

ラット摘出大動脈平滑筋に対する蒲公英の作用

新潟大学医学部薬理学教室 (主任: 今井昭一教授)

尤 春来*・仲澤 幹雄

Effects of Taraxacum-Extract on the Isolated Rat Aorta

Chun-lai YOU* and Mikio NAKAZAWA

*Department of Pharmacology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Shoichi IMAI)*

Using the isolated rat aortas with or without endothelium, the effects of Taraxacum-extract on the vascular smooth muscle were studied. The contraction was induced by phenylephrine. In the preparations without endothelium Taraxacum-extract produced a dose-dependent increase in tension, while in preparations with intact endothelium high doses (0.1 and 0.3 ml) of this extract produced relaxation. Taraxacum contained 265 mM K⁺ and 53 mM Na⁺. However, the solution containing 265 mM K⁺ and 53 mM Na⁺ induced only a contraction at a higher dose (0.03 ml). The contraction was greater in the aorta without endothelium than in the aorta with endothelium. Indomethacin (10⁻⁵ M) had no effect on the Taraxacum-extract-induced relaxation, while the contraction induced with lower concentrations of Taraxacum-extract was potentiated. These results indicate that Taraxacum-extract produces endothelium-dependent relaxation (due probably to EDRF) at higher doses. The release of vasorelaxant prostaglandin(s) was indicated. The contraction induced with Taraxacum-extract was not due to K⁺ and Na⁺ ion contained in it.

Key words: Taraxacum, rat aorta, vascular smooth muscle,
蒲公英, ラット大動脈, 血管平滑筋

* Present address: Department of
Pharmacology, Liaoning College of
Traditional Chinese Medicine
(Shen-yang city, Liaoning, the People's
Republic of China)

* 現住所: 遼寧中医学学院薬理学教室
(中華人民共和国瀋陽市)

Reprint requests to: Dr. Mikio NAKAZAWA,
Department of Pharmacology, Niigata
University School of Medicine, Asahimachi-
dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1-757
新潟大学医学部薬理学教室

仲澤 幹雄

緒 言

蒲公英 (*Taraxacum mongolicum* Hand-Mazz) は解熱解毒の目的で使われている生薬で、良好な抗感染作用のある伝統的漢方薬である¹⁾。最近、抗疱疹ウイルス作用²⁾、さらに抗腫瘍作用の報告もある³⁾。一方、実験研究によって、蒲公英に血糖下降作用のあること⁴⁾⁵⁾、また蒲公英が含まれた漢方方剤に、慢性肝炎を治療する効力があることも報告されている⁶⁾。しかしながら、蒲公英の心血管系に対する作用の報告はないので、今回、ラット大動脈平滑筋標本を使用し血管作用について検討を行った。

実験方法

1. ラット摘出大動脈平滑筋に対する作用

体重 400~520 g の雄性 Wistar ラットの胸部大動脈を摘出し、周囲の結合組織を取り除いた。血管内皮細胞の除去はステンレス棒を血管内に挿入し、血管を数回回転させて行った。大動脈を 3 mm ずつ切断してリング標本を作成し、Krebs-Henseleit 液を入れたマグナス槽内 (37°C) に 1 g の張力をかけて懸垂した。張力トランスデューサー (東洋ポールドウィン, T7-30-240) と歪アンプ (日本電気三栄, 6M81) を使用して等尺性張力を測定し、ペンレコーダー (日立, 056) 上に記録した。使用した Krebs-Henseleit 液の組成は、NaCl (121 mM), KCl (4.7 mM), CaCl₂ (2.5 mM), KH₂PO₄ (1.2 mM), MgSO₄ (1.2 mM), NaHCO₃ (24.9 mM) および glucose (11 mM) であり、混合ガス (95% O₂+5% CO₂) を通気して酸素化した。

全ての標本で、phenylephrine による収縮を起こした上で acetylcholine 10⁻⁶ M を適用し、内皮細胞を除去した標本ではその弛緩作用が消失していること、また内皮細胞が正常な標本では弛緩作用が発現することを確認した。

Phenylephrine の収縮を数回繰り返してその反応が一定になってから実験を開始した。phenylephrine の収縮反応の大きさは内皮細胞の有無で異なっていたので、phenylephrine 濃度を 10⁻⁸ から 10⁻⁶ M まで変え、薬物投与前の収縮高がほぼ等しくなるような phenylephrine 濃度を選んで検討を行った。薬物は 10⁻⁴ ml から 3×10⁻¹ ml まで累積的に投与した。

2. K⁺, Na⁺ の検出

実験に使用した Taraxacum-extract 中の K⁺ および Na⁺ 濃度を蛍光光度計 (日立 180-30) を用いて測

定した。

3. 使用薬物

使用した蒲公英製剤は乾燥した全草を、沸騰水で約 2 時間抽出、抽出液に 95% アルコールを添加し生成する沈澱を取り除き、上清を濃縮した 100% 溶液 (100 g の蒲公英生薬乾燥全草から得られた上清を濃縮して 100 ml としたもの) (以下 Taraxacum と略す) である。他の使用薬物は、phenylephrine (興和), acetylcholine (第一製薬), indomethacin (日本メルク萬有) であった。

4. 統計処理

結果は全て平均値±標準誤差で表した。群内比較のためには対応のある t-test を、群間比較のためには通常の t-test を用い、p<0.05 を有意とした。

実験結果

1. Taraxacum の平滑筋に対する直接作用

内皮細胞を除去した標本に対し Taraxacum は 3×10⁻² ml から用量依存的な収縮作用を示した。一方内皮細胞が正常な標本では 3×10⁻¹ ml まで顕著な作用を認めなかった (図 1)。図 2 に phenylephrine で予め収縮させた標本に対する taraxacum の作用を示す。この

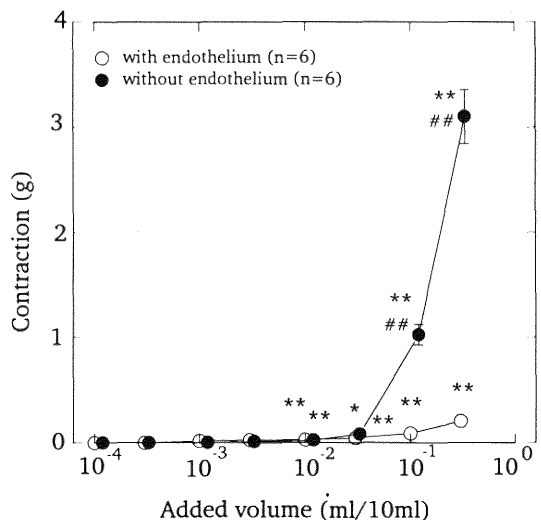


図 1 血管内皮細胞正常 (with endothelium) および除去 (without endothelium) ラット摘出大動脈に対する Taraxacum-extract の作用 (直接投与による影響)。静止張力からの変化を図示した。*P<0.05, **P<0.01: 投与前値に対する対応のある t-test。##P<0.01: 内皮細胞正常 (with endothelium) 群との比較。

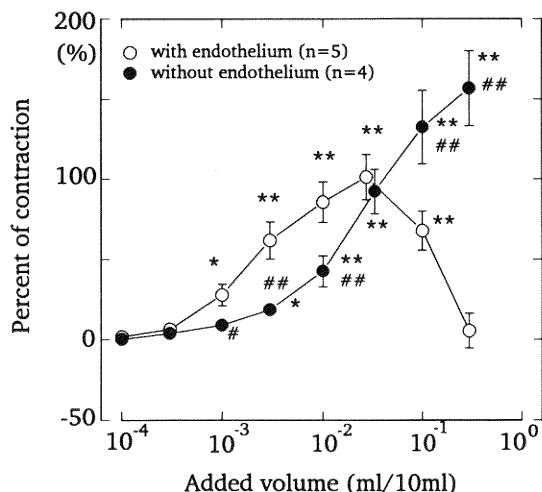


図 2 血管内皮細胞正常 (with endothelium) および除去 (without endothelium) ラット摘出大動脈に対する Taraxacum-extract の作用 (phenylephrine 収縮に対する作用). 投与前値からのパーセント変化 (phenylephrine 収縮を100%) を図示した. *P<0.05, **P<0.01: 投与前値に対する対応のある t-test. #P<0.05, ##P<0.01: 内皮細胞正常 (with endothelium) 群との比較.

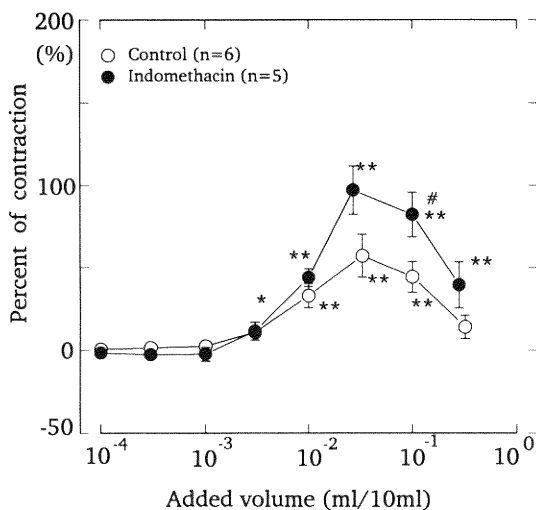


図 3 ラット摘出大動脈 (内皮細胞正常) に対する Taraxacum-extract の作用. Indomethacin (10⁻⁵M) 処置の影響. Indomethacin 処置 20分後 phenylephrine (3×10⁻⁷M) を投与し収縮が安定した所で Taraxacum-extract を投与した. 投与前値からのパーセント変化 (phenylephrine 収縮を100%). *P<0.05, **P<0.01: 投与前値に対する対応のある t-test. #P<0.05 対照群との比較.

標本では、内皮細胞が正常な場合、10⁻³ ml から収縮反応が認められたが、10⁻¹ ml および 3×10⁻¹ ml においては用量に依りて収縮反応は減弱した。一方内皮細胞を除去した標本では、3×10⁻³ ml から収縮反応が認められ、以後用量に依りて増大し、内皮細胞が正常な場合のように高用量での収縮の減少は認められなかった。これは Taraxacum が高用量で内皮細胞依存性に弛緩物質を遊離させることを示唆している。

2. Taraxacum の大動脈平滑筋作用に対する indomethacin の影響

Taraxacum の高用量で遊離される内皮細胞依存の弛緩物質がプロスタグランジンである可能性について検討するため、プロスタグランジン合成酵素阻害薬である indomethacin の影響を検討した (図 3)。Indomethacin (10⁻⁵ M) 処理により Taraxacum の平滑筋に対する作用は増強される傾向にあったが、高用量での収縮抑制作用は影響されなかった。従って、高用量で認められた収縮抑制は、内皮細胞から遊離される EDRF によるものと思われる。一方低用量での収縮作用が indomethacin により増強傾向にあった事は、Taraxacum に血管拡張性のプロスタグランジン遊離作用もある事を示唆するも

のである。

3. K⁺, Na⁺ 濃度の測定および同濃度の溶液の血管平滑筋に対する影響

炎光光度計を用い K⁺, Na⁺ 濃度を測定した所、使用した Taraxacum の中に K⁺ は 265 mM, Na⁺ は 53 mM 含まれていることが分かった。そこでこの濃度の溶液を作成して大動脈平滑筋に対する作用を検討した。直接的な作用を図 4 に示す。3×10⁻¹ ml までほとんど作用を示さなかったが 1 ml の投与により収縮作用が認められた。内皮細胞を除去した標本の方が内皮細胞が正常な標本より大きな収縮を起こした。

phenylephrine で予め収縮させた標本に対する作用を図 5 に示す。直接作用に比較しより低用量から収縮作用が発現したが、いずれの場合も Taraxacum の作用より弱いものであった。

考 察

漢方薬蒲公英は従来、抗感染症の生薬として臨床的に使用されている¹⁾。我々は蒲公英が実験的な胃潰瘍の治療効果および胃酸分泌抑制作用を持つ事を見いだした

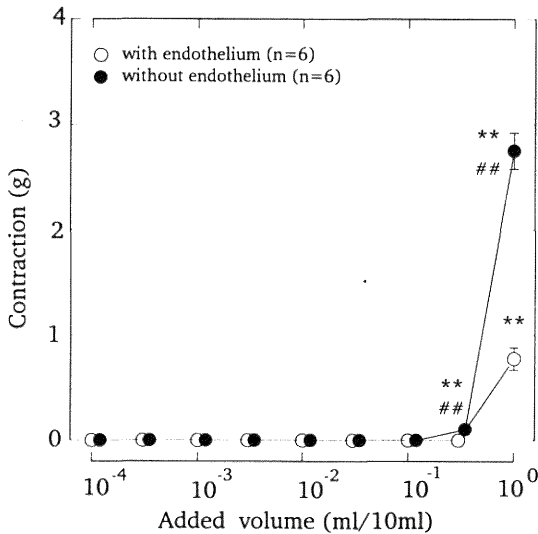


図4 血管内皮細胞正常 (with endothelium) および除去 (without endothelium) ラット摘出大動脈に対する 265mM K⁺ と 53mM Na⁺ 混合液の作用 (直接投与による影響). 静止張力からの変化を図示した. ##P<0.01 投与前値に対する対応のある t-test. **P<0.01: 内皮細胞正常 (with endothelium) 群との比較.

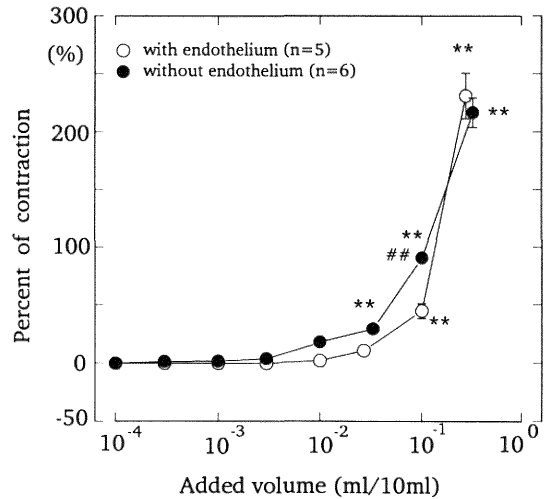


図5 血管内皮細胞正常 (with endothelium) および除去 (without endothelium) ラット摘出大動脈に対する 265mM K⁺ と 53mM Na⁺ 混合液の作用 (phenylephrine 収縮に対する作用). 投与前値からのパーセント変化 (phenylephrine 収縮を100%)を図示した. **P<0.01: 投与前値に対する対応のある t-test. ##P<0.01: 内皮細胞正常 (with endothelium) 群との比較.

(尤春来他, 未発表). 一方心臓血管系に対する作用の報告は無いので今回ラット大動脈平滑筋標本に対する作用を検討した.

Taraxacum を直接大動脈標本に投与すると, 内皮細胞を除去した標本では内皮細胞が正常な標本に比べより強い収縮作用が認められ, 平滑筋収縮作用を内皮細胞が抑制していると思われた. さらに phenylephrine で予め収縮させた上に Taraxacum を投与すると, 内皮細胞を除去した標本では用量依存性の収縮作用のみが認められ, 内皮細胞が正常な標本では 3×10^{-2} ml までは収縮反応が, それ以上の用量では逆に収縮の抑制 (弛緩) が認められた. この結果は, 蒲公英が少なくとも2種類の作用を持つ事を示している. 一つは血管平滑筋収縮作用, もう一つは弛緩作用である. そのうち平滑筋を弛緩させる作用は, 内皮細胞が正常な標本に起こり, 内皮細胞が除去された標本では認められない事より, 内皮細胞から遊離される物質により発現する事が示唆される.

血管内皮細胞は Furchgott ら⁷⁾ による EDRF (endothelium-derived relaxing factor) の発見以来, 血管平滑筋緊張の生理的な調節に重要な役割を持つことが知ら

れており, 種々の薬物あるいは化学物質が, EDRF を介して血管平滑筋を弛緩させる事が報告されている⁸⁾. 一方内皮細胞からは血管拡張性のプロスタグランジンの遊離もある事から, プロスタグランジン合成酵素の阻害薬である indomethacin を処置し, Taraxacum の作用に対する内因性プロスタグランジンの役割を検討したところ, 低用量での収縮作用は増強されたが, 高用量での収縮抑制作用には変化が認められなかった. 従って, Taraxacum には平滑筋弛緩性のプロスタグランジンを遊離させる作用のあること, その収縮作用には血管収縮性のプロスタグランジンは関与しないことがわかる. 実験潰瘍を用いた検討で, Taraxacum の抗潰瘍作用は種々の潰瘍モデルのうち indomethacin 潰瘍に最も有効であったことから, 内因性プロスタグランジン産生増加がその作用機序である可能性が示唆されている. 従って, Taraxacum には種々の臓器でプロスタグランジン産生増加作用を持つ可能性がある. さらに, 内皮細胞が存在する標本で高用量の Taraxacum により弛緩が認められた事は Taraxacum の高用量での収縮抑制作用に内皮細胞からの EDRF の遊離が関与する可能性を強く示

唆している。

先に述べたごとく、蒲公英はキク科の野生植物 *Taraxacum mongolicum* Hand-Mazz の全草を生薬として使用している漢方薬であり、各種 sterol あるいは各種の有機酸、糖類およびカリウム塩などを含んでいることが報告されている¹⁾。そこで K⁺ および Na⁺ 用量の測定を行った所、今回使用した薬剤中に K⁺ 265 mM および Na⁺ 53 mM が含まれている事が分かった。高用量の K⁺ イオンは平滑筋を脱分極させ、収縮をおこす事が知られているので、*Taraxacum* による平滑筋作用が、含まれている K⁺ および Na⁺ イオンによるものかどうかを検討した。265 mM の K⁺ と 53 mM の Na⁺ を含む溶液は内皮細胞が正常の大動脈平滑筋にはほとんど影響を示さなかったが、内皮細胞を除去した標本では 3×10⁻¹ ml の投与で収縮が認められた。Phenyleprine で予め収縮させた場合、直接投与に比べ収縮反応はより低用量から出現した。しかし何れの場合も *Taraxacum* の作用に比較し弱いものであり、*Taraxacum* の大動脈平滑筋に対する作用に含有されている K⁺ および Na⁺ は関係していないと思われる。

以上 *Taraxacum* の血管平滑筋に対する作用をラット摘出大動脈標本を用いて検討し、*Taraxacum* には内皮細胞から EDRF と、血管拡張性のプロスタグランジンを遊離させる作用のある事を明らかにしたが、*Taraxacum* による収縮作用の詳細については今回の検討では明らかにする事ができなかった。今後さらに検討を加える必要があると思われる。

参 考 文 献

- 1) 中薬大辞典：上海科学技術出版社編 p. 2418, 小学館, 東京 (1985).
- 2) **Zheng, M.**: Experimental study of 472 herbs with antiviral action against the herpes simplex virus. *Chung-Hsi-I-Chieh-Ho-Tsa-Chih*, **10**: 39~41, 1990.
- 3) 馬場賢典, 安部 茂, 水野伝一: *Taraxacum officinale* (セイヨウタンポポ) の熱水抽出物の抗しゅよう性-抗しゅよう活性と投与時期との関連について. *薬学雑誌*, **101**: 538~543, 1981.
- 4) **Akhtar, M.S., Khan, O.M. and Khaliq, T.**: Effects of *Portulaca oleraceae* (Kulfa) and *Taraxacum officinale* (Dhudhal) in normoglycaemic and alloxan-treated hyperglycaemic rabbits. *JPMA*, **35**: 207~210, 1985.
- 5) **Swanston-Flatt-S.K., Day-C., Flatt-P.R., Gould-B.J. and Bailey-C.j.**: Glycaemie effects of traditional European plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetes-Res*, **10**: 69~73, 1989.
- 6) **Chen, Z.**: Clinical study of 96 cases with chronic hepatitis B treated with jiedu yanggan gao by a double-blind method. *Chung-Hsi-I-Chieh-Ho-Tsa-Chih*, **10**: 71~74, 1990.
- 7) **Furchgott, R.F. and Zawadzki, J.V.**: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, **288**: 373~376, 1980.
- 8) 仲澤幹雄, 今井昭一: EDRF. *Coronary*, **7**: 346~350, 1990.

(平成3年12月18日受付)