Osaka University Knowledge Archive

Title	生薬の消化酵素活性におよぼす影響に関する研究
Author(s)	山崎, 勝弘
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/37558
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 2 】

氏名・（本籍）	山崎勝弘（やまさきかつひろ）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 9220 号
学位授与の日付	平成 2 年 4 月 19 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	**生薬の消化酵素活性におよぼす影響に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 近藤 雅臣 (副査) 教授 真弓 忠範　教授 西原 力　教授 三村 務

論文内容の要旨

生薬は健胃生薬として粉末のまま製剤とする総合胃腸薬に，あるいは煎剤やエキス剤などの漢方製剤に，さらに香辛料などの食品領域にも広く用いられている。

現在，市場に流通している一般用医薬品のうち，健胃・消化を目的とする総合胃腸薬の数は数百にのぼり，そのほとんどは消化酵素に生薬と制酸剤が配合されたものであるが，この処方は我国特有のものである。

酵素の活性は，温度，湿度，光あるいは共存物質等の種々の要因によって影響をうけやすいことが知られている。制酸剤やサリチル酸，抗生物質などの合成医薬品による消化酵素への影響については多くの報告があるが，配合生薬の消化酵素におよぼす影響についてはほとんど明らかにされていない。

また，これらの生薬を服用した場合，生薬を含む散剤や粉末が胃あるいは腸に存在する生体酵素にどのような影響をおよぼしているかは一切不明である。

そこで本研究では，種々の生薬を消化酵素に作用させ，その影響を公定法およびその他の方法を用いて *in vitro* で検討し，酵素活性を阻害する生薬ならびに酵素作用を有する生薬の存在を確認するとともに，生薬による生体内酵素への影響をシロネズミを用いて *in vivo* で検討を行い，いくつかの新たな知見を得た。

まず，生薬のうちで，粉末状態で最も多く服用される健胃生薬を用いて，これらの生薬に配合されることが多い消化酵素に対する影響を *in vitro* で検討した。生薬存在下での消化酵素活性の測定法として，生薬中の種々の妨害成分の影響を受けにくいカップ法および Blue value 法を改良した方法を考案した。公定法ならびにこれらの改良法を用いて健胃生薬の各種消化酵素におよぼす影響を検討した。その結果，

ゲンチアナ，リュウタン，サンショウ，シュクシャ，ダイオウ等は膵臓性アミラーゼを，ケイヒ，サンショウ，ダイオウ，オウバク，カンゾウ等は膵臓性プロテアーゼを，ウイキョウ，ショウキョウ，チヨウジはリパーゼをそれぞれ顕著に抑制した。また，同種の生薬であっても，産地等の違いによって活性にあたえる影響に差がみられる場合があった。なお，ニンジンおよびカンゾウはアミラーゼを賦活した。

数種の生薬がアミラーゼの作用を賦活することから，その原因を検討したところ，種々の生薬中にアミラーゼが存在することを初めて確認した。アミラーゼの存在の有無をBlue value法を応用してスクリーニングし，さらに，Somogyi－Nelson法でアミラーゼ活性を測定した。その結果，オウレン，カンゾウ，ニンジンなどの健胃生薬にアミラーゼの存在を認めた。そこで，アミラーゼ活性が167単位/gととくに高かったニンジンについて，アミラーゼを抽出・精製し，その性質について検討した。その結果，分子量63,000で，植物由来では未報告の，8.5％の中性糖を含む糖たん白性のβ－アミラーゼを得た。

生薬は産地，保存期間・方法，調製・加工方法，用部などの違いにより，品質にかなりの差が生じることがある。主として，プロテアーゼ活性を抑制する生薬について，産地等の異なる多くの試料を収集して活性にあたえる影響を検討したところ，同種の生薬であるにもかかわらず活性に大きな差が認められた。プロテアーゼ活性をカゼイン－フォリン法で測定する際にフォリン試薬を用いるが，ケイヒ，サンショウ，ダノオウでは本試薬で顕著に呈色を示す生薬試料ほどプロテアーゼ活性低下作用が強い傾向が認められた。品質，産地の違いに関係なく，フォリン反応陽性物質とプロテアーゼ活性抑制とのあいだに高い相関がみられた。サンショウでは国産の和山椒と中国産の花椒とで異なる相関が得られた。ダイオウでは，錦紋大黄，雅黄，北海大黄とで，それぞれ異なる相関があることが明らかとなった。このことから，これらの生薬については，試料中のフォリン反応陽性物質の量を測定することにより，生化学的な品質評価の可能性が示唆された。膵臓性プロテアーゼは，ケイヒ，サンショウ，ダイオウなどで酵素阻害を受けやすいことが明らかとなった。これらの生薬の，産地等の異なる多くの試料を用いて検討したところ，プロテアーゼ活性の抑制とフォリン反応陽性物質含量のあいだに明確な相関が認められた。ケイヒ中の阻害物質は，エタノール易溶の構造的に不安定なフエノール性物質の重合体，すなわちシンナムタンニンA_1～A_4のいずれか，もしくはその類似物質であることが推定された。また，本物質の阻害様式を検討したところ，基質に対して不拮抗型であることが判明した。

そこで，これらの生薬に，*in vitro* で認められた酵素活性抑制作用が，実際に，生薬を服用した場合，生体中の消化酵素に対しても認められるかどうかを検討した。予めケイヒ末およびサンショウ末の水溶液をシロネズミに投与し，10分後 ^{125}Iでラベルしたアルブミンを経口的に投与して ^{125}I－チロシンの血中への移行を調べることによって，これら生薬の消化管プロテアーゼにおよぼす影響を検討した。その結果，牛血清アルブミンを用いた場合，^{125}I－チロシンの血中への移行にはまったく影響がなかったが，卵白アルブミンを投与した場合 ^{125}I－チロシンの血中への移行は生薬の投与で若干遅くなった。これは，牛血清アルブミンが大半胃で消化を受けるのに対して，卵白アルブミンの消化吸収部位は小腸上部であるため，卵白アルブミンを消化すべき膵臓由来の酵素が，予め投与された生薬によって一部阻害を受けたためであると推察された。したがって，*in vitro* で酵素活性を抑制する生薬は，*in vivo* においても同様の酵素活性抑制作用を示すことを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

配合生薬の消化酵素におよぼす影響について検討した結果，まず，種々の生薬中にアミラーゼが存在することを確認し，ニンジン中のアミラーゼが植物由来のものとしては未報告の糖たん白性β－アミラーゼであることを証明した。また，膵臓性プロテアーゼはケイヒ，サンショウ，ダイオウなどで阻害されることが明らかとなったが，この阻害成分はケイヒにおいてはシンナム　タンニン系の物質であることが明らかとなった。一方，動物実験においてケイヒ，サンショウは小腸上部におけるたん白質の消化吸収を遅延させることを認めた。これらの研究成果は生薬製剤の薬効解析に関し基礎的知見を与えるものであり学位授与に値するものと判定した。