The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	沢瀉（Alisma plantago L.）成分の薬物学的研究
Author(s)	小林, 忠之
Citation	大阪大学, 1961, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28455
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【17】

氏　名・(本籍)	小林忠之（こばやしただゆき）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第　225　号
学位授与の日付	昭和36年7月7日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**沢瀉（Alisma plantago L.）成分の薬物学的研究**
論文審査委員	(主査) 教授 羽野　寿　(副査) 教授 川崎近太郎　教授 青木　大　教授 吉岡　一郎

論文内容の要旨

沢瀉（Alisma plantago L.）は，オモダカ科（Alismataceae）に属する好湿性多年生草本で，根茎は漢方で当帰芍薬散，五苓散，分消湯，半夏白朮天麻湯などの方剤として，利尿，止渇，胃内停水，めまいその他の薬用に用いられる。沢瀉の根茎は重要な生薬であるが，その薬効を説明するに足る成分とその薬物学的作用はまだ報告されていない。著者は抗脂肝薬の効力が食餌性脂肪肝のラットを用いて比較的短期間に検定し得ることを認め，この方法によって沢瀉から分離した成分の中に遊離のコリンを含まず，燐含量の少ない抗脂肝物質を見出したので，さらにこの成分の脂血症に対する作用，兎の粥状硬化症に対する作用および急性，亜急性毒性等についてコリン，レシチンと比較しながら検討した実験成績をまとめた。

（1）沢瀉粉末のメタノール抽出物のベンゼン不溶部にはコリンと糖とが，ベンゼン可溶部には抗脂肝作用のある物質が得られた。このうち後者は燐と結合型コリンの含量が少ない点と各種溶媒に対する性質から，レシチンと区別される。以下の沢瀉抽出物というのは上記の抽出物のうち後者の物質をいう。

（2）沢瀉抽出物の抗脂肝作用はラットにおける低蛋白またはコレステロール添加低蛋白飼育による脂肪肝についてしらべ，コリン，レシチンに劣らぬ効力を示すとともに，少量のコリン（それ自身では作用のない0.01%）の添加で単独投与よりも効力が強くなることがわかった。抗脂肝作用検討時の血清および肝中のコレステロール値（C），遊離型C/総C比，燐脂質値(P)，C/P 比などに対する沢瀉成分の影響について，コリン，レシチンと比較検討した結果，沢瀉成分は血清および肝中のコレステロール値と血清中の燐脂質値を低下させ，肝中の燐脂質量を増加させることを認めたので，これらの点からみて沢瀉抽出物は薬物学的作用においてもコリン，レシチンの作用と異なった興味ある抗脂肝物質であることを明らかにした。

（3）エチオニンによる脂肪肝に対し，メチオニン，オロット酸が有効であるが，沢瀉抽出物は無効であ

った。しかし四塩化炭素による脂肪肝に対しては沢瀉抽出物，レシチン，イノシトールが有効であったが，メチオニン，コリンは無効であった。

（4）沢瀉抽出物は油脂投与によって起こる脂血症を清澄化する作用があるが，血漿中に clearing factor を証明することはできなかった。すなわちヘパリンと異なった作用機構により生体内で脂血症を清澄化するものと考えられる。

（5）このように著者は動脈硬化予防治療剤を不飽和脂肪酸，脂血症の清澄因子および内因性コレステロール合成阻害剤あるいは脂質代謝によって生ずるもう一つの疾患である脂肪肝の予防治療剤の研究を行なってきたが，これらはともに脂質代謝異常に基づくとはいえ，質を異にするため一般に抗脂肝剤が抗動脈硬化剤に直接的関係があるとはいえない。事実コリン，レシチン，イノシトールなどの抗脂肝剤の実験的粥状硬化症におよぼす影響は多くの人に試みられ，実験者により，あるいは用いた動物の種類により，その効果は一定していない。著者が抗脂肝剤として追究してきたこの興味ある沢瀉抽出物は，スクリーニングに用いたコレステロール添加低蛋白飼料による食餌性脂肪肝に有効なだけでなく，この条件で同時に起こる過コレステロール血症に対してもコリン，レシチンとは反対に，コレステロール値の低下作用を示した。この作用は粥状硬化予防の面でも有利と予想されるので，著者は家兎での実験を行なった。家兎の個体差をできるだけ小さくするために自家繁殖した同腹の雄を用い，固型飼料 RC-7 に硬化ヤシ油5％およびコレステロール0.5％を添加した飼料で2週間飼育し，兄弟の血中コレステロール値がよく一致した同腹のみを選んで4群に分け，コレステロール0.5％添加基礎飼料に沢瀉抽出物，コリン，レシチンのおのおの0.5％をさらに添加して，2.5カ月間飼育して効果を判定した。その間2～4週ごとに体重，血中総コレステロール(L.L.Abell, et al.: J.Biol.Chem.,**195**, 357(1952))，遊離コレステロール(W.M.Sperry, M.Webb: J.Biol.Chem.,**187**, 97(1950))，燐脂質(E.J.King: Biochem.J.,**26**, 292(1932))の定量および血液凝固時間を測定した。またコレステロール(C)/燐脂質(P)および遊離(F)/総(T)コレステロール比の値を計算し，最終期に Bromosulfaphthalein 法による肝機能をしらべた。飼育3ケ月後に屠殺，剖検し，とくに大動脈，肺動脈の粥状硬化を観察，さらに肝臓の脂質を定量，臓器重量を測定した。

0.5％のコレステロール添加飼育で家兎は外観上健全に成長し，3カ月後には血中コレステロール値は700mg％前後に達し，相当高度の粥状腫を発生した。コレステロール値の上昇はエステル型の方が遊離型の上昇より強く，したがって F/T 比は減少する。燐脂質値もまた上昇するが，コレステロール値の上昇にはおよばず，したがって C/P 比は増加する。またコレステロル添加飼育によって動脈硬化の強く発現している家兎の副腎は著明に肥大していることを認めた。これらの対照に対してコリン0.5％の添加は血中コレステロール値，燐脂質値の上昇を著しく増進させ，粥状腫を増悪した。レシチン0.5％の添加は軽度ではあるが血中コレステロール値，粥状腫ともに悪化の傾向を示した。これに反し沢瀉抽出物0.5％添加は血中コレステロール値を全期間にわたり軽度ながら明らかに抑制し，粥状腫を軽減させる傾向を示した。これらの傾向は同腹家兎間の比較によって裏付けされた。

（6）急性毒性は dd 系，生後4週の雄マウス LD_{50}，静脈注射 780mg/kg，腹腔内注射 1,270mg/kgであったが，経口投与では 4,000mg/kgでも死亡例を見なかった。

（7）亜急性毒性は SD 系，生後3週の雄雌ラットで飼料に沢瀉抽出物を0.1または1.0％添加して2.5カ

月間飼育したが，体重増加，諸臓器に著変を示さなかった。

すなわち沢瀉抽出物は，遊離のコリンを含まず，燐含量も少なく，レシチン，メチオニン，V.B_{12}などの既知抗脂肝剤と全く異なった興味ある抗脂肝物質であって，しかも動脈硬化症ないし脂質代謝異常に対して，以上のような優れた作用効果があり，今後この種疾病の予防ならびに治療に大いに期待されるものと信ずる。

論文の審査結果の要旨

本論文の内容は沢瀉から一定の方法を以って得た二，三分画物について，薬物学的な追究を行い，次のような主に抗脂肝作用を有する分画があることを明らかにした研究である。

この分画は

1) 化学的，物理学的性状から観てレシチンおよびコリンのそれと相違する。

2) ラットの食餌性脂肪肝発生には低蛋白食にコレステロールを添加する方法が最もよいことを明らかとなし，この脂肪肝ラットの血清，肝中のコレステロール値を共に低下させることから，レシチン及びコリンの作用と同一でなく，又四塩化炭素による肝機能障碍を改善するがエチオニンのそれには無効である。

3) ラットの油脂による実験的脂血漿を清澄化するが，in vitro では不可能であることからヘパリンと作用機構が異る。

4) コレステロール飼育による家兎の動脈硬化発生を軽減させ，この場合血中コレステロール，燐脂質値を改善するが，レシチンおよびコリンにはかかる作用がない。

5) 毒性はコリンより弱く，ラットの発育および諸臓器にも有害な影響を及ぼさない。

以上の如く本論文は沢瀉に抗脂性物質が含まれていることを薬物学的に見出したもので，このことは古来から用いられている沢瀉の薬効を実証し，またその成分の解明に貢献するところが大きく，博士論文としての価値あるものと認める。