

五味子の成分と薬理

池谷 幸信

第一薬科大学 薬学教育支援センター

Constituents and Pharmacology of Schisandra Fruit

Yukinobu Ikeya

Center for Supporting Pharmaceutical Education, Daiichi University of Pharmacy

22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka 815-8511, Japan

1. 緒言

筆者らは、生薬「五味子類」の研究に取り組み、チョウセンゴミシを基原植物とする五味子から 29 種の新 *dibenzocyclooctadiene* リグナンとそれらの生合成における前駆体と考えられる新 *dibenzylbutane* リグナンの *pregomisin*, 五味子の代用品である華中五味子から 4 種の新 *dibenzocyclooctadiene* リグナン, 南五味子から 6 種の新 *dibenzocyclooctadiene* リグナンを分離構造決定した。本研究を行っていく中で, *dibenzocyclooctadiene* の構造決定法を確立するとともに主リグナンの代謝物も明らかにした。また, 薬理研究者と共同し, *dibenzocyclooctadiene* リグナンの各種の薬理作用を明らかにしてきた。今回, 国内外の研究者により明らかにされてきた代表的な五味子成分とされる精油, トリテルペン, リグナン成分の化学と薬理についての研究結果と筆者らの研究結果をまとめ, チョウセンゴミシの果実が五味子の正品である理由や, 五味子配合処方における五味子の役割について考察した。

五味子は、マツブサ科のチョウセンゴミシ *Schisandra chinensis* Baillon の果実で北五味子とも呼ばれ, 中国東北部 (吉林省, 遼寧省, 黒竜江省) 朝鮮半島に主産する。五味子は, 斂肺止咳の薬能を持つとされ小青竜湯, 苓甘姜味辛夏仁湯, 清肺湯などの漢方処方に配合されている。また, 固表止汗の薬能を持つことから清暑益気湯, 生脈散などにも配合されている^{1,2)}。五味子(北五味子)の基原植物の正品は *S. chinensis* Baillon (チョウセンゴミシ) とされているが, 中国では *S. sphenanthera* Rehder et Wilson (華中五味子) の果実が南五味子と呼ばれて北五味子の代用品として使われている。中国には近縁植物として, *S. henryi* C.B. Clarke (翼梗五味子)や *Kadsura longipedunculata* Finet et Gagnepain (長翼南五味子) などがある³⁾。第二次大戦前の日本では, *K. japonica* Dunal (サネカズラ, ビナンカズラ) の果実が南五味子として五味子の代用品とされていた。

中薬大辞典に, 五味子には精油が約 3%, 脂肪油が約 33%, 有機酸類としてクエン酸が約 12%, リンゴ酸が約 10%と少量の酒石酸およびプロトカテキ酸が含まれる他, 単糖類やリグナン類などが含まれていると記載されている⁴⁾。その他, トリテルペン類や多糖類が含まれているとの報告がある⁵⁾。

II. 精油成分

II-1. 五味子精油成分の化学

太田らは、五味子を水蒸気蒸留して特徴的な精油成分として sesquicarene⁶⁾, α -chamigrene⁷⁾, β -chamigrene, β -chamigrenal などのセスキテルペンを分離構造決定したことを報告している。近年, Kang と Lee らにより, 五味子の n-hexane 抽出エキスを新セスキテルペン α -cubebenoate (収率 0.002%) が分離構造決定されたことが報告された⁸⁾。

Chen らは、五味子を水蒸気蒸留して得た精油 (1.02%) を GC-MS で分析し、精油の 90.8% に相当する 40 種の精油成分を同定した。主な精油成分は α -ylangene (精油の 37.7%), β -himachalene (10.5%), α -bergamotene (8.6%), β -chamigrene (5.5%) であったと報告した⁹⁾。その後, Teng らは、五味子を水蒸気蒸留して得た精油 (1.2%) を GC-MS 分析し、主な精油成分は α -ylangene (精油の 15.01%), dehydroaromadendrene (9.26%), α -phellandrene (8.23%), β -himachalene (6.95%), cuparene (6.74%) であったと報告している¹⁰⁾。さらに, Liu らも、五味子を水蒸気蒸留して得た精油 (2.34%) の GC-MS 分析した結果、主な精油成分が α -ylangene (精油の 10.16%), β -himachalene (9.46%), di-epi- α -cedrene (8.92%) であったと報告している¹¹⁾。

これらの結果から、五味子に特徴的な精油成分として α -chamigrene, β -chamigrene, β -chamigrenal, α -cubebenoate が、主要な精油成分としては α -ylangene, β -himachalene があげられる。

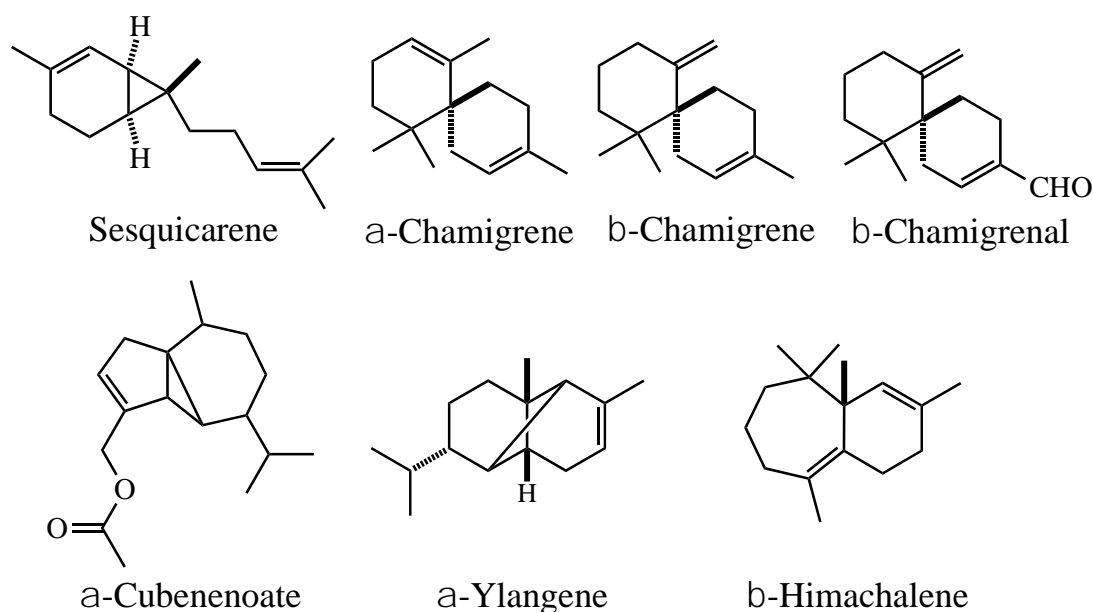


図 1. 五味子の代表的な精油成分

II-2. 五味子精油成分の薬理

精油成分の解明とともにその薬理研究が進められ、 α -ylangene (精油の 10.16%), β -himachalene (9.46%), di-epi- α -cedrene (8.92%)を主要な精油成分とする五味子精油に DPPH (ジフェニルピクリルヒドラジル) ラジカルの消去作用をもつことが報告された¹¹⁾。Shin らは精油成分の抗炎症作用を研究し、マクロファージ様 RAW264.7 細胞を用いた試験で、 β -chamigrenal が lipopolysaccharide (LPS)で誘導された nitric oxide (NO) 産生と prostaglandin E2 産生を抑制することが見出した¹²⁾。また、 β -chamigrenal が NO 合成酵素である誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) を抑制することも明らかにした。Kang らは、マウス腹腔マクロファージを用いた試験で、 α -cubebenoate (5-10 μ g/mL) が LPS で誘発された NO と prostaglandin E2 の産生を抑制し、さらに iNOS とシクロオキシゲナーゼ 2 (COX2)発現を抑制することを発見した⁸⁾。また、Lee らは、 α -cubebenoate が卵白アルブミン感作による気管支喘息モデルマウスにおいて気管支肺胞組織における好酸球、マクロファージ、リンパ球の蓄積を抑制するとともに肺組織における Th2 サイトカインや TGF- β 1 を抑制したことから、 α -cubebenoate は抗炎症作用と抗アレルギー作用を持つことを示唆した¹³⁾。

III. トリテルペン

III-1. 五味子トリテルペンの化学

Xue らは、黒龍江省産の五味子から、新トリテルペン成分として shisanartane nortriterpenoid の schindilactone H (0.003%)と wuweizidilactone I (0.0003%)を分離構造決定した他、lancifodilactone I (0.005%:収率最も高かったトリテルペン)や wuweizidilactone H (0.004%)を含めた 14 種の既知のトリテルペンを分離した¹⁴⁾。

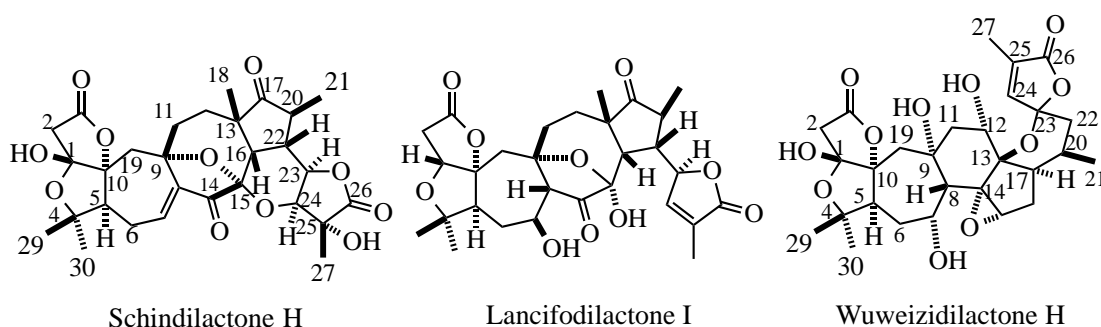


図 2. 五味子の代表的トリテルペン

III-2. 五味子トリテルペンの薬理

Huang らにより、吉林省産のチョウセンゴミシの茎および葉から分離した nortriterpenoid の wuweizidilactone H (五味子にも含まれる) などの nortriterpenoid が弱い抗 HIV 活性 (EC_{50} 17.9~100 μ g/mL : 対照の AZT の EC_{50} 0.0043 μ g/mL) を示したと報告された¹⁵⁾。

IV. リグナン

IV-1. 五味子リグナンの化学

五味子に含まれるリグナン類として dibenzocyclooctadiene 型, tetrahydrofuran 型, dibenzylbutane 型のリグナンが知られているが, dibenzocyclooctadiene 型リグナンが五味子特有のリグナンで, 含有量も多い。

五味子リグナンの研究は, ロシアの Kochetkov らによって開始された。Kochetkov らは, 酸化反応の結果や IR, UV, $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの解析により世界初の dibenzocyclooctadiene リグナンである schizandrin の平面構造を決定した¹⁶⁾。Kochetkov らは, さらに研究を進めて新リグナン deoxyschizandrin を分離し, *trans*-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,3,10,11,12-hexamethoxydibenzo[a,c]cyclooctene-6,7-dicarboxylic acid dimethyl ester から還元反応と脱水反応によって deoxyschizandrin のラセミ体を合成することにより deoxyschizandrin の平面構造を決定した¹⁷⁾。その他, Kochetkov らはメチレンジオキシ基を有する γ -schizandrin を分離したが, メチレンジオキシ基の置換位置を決定するまでには到らなかった¹⁸⁾。

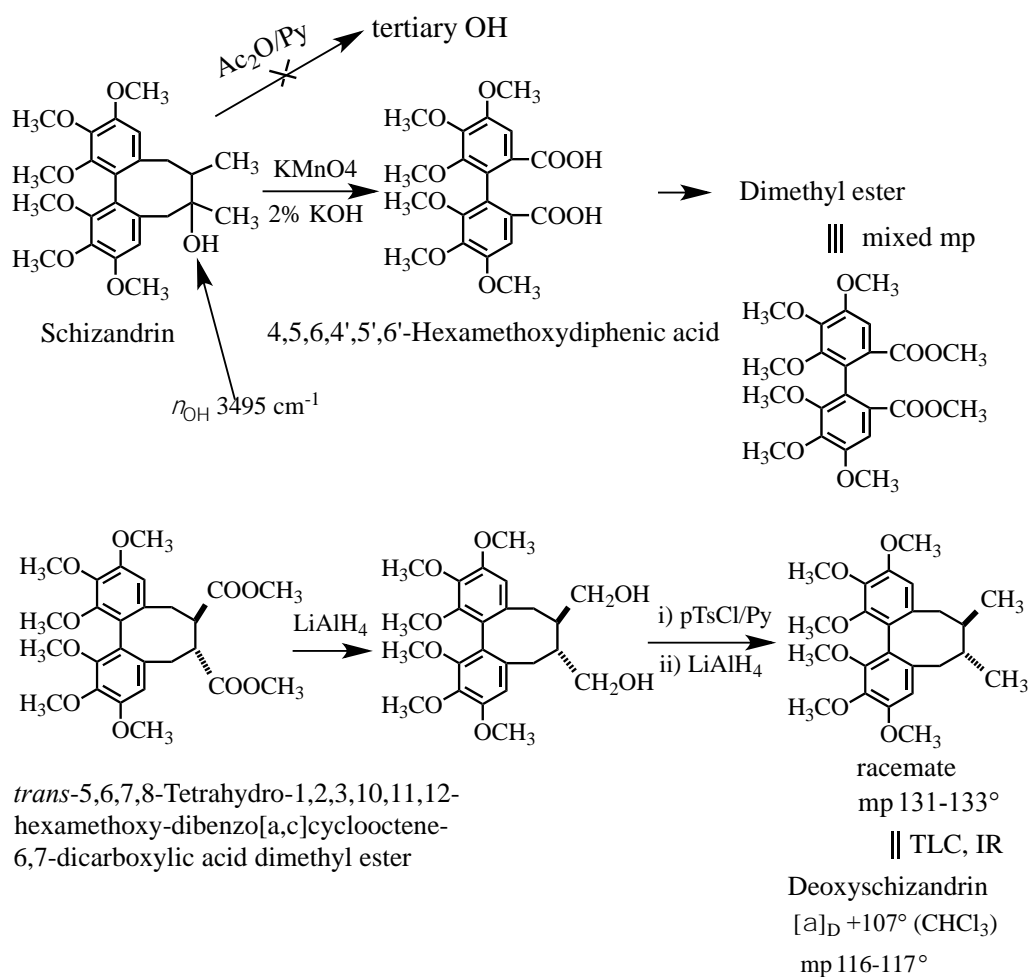


図 3. Schizandrin および deoxyschizandrin の構造

その後, 筆者らが五味子の成分研究を開始し, メチレンジオキシ基を有する gomisin A を分離し, $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおける分子内核オーバーハウザー効果 (NOE) を

測定し, dibenzocyclooctadiene 骨格におけるメチレンジオキシ基の置換位置と cyclooctadiene 環の conformation が twist-boat-chair form であることを決定した^{19,20)}.

筆者らは schizandrin, deoxyschizandrin および gomisin B, C, F, G, の分離に続き, dibenzocyclooctadiene 環上に 11 員環をもつ gomisin D を分離した. 加水分解反応や ¹H-NMR, マススペクトルを利用して gomisin D の構造を推定したが, biphenyl の配置を含めた絶対構造が決定できなかった. Gomisin D の絶対構造は 4,11-dibromogomisin D に誘導して X 線結晶構造解析を行うことにより決定された²¹⁾. 4,11-Dibromogomisin D の X 線結晶構造解析の結果, gomisin D の biphenyl 部分の配置は *S* 配置と決まるとともに, その cyclooctadiene 環の conformation は NOE を含めた ¹H-NMR スペクトル解析によって推定していた twist-boat-chair form であることが確認された.

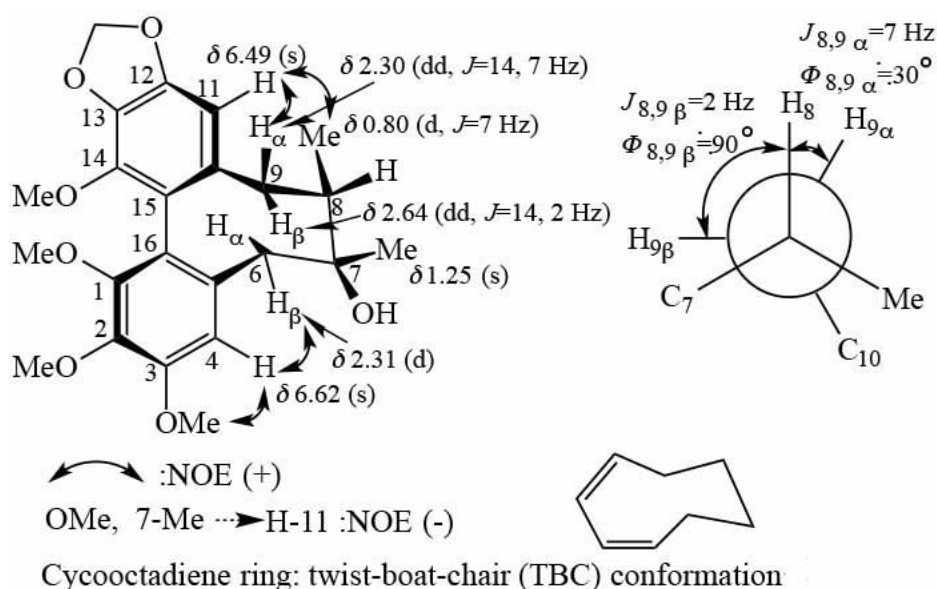


図 4. NOE を利用した gomisin A の cyclooctadiene 環 conformation の解析

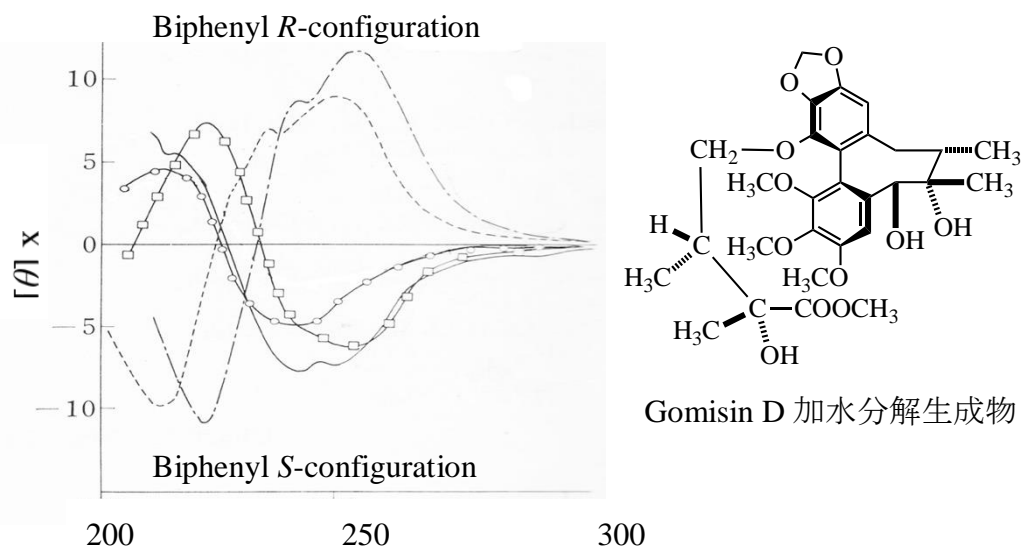


図 5. Gomisin A (---), schizandrin (-----), deangeloylgomisin B (—□—□—), gomisin B (—○—○—), gomisin D 加水分解生成物 (——) の CD スペクトル

Gomisin D の biphenyl の配置が決定されたことから, gomisin D の円二色性 (CD) スペクトルを基準とし, 他の五味子の各リグナンの CD スペクトルを比較することにより各リグナンの biphenyl の配置が決定された. その結果, gomisin A, schizandrin, deoxyschizandrin の biphenyl の配置は *R* 配置で, gomisin B, C, F, G の biphenyl の配置は *S* 配置と決定された (図 5) ²²⁾.

五味子の dibenzocyclooctadiene リグナンは, biphenyl 骨格上の置換基がメトキシ基とメチレンジオキシ基からなるものが多いが, angeloylgomisin H や gomisin H のようにアシロキシ基や水酸基が結合しているものもある. Gomisin H の biphenyl 環上の水酸基の位置は, その diaminophenyl ether 体を液体アンモニア中で金属ナトリウムにより還元することにより得られた還元生成物の ¹H-NMR スペクトルにおける H-11 がシングレットに観察されたことと, gomisin H を Fremy 塩で酸化することにより 11,14-*p*-quinone が生成したことから 14 位であると決定された ²³⁾.

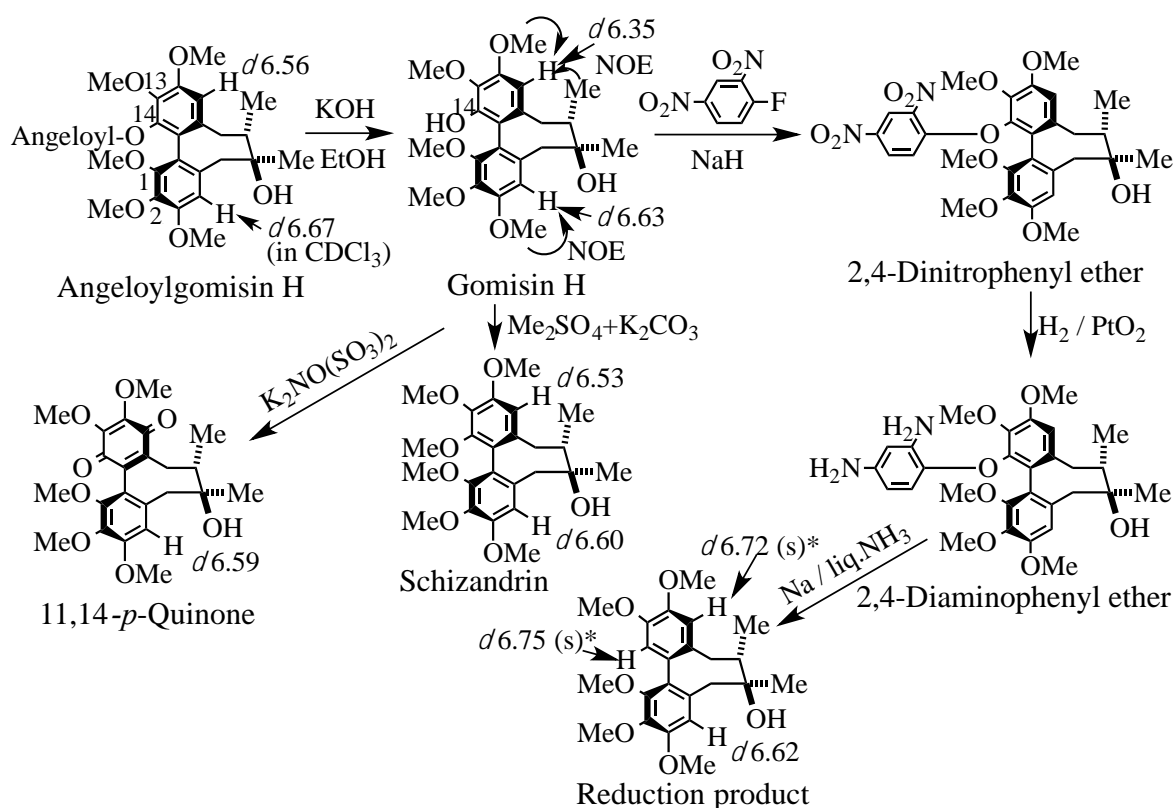


図 6. Angeloylgomisin H, gomisin H の構造

研究の進展にともない, 新たに得たリグナンを既知リグナンと化学的に関連づけて構造を決定する試みがなされた. 筆者らは, ベンゼン中で四酢酸鉛[Pb(OAc)₄]で酸化

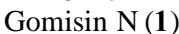
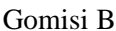


図 8. Gomisin B, N, O, epigomisin O の化学的関連づけ

その他, gomisin N を酢酸中で四酢酸鉛[Pb(OAc)₄]で酸化すると 6β-acetoxy 体が選択的に得られ, これを加水分解することにより gomisin O が得られた. Gomisin N を 2% NaOH 水溶液存在下, ピリジン中過マンガン酸カリウム (KMnO₄)で酸化すると 6-ケトン体とケトアルコールが得られた. 6-ケトン体を水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄)で還元すると, gomisin O と epigomisin O が得られた. さらに, 6-ケトン体を 2%NaOH 存在下にジオキサン中 KMnO₄で酸化すると 7 位のメチル基の反転を伴ってケトアルコールが生成した. このケトアルコールを NaBH₄で還元すると gomisin B の加水分解生成物である deangeloylgomisin B が得られた. これにより gomisin N と gomisin B との化学的関連づけがなされたと同時に, 生合成的に予想される gomisin N→gomisin O→gomisin B という段階的な酸化を化学的に行い得た (図 8) ²⁵⁾. なお, gomisin O の ¹H-NMR スペクトルにおける 6 位メチンプロトンの coupling 定数と NOE 測定結果は, gomisin O の cyclooctadiene 環の conformation が twist-boat form であることを示唆した.

こうして, 筆者らは五味子から五味子から 29 種の新 dibenzocyclooctadiene リグナンとそれらの生合成における前駆体と考えられる新 dibenzylbutane リグナンの pregomisin を分離構造決定した. 五味子から得られたリグナンは cyclooctadiene 環の酸化状態により 4 グループに分類される. グループ 1: cyclooctadiene 環上に酸素官能基がないもの, グループ 2: 7 位に水酸基またはアシロキシ基があるもの, グループ 3: 6 位に水酸基があるもの, グループ 4: 6,7 位に水酸基またはアシロキシ基があるものに分けられる. Cyclooctadiene 環上の酸素官能基による分類は biphenyl の配置と密接な関係があり, グループ 1 のリグナンは biphenyl の配置が *R* と *S* のものがあり, グループ 2 のリグナンは biphenyl が *R* 配置のみ, グループ 3 と 4 は biphenyl が *S* 配置のみであった (図 9) ²⁶⁾.

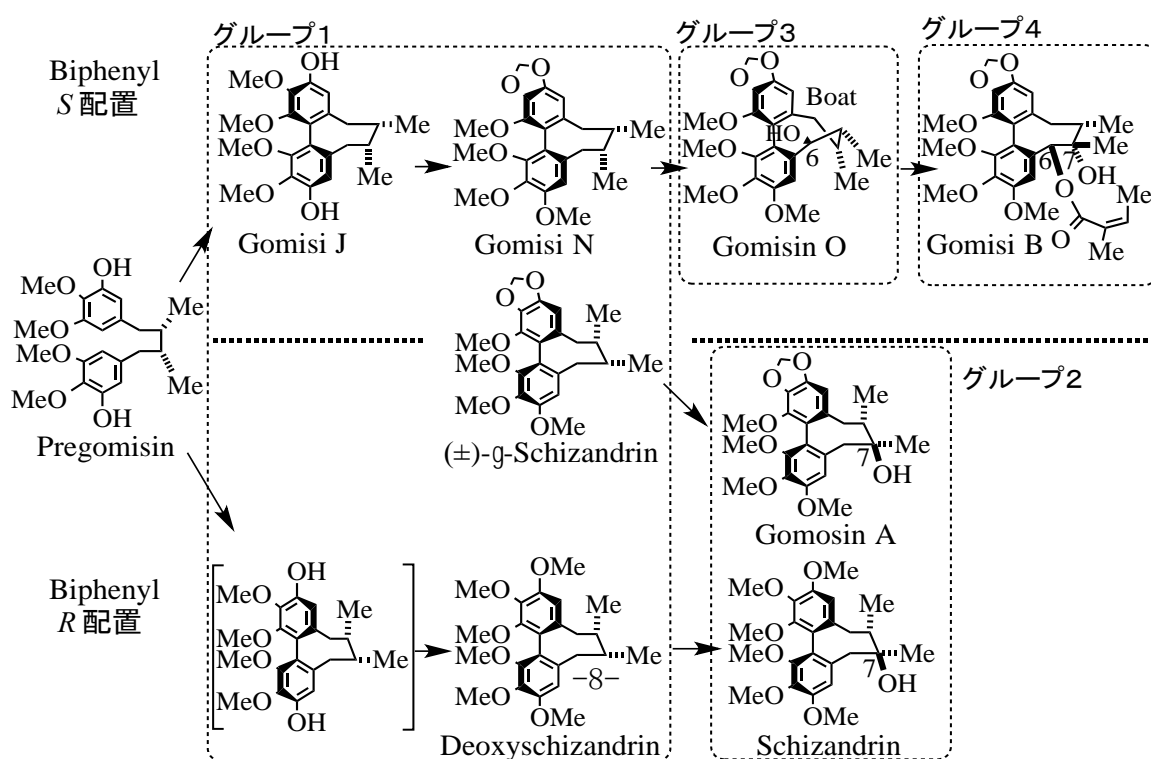


図 9. 五味子リグナンの酸化段階による分類

近年, heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) スペクトル等の二次元 NMR スペクトルによる構造解析が発達し, 植物中に微量に存在する成分が構造決定できるようになった. Xue らにより, 遼寧省産の黒龍江省産の五味子から前出のトリテルペンとともに, 新 tetrahydrofuran 型リグナンの schinlignin A (収率 0.00046%) と schinlignin B (0.0002%) が分離された¹⁴⁾. Hu らにより, 遼寧省産の五味子から schisanchinin A (収率 0.000006%), schisanchinin B (0.000006%) を含め 4 種の新 dibenzocyclooctadiene リグナンが分離された²⁷⁾. さらに, Xue らにより, 吉林省産五味子から schinlignan A (収率 0.000003%), schisanchinin B (0.00001%) を含め 6 種の新 dibenzocyclooctadiene リグナンと 6,7-seco-homolignan の schischinone (0.000001%) が分離されたなど, 微量に含まれる成分の構造解明が進められている (図 10)²⁸⁾.

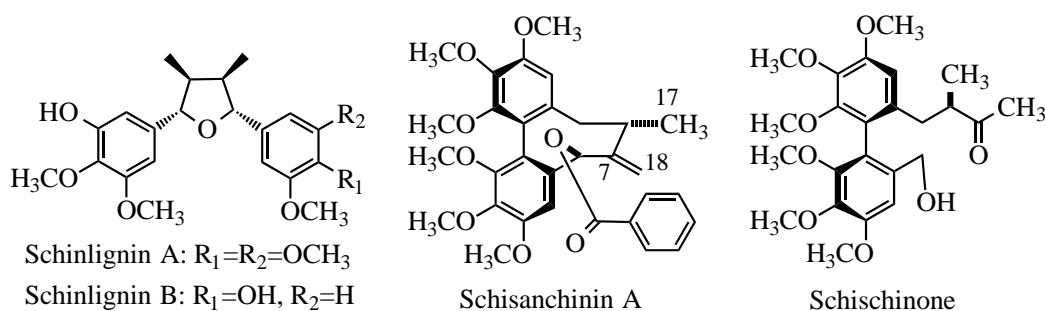


図 10. 近年分離された五味子のリグナン

1974～1978 年頃, 日本と中国で五味子の成分研究を数グループが研究していたことから同一化合物に複数の異名 (図 11) が与えられている.

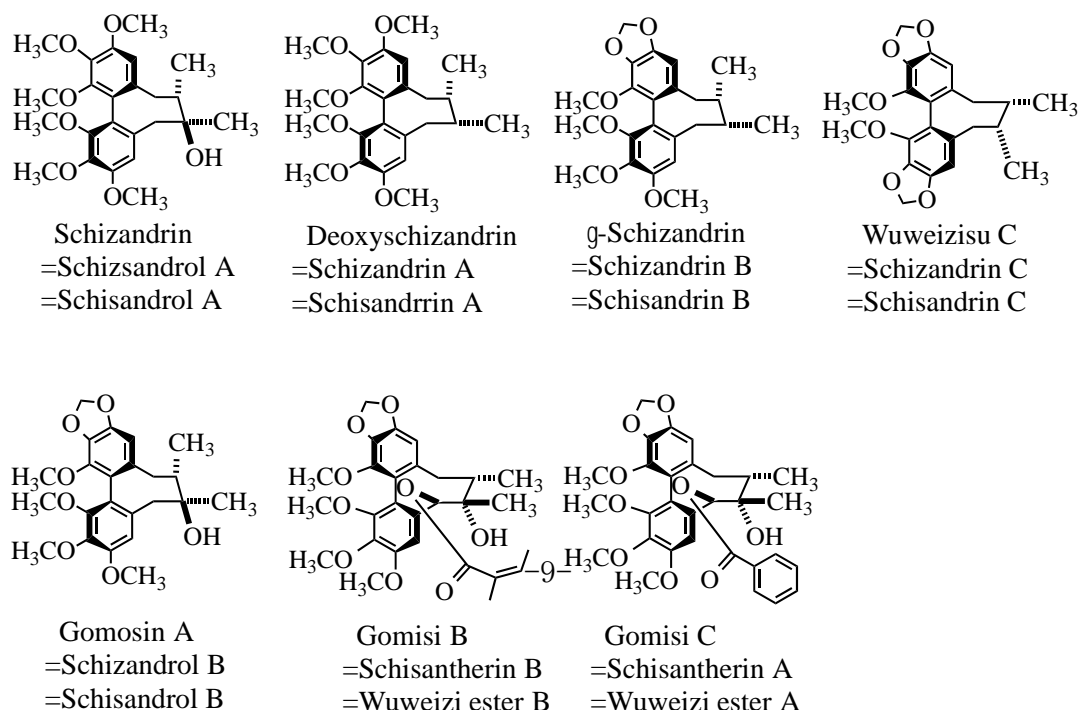


図 11. 異名をもつ五味子リグナンの構造

チョウセンゴミシを基原とする五味子以外に、中国では華中五味子 *Schisandra sphenanthera* を基原植物とする南五味子が代用品として使用されている。南五味子の成分として、Fang らにより schisantherin A の分離が報告され²⁹⁾、Liu らにより schisantherin A の構造の修正と schisantherin B, C, D, E の分離が報告された³⁰⁾。筆者らも南五味子の品質上の情報を得るため、山西省医葯研究所（現 山西省医葯与生命科学研究院）と共同研究して、(+)-deoxyschizandrin, benzoylgomisin O, angeloylgomisin P などの含有量の高いリグナンの存在を明らかにした^{31,32)}。華中五味子を基原植物とする南五味子は、(+)-deoxyschizandrin 以外は 6 位にアシロキシ基をもつ dibenzocyclooctadiene リグナンが主要リグナンであった（図 12）。

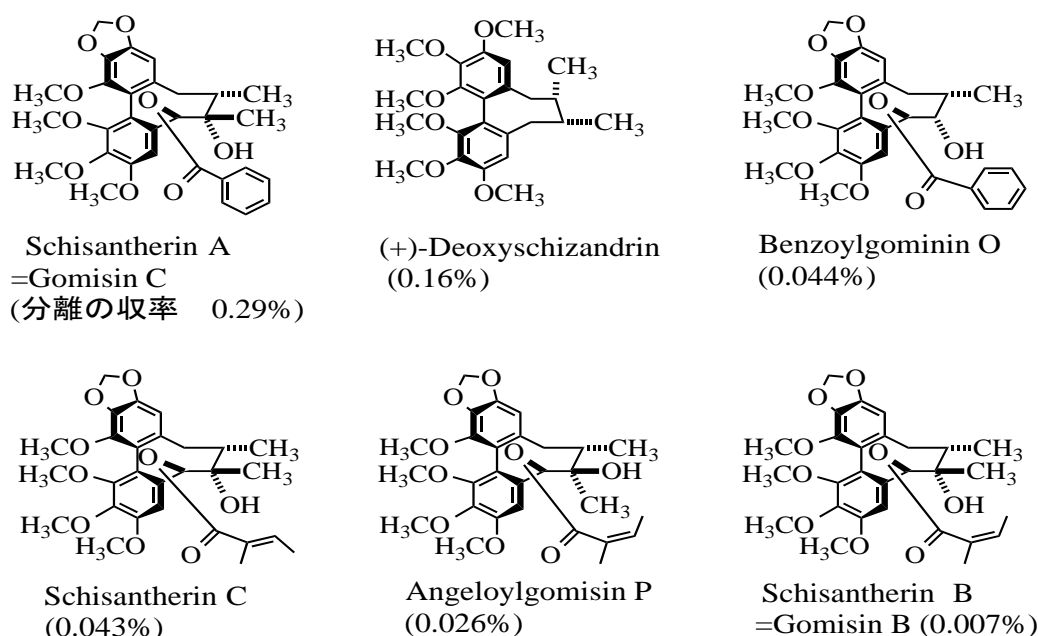


図 12. 中国における南五味子 (*Schisandra sphenanthera* の果実) のリグナン

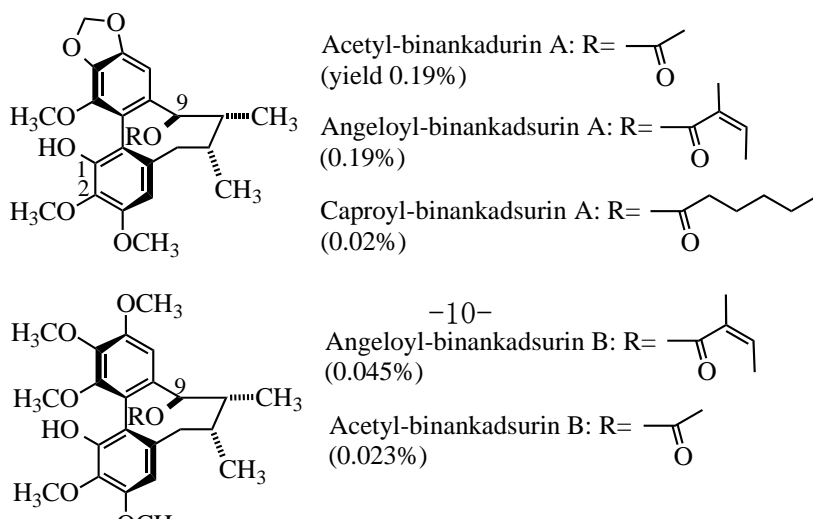


図 13. 日本における南五味子 (*Kadsura japonica* の果実) のリグナン

また、サネカズラ *Kadsura japonica* を基原植物とする日本の南五味子の成分については、共同研究者の大川らにより研究され、主リグナンとして、acetyl-, angeloyl-, caproyl-binankadurin A や acetyl-, angeloyl-binankadurin B が分離構造決定された^{33,34)}。それらは、いずれも 9 位にアシロキシ基をもつ dibenzocyclooctadiene リグナンであることが特徴である (図 13)。

五味子リグナンが高い肝障害抑制作用を有することから、田中らにより不斉合成研究が行われ、代表的なリグナンである schizandrin や gomisins A の不斉合成に初めて成功した³⁵⁾。

五味子リグナンの化学研究に伴い薬理研究が進められ (後述)、これらリグナンの薬理作用が五味子の薬効と密接な関係を持つことがわかってきたことから、五味子の品質評価の一環として主要な五味子リグナンの定量試験が行われた。共同研究者の中島は、五味子の国内市場品 10 検体、韓国市場品 2 検体、タイ市場品 1 検体を HPLC で定量し、市場品の主なリグナンの定量値が schizandrin (平均値 0.53%), gomisins N (0.33%), gomisins A (0.24%), angeloylgomisin H (0.14%), deoxyschizandrin (0.13%), γ -schizandrin (0.08%), wuweizisus C (0.07%), gomisins J (0.05%), gomisins G (0.05%) であったと報告した³⁶⁾。これらの含有量が多いリグナンが五味子の薬効に大きく関わっていると考えられる。

IV-2. 五味子リグナンの薬理

IV-2-1. 中枢に対する作用

五味子リグナンの代表である schizandrin, gomisins A の自発運動抑制作用、睡眠延長作用、鎮痛作用、抗潰瘍作用、鎮咳作用については油田らの総説にまとめられている³⁷⁾。

前田、油田らの研究によると、gomisins A は中枢抑制的に働き、マウスの自発運動と塩酸メタンフェタミンにより亢進された運動を抑制し、ヘキソバルビタールによる睡眠を延長させた³⁸⁾。一方の schizandrin はマウスの自発運動とメタンフェタミンにより亢進された運動を抑制したが、ヘキソバルビタールによる睡眠を延長しなかった。

IV-2-2. 鎮痛作用

マウス酢酸ライジングテストと圧刺激法において、schizandrin 50 mg/kg の皮下投

与により鎮痛作用が認められたが、gomisin A 100 mg/kg を皮下投与しても鎮痛作用を示さなかった³⁸⁾。

IV-2-3. 抗潰瘍作用

Schizandrin, gomisin A, isoschizandrin (=7-epischizandrin), deoxyschizandrin は、ラット拘束水浸ストレス潰瘍を抑制し、抗潰瘍作用を示した^{38, 39)}。

IV-2-4. 鎮咳作用

Gomisin A は、モルモット気管の機械的刺激による咳に対しリン酸ジヒドロコデインおよび塩酸モルヒネの約 1/10 の強さの鎮咳作用を示したが、schizandrin は鎮咳作用を示さなかった³⁸⁾。また Gomisin J ナトリウム塩は、histamine で惹起したモルモット気管平滑筋の緊張に対し $2 \times 10^{-6} \sim 2 \times 10^{-5}$ M の濃度で弛緩作用を示した⁴⁰⁾。

IV-2-5. 肝障害改善作用

1973 年頃の中国で、五味子が肝炎患者の上昇した血清 GPT (ALT) を低下する作用が認められたことから、中国医学科学院の包らはマウスを使って研究し、五味子種子のエタノール抽出物の非脂肪油画分（リグナン含有画分）が四塩化炭素（CCl₄）による高血清 GPT 値を有意に低下させることを発見した（表 1）⁴¹⁾。

リグナン類の肝障害改善作用が示唆されたことから、包らはマウスを用いて五味子から分離した wuweizi ester B (=gomisin B), gomisin A, wuweizisu C, γ -schizandrin, wuweizi ester A (=gomisin C), deoxyschizandrin, schizandrin の 7 種リグナンの肝障害改善作用を調べ、schizandrin 以外の 6 種が高血清 GPT 値を低下させることを明らかにした。その作用は wuweizi ester B (gomisin B) と gomisin A が強力であったと報告した⁴²⁾。

表 1. 五味子抽出製剤の CCl₄ 中毒マウスの高血清 GPT (ALT) に対する作用⁴¹⁾

製剤	SGPT (u / 100 mL 血清 \pm S.E.)	
	CCl ₄ 中毒マウス	正常マウス
対照 (2% Tween80)	1092 \pm 122	183 \pm 11
五味子種子 EtOH 抽出物の非脂肪油画分 (上層)	205 \pm 25*	187 \pm 15
五味子種子 EtOH 抽出物の脂肪油 (下層)	870 \pm 112	-
五味子種子 EtOH 抽出後の残渣の熱水抽出物	1134 \pm 19	-
五味子果肉の EtOH 抽出エキス	1130 \pm 30	-

*p<0.01

方法：マウスに 0.1% CCl₄ 10 mL/kg を腹腔内投与した。CCl₄ 投与 6 時間後から 1 日 1 回、生薬換算で 10g/kg の投与量で五味子製剤をマウスに

4 日間経口投与した(各群 $n=10$).

リグナンの薬理研究を進めていた共同研究者の前田らにより, 肝障害改善作用が研究され, gomisin A の腹腔投与は CCl_4 により上昇したラット血清 GPT (ALT) および GOT (AST), 総コレステロール値を有意に低下させ, 組織学的にも肝細胞壊死発現を抑制するが見出された (表 2) ⁴³⁾. さらに, d-galactosamine により上昇したラット血清 GOT, GPT も gomisin A は有意に低下させ, 組織学的にも肝細胞内の空胞の発現を抑制した.

表 2. CCl_4 投与によるラットの高血清 GOT 及び GPT, 総コレステロールに対する gomisin A, schizandrin, deoxygomisin A, deoxyschizandrin の作用

Treatment	No. of animals	SGOT (IU/ℓ)	SGPT (IU/ℓ)	Total cholesterol (mg/dℓ)
Normal	8	260±11	41±2	72.1±3.1
CCl_4 (2 mL/kg, p.o.)	19	3472±424	596±65	81.6±4.6
Gomisin A (25 mg/kg)+ CCl_4	12	2067±335*	291±37*	63.0±4.2*
Gomisin A (50 mg/kg)+ CCl_4	13	986±72**	151±20**	62.5±4.5*
Gomisin A (100 mg/kg)+ CCl_4	11	948±67**	147±11**	60.9±4.3*
Schizandrin (100 mg/kg) + CCl_4	15	2454±346	494±78	91.5±6.5
Deoxygomisin A (100 mg/kg) + CCl_4	6	2449±724	515±72	95.0±8.9
CCl_4 (2 mL/kg, p.o.)	8	7970±1830	1023±130	
Deoxychizandrin (100 mg/kg) + CCl_4	11	4086±530*	753±103	

* $p<0.05$, ** <0.01

方法: ラットに各リグナンを腹腔内投与し, 30 分後にオリーブ油に溶解した 50% CCl_4 を 4 mL/kg 経口投与し, 24 時間後に断頭により採血した.

共同研究者のヒキノらにより肝障害改善作用における五味子リグナンの構造活性相関についての研究が行われた. 初代培養ラット肝細胞を用いた d-galactosamine および CCl_4 肝細胞障害に対する 23 種の五味子リグナンの作用が検討され, メチレンジオキシ基を有するリグナンが強い肝細胞障害改善作用を示した ⁴⁴⁾.

Gomisin A が強力な薬物性肝障害改善作用を示したことから、肝障害に対する研究がさらに進められた。Gomisin A の経口投与により、 CCl_4 、*d*-galactosamine、*dl*-ethionine で誘発されたラット肝障害が改善作用された⁴⁵⁾。また再生肝ラットを用いた実験において肝部分切除後の肝再生率を上昇させた⁴⁶⁾。Gomisin A の 6 週間の経口投与により、 CCl_4 誘発慢性肝障害ラット(1mL/kg s.c., 週 2 回 12 週間投与)における肝線維化亢進が抑制されるとともに低下した肝タンパク質合成能や糖質代謝が改善された⁴⁷⁾。さらに、急性肝不全に対する gomisin A の有効性が研究された。グラム陽性嫌気性菌の *Propionibacterium acnes* 加熱死菌を静注したマウスに lipopolysaccharide (LPS) を静注して作製した急性肝不全モデル (約 80% が死亡する) において、gomisin A の経口投与はマウス生存率を著明に向上させた (死亡率 20% 以下)⁴⁸⁾。

Gomisin A の肝保護作用が明らかになり、肝保護作用の機序解明が進められた。Gomisin A は deoxycholic acid で誘発した初代培養ラット肝細胞からのトランスアミナーゼの遊離を抑制したが、免疫したマウスの脾臓における溶血プラーク細胞の形成や免疫溶血反応におけるモルモット抗体の溶血活性に影響を与えなかったことから、gomisin A の肝保護作用は抗体形成や補体活性の抑制作用というよりは、肝細胞の原形質膜の保護作用に関係している⁴⁹⁾。また、gomisin A がアセトアミノフェン肝障害により増加した血清 GPT と GOT および肝過酸化脂質量を有意に低下させたが、低下した肝グルタチオン量を回復させなかったことから、gomisin A の肝細胞保護作用には脂質過酸化抑制作用が関与していると示唆された⁵⁰⁾。ラットの腹腔マクロファージに gomisin A を添加すると、ロイコトリエン B_4 産生が抑制されアラキドン酸代謝の抑制が見られたことから、gomisin A の肝障害改善作用にはアラキドン酸カスケードの改善作用が一部関与していると推察された⁵¹⁾。

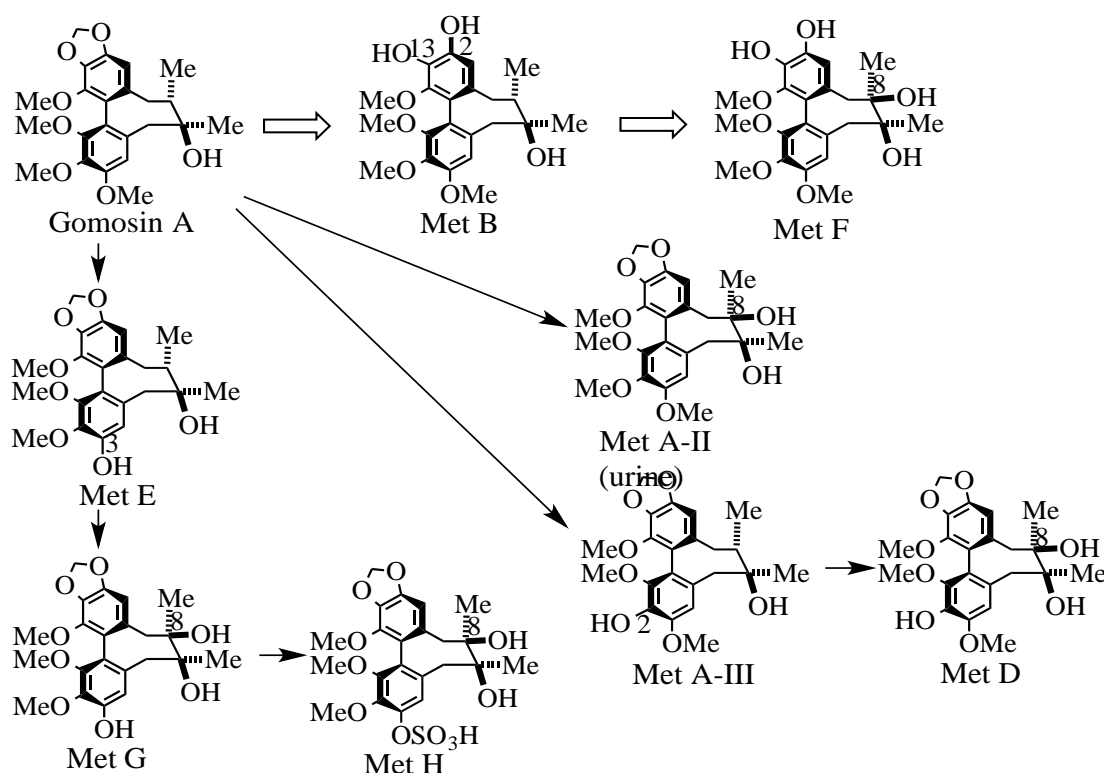


図 14. Gomisins A のラット胆汁および尿中の代謝物

近年も gomisins A の肝に対する作用の研究が続けられており、Li らにより部分肝切除したマウスにおける gomisins A の肝再生作用が報告された⁵²⁾。

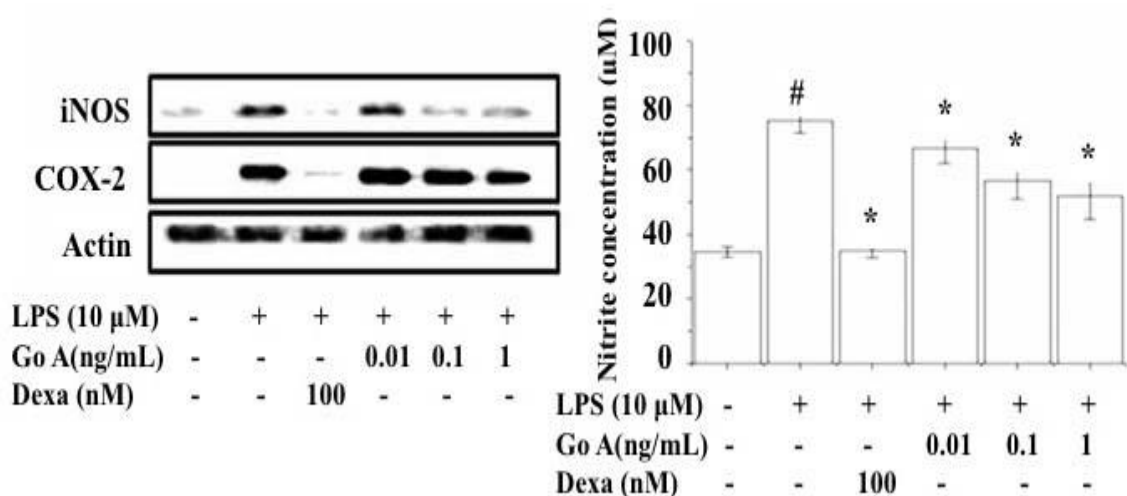
Gomisins A の体内動態の研究が行われ、筆者らにより、ラットの胆汁および尿中の gomisins A の主代謝物はメチレンジオキシ基が開裂した diphenol 体の met B であることが明らかにされた (図 14)^{53,54)}。また、ラットに経口投与後の gomisins A の最高血中濃度到達時間は 15.0 ± 0.0 分で、主代謝物 met B の最高血中濃度到達時間は 15~30 分であり met B への代謝は速やかに行われることが明らかにされた⁵⁵⁾。

IV-2-6. 抗炎症作用

炎症においては、細菌リポ多糖 (LPS) や炎症性サイトカインの IL-1 β が、一酸化窒素 (NO) やプロスタグランジン (PG) などのメディエーター、さらに TNF- α や IL-6 といった炎症性サイトカインの産生を誘導する。そのため、NO を含むこれらの生理活性物質は炎症反応の指標となっている。NO を合成するのは誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) であり、iNOS 遺伝子の発現は転写因子である NF- κ B や CCAAT/enhancer-binding protein β (C/EBP β) によって調節されている。薬物による iNOS 酵素活性阻害または NO quenching がなければ、iNOS mRNA 増加により iNOS タンパク質が増加し、iNOS 量に比例して NO が産生される。NF- κ B は炎症における中心的な転写因子であり、その活性化が起こると、iNOS mRNA の誘導が起こるだけでなく、炎症性サイトカイン遺伝子や PG を合成するシクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) 遺伝子も誘導されて炎症反応を引き起こす。

Gomisins A の肝炎に対する効果が期待されていることから、gomisins A の抗炎症作用についての研究が進められた。神経保護作用が知られているミノサイクリン同様、gomisins A はマウスの N9 ミクログリア細胞において LPS で誘導された一酸化窒素 (NO) の産生と iNOS タンパク質及び mRNA の発現を抑制した⁵⁶⁾。なお、培地中の NO 濃度は、安定な主代謝産物である亜硝酸塩 (Nitrite) の濃度として測定している。さらに COX-2, TNF- α , IL-1 β , IL-6 遺伝子の発現誘導も抑制した⁵⁶⁾。

gomisins A は、マウスの腹腔マクロファージを用いた試験において LPS で誘導された NO の産生と iNOS および COX-2 の発現を有意に抑制した。さらに TNF- α と IL-6 のタンパク質と mRNA 量を減少させた⁵⁶⁾。ところで、NF- κ B は細胞質で自身の阻害



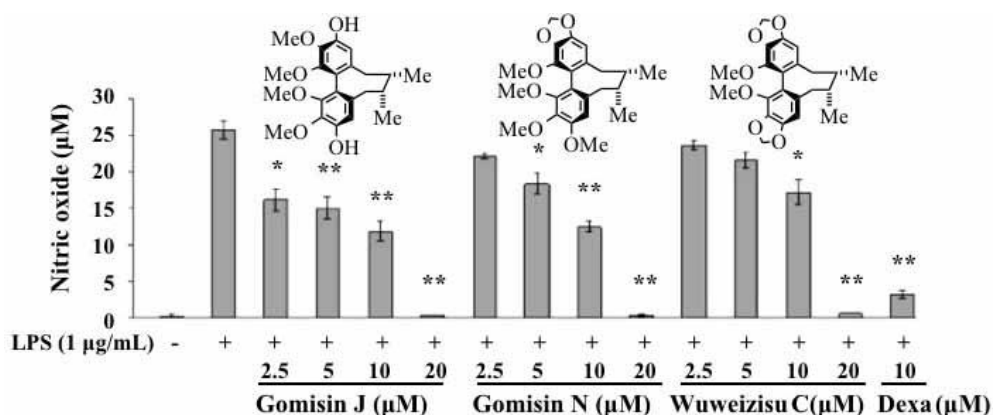
Cells were pretreated with gomisin A (Go A) or dexamethazone (Dexa) for 1 h and then stimulated with LPS (10 μ M) for 24 h. The total proteins were determined for iNOS and COX-2 expression by western blot analysis. # p <0.05: significantly different from the unstimulated cells. * p <0.05: significantly different from the LPS-stimulated cells.

図 15. 腹腔マクロファージにおける iNOS および COX-2 発現に対する gomisin A の作用

因子 (IkB α) と結合しているが, LPS 等の刺激により IkB α がリン酸化されて分解すると, NF- κ B は活性化されて核内に移行する. Gomisin A は, 細胞質における IkB α のリン酸化と IkB α の分解を抑制し, 核において NF- κ B を活性化した (図 15)⁵⁷⁾. このことから, gomisin A は NF- κ B の活性化を抑制することにより, iNOS, COX-2 及び炎症性サイトカイン遺伝子の誘導的発現を抑えて抗炎症作用を示すことが示唆される.

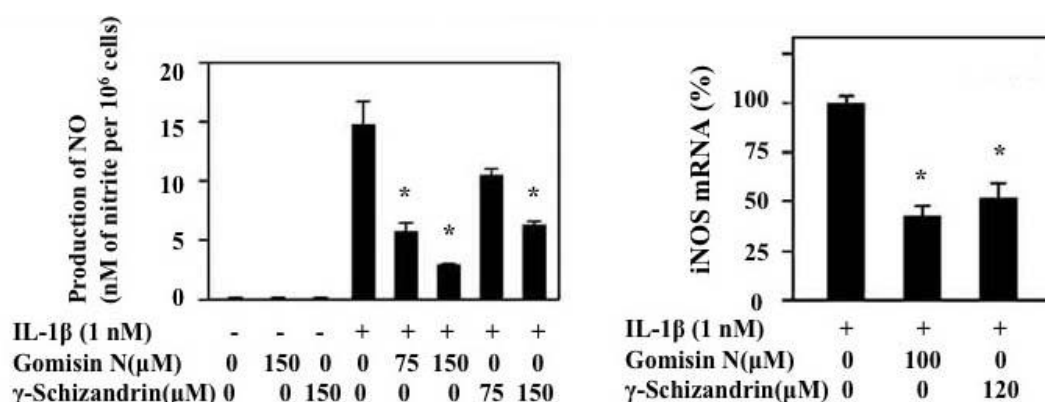
Gomisin A 以外のリグナンの抗炎症作用の研究も活発に行われている. マウスマクロファージ RAW264.7 細胞を用いた試験で, gomisin N 及び J, wuweizisu C は LPS で誘導された NO 産生を抑制した (図 16)⁵⁸⁾. さらに, TNF- α と IL-6 のタンパク質と mRNA 量を減少させた⁵⁸⁾. マウス骨髄由来マスト細胞(BMMC)sを用いた試験でも, gomisin N は PMA (phorbol myristate acetate)+カルシウムイオノフォア A23187 で誘導した炎症性サイトカインの IL-6 の産生を抑制した⁵⁹⁾.

また, 筆者と西澤らの共同研究により, gomisin N と γ -schizandrin は, ラット初代培養肝細胞を用いた試験でも IL-1 β で誘導される NO 産生, iNOS タンパク質及び iNOS mRNA の発現を抑制することが確認された (図 17-18)⁶⁰⁾. さらに, gomisin N が C/EBP β 及び NF- κ B による iNOS 遺伝子プロモーターの転写活性化を抑制した⁶⁰⁾. これらの結果から, gomisin N は肝細胞において C/EBP β 及び NF- κ B の活性化を抑制することにより iNOS 遺伝子の発現を抑制することが強く示唆された.



RAW 264.7 cells were treated with each sample for 1 h and then the cells were stimulated with LPS. After 24 h, the culture supernatants were subjected to nitrite assay. Dexa: dexamethazone. * $p<0.05$; ** $p<0.01$ as compared to the cells treated with LPS.

図 16. LPS で刺激された RAW 264.7 細胞の NO 産生に対する gomisin J 及び N, wuweizisu C (schisandrin C) の作用



Hepatocytes were treated with IL-1 β in the absence or presence of gomisin N or γ -schizandrin for 8 h. The NO levels were measured in the culture medium. * $p<0.05$ versus IL-1 β alone.

Total RNA was prepared following incubation with IL-1 β in the presence of gomisin N or γ -schizandrin for 4 h and was analyzed with real-time RT-PCR using EF mRNA as an internal control. * $p<0.05$ versus IL-1 β

図 17. 肝細胞における IL-1 β で誘導された NO 産生に対する gomisin N と γ -schizandrin の作用

図 18. iNOS mRNA 発現に対する gomisin N と γ -schizandrin の作用

その他のリグナンでは, Liらは, γ -schizandrin がデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) で誘発されたマウス大腸炎モデルにおいて結腸中の炎症性サイトカインの TNF- α , IL-1 β , INF- γ , IL-6 を減少させたことから γ -schizandrin の炎症疾患への有用性を示唆した⁶¹⁾. γ -Schizandrin は doxorubicin (20 mg/kg, i.p.) で誘導された心臓組織中の TNF- α ,

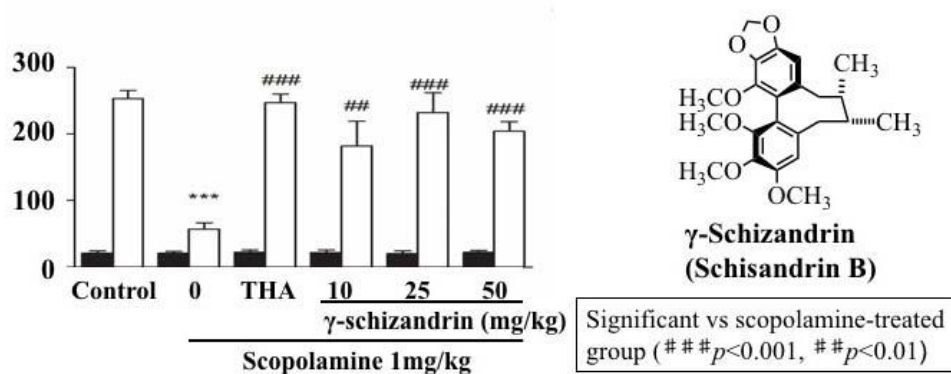
IL-1 β や matrix metalloproteinase の MMP-2 と MMP-9 を減少させ、左心室の機能が改善したことから、抗炎症作用を介して doxorubicin による心機能障害を改善すると報告された⁶²⁾。gomisin C は、RAW264.7 細胞において NF- κ B とマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) をブロックすることにより LPS で誘導される炎症性サイトカインの TNF- α , IL-6, NO の産生を抑制した⁶³⁾。

IV-2-7. 抗アレルギー作用

Gomisin A と schizandrin には次のように抗アレルギー作用が認められた。1 型アレルギーモデルの受動皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応試験において gomisin A は色素漏出量を有意に抑制した⁶⁴⁾。また、schizandrin は Ig E により誘導されたマウス PCA 反応の抑制作用や compound 48/80 による引っ掻き行動を抑制した⁶⁵⁾。

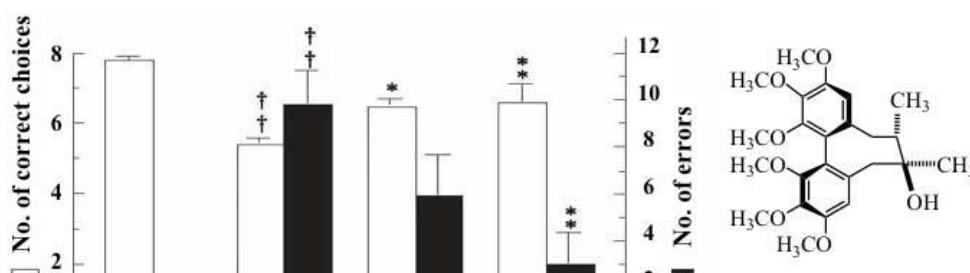
IV-2-8. 認知障害改善作用

Hsieh らが五味子の水抽出物に cycloheximide で誘発されたラット学習障害の改善作用を報告したことから、認知障害に対する活性成分の研究が開始された⁶⁶⁾。Hung らにより、gomisin A, C, D, G のように、シクロオクタジエン環上にメチレンジオキシ基と水酸基を持つリグナンがアセチルコリン エステラーゼ (AChE) 阻害作用を示すことが明らかにされた⁶⁷⁾。



Mice were administered γ -schizandrin (10, 25, 50 mg/kg, p.o.) or Tacrine (THA) (10 mg/kg, p.o.) 1 h before the acquisition trial. Memory impairment was induced by scopolamine treatment (1 mg/kg, i.p.) and acquisition trial were carried out 30 min after scopolamine treatment. At 24 h after the acquisition trials, retention trials were carried out.

図 19. マウスにおける受動回避反応におけるスコポラミン誘発記憶障害に対する γ -schizandrin の作用



Scopolamine was injected i.p. 30 min prior to test. Schizandrin was injected orally 120 min prior to the test. Values are expressed as means \pm SEM (n=8-13). $\dagger\dagger p < 0.01$ compared with vehicle, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$ compared with scopolamine alone.

図 20. スコポラミン誘発空間認知障害に対する schizandrin の作用

Wang らや Song らにより, γ -schizandrin と wuweizisu C が $A\beta_{1-42}$ で誘発される神経毒性に対する保護作用を示すことが報告された^{68,69}). 同時期に Giridharan らによる受動回避試験で, γ -schizandrin がマウスのスコポラミン誘発記憶障害に対する改善作用をもつことも確認された⁷⁰).

江頭により, 受動回避試験におけるスコポラミン誘発記憶障害改善作用や放射状迷路を用いたスコポラミン誘発空間認知障害に対して, 主要リグナンの schizandrin が改善作用を示すことが見出された. マウスを用いた試験で schizandrin がアセチルコリン受容体のアゴニストであるオキソトレモリンによる振戦を増強したことから, schizandrin の記憶障害改善作用はアセチルコリン系を賦活することによると示唆された (図 19, 20)⁷¹). さらに, schizandrin は水迷路試験における $A\beta_{1-42}$ 誘発マウスの記憶障害の改善作用を示し⁷²), また卵巣摘出により誘発されたラットの記憶障害改善作用を示し, 閉経に伴う記憶障害に対する有効性も示唆された⁷³).

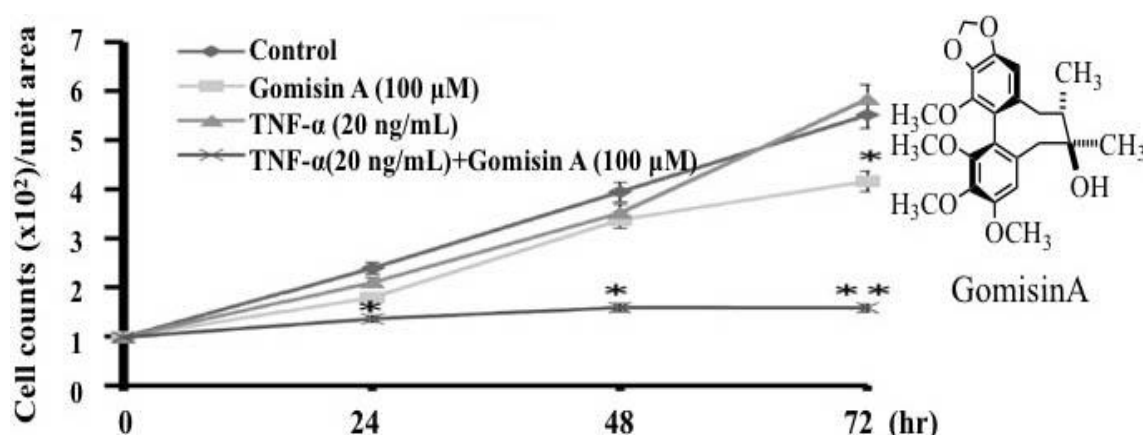
その他のリグナンの認知障害改善作用として, gomisins A (5 mg/kg, p.o.) は受動回避試験, Y-迷路試験におけるスコポラミン誘発マウスの認知障害や, Morris 水迷路試験におけるスコポラミン誘発記憶学習障害に対する改善作用を示した⁷⁴). また wuweizisu C と deoxyschizandrin は, Y-迷路試験や Morris 水迷路試験における $A\beta_{1-42}$ 誘発マウス記憶障害の改善作用を示すことが Mao ら, Hu らにより報告された. Mao らは, wuweizisu C がアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性を抑制しスーパーオキシド ディスムターゼ (SOD) 活性を賦活したことから, wuweizisu C が AChE の阻害及び SOD 活性の賦活により $A\beta_{1-42}$ による記憶学習障害を改善すると推測した⁷⁵). Hu らは, deoxyschizandrin が, Y-迷路試験や水迷路試験において $A\beta_{1-42}$ で誘発されたマウスの記憶障害を改善したことを報告している⁷⁶).

IV-2-9. 抗腫瘍作用

Gomisin A および gomisin N に癌細胞増殖抑制作用が認められている。

Gomisin A はヒト大腸癌由来細胞 (HCT-116) の増殖を抑制した⁷⁷⁾。Gomisin A は、ヒト子宮頸がん細胞 (HeLa cell) の増殖を抑制し、その増殖抑制作用は TNF- α の存在で増強した。また gomisin A と TNF- α の組み合わせは、細胞増殖を制御するシグナル伝達兼転写活性化因子 1 (STAT1) の発現を強く抑制したと Waiwut らは報告した (図 21)⁷⁸⁾。Gomisin N は HepG2 細胞 (ヒト肝腫瘍細胞) を用いた試験で、HepG2 細胞の増殖抑制とアポトーシス促進作用を示した⁷⁹⁾。Inoue らにより、Gomisin N は HeLa 細胞 (ヒト子宮頸がん細胞) を用いた試験で、TNF ファミリーの 1 つである TRAIL

(TNF-related apoptosis-inducing ligand) で誘導されるアポトーシスを増促進することが報告された。Gomisin N は TRAIL レセプターである DR4 (death receptor 4) と DR5 の増加を介して TRIL 誘発アポトーシスを増強した言及している⁸⁰⁾。さらに、2 種のヒト腫瘍細胞 (卵巣癌由来の 2008 細胞, 大腸癌由来の LoVo 細胞) を用いた試験でも、gomisin N は両細胞の増殖抑制作用を示した⁸¹⁾。



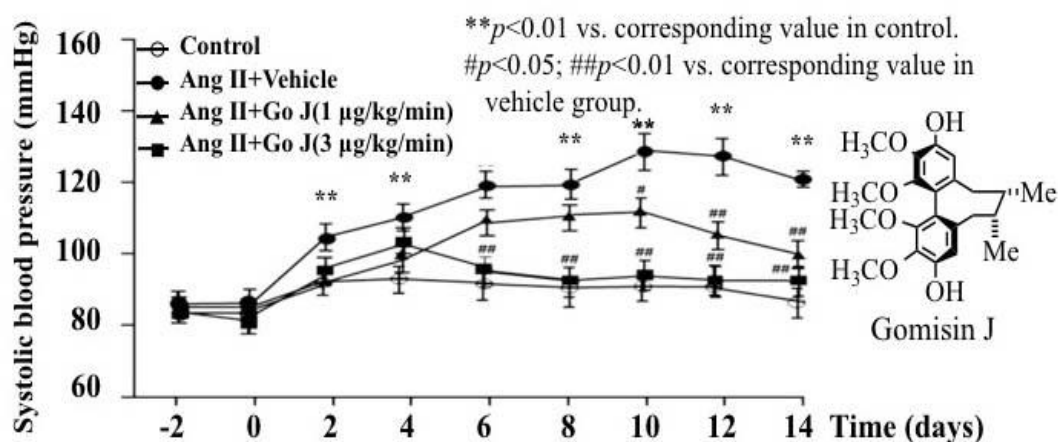
HeLa cells were treated with gomisin A at 100 μ M in the presence or absence of TNF- α (20 ng/mL) for 24, 48 and 72 h. Cell viability was determined by counting the number of cells. * $p<0.05$, ** $p<0.005$ vs. control.

図 21. TNF- α 介在 gomisin A の細胞増殖に対する作用

IV-2-10. 降圧作用

Gomisin A のマウスへの皮下投与は、アンジオテンシン II で高くなった血圧を下げ血管中の内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の機能障害を改善した⁸²⁾。

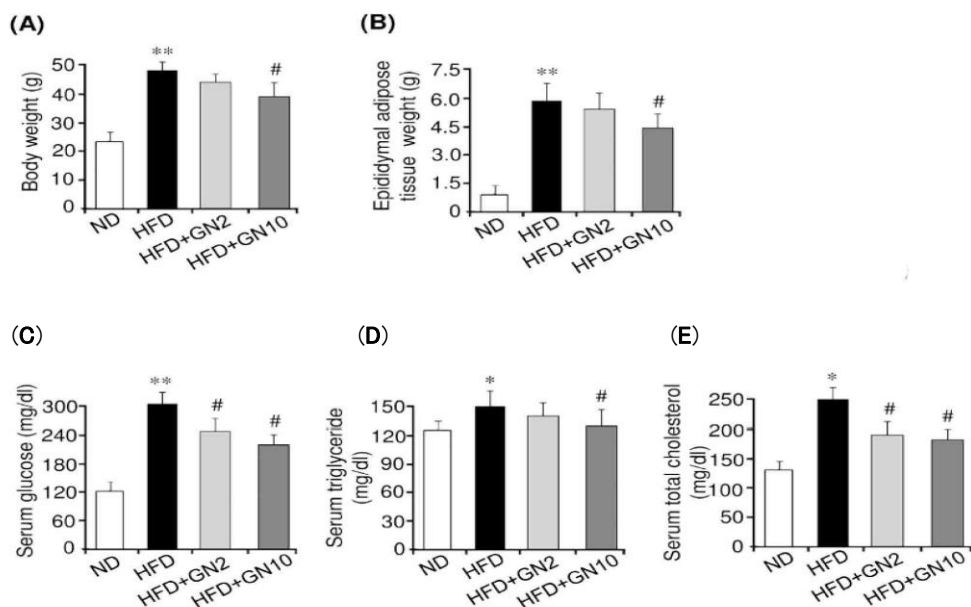
また gomisin J のマウスへの皮下投与も、アンジオテンシン II で高くなった血圧を下げ、その降圧作用は eNOS 機能の維持や活性酸素種 (ROS) 産生の抑制によるものであると報告された。Gomisin J の降圧作用は gomisin A より強かったと報告されている (図 22)⁸³⁾。



Time course of systolic blood pressure in angiotensin II (1 and 3 µg/kg/min for 2 week)-induced hypertensive mice treated with various concentrations of gomisins J (Go J). Data was expressed as mean±SEM from 6-10 independent experiments.

図 22. Angiotensin II 誘発高血圧に対する gomisins J の改善作用

IV- II-11. 抗糖尿病作用



C57BL/6 mice were fed a normal diet (ND) or high-fat diet (HFD) for six weeks, and a low or high dose of gomisin N (GN) was administered to the HFD-fed mice for an additional eight weeks. (A) Final body weight. (B) Final epididymal adipose tissue weight. (C) Serum glucose level. (D) Serum triglyceride level. (E) Serum total cholesterol level. The data are presented as the mean±SEM for six mice.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. ND fed mice. # $p < 0.05$ vs. HFD fed mice alone

図 23. 高脂肪食で誘発された糖尿病に対する gomisin N の改善効果

Zhang らは, gomisin N がヒト肝癌由来細胞株である HepG2 細胞へのグルコース取り込み量を改善 (増加) したことから, gomisin N が抗糖尿病作用を有する可能性を示唆した⁸⁴⁾. Jung らは, gomisin N が高脂肪食マウスの骨格筋において減少した AMPK (AMP-activated protein kinase) とセリン・スレオニンリン酸化酵素 Akt のリン酸化を助けて, ミトコンドリアの生合成遺伝子の発現を刺激したことから, gomisin N が AMPK の活性化を通して抗高血糖作用を示すと推察した⁸⁵⁾. さらに, 近年 Jang らにより, gomisin N が高脂肪食誘発糖尿病マウスにおいて高血糖, 高脂肪, 高コレステロールの抑制作用を示すことが報告された (図 23)⁸⁶⁾.

V. まとめ

五味子の主な成分の含有量と薬理作用は, それぞれ図 24³⁶⁾と表 3 のようである.

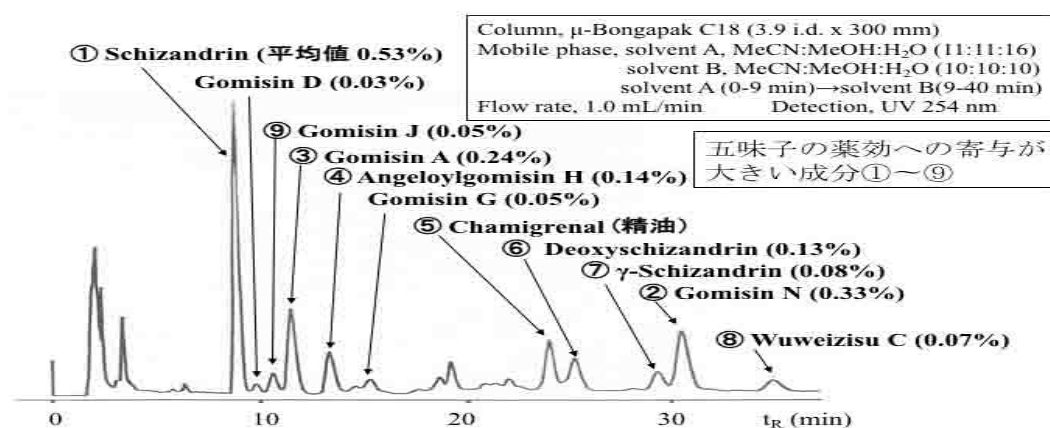


図 24. 市場品五味子 13 検体の CHCl₃-MeOH (1:1)抽出エキスの HPLC 分析

表 3. 現在までに各薬理作用に関して認められた五味子の活性成分

薬理作用	活性成分
鎮咳作用・気管平滑筋弛緩作用	gomisin A, gomisin J
自発運動抑制作用	schizandrin, gomisin A
抗炎症作用	β-chamigrenal, α-cubebenoate*, gomisin A, C 及び N, γ-schizandrin
抗アレルギー作用	gomisin A, schizandrin

肝障害改善作用・抗肝炎作用	gomisins A, B, C, wuweizisu C, γ-schizandrin
認知障害改善作用	schizandrin, γ-schizandrin, wuweizisu C, gomisin A
降圧作用	gomisin J 及び gomisin A
抗潰瘍作用	schizandrin, deoxyschizandrin
抗腫瘍作用（アポトーシス促進）	gomisin N 及び gomisin A

＊含有量が低い

神農本草經に、「五味子は氣を益し、欬逆上氣（こみあげてくる咳），勞傷羸瘦（疲労して痩せ衰える）を主さどり，不足を補い，陰を強くし男子の精を益す」とあり，鎮咳作用や補腎作用が五味子の主な作用と考えられている⁸⁷⁾。

また『中藥志』には，五味子の薬理作用と臨床応用の項目として，「1．対中枢神経系統的作用（知力活動の改善，工作能力増加）：心・腎，2．対肝臓（肝臓）作用（肝障害改善）：肝，3．鎮咳去痰作用：肺，4．強壯作用（ラットの泳時間延長）：腎，5．対心血管系統的作用（希エタノール抽出液の血圧調節作用）：心」と記載されている⁸⁸⁾。さらに『中藥大辞典』には「6．胃液分泌調節作用：脾」の記載があり⁸⁹⁾，五味子は五臓の全てが関係する薬効を有している。中医学の古典である『黄帝内経素問』には，「五味は口から入って五臓の氣を養う」という言葉があり，五味を有することから五味子と名付けられた五味子が，五臓全てに關係する薬効を有していることは興味深い。

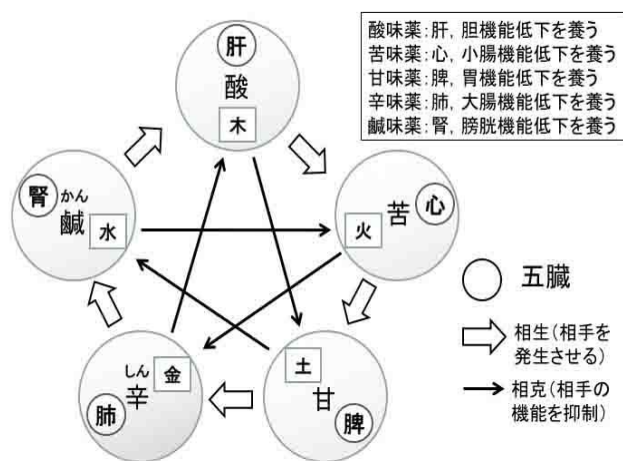


図 25. 五味と五臓の關係

五味子成分の薬効を考慮すると，五味子が配合されている漢方処方薬の薬効には次のような成分が寄与していると考えられる。小青竜湯，苓甘姜味辛夏仁湯，清肺湯の鎮咳作用（気管平滑筋弛緩作用）の一部を gomisin A, gomisin J が，またこれら処方

抗アレルギー作用・抗炎症作用の一部を gomisins A, gomisins N, β -chamigrenol などが担っていると考えられる。人參養榮湯の使用目標の中に「咳嗽を伴う」があり、gomisin A や gomisin J の鎮咳作用の寄与が考えられる。

清暑益氣湯は肝炎にも有効とされ、肝障害改善作用を有する gomisins A, B, C, γ -schizandrin, wuweizisu C などがその薬効を担っていると考えられる⁹⁰⁾。人參養榮湯の C 型肝炎患者に対する有効性が報告され、これも gomisin A, B, C, γ -schizandrin, wuweizisu C などがその薬効を担っていると考えられる⁹¹⁾。また、人參養榮湯のアルツハイマー型認知症患者に対する有効性が報告されており^{92,93)}, schizandrin, γ -schizandrin, wuweizisu C, gomisin A などがその薬効の一部を担っていると考えられる。

最後に、五味子正品が北五味子となっている妥当性について、成分面から評価してみた。Gomisin A, C, J, N, schizandrin, γ -schizandrin, wuweizisu C, deoxyschizandrin, β -chamigrenol などが五味子配合処方薬の薬効[鎮咳作用, 抗アレルギー・抗炎症作用, 肝障害改善作用(≡強壯作用), 認知障害改善作用]の一部を担っていると考えられる。しかし、南五味子(*S. sphenanthera* の果実)には gomisin C (=schisantherin A) と deoxyschizandrin 以外にこれらの成分が含有されているという報告はまだない。日本の南五味子(*K. japonica* の果実)にも上記成分を含むという報告はない。

従って、含有成分の薬効からは、北五味子(*S. chinensis* の果実)が五味子の正品とされることが支持される。

引用文献

- 1) 神戸中医学研究会 編著 (1992) 中医臨床のための中薬学, 医歯薬出版, 東京, p 467.
- 2) 入江祥史, 牧野利明 (2009) 漢方・中医学講座-臨床生薬学編, 医歯薬出版, 東京, p 339.
- 3) 西本和光 (1985) 現代東洋医学, 6 (4):75-78.
- 4) 江蘇新医学院 編 (1977) 中薬大辞典 上冊, 上海科学技術出版, 上海, pp386-389.
- 5) Yue C, Chen J, Hou R, Liu J, Li X, Gao Z, Liu C, Wang D, Lu Y, Li H, Hu Y (2015) PLoS One 10 (7):e0134363.
- 6) Ohta Y, Hirose Y (1968) Tetrahedron Letters 9 (10):1251-1254.
- 7) Ohta Y, Hirose Y (1968) Tetrahedron Letters 9 (20):2483-2485.
- 8) Kang S, Lee KP et al (2014) Journal of Ethnopharmacology 153 (1):242-249.
- 9) Cheng X, et al. (2012) Natural Product Research 26 (9):842-849.
- 10) Teng H, Lee WY (2014) Biosci. Biotechnol., Biochem. 78 (1):79-85.
- 11) Liu CJ (2012) Natural Product Research 26 (23):2199-2203.
- 12) Shin JS, Ryu S, Cho YW, Kim HJ, Jang DS, Lee KT (2014) Planta Medica 80 (8-9):655-661.
- 13) Lee KP, Kang S, Park SJ, Kim JM, Lee JM, Lee AY, Chung HY, Choi YW, Lee YG, Im DS (2015) Journal of Ethnopharmacology 173:361-369.

- 14) Xue YB, Zhang YL, Yang JH, Du X, Pu JX, Zhao W, Li XN, Xiao WL, Sun HD (2010) *Chem. Pharm. Bull.* 58 (12):1606-1611.
- 15) Huang SX, Han QB, Lei C, Pu JX, Xiao WL, Yu JL, Yang LM, Xu HX, Zheng YT, Sun HD (2008) *Tetrahedron* 64:4260-4267.
- 16) Kochetkov NK, Kholin AY, Chizhov OS, Sheichenko VI (1961) *Tetrahedron Letters* 2 (20):730-734.
- 17) Kochetkov NK, Kholin AY, Chizhov OS (1962) *Tetrahedron Letters* 3 (9):361-363.
- 18) Kochetkov NK, Khorlin AY, Chizhov OS (1964) *Russian Chemical Bulletin* 13 (6):963-968.
- 19) Taguchi H, Ikeya Y (1975) *Chem. Pharm. Bull.* 23 (12):3296-3298.
- 20) Anet FAL, Yavari I (1975) *Tetrahedron Letters* 16 (19-20):1567-1570.
- 21) Ikeya Y, Taguchi H, Iitaka Y (1976) *Tetrahedron Letters* 17 (17):1359-1362.
- 22) Taguchi H, Ikeya Y (1977) *Chem. Pharm. Bull.* 25 (2):364-366.
- 23) Ikeya Y, Taguchi H, Yosioka H (1978) *Chem. Pharm. Bull.* 26 (1):328-331.
- 24) Ikeya Y, Taguchi H, Yosioka I (1981) *Chem. Pharm. Bull.* 29 (10):2893-2898.
- 25) Ikeya Y, Taguchi H, et al (1981) *Chem. Pharm. Bull.* 27 (11):2695-2709.
- 26) 田口平八郎 (1985) *現代東洋医学* 6 (4): 65-74.
- 27) Hu D, Yang Z, Yao X, Wang H, Han N, Liu Z, Wang Y, Yang J, Yin J (2014) *Phytochemistry* 104:72-78.
- 28) Xue Y, Li X, Du X, Li X, Wang W, Yang J, Chen J, Pu J, Sun H (2015) *Phytochemistry* 116:253-261.
- 29) Fang SD, Huang MF, Liu JS, Gao YL, Hsu JS (1975) *Acta Chimica Sinica* 33 (1):57-60.
- 30) Liu JS, Fang SD, Huang MF, Gao YL, Hsu JS (1976) *Acta Chimica Sinica* 34 (3):229-240.
- 31) Ikeya Y, Miki E, Okada M, Mitsuhashi H, Chai JG (1990) *Chem. Pharm. Bull.* 38 (5):1408-1411.
- 32) Ikeya Y, Sugama K, Okada M, Mitsuhashi H (1991) *Phytochemistry* 30 (3):975-980.
- 33) Ookawa N, Ikeya Y, Taguchi H, Yosioka I (1981) *Chem. Pharm. Bull.* 29 (1):123-127.
- 34) Ookawa N, Ikeya Y, Sugama K, Taguchi H, Maruno M (1995) *Phytochemistry* 39 (5):1187-1191.
- 35) Tanaka M, Mukaiyama C, Mitsuhashi H, Wakamatsu T (1992) *Tetrahedron Letters* 33 (29):4165-4168.
- 36) Nakajima K, Taguchi H, Ikeya Y, Endo T, Yosioka I (1983) *Yakugaku Zasshi* 103 (7):743-749.
- 37) 油田正樹 (1985) *現代東洋医学* 6 (4):58-64.
- 38) Maeda S, Sudo K, Aburada M, Ikeya Y, Taguchi H, Yosioka I, Harada M (1981) *Yakugaku Zasshi* 101(11):1030-1041.
- 39) Ikeya Y, Taguchi H, Mitsuhashi H, Takeda S, Kase Y, Aburada M, (1988) *Phytochemistry* 27(2):569-573.

- 40) Suekawa M, Shiga T, Sone H, Ikeya Y, Taguchi H, Aburada M, Hosoya E (1987) *Yakugaku Zasshi* 107(9):720-726.
- 41) Pao TT, Liu KT, Fang HK, Sung CY (1974) *Zhonghua yi xue za zhi* No5:275-278.
- 42) Bao TT, Xu GF, Liu GT, Sun RH, Song ZU (1979) *Acta Pharmaceutica Sinica* 14 (1):1-8.
- 43) Maeda S, Sudo K, Miyamoto Y, Takeda S, Shinbo M, Aburada M, Ikeya Y, Taguchi H, Harada M (1982) *Yakugaku Zasshi* 102 (6):579-588.
- 44) Hikino H, Kiso Y, Taguchi H, Ikeya Y (1984) *Planta Medica* 50 (3):213-218.
- 45) Takeda S, Maemura S, Sudo K, Kase Y, Arai I, Ohkura Y, Funo S, Fujii Y, Aburada M, Hosoya E (1986) *Folia Pharmacol. Jpn.* 87 (2):169-187.
- 46) Takeda S, Kase Y, Arai I, Hasegawa M, Sekiguchi Y, Funo S, Aburada M, Hosoya E (1986) *Folia Pharmacol. Jpn.* 88 (4):321-330.
- 47) Takeda S, Kase Y, Arai I, Ohkura Y, Hasegawa M, Sekiguchi Y, Tachiki A, Funo S, Aburada M, Hosoya E (1990) *Folia Pharmacol. Jpn.* 90 (1):51-65.
- 48) 筒井ひろ子, 溝口靖紘, 宮島慶治, 阪上吉秀, 東森俊博, 小林絢三, 山本祐夫, 森沢成司, 大倉靖史 (1987) *日本消化器病学会雑誌* 84 (3):670-674.
- 49) Nagai H, Yakuo I, Aoki M, Tashima K, Ono Y, Sengoku T, Shimazawa T, Aburada M, Koda A (1989) *Planta Medica* 55 (1):13-17.
- 50) 山田貞子, 村脇義和, 川崎寛中 (1994) *臨床薬理* 25 (1):235-236.
- 51) Ohkura Y, Mizoguchi Y, Morisawa S, Takeda S, Aburada M, Hosoya E (1990) *Japan J Pharmacol.* 52 (2):331-336.
- 52) Li X, Sun J, Fan X, Guan L, Li D, Zhou Y, Zeng X, Chen Y, Zhang H, Xu L, Jiang F, Huang M, Bi H (2017) *European Journal of Pharmacology.* doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.044.
- 53) Ikeya Y, Mitsuhashi H, Sasaki H, Matsuzaki Y, Matsuzaki T, Hosoya E (1990) *Chem. Pharm. Bull.* 38 (1):136-141.
- 54) Matsuzaki Y, Matsuzaki T, Takeda S, Sasaki H, Aburada M, Hosoya E, Oyama T, Ikeya Y, Mitsuhashi H (1992) *薬物動態* 7 (4):519-527.
- 55) Matsuzaki Y, Matsuzaki T, Takeda S, Koguchi S, Ikeya Y, Mitsuhashi H, Sasaki H, Aburada M, Hosoya E, Oyama T (1991) *Yakugaku Zasshi* 111 (9):524-530.
- 56) Wang X, Hu D, Zhang L, Lian G, Wang C, Yin J, Wu C, Yang J (2014) *Food and Chemical Toxicology* 63:119-127.
- 57) Jeong HJ, Han NR, Kim KY, Choi IS, Kim HM (2014) *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 36 (3):195-201.
- 58) Oh SY, Kim YH, Bae DS, Um BH, Pan CH, Kim CY, Lee HJ, Lee JK (2010) *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 74 (2):285-291.
- 59) Chae HS, Kang OK, Oh YC, Choi JG, Keum JH, Kim SB, Kim YS, Mun SH, Shin DW, Han SH, Kwon DY (2011) *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 33 (4):709-713.
- 60) Takimoto Y, Qian HY, Yoshigai E, Okumura T, Ikeya Y, Nishizawa M, et al (2013) *Nitric Oxide* 28 :47-56.

- 61) Li W, Liu Y, Wang Z, Yu T, Lu Q, Chen H (2015) *Pharmazie* 70 (9):598-603.
- 62) Tandavarayan RA, Giridharan VV, Arumugam S, Suzuki K, KO KM, Krishnamurthy P, Watanabe K, Konishi T (2015) *PLoS One* 10 (3):e0119214.
- 63) Ci X, Ren R, Xu K, Li H, Yu Q, Song Y, Wang D, Li R, Deng X (2010) *Inflammation* 33 (2):126-136.
- 64) Nagai H, Sengoku T, Miura T, Aoki M, Kitagaki K, Koda A, Sone H, Komatsu Y, Aburada M (1990) *Journal of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU* 7:46-53.
- 65) Lee B, Bae EA, Trinh HT, Shin YW, Phuong TT, Bae KH, Kim DH (2007) *Biol. Pharm. Bull.* 30 (6):1153-1156.
- 66) Hsieh MT, Wu CR, Wang WH, Lin LW (2001) *Pharmacol Res* 43 (1):17-22.
- 67) Hung TM, Na MK, Min BS, Ngoc TM, Lee IS, Zhang XF, Bae KH (2007) *Archives of Pharmacol Research* 30 (6):685-690.
- 68) Wang B, Wang XM (2009) *Pharmazie* 64 (7):450-454.
- 69) Song JX, Lin XL, Wong RNS, Sze SCW, Tong Y, Shaw PC, Zhang YB (2011) *Phytotherapy Research* 25 (3):435-443.
- 70) Giridharan VV, Thandavarayan RA, Sato S, Ko KM, Konishi T, et al (2011) *Free Radical Research* 45 (8):950-958.
- 71) Egasghira N, Kurauchi K, Iwasaki K, Mishima K, Orito K, Oishi R, Fujiwara M (2007) *Phytotherapy Research* 22 (1):49-52.
- 72) Hu D, Cao Y, He R, Han N, Liu Z, Miao L, Yin J (2012) *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012:1-7.
- 73) Jiang ZJ, Wang CY, Xie X, Yang JF, Huang JN, Cao ZP, Xiao PX, Li CH (2014) *British Journal of Pharmacology* 172 (2):2479-2492.
- 74) Kim DH, Hung TM, Bae KH, Jung JW, Lee S, Yoon BH, Cheong JH, Ko KH, Ryu JH (2006) *European Journal of Pharmacology* 542:129-135.
- 75) Mao X, Liao Z, Guo L, Xu X, Wu B, Xu M, Zhao X, Bi K, Jia Y (2015) *Phytotherapy Research* 29 (9):1372-1380.
- 76) Hu D, Han N, Miao L, Wang D, Liu Z, Wang H, Yin J (2012) *Planta Medica* 78 (12):1332-1336.
- 77) Hwang D, Shin SY, Lee Y, Hyun J, Yong Y, Park JC, Lee YH, Lim Y (2011) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 21 (20):6054-6057.
- 78) Waiwut P, Shin MS, Yokoyama S, Saiki I, Sakurai H (2012) *Biol. Pharm. Bull.* 35 (11):1997-2003.
- 79) Yim SY, Lee YJ, Lee YK, Jung SE, Kim JH, Kim JE, Son BG, Park YH, Lee YG, Choi YW, Hwang DY (2009) *Molecular Medicine Reports* 2 (5):725-732.
- 80) Inoue H, Waiwut P, Saiki I, Shimada Y, Sakurai H (2012) *International Journal of Oncology* 40 (4):1058-1065.
- 81) Casarin E, Dall'Acqua S, Smejkal K, Slapetová, Innocenti G,

- Carrara M (2014) *Fitoterapia* 98:241-247.
- 82) Park JY, Yun JW, Choi YW, Bae JU, Seo KW, Lee SJ, Park SY, Hong KW, Kim CD (2012) *Hypertension Research* 35:928-934.
- 83) Ye BH, Lee SJ, Choi YW, Park SY, Kim CD (2015) *Hypertension Research* 38 (3):169-177.
- 84) Zhang J, Shi LL, Zheng YN (2010) *Natural Product Communications* 5 (2):231-234.
- 85) Jung DY, Kim JH, Lee H, Jung MH (2017) *Biochem Biophys Res Commun*. Doi: 10.1016/j.bbrc.2017.10.120.
- 86) Jang MK, Yun YR, Kim JH, Park MH, Jung MH (2017) *Scientific Reports* Doi:10.1038/srep40345.
- 87) 稲木一元 (1985) 現代東洋医学 6 (4):51-57.
- 88) 中国医学科学院藥物研究所等 編 (1984), 中藥志 第三冊, 人民衛生出版, pp227-241.
- 89) 江蘇新医学院 編 (1977), 中藥大辭典 上冊, 上海科学技術出版, pp386-389.
- 90) 丁 宗鐵, 鳥居塚 和夫 (2009) 漢方方劑の薬効・薬理, 医歯薬出版, 東京, pp439-440.
- 91) 丁 宗鐵, 鳥居塚 和夫 (2009) 漢方方劑の薬効・薬理, 医歯薬出版, 東京, p634.
- 92) 山本孝之 (1995) 和漢医薬会誌 12:382-383.
- 93) 工藤千秋, 阿相皓晃 (2015) 新薬と臨床 64 (10):1072-1083.