

厚朴成分 magnolol の代謝研究 III<sup>1)</sup>  
〔ring-<sup>14</sup>C〕magnolol 投与ラットの全身オートラジオグラフィーについて

馬 永華<sup>a)</sup>, 垣内 信子<sup>a)</sup>, 服部 征雄<sup>a)</sup>, 寺沢 捷年<sup>b)</sup>, 平手 純司<sup>c)</sup>  
加藤 義輝<sup>c)</sup>, 堀越 勇<sup>c)</sup>, 深作 昇<sup>d)</sup>, 難波 恒雄<sup>\*a)</sup>

<sup>a)</sup>富山医科薬科大学和漢薬研究所資源開発部門, <sup>b)</sup>富山医科薬科大学附属病院和漢診療部

<sup>c)</sup>富山医科薬科大学附属病院薬剤部, <sup>d)</sup>第一化学薬品東海研究所

Metabolism of magnolol from Magnoliae Cortex. III.—Distribution of administered 〔ring-<sup>14</sup>C〕magnolol in rats by whole-body autoradiography

Yong-Hua MA,<sup>a)</sup> Nobuko KAKIUCHI,<sup>a)</sup> Masao HATTORI,<sup>a)</sup> Katsutoshi TERASAWA,<sup>b)</sup> Junji HIRATE<sup>c)</sup>  
Teruaki KATO,<sup>c)</sup> Isamu HORIKOSHI,<sup>c)</sup> Noboru FUKASAKU<sup>d)</sup> and Tsuneo NAMBA<sup>\*a)</sup>

<sup>a)</sup>Department for Development of Medicinal Resources, Research Institute for Wakan-Yaku,  
Toyama Medical and Pharmaceutical University

<sup>b)</sup>Department of Sino-Japanese Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University Hospital

<sup>c)</sup>Department of Hospital Pharmacy, Toyama Medical and Pharmaceutical University Hospital

<sup>d)</sup>Tokai Laboratories, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.

(Received June 11, 1986. Accepted July 21, 1986.)

Abstract

During the course of the studies on absorption, metabolism and excretion of 〔ring-<sup>14</sup>C〕magnolol in rats, distribution of radioactivity in the tissues was determined by whole-body autoradiography.

One hour after intravenous administration, high levels of radioactivity were observed in the intestinal contents, lung, liver, kidney and spleen in this order. Low levels of radioactivity were also present in the brain, spinal cord and adrenal. The presence of small amounts of radioactivity in the central nerves system might account for centrally acting muscle relaxant activity of magnolol as reported by Watanabe *et al.* Eight hours after the administration, the levels in the gastrointestinal contents and lung were still higher. Low levels of the activity were also observed in the liver and kidney but not in the brain, heart, spinal cord and muscle.

On the other hand, 〔ring-<sup>14</sup>C〕magnolol was hardly absorbed from the gastrointestinal tract by oral administration. Thirty minutes after the administration, high levels of the radioactivity were present in the gastrointestinal contents, liver and kidney in this order, and low levels in the lung, brain, spinal cord and muscle. Eight hours after the administration, the highest level was observed in the intestinal contents but low levels in the stomach contents, liver and kidney.

**Key words** Chinese medicine, Magnoliae Cortex, magnolol, metabolism, whole-body autoradiography

## 緒 言

厚朴はカラホウ (*Magnolia officinalis* REHD. et WILS.) の乾燥樹皮あるいは根皮であるが<sup>2,3)</sup> 日本ではハウノキ (*M. obovata* THUNB., 和厚朴) を一般に用いている。性味は、苦、辛、温で、その帰経は脾、胃、肺、大腸經に入るとされる<sup>4,5)</sup> 現在、臨床的には、厚朴は健胃、整腸、収斂、祛痰、利尿薬として胸腹部の膨満感、腹痛、嘔吐、下痢を主徴とする消化器疾患および精神不安などを含めた神経性疾患に処方されており、またパーキンソン病などの異常筋緊張状態の緩解にも有効であるとされている。厚朴からは magnocurarine,<sup>6)</sup> magnoflorine<sup>7)</sup> などのアルカロイドの他、ジフェニル化合物として magnolol,<sup>8)</sup> honokiol<sup>9,10)</sup> が単離され、それらの薬理作用が詳細に研究されている。<sup>11-15)</sup> また著者らは magnolol, honokiol が蝕菌性菌 *Streptococcus mutans* に強い抗菌作用を示すことを報告している<sup>16-19)</sup>。

前報において、著者らは magnolol および化学的に合成した [ring-<sup>14</sup>C] magnolol をラットに投与し、その吸収、臓器分布、代謝、排泄などについて報告したが<sup>1,20)</sup> 今回 [ring-<sup>14</sup>C] magnolol をラットに経口および静脈内投与した後、放射能の組織分布をオートラジオグラフィーを用いて調べた結果を報告する。

## 材料と方法

(1) 材料: [ring-<sup>14</sup>C] magnolol (specific activity: 2.48 mCi/mmol) は Runeberg<sup>21)</sup> の方法に従い、[<sup>14</sup>C] aniline から [<sup>14</sup>C] -5,5'-dibromo-2,2'-dimethoxybiphenyl を経て合成した。放射化学的純度は 98.1% であった。

(2) 実験動物: Wistar 系雄性ラット、6 週齢 (285~305 g) を実験に用いた。

(3) 全身オートラジオグラフィー: 15 時間絶食したラットに [ring-<sup>14</sup>C] magnolol のアラビアゴム懸濁液 (6.5 mg/ml, 61  $\mu$ Ci/ml) 2 ml/kg をそれぞれ静脈内 (4 匹) および経口 (6 匹) 投与した。経時的に各 2 匹ずつ軽くエーテル麻酔をした後、ドライアイス-アセトン (-78°C) に入れ凍結した。凍結したラットは、手、足、尾などを切除し、carboxymethylcellulose (CMC) の糊材で、ラットを正中面がステージ面と平行になるように埋め込み、ドライアイス-アセトンで凍結後、アセトンをぬぐ

い、クリオスタットに移した。5 日間後凍結ブロックはマイクローム (LKB・2250 PMV Cryomicrotome 450 MP) で厚さ 50  $\mu$ m の切片を作成し、salotape に貼り付けた。得られた切片を凍結乾燥した後 X 線フィルム (NO. 150, FUJI PHOTO FILM CO., LTD., Tokyo, Japan) に密着させ、2 週間露出させ、オートラジオグラムを得た。オートラジオグラムと切片を対比させ、各種臓器や組織内への放射活性の分布を調べた。また写真濃度計 (SAKURA - PDA 15 Photographic Densitometer) を用いフィルムの黒化度を比較した。放射活性の比較的強い臓器や組織はさらに顕微鏡 (OLYMPUS・AH-2・Microscope) 下でオートラジオグラムと切片を詳細に検討し局在部位を調べた。<sup>22,23)</sup>

## 結 果

### 1. 静脈内投与の場合

静脈内投与 1 時間後 (Fig. 1-A, 2-A), 放射能の

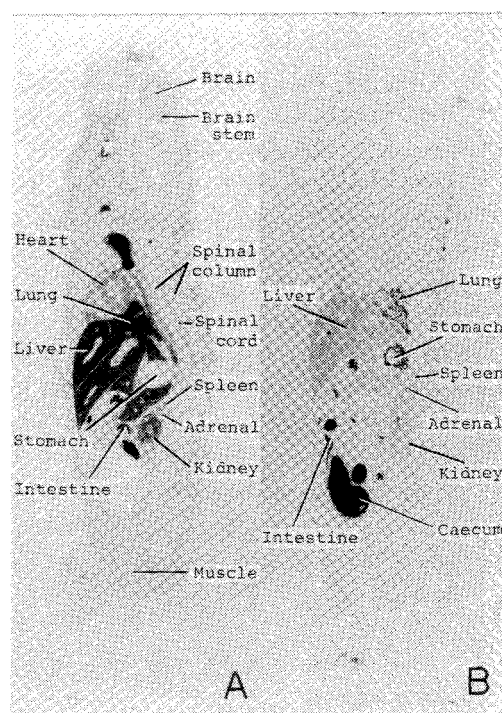


Fig. 1 Whole-body autoradiograms after intravenous administration of [ring-<sup>14</sup>C] magnolol to rats.

A: one hour after administration; B: eight hours after administration

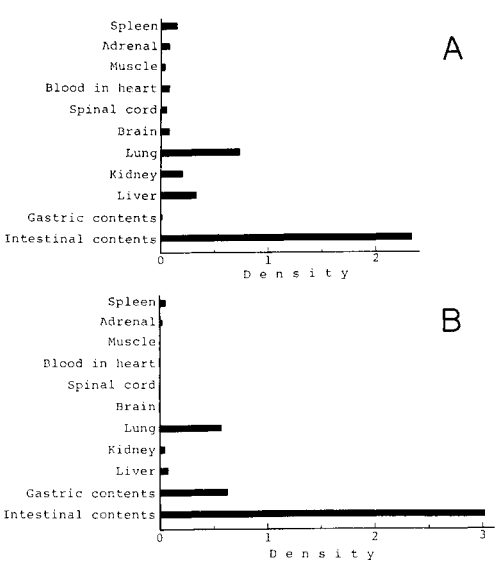


Fig. 2 Relative levels of radioactivity in the tissues after intravenous administration of (ring-<sup>14</sup>C) magnolol to rats.  
Tissue levels of radioactivity on whole-body autoradiograms were determined by densitometry.  
A : one hour after administration ; B : eight hours after administration

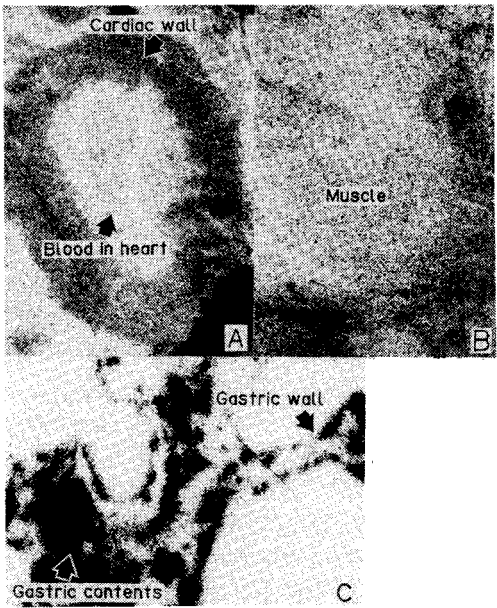


Fig. 4 Autoradiograms of tissues, one hour after intravenous administration of (ring-<sup>14</sup>C) magnolol.  
A : heart ; B : muscle ; C : stomach

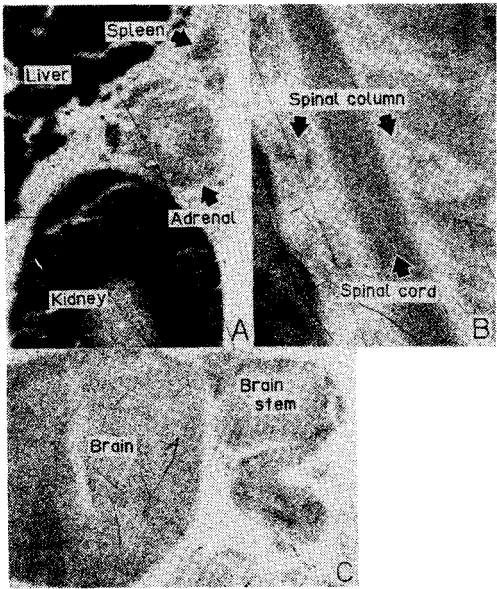


Fig. 3 Autoradiograms of tissues, one hour after intravenous administration of (ring-<sup>14</sup>C) magnolol.  
A : liver, pancreas, adrenal and kidney ; B : spinal column and spinal cord ; C : brain and brain stem

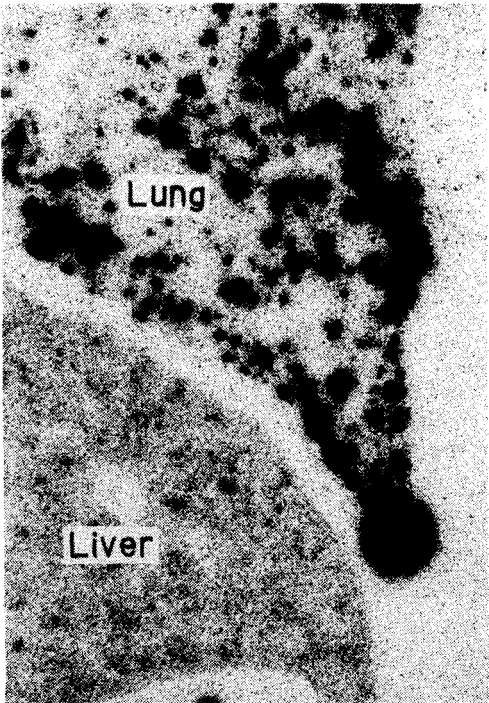


Fig. 5 Autoradiograms of a lung and a liver, eight hours after intravenous administration of (ring-<sup>14</sup>C) magnolol.

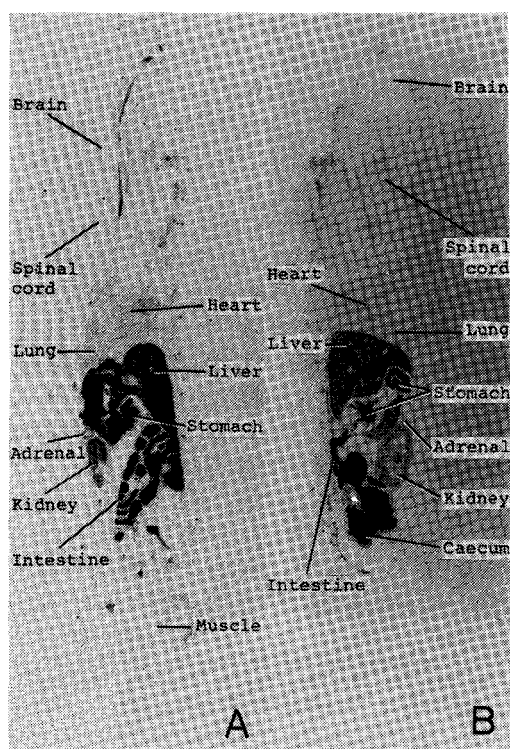


Fig. 6 Whole-body autoradiograms after oral administration of [ring- $^{14}\text{C}$ ] magnolol to rats.

A : thirty minutes after administration ; B : eight hours after administration

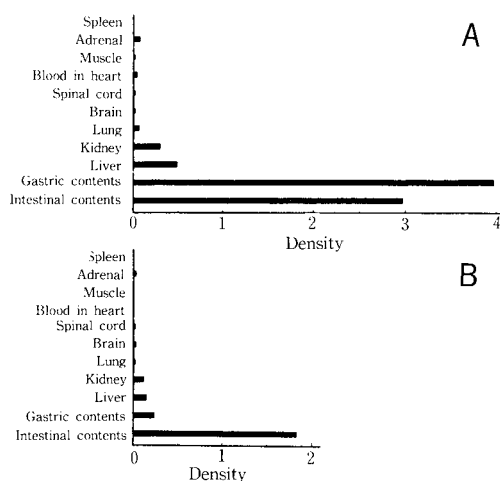


Fig. 7 Relative levels of radioactivity in the tissues after oral administration of [ring- $^{14}\text{C}$ ] magnolol to rats.

A : thirty minutes after administration ; B : eight hours after administration

主な分布臓組織は腸であり、腸内容物に最も著しい黒化が認められた。肺には斑紋状の著しい黒化が観察された。肝臓にも相当な黒化がみられたが、腎臓と脾臓の黒化は僅かであった (Fig. 3-A)。脊髄 (Fig. 3-B)、脳 (Fig. 3-C)、心臓腔内血液 (Fig. 4-A) にもほぼ同程度の弱い黒化が見られた。筋肉 (Fig. 4-B)、胃 (Fig. 4-C) もやや黒化していた。

静脈内投与 8 時間後 (Fig. 1-B, 2-B)、胃腸腔内容物の黒化が顕著に見られ、肝臓、腎臓、脾臓、副腎などにまだ若干の黒化が観察された。肺臓の黒化はやはり顕著に観察された (Fig. 5)。脳、脊髄、心臓腔内血液には黒化は認められなかった。

## 2. 経口投与後の場合

経口投与 30 分間後 (Fig. 6-A, 7-A)、放射能の主な分布臓組織は肝臓と腎臓で、比較的強い黒化が観察された。肺、副腎、脳、脊髄、心臓腔内血液、筋肉などにもわずかではあるが、黒化が観察された。しかし、経口投与の場合、[ring- $^{14}\text{C}$ ] magnolol の消化管からの吸収は悪く、ほとんどの放射能は胃腔内容物と腸腔内容物中に観察された (Fig. 8-A)。

経口投与 1 時間後 (オートラジオグラム省略)、

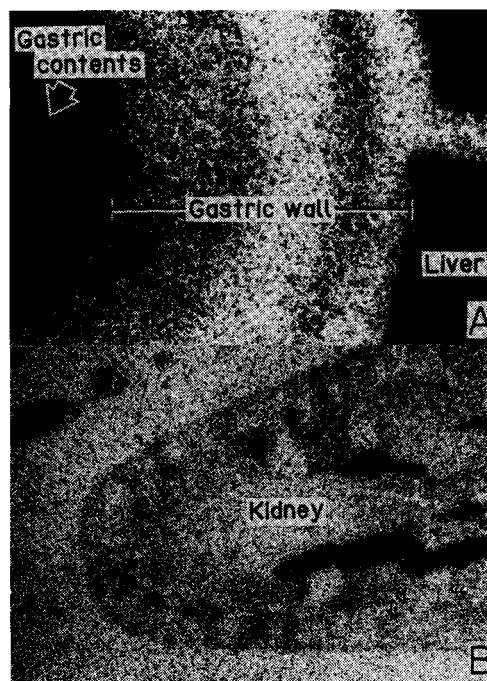


Fig. 8 Autoradiograms of tissues.

A : stomach and liver, thirty minutes after oral administration of [ring- $^{14}\text{C}$ ] magnolol ; B : kidney, one hour after oral administration of [ring- $^{14}\text{C}$ ] magnolol

肝臓と腎臓 (Fig. 8-B) にわずかな黒化がみられた。胃腔および腸腔内容物中には著しい黒化がやはり観察された。脳、脊髄、肺、心臓腔内血液、筋肉には黒化が認められなかった。

経口投与 8 時間後 (Fig. 6-B, 7-B), 胃腔内容物の放射能は腸腔内容物より顕著に少なくなり、腸腔内容物の黒化は殊に著しかった。腎臓と肝臓の黒化は比較的顕著に観察された。その他、脳、副腎、脊髄、肺にわずかに黒化がみられた。心臓腔内血液、脾臓、筋肉には黒化が認められなかった。

## 考 察

著者らの前回までの実験から、(ring- $^{14}\text{C}$ )-magnolol をラットに単回投与すると、投与後 15 分間で血中レベルは最大となり次いで急激に減少し、8 時間後、再び血中レベルの増加傾向がみられること (腸肝循環)、放射能は大部分が消化管、肝臓中にみられ、次いで腎臓、脾臓、肺などに分布すること、また、経口投与、腹腔内投与いずれの場合も生体内に吸収された (ring- $^{14}\text{C}$ ) magnolol は主として monoglucouronide として胆汁中に分泌され、糞便中に排泄されること、糞便、尿中代謝物中には magnolol の側鎖二重結合の転移や還元された種々な生成物が見出されることをあきらかにした。<sup>1,20)</sup>

本実験では (ring- $^{14}\text{C}$ ) magnolol をラットに投与した場合の組織放射能レベルを全身オートラジオグラフィーを用いて検討した。

以下 magnolol 及びその代謝物を “magnolol など” と略称する。

### 1. Magnolol の胃腸における分布について

静脈内投与では magnolol などは血液中から直接、全身の各臓器、各組織へ分布するが、投与 1 時間と 8 時間後、腸組織と腸腔内容物における放射能は他の臓器よりも顕著に高かった。これは magnolol などが主に胆汁中に分泌され、糞便として体外へ排泄されることを示している。<sup>1,23)</sup> また、投与 8 時間後、著しい放射能が胃腔内容物中にも認められたが、これは magnolol などが毛細血管を通じて胃壁から分泌されたものとおもわれる。

経口投与では、magnolol は消化管からはきわめて吸収されにくく、胃、腸腔内容物中に放射能は残存した。

厚朴成分 magnolol が胃腸管内に比較的高濃度で、比較的長い時間存在するという事実、厚朴が腹痛膨満などを主徴とする消化器疾患の治療に用いられることと何らかの関係があるものとおもわれ

る。<sup>24)</sup>

### 2. Magnolol の中枢神経系における分布について

一般に薬物は血液から毛細血管の壁を透過して神経組織へ移行することは容易ではないが、magnolol あるいはその代謝物はわずかながら、脳組織に入ることが判明した。

すなわち静脈内投与 1 時間後、脳脊髄組織中に少量の放射能が観察され、8 時間後では、消失していた。一方、経口投与では 30 分間後、放射能が出現し、1 時間後消失し、再び 8 時間後、脳脊髄内にわずかな放射能が出現した。脳組織への magnolol などの吸収は血液-脳関門の存在や脳脊髄液の分泌と排出作用により、血液から神経組織への流入がはばまれる一方、逆に神経組織から血液中への排泄は速いので、脳脊髄組織内には magnolol などが低濃度でのみ存在するものと思われる。しかし神経細胞は薬物に対して感受性が高いので少量の magnolol などによっても、薬効が期待できるものとおもわれる。<sup>15,24)</sup>

### 3. Magnolol の肝臓における分布について

肝臓の血液循環は非常に盛んであり、また肝臓では血液と実質細胞の間に直接的連絡があるため、magnolol などの肝臓における分布は静脈内投与或いは経口投与後すぐに、比較的の高い放射能が観察されたものとおもわれる。胆汁の分泌によって消化管内へ排泄されるに従い、肝臓内における放射能も減少した。しかし、投与 8 時間後においても、その放射能はわずかに保持されていた。肝臓と腸との間に腸肝循環が存在するため、<sup>1)</sup> magnolol などは消化器系内での残留時間が比較的長くなっている可能性がある。

### 4. Magnolol の腎臓における分布について

腎臓の放射能は肝について高く、静脈内投与及び経口投与後 8 時間後においても認められた。オートラジオグラフィーによるデータでは消化器系 (胃、腸、肝) の他に腎に比較的高い放射能が維持されていたことは腎臓の実質細胞が magnolol などと組織親和性が高いこと、そして尿細管へ magnolol などを除々に分泌し得ることによるものと考えられる。<sup>25,26)</sup>

### 5. Magnolol の肺臓における分布について

静脈内投与の場合、肺組織中には著しい斑紋状の黒化が認められたが、経口投与の場合には認められず、肺臓全体にわずかな放射能のみ観察された。これは (ring- $^{14}\text{C}$ ) magnolol を懸濁液として静脈内投与したため、その微粒子が肺胞の毛細血管に入

り、そこでトラップされたためとおもわれる。

### 6. Magnololの筋肉、副腎、脾などの臓器における分布について

筋肉における毛細血管の内皮細胞間の接合部の細隙や筋肉の毛細血管の内皮細胞膜孔を通して比較的多くの放射能が筋肉に吸収され得る筈であるが、本研究ではそのような事実は見られなかった。臨床的には厚朴は筋肉の緊張状態の治療薬としてよく用いられるが、これは厚朴の筋弛緩作用が末梢性直接作用ではなくて、中枢性筋弛緩作用であるという渡辺らの薬理実験結果<sup>12)</sup>と関連があるものとおもわれる。

脾臓では静脈内投与後の切片のみ、黒化が認められた。

副腎では静脈内投与後1, 8時間と経口投与30分間、8時間にわずかに黒化が認められた。

## 結 論

本研究は、全身オートラジオグラフィーを用いて〔ring-<sup>14</sup>C〕magnololのラット生体内組織への分布を検討した。

静脈内或いは経口投与後、放射能レベルの最も高い臓器は腸、胃、肝などの消化器系の臓器であり、ついで腎臓であった。中枢神経系には少量の放射能が存在していた。肺臓では、静脈内投与の場合にmagnololの微粒子がトラップされ、比較的多くの放射能が観察された。

脾臓では静脈内投与の場合のみ、放射能が観察された。副腎にも、またわずかな放射能が観察された。

筋肉では投与後30分、1時間ごとに僅かな放射能が認められた。

少量のmagnololとその代謝物が脳と脊髄組織にみられたが、このことは厚朴の中枢性筋弛緩作用<sup>13-16)</sup>との関連から興味ある結果である。しかし投与8時間後には脳と脊髄内には放射能がほとんど観察されなかった。

全身オートラジオグラフィーの結果は先の臓器サンプリング法<sup>1)</sup>によるものと良く一致した。

## 文 献

- Hattori, M., Endo, Y., Takebe, S., Kobashi, K., Fukasaku, N. and Namba, T.: Metabolism of magnolol from *Magnoliae Cortex*. II. Absorption, disposition, metabolism and excretion of (ring-<sup>14</sup>C) magnolol in rats. *Chem. Pharm. Bull.* **34**(1), 158-167, 1986
- 江蘇新医学院: "中薬大辞典," 上海人民出版社, p. 1628, 1977
- 難波恒雄: "原色和漢薬図鑑(下)," 保育社, p. 146, 1984
- 〔魏〕呉普等述, 〔清〕孫星衍孫馮翼輯: "神農本草經〔卷二〕," 商務印書館, p. 80, 1955
- 〔齊〕陶弘景: "本草經集注," 南大阪印刷センター, pp. 62-63, 1972
- Tomita, M., Inubushi, Y. and Yamagata, M.: Studies on the alkaloids of *Magnoliaceae* plant. I. Alkaloid of *Magnolia obovata* THUNB. *Chem. Pharm. Bull.* **10**, 1069-1075, 1963
- 伊藤一男, 吉田昭義: モクレン科植物アルカロイド研究(第37報) *Magnolia obovata* THUNB. のアルカロイドその2, 薬学雑誌 **86**(2), 124-128, 1966
- 杉井善雄: 支那産厚朴及び和厚朴の成分に就いて, 薬学雑誌 **50**, 183-195, 1930
- Fujita, M., Itokawa, H. and Sashida, Y.: Honokiol, a new phenolic compound isolated from the bark of *Magnolia obovata* THUNB. *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 212-213, 1972
- 藤田路一, 糸川秀治, 指田 豊: ホオノキの成分研究(第2報) 樹皮のメタノールエキス成分, 薬学雑誌 **93**, 422-428, 1973
- 井上邦夫: 防己科並びにモクレン科植物から分離した第4級アンモニウム塩基, menisperine, lourifoline, magnocurarine, magnoflorine 及び salicifoline (各塩化物) の薬理作用に就て, 日薬理誌 **53**, 797-818, 1957
- 工藤佳久, 渡辺和夫: 厚朴の有効成分 Magnolol のカエル脊髄におけるシナプス伝達とグルタミン酸誘発脱分極に対する抑制作用, 和漢医薬学会誌 **1**(1), 108, 1984
- Watanabe, K., Goto, Y. and Yoshitomi, K.: Central depressant effect of the extracts of *Magnoliae Cortex*. *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 1700-1708, 1973
- Watanabe, K., Watanabe, H.Y., Goto, Y., Yamamoto, N. and Yoshizaki, M.: Studies on the active principles of *Magnolia bark*. Centrally acting muscle relaxant activity of magnolol and honokiol. *Japan J. Pharmacol.* **25**, 605-607, 1975
- Watanabe, K., Watanabe, H., Goto, Y., Yamaguchi, M., Yamamoto, N. and Hagino K.: Pharmacological properties of magnolol and honokiol extracted from *Magnolia officinalis*: Central depressant effects. *Planta Medica* **49**, 103-108, 1983
- Namba, T., Tsunozuka, M., Bae, K. and Hattori, M.: Studies on dental caries prevention by traditional Chinese medicines. (Part I) Screening of crude drugs for antibacterial action against *Streptococcus mutans*. *Shoyakugaku Zasshi* **35**(4), 295-302, 1981
- Namba, T., Tsunozuka, M. and Hattori, M.: Dental caries prevention by traditional Chinese medicines. Part II. Potent antibacterial action of *Magnoliae Cortex* extracts against *Streptococcus mutans*. *Planta Medica* **44**, 100-106, 1982
- Namba, T., Hattori, M., Tsunozuka, M., Yamagishi, T. and Konishi, K.: Studies on dental caries prevention

- by traditional Chinese medicines. Part III. *In vitro* susceptibility of a variety of bacteria to magnolol and honokiol, the components of Magnoliae Cortex. *Shoyakugaku Zasshi* **36**, 222-227, 1982
- 19) Hattori, M., Tsunozuka, M., Kadota, S., Kikuchi, T. and Namba, T. : Studies on dental caries prevention by traditional Chinese medicines. Part V. A comparison of antibacterial action of magnolol, honokiol and related compounds against *Streptococcus mutans*. *Shoyakugaku Zasshi* **39**(1), 76-79, 1985
- 20) Hattori, M., Sakamoto, T., Endo, Y., Kakiuchi, N., Kobashi, K., Mizuno, T. and Namba, T. : Metabolism of magnolol from Magnoliae Cortex. I. Application of liquid chromatography-mass spectrometry to the analysis of metabolites of magnolol in rats. *Chem. Pharm. Bull.* **32**(12), 5010-5017, 1984
- 21) Runeberg, J. : Phenol dehydrogenation VIII. Synthesis of magnolol. *Acta Chem. Scand.* **12**, 188, 1958
- 22) Creasey, W. A. : "Drug Disposition in Humans—The Basis of Clinical Pharmacology," Oxford University Press, New York, p. 33, 1979
- 23) Bloom, W. and Fawcett, D. W. : "Histology," W. B. Saunders Company, London, pp. 755-765, 1986
- 24) 明・翁 子木 : "(刊本) 金匱要略 (卷下)," 大安株式会社 (影印), p. 8, 1968
- 25) Weiner, I.M. : Mechanisms of Drug Absorption and Excretion : The renal excretion of drug and related compounds. *Ann. Rev. Pharmacol.* **7**, 39-56, 1967
- 26) Downer, H. D., Galloway, R. W., Horwich, L. and Parke, D. V. : The absorption and excretion of carbenoxolone in man. *J. Pharm. Pharmacol.* **22**, 479-487, 1970