦活が鎮吐に関与することが示唆され、本試験法は、鎮吐作用を評価する上で有用な試験法の 1 つであると思われる。本試験法を用いてすでに Nijjima ら²⁾は、半夏の水抽出エキスを賦活作用を見出している。今回新たに脂溶性画分にもラット迷走神経胃枝遠心性活動賦活作用が認められ、中でも比較的極性の高い 32E 画分に作用物質の存在が考えられる。現在この分画の作用物質について検討を進めている。また、半夏の水溶性画分については限外濾過で分子量 10 万以上の高分子画分 PW-H に作用が認められた。柴田らの報告している半夏の水溶性鎮吐作用物質 PT-F2-I は、分子量が約 80 万であり、今回の実験

においても神経活動の賦活作用を示したことより、PT-F2-I は半夏水溶性画分の主な作用物質の一つであると思われる。なお迷走神経胃枝の刺激による胃幽門洞部の運動促進と胃酸分泌増加が報告³⁾されている。これらのことから、半夏の鎮吐作用は胃の運動機能促進によって起こることが示唆される。さらに、左側迷走神経切断のほか内臓神経切断を行っても賦活作用が変わらず発現する²⁾こと、また半夏投与直後には作用は発現しないことから、半夏の迷走神経胃枝遠心性活動賦活作用は、血行を介した作用と考えられる。

結 論

ラット迷走神経胃枝遠心性活動測定法は鎮吐作用の評価に有用な試験法の一つであると思われる。半夏の水溶性高分子画分と脂溶性画分にラット迷走神経胃枝遠心性活動の賦活作用が見出された。また、すでに鎮吐作用の知られている高分子多糖 PT-F2-I にも迷走神経胃枝遠心性活動の賦活作用が認められた。

References

- 1) Maki, T., Takahashi, K., Shibata, S.: An anti-emetic principle of *Pinellia ternata* Tuber. *Planta Med.* 53, 410-414, 1987.
- 2) Nijjima, A., Okui, Y., Kubo, M., Higuchi, M., Taguchi, H., Mitsuhashi, H. and Maruno, M.: Effect of *Pinellia ternata* Tuber on the Efferent Activity of the Gastric Vagus Nerve in the Rat. *Brain Research Bulletin* 32, 103-106, 1993.
- 3) Fujii, K., Nagao, Y.: Neurogenic gastrin secretion and gastric motility. *Jap. J. Smooth Muscle Res.* 13, 191-195, 1977.