

薬用人参サポニン・柴胡サポニン・小柴胡湯・桂枝茯苓丸の
実験的高脂質血症ラットのリポ蛋白・アポ蛋白・
プロスタノイド・肝脂質に対する作用

山本 昌弘*, 植村 泰三, 中間 慧, 上宮 正直, 田中 敏郎, 源 誠二郎

大阪・日生病院第三内科

Effects of saponins from ginseng and bupleurum, extracts from
Xiao-Chai-Hu-Tang and Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan, on blood
lipoproteins, apoproteins and prostanoids and on
hepatic lipids in experimental hyperlipidemia

Masahiro YAMAMOTO*, Taizo UEMURA, Satoshi NAKAMA, Masanao UEMIYA,
Toshio TANAKA and Seijiro MINAMOTO

The 3rd Department of Internal Medicine, Nissei Hospital

(Received July 4, 1985)

Abstract

1) In experimental hyperlipidemia of male rats induced by 2% cholesterol-1% cholic acid-diet for 9 days, effects of ginsenosides from panax ginseng, saikosaponin from bupleurum, together with extracts from Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang) and Keisi-bukuryô-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan), were investigated.

2) Statistically significant improvements were observed in serum cholesterol, TG, NEFA, HDL-cholesterol; serum VLDL, LDL, HDL; serum apo-B; apo-AI-AII; plasma thromboxane A₂, prostacyclin; hepatic cholesterol, TG, phospholipid and lipoperoxide with oral administration of several ginsenosides, especially Rb₂; saikosaponin; hot water extracts from ginseng, bupleurum, Xiao-Chai-Hu-Tang and Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan.

Key words ginsenosides, saikosaponin, Xiao-Chai-Hu-Tang, Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan, hyperlipidemia, apolipoproteins, prostanoids

Abbreviations AI: atherogenic index, HDL: high density lipoprotein, HDL-C: HDL-cholesterol, 6-ケト-PGF₁α: 6-keto-prostaglandin F₁α, LDL: low density lipoprotein, LPO: lipoperoxide, NEFA: non-esterified fatty acids, S.E.: standard error, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, TXB₂: thromboxane B₂, VLDL: very low density lipoprotein, Keisi-bukuryô-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan): 桂枝茯苓丸, Syô-saiko-tô (Xiao-Chai-Hu-Tang): 小柴胡湯

緒 言

動脈硬化の中で粥状硬化症の主たる原因は、高脂

質血症とくに低比重リポ蛋白 (LDL) 上昇と血小板凝集促進・血液凝固促進とであることはよく知られている。私どもは、漢方生薬においても甘草、薬用人参、柴胡等の生薬並びにそれぞれの成分の実験

*〒550 大阪市西区立売堀 6-3-8
3-8, Itachibori-6-chome, Nishi-ku, Osaka 550, Japan

Journal of Medical and Pharmaceutical Society for
WAKAN-YAKU 2, 377~385, 1985

的高脂質血症等に対する検討を重ね、一部臨床効果についても検討してきた。

すでに薬用人参サポニンやサイコサポニンの実験的高脂質血症改善作用(HDL-コレステロール上昇を含め)とその機序について報告したが、その後横澤らは人参サポニンであるジンセノサイドの血中高比重リポ蛋白(HDL)上昇、LDL低下作用を報告した。なお、血小板凝集抑制作用については、私ども、桑島ら・久保らが報告している。

最近、リポ蛋白の蛋白部分であるアポ蛋白測定が容易となり、また血小板凝集と関係のあるプロスタノイド測定も可能となった。私どもは各種ジンセノサイドの血中リポ蛋白・アポ蛋白への影響を血中プロスタノイド値と対比させて検討し、興味ある成績を得たので報告したい。

材料と方法

(1) 高脂質血症モデル動物：ウイスター系雄性ラット、実験開始時8週齢、体重平均 221 ± 6 (以下S.E.) gを用いた。実験動物用精製飼料(ラット用B配合, オリエンタル酵母製造)あるいは、これに2%コレステロール及び1%コール酸を混じたものを、それぞれ正常食あるいは高コレステロール食とした。すべてのラットは実験開始前2週間にわたり正常食を与えた。水は自動給水装置により与え、23℃前後の室温で飼育した。1日の平均摂取食量は正常食群で 27 ± 3 (S.E.) g, 高コレステロール食群で 25 ± 4 gであった。

(2) 薬剤投与法：サイコサポニンaは塩野義研究所より、ジンセノサイドは山之内製薬より、柴胡並びに方剤は枳本天海堂より、更に正官庄高麗紅参(細切)は日韓高麗紅参KKより提供を受けた。

柴胡7g・高麗紅参7g;小柴胡湯・桂枝茯苓丸のヒト成人標準1日量にそれぞれ100gあるいは300gの割合に水を加え、20分間100℃にて半量になるまで加温抽出した。残渣を更にさきの半量の水にて抽出、両者を混じて改めて50mlに濃縮した。動物への1日投与量が、柴胡水抽出物では原材料100mg/100g体重、サイコサポニンとして約2.5mg/100g体重になるように、また紅参水抽出物では原材料100mg/100g体重、ジンセノサイドとして約2.5mg/100g体重になるように、更に方剤水抽出物では原材料300mg/100g体重になるように、既述の2%コレステロール・1%コール酸を混じた精製飼料B配合に十分混和した。またサイコサポニンの代表としてサイコサポニンaを、更にジン

セノサイドはRb₁, Rb₂, Rc及びRg₁をいずれも2.5mg/100g体重/日になるように同様の飼料に混和した。

(3) 高脂質血症ラットにおける薬剤投与実験：ラットを、正常食投与群・高コレステロール食投与群・高コレステロール食に各種薬剤を混じたものを投与する群に分け、それぞれ1群5ないし6匹とし、投与期間は9日間とした。飼料投与のまま、エーテル麻酔、心穿刺にて採血、その後断頭屠殺、肝などの臓器を生理食塩水によって灌流し、剔出した。

(4) 血漿プロスタノイド測定：心穿刺にて採血、血液5mlに6mgのEDTA-2K及び18μgのインドメサシンを含むように作製した採血管をあらかじめ氷冷しておいて採血、直ちに反転混和。4℃, 3500 r.p.m.で15分遠沈、分離、上清を-80℃で保存、桜井ら²⁰⁾による高性能薄層クロマトグラフィー(HPTLC)ーラジオイムノアッセイ(RIA)法にてトロンボキサンB₂, 6-ケト-プロスタグランディンF_{1α}を測定。

(5) 血清脂質・リポ蛋白及びアポ蛋白測定：血清を分離し、酵素法により総コレステロール(TC)・トリグリセライド(TG)・非エステル型脂肪酸(NEFA)を測定、HDL-コレステロール(HDL-C)はヘパリンMn⁺⁺法、リポ蛋白分画は比濁法、アポ蛋白はsingle radial immunodiffusion (SRID)法によって測定した。動脈硬化指数(AI)はTC-HDL-C/HDL-Cにて計算した。

(6) 肝脂質及び過酸化脂質測定：肝臓組織1gを9gのクロロホルム・メタノール(2:1)にて抽出、水洗の後、蒸発乾固し、再度溶解した後、各脂質を測定した。過酸化脂質は八木法にて測定した。

結 果

1. 血清脂質に対する各種ジンセノサイドと紅参水抽出物の影響 (Table I, II)

高脂質血症ラットにおいて薬用人参サポニンであるジンセノサイドRb₁, Rb₂, Rc, Rg₁並びに高麗紅参粉抽出液経口投与の影響を検討した。その結果、ジンセノサイドRb₁, Rb₂, Rc並びに紅参水抽出液のいずれもが有意にTCを低下させ、逆にHDL-Cを上昇させた。したがって、これらの物質はAIを有意に低下させた。Rg₁はこれらの改善傾向を示すが、有意差は認められなかった。これらの変化についてRb₂が最も強力な作用を示した。

中性脂肪(TG)についても、非エステル化脂肪酸(NEFA)についても、いずれもの物質で有意

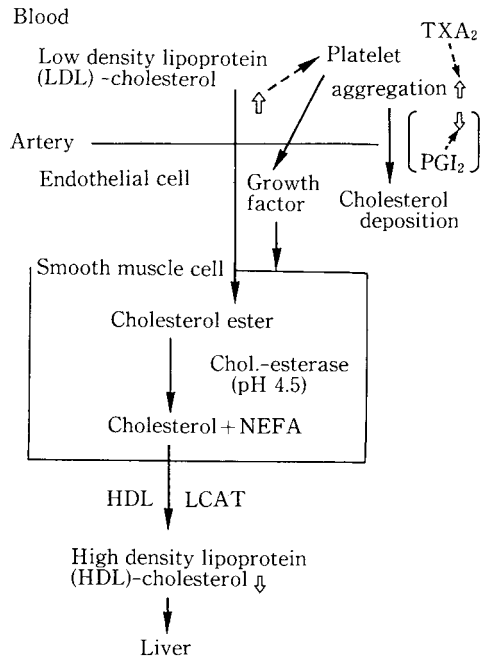


Fig. 1 Pathogenesis of atherosclerosis.

Table I Metabolic and endocrine actions of ginseng saponins (Yamamoto, M. *et al.* 1969~).

Bone marrow	Synthesis of DNA, RNA, protein, lipid↑ Cell division↑
Testicle	Synthesis of DNA, protein↑
Tumor	Synthesis of DNA, protein, lipid~ Tumor bearing animal: Lipogenesis↑
Adipose tissue	Lipogenesis↑, Lipolysis↓
Hyperlipidemia	(Cholesterol↓, TG↓, LDL↓, HDL↑, Apo-B↓, Apo-AI-AII↑(animal, man))
Platelet adhesiveness	↓
Fatty liver	(Cholesterol↓, TG↓, PL↑, NEFA↓, LPO↓)
Cerebral circulation (man)	
Blood hormone levels (man)	Glucose~, IRI~, glucagon~, GH~, adrenalin↑↓, noradrenalin↑↓, gastrin↑~, cortisol↑(↓ in DM), ACTH↑

Table II Effect of red ginseng extract and ginsenosides on serum lipids of high cholesterol diet fed rats.

	Total cholesterol (TC)	HDL-cholesterol (HDL·C) mg/dl	TC-HDL·C/ HDL·C	TG mg/dl	NEFA μEq/l
Normal diet	(6) 69±2*	47±1	0.5±0.1	81±4	138±14
High cholesterol diet					
Saline	(5) 181±8	66±2	1.8±0.2	101±6	205±11
Ginsenoside Rb ₁	(5) 142±13 ²⁾	69±2 ⁺	1.2±0.1 ³⁾	80±6 ¹⁾	168±4 ¹⁾
Rb ₂	(5) 110±4 ³⁾	81±2 ³⁾	0.4±0.1 ³⁾	66±3 ²⁾	137±15 ²⁾
Rc	(5) 119±5 ³⁾	73±1 ²⁾	0.6±0.1 ³⁾	88±7 ⁺	168±8 ¹⁾
Rg ₁	(5) 171±7 ⁺	67±4 ⁺	1.6±0.2 ⁺	77±5 ¹⁾	158±9 ¹⁾
Red ginseng water extract	(5) 154±9 ¹⁾	74±3 ²⁾	0.9±0.1 ³⁾	84±5 ¹⁾	168±6 ¹⁾

* Mean±S.E. + : N.S. 1) P<0.05 2) P<0.01 3) P<0.001

の低下が認められた。やはり Rb₂ が最も強力であった。

2. 血清リポ蛋白及びアポ蛋白に対する各種ジンセノサイドと紅参水抽出物の影響 (Table III, IV)

血清リポ蛋白分画については VLDL (超低比重リポ蛋白) が各種ジンセノサイド、とくに Rb₂ や Rc によって著減し、LDL も同様の傾向を示した。

血清 HDL については各種ジンセノサイドにより著増した。とくに Rb₂ は顕著な作用を示した。

VLDL+LDL/HDL の比をとると各種ジンセノサイドによりいずれも低下するが、とくに Rb₂ において顕著であった。紅参水抽出物でも同様の作用をみとめた。

血清アポ蛋白においては、LDL の主要なアポ蛋

Table III Effect of red ginseng extract and ginsenosides on serum lipoproteins of high cholesterol diet-fed rats.

	VLDL	LDL	HDL mg/dl	$\frac{\text{VLDL} + \text{LDL}}{\text{HDL}}$
Normal diet	(6) $24 \pm 5^*$	80 ± 26	237 ± 21	0.44
High cholesterol diet				
Saline	(6) 127 ± 9	298 ± 18	114 ± 8	3.73
Ginsenoside Rb ₁	(5) $94 \pm 14^+$	$236 \pm 9^{1)}$	$156 \pm 10^{2)}$	2.12
Rb ₂	(5) $70 \pm 4^{3)}$	$196 \pm 7^{3)}$	$232 \pm 17^{1)}$	1.15
Rc	(5) $74 \pm 7^{2)}$	$210 \pm 10^{3)}$	$196 \pm 16^{1)}$	1.45
Rg ₁	(5) $130 \pm 11^+$	$220 \pm 9^{3)}$	$216 \pm 22^{1)}$	1.62
Red ginseng water extract	(5) $83 \pm 11^{1)}$	$261 \pm 17^+$	$178 \pm 14^{2)}$	1.93

* Mean $\pm$ S.E. +: N.S. 1) $P < 0.05$ 2) $P < 0.01$ 3) $P < 0.001$

Table IV Effect of red ginseng extract and ginsenosides on serum apoproteins of high cholesterol diet-fed rats.

	Apo-B	Apo-A I	Apo-A II mg/dl	$\frac{B}{A I + A II}$
Normal diet	$28 \pm 5^*$	59 ± 7	12 ± 2	0.39
High cholesterol diet				
Saline	45 ± 2	148 ± 4	19 ± 5	0.27
Ginsenoside Rb ₁	$28 \pm 4^{2)}$	$162 \pm 12^+$	$26 \pm 1^+$	0.15
Rb ₂	$22 \pm 1^{3)}$	$216 \pm 12^{3)}$	$31 \pm 1^{1)}$	0.09
Rc	$27 \pm 4^{2)}$	$174 \pm 9^{1)}$	$30 \pm 2^{1)}$	0.13
Rg ₁	$27 \pm 3^{3)}$	$257 \pm 25^{3)}$	$19 \pm 1^+$	0.10
Red ginseng water extract	$39 \pm 3^+$	$194 \pm 5^{3)}$	$21 \pm 1^+$	0.18

* Mean $\pm$ S.E. +: N.S. 1) $P < 0.05$ 2) $P < 0.01$ 3) $P < 0.001$

白であるアポBがジンセノサイドにより有意に低下して正常化し、HDLの主なアポ蛋白であるアポA IやアポA IIは逆にジンセノサイドにより有意に増加した(A IIはRb₂, Rcのみ有意)。

Rb₂はアポBやアポAに対して確かに最も有効ではあるが、他のジンセノサイドでも有意な改善を認めた。

コレステロール負荷のみでアポA群がかなり上昇するため、B/A I + A IIの比をとると、高コレステロール食で低下傾向を示し、ジンセノサイドで更に大幅に低下を示した。紅参末でも同様であった。

3. 血漿プロスタノイドに対する各種ジンセノサイドと紅参水抽出物の影響 (Table V)

血小板凝集を促進し、血管を収縮させるトロンボキサンA₂ (TXA₂)の安定な代謝物トロンボキサンB₂ (TXB₂)は高コレステロール食にて、血中で数倍に増加するが、ジンセノサイドや紅参水抽出物にて著明に抑制された。

一方、血小板凝集を抑制し、血管を拡張させるプロスタサイクリン (PGI₂)の安定代謝物、6-ケト-プロスタグランディンF₁α (6-ケト-PGF₁α)は、高コレステロール食で減少し、Rb₁を除くジンセノサイドや紅参抽出物で増加した(後述のサイコサポニンより顕著に)。

TXB₂/6-ケト-PGF₁αの比はジンセノサイドで減少、とくにRb₂にて顕著であった。

Table V Effect of red ginseng extract and ginsenosides on plasma prostanoids of high cholesterol diet-fed rats.

	Thromboxane B ₂ (TX B ₂)	6-Keto-prostaglandin F _{1α} (6-Keto-PG) pg/ml	TX B ₂ /6-Keto-PG
Normal diet	(4) 186 ± 18*	(5) 233 ± 10	0.8
High cholesterol diet			
Saline	(6) 714 ± 78	(6) 112 ± 13	6.4
Ginsenoside Rb ₁	(4) 197 ± 20 ³⁾	(5) 89 ± 11	2.2
Rb ₂	(4) 262 ± 14 ³⁾	(4) 233 ± 19 ³⁾	1.1
Rc	(5) 465 ± 78 ¹⁾	(4) 320 ± 98 ³⁾	1.5
Rg ₁	(4) 297 ± 27 ³⁾	(4) 229 ± 74 ³⁾	1.3
Red ginseng water extract	(4) 307 ± 33 ³⁾	(4) 190 ± 28 ¹⁾	1.6

* Mean ± S.E. 1)P<0.05 2)P<0.01 3)P<0.001

Table VI Effect of red ginseng extract and ginsenosides on hepatic lipids of high cholesterol diet-fed rats.

	Total cholesterol	TG	Phospholipid mg/g [C/P]	FFA μEq/g	Lipoperoxide nmol/g
Normal diet	(5) 2.6 ± 0.03*	5.9 ± 0.1	5.7 ± 0.1 [0.5]	16 ± 0.1	2.7 ± 0.2
High cholesterol diet					
Saline	(6) 8.4 ± 0.3	8.6 ± 0.2	3.0 ± 0.1 [2.8]	46 ± 0.1	6.0 ± 0.1
Ginsenoside Rb ₁	(5) 7.2 ± 0.1 ²⁾	7.5 ± 0.1 ³⁾	3.8 ± 0.1 ³⁾ [1.9]	38 ± 1 ³⁾	2.5 ± 0.1 ³⁾
Rb ₂	(5) 6.5 ± 0.2 ³⁾	5.9 ± 0.2 ³⁾	4.0 ± 0.2 ³⁾ [1.6]	29 ± 1 ³⁾	1.9 ± 0.1 ³⁾
Rc	(5) 6.8 ± 0.1 ³⁾	6.0 ± 0.1 ³⁾	3.4 ± 0.1 ¹⁾ [2.0]	32 ± 1 ³⁾	3.3 ± 0.1 ³⁾
Rg ₁	(5) 6.7 ± 0.1 ³⁾	6.9 ± 0.2 ³⁾	3.8 ± 0.1 ³⁾ [1.8]	42 ± 1 ¹⁾	3.1 ± 0.1 ³⁾
Red ginseng water extract	(5) 6.7 ± 0.1 ³⁾	6.8 ± 0.1 ³⁾	3.7 ± 0.1 ³⁾ [1.8]	26 ± 1 ³⁾	2.2 ± 0.1 ³⁾

* Mean ± S.E. 1)P<0.05 2)P<0.01 3)P<0.001

4. 肝臓中脂質に対する各種ジンセノサイドと紅参水抽出物の影響 (Table VI)

肝臓中脂質量は高コレステロール食によって増加した。とくに TC や NEFA, ついで TG が増量し, LPO (過酸化脂質) も著増したが, リン脂質は減少した。

ジンセノサイドと紅参水抽出物いずれもが有意に TC, TG 並びに NEFA を減少させ, 一方リン脂質を増加させた。LPO もいずれも有意に著減した。このことは高コレステロール食による脂肪肝をジンセノサイド等が抑制する可能性を示している。

組織学的にも化学的組成についての結果に相当した脂肪肝改善作用を認めた。

5. 血清脂質に対するサイコサポニンと柴胡水抽出物の影響 (Table VII, VIII)

柴胡中のサポニンと柴胡水抽出物についても薬用人参サポニンと同等水抽出物の場合と同様に, その高脂質血症ラットの血清脂質・リポ蛋白・アポ蛋白・血漿プロスタノイド並びに肝脂質に対する作用を検討した。

まず, 血清脂質に対しては Table VIII に示すごとくサイコサポニン a は TC, TG 更に NEFA を著減させ, HDL・C を増加させた。したがって AI は著明に減少した。

柴胡水抽出物でも作用は殆どサイコサポニンと同様であるが, 小柴胡湯や桂枝茯苓丸抽出物について

Table VII Actions of saikosaponins.
(Yamamoto, M. *et al.*, 1970~).

Anti-inflammatory actions (1970)
Anti-exudative
Anti-chemotaxic
Antigranulomatous
Anti-allergic (Arichi, 1977, Koda, 1981)
Metabolic actions (1970)
Hepatic protein synthesis↑
Hepatic glycogen formation↑
Hyperlipidemia-improving (1973)
Fatty liver-improving; Lipoperoxide↓(1981)
Hepatic damage-improving actions
ANIT (1981)
CCl ₄ , D-galactosamine (Abe, 1978; '80)
ADCC·Activated macrophage (Mizoguchi, 1983)
Endocrine action
ACTH↑, glucocorticoids↑(Hiai, 1980)

は同様の傾向の作用をみとめるが程度は小であった。

6. 血清リポ蛋白及びアポ蛋白に対するサイコサポニンと柴胡水抽出物の影響 (Table IX, X)

血清リポ蛋白分画については, VLDL, それに LDL もサイコサポニン a 並びに柴胡水抽出物によ

ってジンセノサイドよりはるかに顕著に低下した。一方 HDL については薬用人参ほどは上昇しなかった。

アポ蛋白についてもサイコサポニンや柴胡水抽出物の作用は, 薬用人参サポニンとはほぼ同様であったが, アポ A I, A II については影響が小であった。

小柴胡湯や桂枝茯苓丸抽出物についてもサイコサポニン等とはほぼ同様の作用を認めた。

7. 血漿プロスタノイドにたいするサイコサポニンと柴胡水抽出物の影響 (Table XI)

血漿プロスタノイドについては, サイコサポニン a の TXB₂ 降下作用は薬用人参サポニンほどではないが有意に観察された。柴胡水抽出物並びに小柴胡湯や桂枝茯苓丸水抽出物についても同様であった。しかし, 6-ケト-PGF_{1α}については柴胡水抽出物で有意の上昇を見たのみであった。この点についても人参サポニンの方がより強力であると考えられた。

8. 肝臓中脂質に対するサイコサポニンと柴胡水抽出物の影響 (Table XII)

肝臓脂質についてもサイコサポニン a や柴胡水抽出物は薬用人参サポニンとはほぼ同様の改善作用を認めた。すなわち TC, TG, NEFA は低下, リン脂質は上昇, LPO も顕著に低下。

小柴胡湯や桂枝茯苓丸抽出物も同様の傾向の効果を示した。

Table VIII Effect of saikosaponin, bupleurum extract and some prescriptions on serum lipids of high cholesterol diet-fed rats.

	Total cholesterol	HDL-cholesterol (HDL-C) mg/dl	TC-HDL-C /HDL-C	TG mg/dl	NEFA μEq/l
Normal diet	(6) 69±2*	47±1	0.5±0.1	81±4	138±14
High cholesterol diet					
Saline	(6) 181±8	66±2	1.8±0.2	101±6	205±11
Saikosaponin a	(5) 91±6 ³⁾	75±3 ¹⁾	0.3±0.1 ³⁾	53±2 ³⁾	142±11 ³⁾
Bupleurum water extract	(5) 101±11 ³⁾	71±3	0.6±0.2 ³⁾	57±3 ³⁾	122±8 ³⁾
Syō-saiko-tō	(5) 175±5 [†]	58±3	1.9±0.2 [†]	77±4 ¹⁾	170±6 ¹⁾
Keisi-bukuryō-gan	(5) 158±9 [†]	65±3 [†]	1.5±0.2 [†]	82±5 ¹⁾	180±13 [†]

* Mean±S.E. † : N.S. 1) P<0.05 2)P<0.01 3)P<0.001

Table IX Effect of saikosaponin, bupleurum extract and some prescriptions on serum lipoproteins of high cholesterol diet-fed rats.

	VLDL	LDL	HDL mg/dl	$\frac{\text{VLDL} + \text{LDL}}{\text{HDL}}$
Normal diet	(6) $24 \pm 5^*$	80 ± 26	237 ± 21	0.44
High cholesterol diet				
Saline	(6) 127 ± 9	298 ± 18	114 ± 8	3.73
Saikosaponin a	(5) $16 \pm 2^{3)}$	$205 \pm 17^{2)}$	$122 \pm 12^+$	1.81
Bupleurum water extract	(6) $50 \pm 12^{3)}$	$204 \pm 22^{2)}$	$209 \pm 17^{3)}$	1.22
Syô-saiko-tô	(5) $96 \pm 8^{1)}$	$251 \pm 6^{1)}$	$177 \pm 16^{2)}$	1.96
Keisi-bukuryô-gan	(5) $44 \pm 9^{3)}$	$258 \pm 18^+$	$134 \pm 9^+$	2.25

* Mean $\pm$ S.E. + : N.S. 1) $P < 0.05$ 2) $P < 0.01$ 3) $P < 0.001$

Table X Effect of saikosaponin, bupleurum extract and some prescriptions on serum apoproteins of high cholesterol diet-fed rats.

	Apo-B	Apo-A I	Apo-A II mg/dl	$\frac{\text{B}}{\text{A I} + \text{A II}}$
Normal diet	(6) 28 ± 5	59 ± 7	12 ± 2	0.39
High cholesterol diet				
Saline	(6) 45 ± 2	148 ± 4	19 ± 5	0.27
Saikosaponin a	(5) $24 \pm 3^{3)}$	$185 \pm 17^{1)}$	$32 \pm 1^{1)}$	0.11
Bupleurum water extract	(6) $24 \pm 3^{3)}$	$154 \pm 7^+$	$26 \pm 1^+$	0.13
Syô-saiko-tô	(5) $38 \pm 1^{1)}$	$179 \pm 12^{1)}$	$24 \pm 2^+$	0.19
Keisi-bukuryô-gan	(5) $31 \pm 3^{2)}$	$162 \pm 6^+$	$26 \pm 2^+$	0.16

* Mean $\pm$ S.E. + : N.S. 1) $P < 0.05$ 2) $P < 0.01$ 3) $P < 0.001$

Table XI Effect of saikosaponin, bupleurum extract and some prescriptions on plasma prostanoids of high cholesterol diet-fed rats.

	Thromboxane B ₂ (TX B ₂)	6-Keto-prostaglandin F _{1α} (6-Keto-PG) pg/ml	TXB ₂ /6-Keto-PG
Normal diet	(4) $186 \pm 18^*$	(5) 233 ± 10	0.8
High cholesterol diet			
Saline	(6) 714 ± 78	(6) 122 ± 13	6.4
Saikosaponin a	(5) $240 \pm 38^{3)}$	(5) $119 \pm 3^+$	2.0
Bupleurum water extract	(5) $353 \pm 50^{2)}$	(4) $184 \pm 24^{1)}$	1.9
Syô-saiko-tô	(4) $307 \pm 33^{2)}$	(4) $128 \pm 17^+$	2.4
Keisi-bukuryô-gan	(5) $343 \pm 41^{2)}$	(4) $150 \pm 24^+$	2.3

* Mean $\pm$ S.E. + : N.S. 1) $P < 0.05$ 2) $P < 0.01$ 3) $P < 0.001$

Table Ⅲ Effect of saikosaponin, bupleurum extract and some prescriptions on hepatic lipids of high cholesterol diet-red rats.

	Total cholesterol	TG	Phospholipid	FFA	Liperoxide
		mg/dl	[C/P]	μ Eq	nmol/g
Normal diet	(5) $2.6 \pm 0.03^*$	5.9 ± 0.1	5.7 ± 0.1 [0.5]	16 ± 0.1	2.7 ± 0.2
High cholesterol diet					
Saline	(6) 8.4 ± 0.3	8.6 ± 0.2	3.0 ± 0.1 [2.8]	46 ± 0.1	6.0 ± 0.1
Saikosaponin a	(5) $6.6 \pm 0.1^{3)}$	$6.8 \pm 0.1^{2)}$	$3.9 \pm 0.1^{3)}$ [1.7]	$31 \pm 0.1^{3)}$	$2.9 \pm 0.1^{3)}$
Bupleurum water extracts	(5) $6.5 \pm 0.1^{3)}$	$6.3 \pm 0.1^{3)}$	$4.3 \pm 0.1^{3)}$ [1.5]	$36 \pm 0.2^{2)}$	$1.8 \pm 0.1^{3)}$
Syô-saiko-tô	(5) $6.9 \pm 0.1^{3)}$	$7.6 \pm 0.1^{1)}$	$3.8 \pm 0.1^{3)}$ [1.8]	$33 \pm 0.6^{1)}$	$2.6 \pm 0.2^{3)}$
Keisi-bukuryô-gan	(5) $6.4 \pm 0.1^{3)}$	$7.3 \pm 0.1^{1)}$	$3.6 \pm 0.1^{2)}$ [1.8]	$38 \pm 0.4^{1)}$	$3.0 \pm 0.1^{3)}$

* Mean $\pm$ S.E. +: N.S. 1) $P < 0.05$ 2) $P < 0.01$ 3) $P < 0.001$

考 察

私どもは薬用人参サポニンあるいはジンセノサイド^{1,5)}や柴胡のサポニンであるサイコサポニン⁶⁾に、高コレステロール食負荷ラットにおける血中 TC, TG, NEFA, A I の低下作用並びに HDL・C の上昇作用のあるという私どもの報告を再確認するとともに、更に LDL 降下, HDL 上昇作用⁷⁾の確認と同時に、新たに VLDL の著明な低下, アポ B 低下, アポ A I・A II 上昇, 更に TXB₂ 減少, 6-ケト-PGF_{1 α} 上昇を認めた。その他、肝脂質の TC, TG, LPO, NEFA の低下とリン脂質上昇作用の私どもの報告を再確認し得た。

小柴胡湯や桂枝茯苓丸によっても同様の脂質・リポ蛋白・アポ蛋白の改善傾向を認めたことは興味深い。

臨床的に最近、小柴胡湯と三黄瀉心湯が血中脂質・リポ蛋白・アポ蛋白を改善することが報告された(板倉ら¹⁸⁾)。すでに私どもは紅参末が血中脂質・HDL・C 改善作用を有することを2年以上にわたる長期追跡の結果認め得た。¹⁹⁾

薬用人参に血小板凝集抑制作用のあることは私どもがラットで^{4,5)}中西らがヒトで認め得た⁸⁾。その後、村上ら^{9,10)}や久保ら¹¹⁾はジンセノサイド Rg₁, Rg₂ 等に *in vitro* での作用を認めている。また関谷ら¹²⁾はジンセノサイド Rg₁ 等に血小板 TXB₂ 生成抑制を認めたが、6-ケト-PGF_{1 α} には影響をみなかった。今回私どもは血中 TXB₂ や 6-ケト-PGF_{1 α} に対して各種ジンセノサイドの顕著な作用を認めたが、高脂血症ラットの *in vivo* での実験である故かと推論される。

柴胡やある種の方剤(柴胡剤である小柴胡湯と駆瘀血剤である桂枝茯苓丸)においても同様の結果を得たことは興味深い。すでに黄芩(関谷ら¹²⁾)、牡丹皮、桃仁、当帰などに血小板凝集作用や線溶亢進作用が認められ(平井ら¹³⁾、岡本ら¹⁴⁾)、とくに牡丹皮成分においてプロスタグランディンカスケードに対する作用が詳細に検討されている(平井ら¹³⁾)。室田ら¹⁵⁾、三川ら¹⁶⁾、関谷ら¹²⁾も各種生薬についてプロスタグランディン関連酵素に対する作用を検討している。

志気ら¹⁷⁾は血管壁における甘草成分グリチルリチンの作用を肝 VLDL 合成抑制、動脈壁における中膜平滑筋への LDL 取込み抑制、コレステロール・エステル合成抑制、スカベンジャー細胞であるマクロファージのコレステロール・エステラーゼ活性上昇(フォスホオリパーゼ A₂ 低下を通じて)等を発表している。この方面での検討も必要であろう。

高脂血症においては薬用人参や柴胡の有効成分は主としてサポニンであると考えても大きい誤りはなかろう。これらサポニンは、従来より私どもが主張しているように脂質代謝改善作用については程度に若干の差があるにしても、ほぼ同様の傾向を有することが判り、かつ血中脂質の変化はリポ蛋白やアポ蛋白の変化や更にプロスタノイドの変化を伴うことが明らかになった。

ちなみに、SRID 法によるアポ蛋白測定であるが、アポ蛋白分子構造の動物差のためか、ヒト用に開発された SRID 法のプレートではおそらくアポ蛋白抗体作製時のアポ蛋白の純度や抗体そのものの特異性のため、動物のアポ蛋白測定に用い得ないキットのあることに注意を要する。また血中プロスタノ

イドとくに 6-ケト-PGF₁α の測定は夾雑物などの干渉を受けるといわれているが、今回の測定は RIA の前に HPTLC を行っており、²⁰⁾ 私どものデータでも TXB₂ と reciprocal な動きを示していることは予想通りのことであり、少なくとも傾向をみるためには十分用いうると考えられている。

結 論

私どもは高脂質血症モデルラットにおいて、薬用人参サポニンである各種ジンセンノサイドとくに Rb₂ 等、柴胡のサポニンであるサイコサポニン a, 更に薬用人参(紅参)水抽出物、柴胡水抽出物、更に小柴胡湯・桂枝茯苓丸水抽出物に血中脂質・リポ蛋白・アポ蛋白・TXB₂・6-ケト-PGF₁α, 肝脂質・過酸化脂質の改善作用を認め得た。

謝 辞

絶えざる御指導をたまわりました大阪大学総長山村雄一先生、並びに富山医科薬科大学副学長熊谷朗先生に深甚の謝意を表します。

本論文の要旨は第 1 回和漢医薬学会、シンポジウム I にて発表した (昭和 59 年 9 月)。

文 献

- 1) 山本昌弘, 林 良明, 大島仁士, 牧野英一, 板谷喬起, 鈴木 豊, 熊谷 朗: 人参成分の構造と作用, *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* 6, 49-54, 1972
- 2) Yamamoto, M., Kumagai, A. and Yamamura, Y.: Plasma lipid-lowering action of ginseng saponins. *Amer. J. Chin. Med.* XI, 84-87, 1983
- 3) Yamamoto, M., Kumagai, A. and Yamamura, Y.: Plasma lipid-lowering and lipogenesis-stimulating action of ginseng saponins in tumor-bearing rats. *Ibid.* XI, 88-95, 1983
- 4) Yamamoto, M., Uemura, T., Nakama, S., Uemiya, M. and Kumagai A.: Serum HDL-cholesterol-increasing and fatty liver-improving action of Panax ginseng with clinical effect. *Ibid.* IX, 96-101, 1983
- 5) Yamamoto, M., Uemura, T. and Kumagai, A.: Endocrinol and metabolic actions of ginseng principles. *Proc. 3rd Int'l Ginseng Symp.*, Seoul, p115-120, 1980
- 6) Yamamoto, M., Kumagai, A. and Yamamura, Y.: Structure and action of saikosaponins I. *Arzneimittelforschung* 25, 1240-1243, 1975
- 7) 三猪忠道, 井沢敏子, 横澤隆子, 大浦彦吉, 山本昌弘, 川島祐次: ginsenoside のコレステロール代謝改善作用, 和漢医薬学会誌 1, 15-21, 1984
- 8) 中西幸三, 田原 実, 金子 仁, 村上 光, 桑島恵一, 池田匡一, 近藤 優, 海藤秀敏: 高麗粉の臨床的検討 3. 臨床と研究 57, 3089-3093, 1980
- 9) 同 5. *Ibid.* 59, 3671-3674, 1982
- 10) Kaneko, H., Nakanishi, K., Murakami, H., Kuwashima, K., Kaido, H., Ikeda, K. and Okuda, H.: Effect of panax ginseng on platelet functions. *Thrombosis and hemostasis* 50, 199-205, 1983
- 11) 久保道徳, 松田秀秋, 谿 忠人, 有地 滋: 人参の血栓形成症候群への影響, *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* 15, 36-45, 1982
- 12) 関谷敏三, 奥田拓道, 木村善行, 有地 滋: アラキドン酸代謝系に対する各種和漢成分の影響, *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* 15, 58-61, 1982
- 13) 平井愛山, 寺野 隆, 浜崎智仁, 田原和夫, 斉藤博幸, 田村 泰, 熊谷 朗, 吉田 尚: ボタンビ及びその有効成分ペオノールの血小板凝集抑制作用, *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* 16, 114-118, 1983
- 14) 岡本彰祐, 中村 整, 斉藤雄二, 弓岡栄三郎, 桑木崇秀, 横山吉三, 松本秀俊: 数種生薬の線溶酵素系に及ぼす作用, *Proc. Symp. WAKAN-YAKU* 16, 126-130, 1983
- 15) 室田誠逸: 和漢薬と動脈硬化, *Pharm. Med.* 13, 43-48, 1985
- 16) 海老塚豊 (三川 湖): アラキドン酸カスケードの調節と和漢生薬, *Ibid.* 83-89, 1985
- 17) 志気保子, 白井厚治, 斉藤 康, 吉田 尚, 熊谷 朗: グリチルリチンの抗動脈硬化作用の機構について, 和漢医薬学会誌 2, 59-62, 1985
- 18) Itakura, H., Sato, H., Kodama, T. and Takaku, F.: Effects of traditional medicine on lipids and apolipoproteins. Abstracts, Symp. 8, XVIth Int'l Congress of Internal Med., Kyoto, p 72-73, 1984
- 19) 山本昌弘, 植村泰三, 中間 慧, 上宮正直, 田村 泰, 斉藤 康, 牧野英一, 熊谷 朗: 高脂血症における薬用人参長期投与の血中脂質・リポ蛋白値に対する作用, 日本臨床代謝学会記録 19, 46-48, 1982
- 20) 桜井兵一郎, 栗本文彦, 山林岳丸, 小堤昭江, 島田幸彦: HPTLC-RIA 法による血中 thromboxane B₂, 6-keto-PGF₁α の測定および臨床応用, 臨床化学シンポジウム記録 21, 34-38, 1981