

中国産生薬「関木通」投与雌マウスにおける 尿成分のパターンについて

長澤 弘^{*a)} 安田 光孝^{a)} 呉 国娟^{a,b)}

^{a)}明治大学農学部実験動物学研究室, ^{b)}中国延辺農学院獣医系薬理学教研室

Pattern of urinary components of virgin mice given Guan-Mu-Tong (*Caulis aristolochia manshuriensis*) as drinking water

Hiroshi NAGASAWA,^{*a)} Mitsutaka YASUDA^{a)} and Guojuan WU^{a,b)}

^{a)}Experimental Animal Research Laboratory, Meiji University

^{b)}Research Associate from Department of Veterinary Medicine, Yan Bian Agricultural College of China

(Received August 2, 1994. Accepted December 2, 1994.)

Abstract

Free access of 0.5 % of extract of Guan-Mu Tong (GMT; *Caulis aristolochia manshuriensis*) to 3 month old virgin mice for 9 weeks resulted in a marked stimulation of excretion of urinary components; many more component peaks were observed by ¹H-NMR in the experimental group than in the control. The height of the peaks of urinary components in the experimental mice decreased markedly when tap water was given for a week. This enhanced urinary excretion of several components by GMT would contribute to various effects of this agent on the mammary gland and uterus such as a decreased incidence of uterine adenomyosis, an inhibition of normal, preneoplastic and neoplastic mammary gland growth and lactation as well as a retarded body growth.

Key words Kanmokutsu (Guan-Mu Tong) 関木通, natural products, mouse, urinary components.

緒 言

我々は、生薬の有効利用、および漢方薬のより効果的な処方のために、乳腺、あるいは女性性器を対象に、広く用いられている生薬の作用とその機序について研究を行なっている。これらの生薬の多くは、当然のことながら、体のホメオスタシス維持作用、ないし normalization 作用によるところが少なくない。このような場合、NMR (核磁気共鳴装置) による尿、あるいは血液成分の分析が大変有効な手段となる¹⁾。

最近、いくつかの中国産生薬の薬効を検討する一環としてこれらを投与された雌マウスの尿成分を ¹H-NMR で分析したところ、関木通を投与されたマウスに特異的なパターンが見られたので、その結果を報告する。

材料と方法

(1) 試料：関木通の乾物を熱水でくり返し抽出し、抽出液を減圧下で、濃い飴状になるまで濃縮し、その 0.5 % 水道水溶液を試料とした。

(2) 動物：当研究室において兄妹交配によって維持されている乳癌高発系 SHN 雌マウスを用い、3 月齢より 9 週間、上記試料を飲水として摂取させた。また一部の動物にはその後 1 週間水道水を摂取させた。対照群には実験期間中水道水を与えた。

動物は、空調 (室温 21~22℃, 相対湿度 60~70%), 14 時間照明 (5 時~19 時) の無窓動物室内で、アルミニウムケージ (28×18×13cm) に 4~5 匹ずつ飼育した。試料 (Lab MR Breeder; 日本農産, 東京) と飲水は自由

*〒214-71 川崎市多摩区東三田 1-1
1-1 Higashimita, Tama-ku, Kawasaki 214-71, Japan

摂取とした。

(3) 尿成分の分析：最終の週において、直接採尿法^{2,3)}によって尿を採取し、 ^1H -NMR¹⁾によって分析した。各群の例数は4例である。

結果と考察

^1H NMR による尿成分の分析パターンの典型的な例

を Fig. 1 に示す。対照群のパターンは、ほぼ同様の条件で得られたこれまでの結果とよく一致し、基準液(DSS)を1とし、それ以上の強度のピーク数を測定したところ、既知の物質を含む22のピークが様々な量で認められる (Fig. 1 A)。一方、関木通を9週間投与された実験群では、全例とも、対照群に見られる物質以外に170のピークが現れた (Fig. 1 B)。これら実験群の飲水を1週間水道水に変えたところ、各物質のピークのパターン自体に

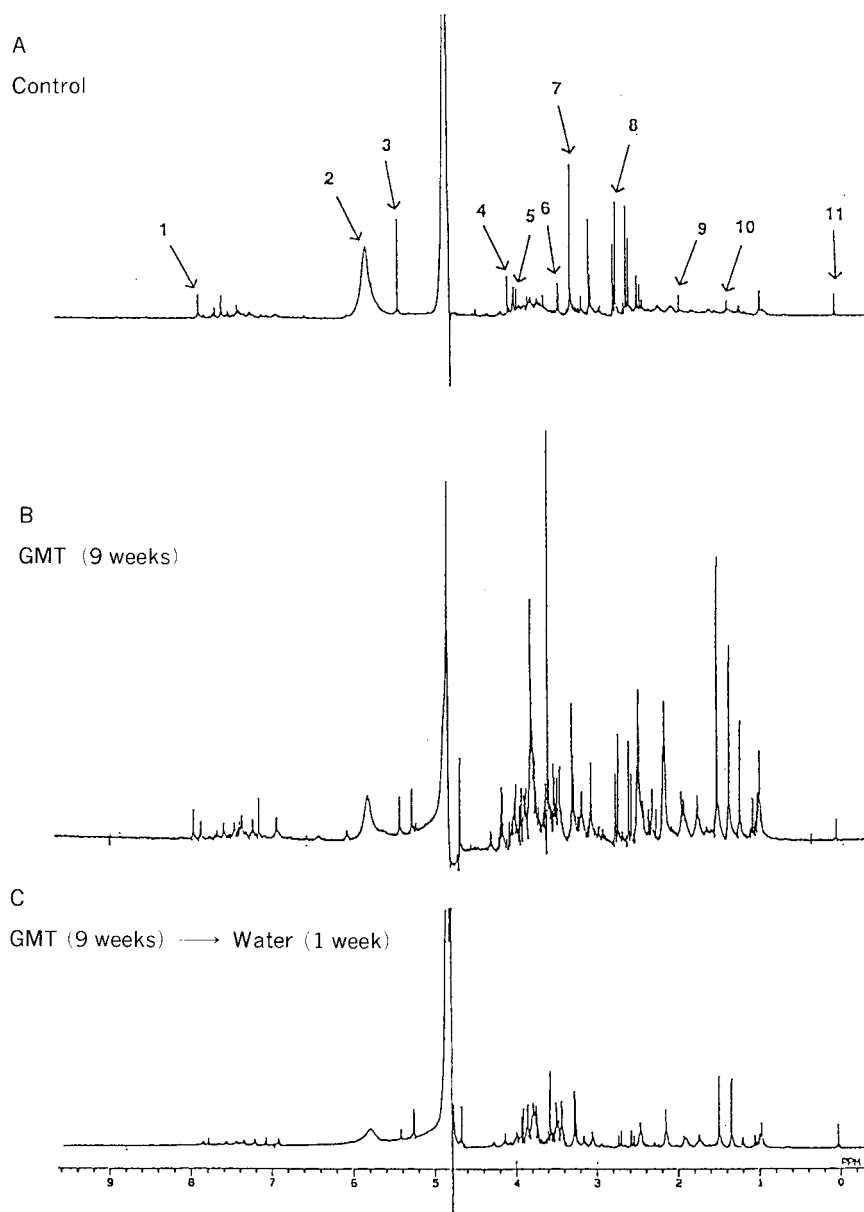


Fig. 1 Representative pattern of ^1H NMR spectra of the urine in each group.
1: Hippurate 2: Urea 3: Allantoin 4: Creatinine 5: Creatine 6: Taurine
7: Betaine 8: Citric acid 9: Acetate 10: Lactic acid 11: DSS

変化は見られなかったが、すべて量的に著しい減少を示した (Fig. 1 C)。

これまで、当研究室で検討された生薬⁵⁻⁹⁾ (すべて飼料あるいは飲水としての経口投与) のいずれも SHN 雌マウスの尿成分のパターンに量的な違いを生じたが、対照群に見られたピークと明らかに異なる物質のピークがどのように顕著に見られたのは関木通がはじめてである。

当然のことながら、対照群で見られた物質の多くは代謝産物—排泄物である。NMR の利用によって、これまで困難であった様々な物質が尿中に存在することが明かにされたが、とくにマウスにおいてはこれらの物質の多くはまだ同定されていない。従って関木通投与群では対照群に見られる以外、どのような物質が排泄されているのかは明かでないが、老廃物のみでなく、いまだ体内で必要な物質までも排泄されている可能性も考えられる。

これまで関木通投与によってもたらされた種々の変化、すなわち体重の減少⁵⁾、乳腺発育の阻止、泌乳の抑制¹⁰⁾、乳癌の増殖の抑制¹¹⁾などは、本生薬の著しい排泄促進作用が少なくともその原因の一つになっていると考えられよう。

いずれにせよ、本実験に用いられた ¹H NMR によれば、H をもつ全ての物質がスペクトルを示し、少量 (本実験においては 0.36 ml) のサンプルで、多くの物質を同時に検出できるという大きな利点がある。もしある特定の物質のみを対象に測定を行なったなら、本実験で明らかにされたような関木通投与による尿成分の異常は発見されなかったであろう。またある特定の物質を測定するに際しても、本法は、抽出などを必要とせず、簡便な方法である。

謝 辞

本研究は、1993年度明治大学国際交流基金事業 (共同研究) によった。実験にご助力いただいた南雲暁子氏に感謝する。

References

- 1) Fujii, Y. and Nagasawa, H. : Application of nuclear magnetic resonance (NMR) for animal experiments : A mini-review. *J. Exp. Anim. Tech.* **28**, 43-46, 1993. (in Japanese)
- 2) Nagasawa, H. and Nishiyama, H. : A device for urine collection from mice. In : *Manual for Laboratory Animal Experiments* (ed by Y. Kazuta), Sanseisha, Osaka, pp. 32-33, 1992. (in Japanese)
- 3) Fujii, Y., Nagumo, A., Hasegawa, M. and Nagasawa, H. : Changes of urinary component level during pregnancy and lactation in mice. *J. Reprod. Dev.* **39**, 187-191, 1993.
- 4) Nagasawa, H., Fujii, Y., Nishiyama, H., Goto, Y. and Inatomi, H. : ¹H NMR spectroscopy of urinary components of SHN mice in the course of spontaneous mammary tumorigenesis. *Anticancer Res.* **12**, 993-996, 1992.
- 5) Wu, G., Nagumo, A., Yasuda, M., Yamamoto, K., Sakamoto, S., Mori, T., Inatomi, H., Bai, S. and Nagasawa, H. : Effects of 7 Chinese natural products on normal and preneoplastic mammary gland growth and uterine adenomysis in SHN virgin mice. *J. Trad. Med.* **11**, 50-56, 1994. (in Japanese)
- 6) Nagasawa, H., Onoyama, T., Suzuki, M., Hibino, A., Segawa, T. and Inatomi, H. : Effects of motherwort (*Leonurus sibiricus* L.) on preneoplastic and neoplastic mammary gland growth in multiparous GR/A mice. *Anticancer Res.* **10**, 1019-1024, 1990.
- 7) Nagasawa, H., Sawaki, R., Fujii, Y., Kobayashi, M., Segawa, T., Suzuki, R. and Inatomi, H. : Inhibition by Lombricine from earthworm (*Lumbricus terrestris*) of the growth of spontaneous mammary tumours in SHN mice. *Anticancer Res.* **11**, 1061-1064, 1991.
- 8) Nagasawa, H., Sakamoto, S., Mori, T., Wu, G., Piuo, H., Li, Y., Bai, S., Jin, C., Yamamoto, Y., Sensui, N. and Suzuki, A. : Effects of some natural products as components of Chinese herbal medicines on mammary gland growth and function in mice. *in vivo* **6**, 135-140, 1992.
- 9) Fujii, Y., Sakamoto, S., Ben-Amotz, A. and Nagasawa, H. : Effects of beta carotene rich algae *Dunaliella bardawil* on the dynamic changes of normal and neoplastic mammary cells and general metabolism in mice. *Anticancer Res.* **13**, 389-394, 1993.
- 10) Wu, G., Yamamoto, K., Mori, T., Inatomi, H. and Nagasawa, H. : Effects of Guan mu tong (*Caulis aristolochiae manshuriensis*) on lactation in mice. *Amer. J. Chinese Med.* **23**, in press, 1995.
- 11) Wu, G., Tsunoda S., Inatomi, H. and Nagasawa, H. : Inhibition by Guan mu tong (*Caulis aristolochiae manshuriensis*) of the growth of spontaneous mammary tumours in SHN virgin mice. *Anti-Cancer Drugs* **5**, 641-644, 1994.