

紅参の血小板凝集抑制作用

—Ginsenosideの肺梗塞血栓に及ぼす影響—

寒川 慶一¹⁾ 松田 秀秋²⁾ 久保 道徳²⁾

1) 日韓高麗人参株式会社*

2) 近畿大学薬学部

Inhibition of thrombocyte agglutination of Red Ginseng —Effects of Ginsenosides on Pulmonary Thromboembolism—

Keiichi SAMUKAWA¹⁾, Hideaki MATSUDA, Michinori KUBO²⁾

1) Japan Korea Red Ginseng Co. Ltd.,

2) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University

Abstract

The root of *Panax ginseng* has served as an important component of Chinese medicine "Kan-Yaku" for thousands of years. The principle actions have been thought to be based on the regulation of a homeostasis and used for the management of weakness, anxiety neurosis, metabolic diseases by gastrointestinal asthenia and stasis of blood stream. In laboratory animals, we demonstrated that ginseng root showed the improvement of blood flow, inhibition of thrombocyte agglutination and alleviation of DIC syndrome and suggested that the active ingredients were included in saponin fraction of the ginseng. The present study was conducted to investigate the effect of various ginseng saponins on thrombocyte agglutination in mice, using a infarct thrombosis of the lung. The following purified saponins were administered either orally or intraperitoneally: ginsenoside Ro, Rb₁, Rg₁, Rg₃, Rh₁, Rh₂ and F₁. We found that Rg₃ showed a significant inhibitory effect on thrombocyte agglutination induced by arachidonic acid, whereas Rg₁ inhibited the agglutination induced by ADP.

緒 言

薬用人参は古来、強壮、精神安定、胃腸機能の調整、血行停滞などに用いられ、不老長寿の霊薬として広く賛用されてきた重要な漢薬の1つである。さらに薬用人参の薬効を医書本草学的に考証すると、生体の homeostasis 調節作用が基本となり、加齢に伴う生体の病変を改善する作用のあることが推察される。特に不老長寿

という薬効からすると、「死」への重要な要因となる血管—血液系に対する予防・治療効果が薬用人参に認められると考えられる。このような観点からわれわれは、現在までに薬用人参の血流改善作用¹⁾、血小板凝集抑制作用²⁾、血管内凝固症候群³⁾に対する作用などを明らかにし、その有効成分は薬用人参に含まれるサポニンであることも報告してきた。しかし、近年人参サポニンの吸収・排泄がわずかながら明らかにされつつあることより、薬用人参中に含ま

* 〒650 兵庫県神戸市中央区栄町通4-1-12

れるサポニンの *in vivo*, *in vitro* の生理活性研究のみでは、薬用人参としての薬効を明らかにしたとはいえない状況下になってきた。そこで今回、われわれは薬用人参含有サポニンおよびその分解・代謝物を用い、経口または腹腔内投与による血小板凝集に及ぼす影響を、マウス肺梗塞血栓症モデルを用いて検討を行った。

実験材料および方法

実験材料：韓国産6年根紅参（オタネニンジン、*Panax ginseng* C. A. Meyer の根を蒸して乾燥したもの）、白参（オタネニンジン、*Panax ginseng* C. A. Meyer の根の外皮を剥いて乾燥したもの）の70%メタノール抽出エキス（以下 RMe, WMe とする）、および韓国産紅参6年根より抽出された次の各サポニンを用いた：Ginsenoside Ro, Rb₁, Rg₁, Rg₃, Rh₁, Rh₂ F₁。なお、陽性対照薬にはアスピリンおよびジピリダモールを用いた。

実験動物：実験には、Jcl:ddY 系雄性マウス（BW: 18～20 g）を用いた。飼育環境は 23 ± 2℃, 60 ± 5% の恒温恒湿の部屋で、実験に供するまでに一週間予備飼育を施した。

実験方法：Kohler⁴⁾らの方法に準じ、ddY

系雄性マウスに RMe, WMe（経口投与：50, 200, 500 mg/kg）および各サポニン（経口投与：0.5 mmol/kg, 腹腔内投与：0.05 mmol/kg）を、経口は 0.5% CMC・Na に溶解し1日1回3日間、腹腔内は 0.5% Tween 40 に溶解し1日1回2日間投与を行い、最終投与1時間後にアラキドン酸 Na（60～70 mg/kg）および ADP（400～450 mg/kg）を尾静脈に静注した。また、被検体の有効性はアラキドン酸 Na あるいは ADP 静注2時間後のマウスの生存率で評価した。

実験結果

1) アラキドン酸 Na 誘発肺梗塞血栓に対する RMe, WMe の効果 (Table 1)

マウスにアラキドン酸 Na を静注すると、2時間以内に15匹中12匹死亡し、生存率は20.0%であった。RMe 50, 200, 500 mg/kg 投与での生存率はそれぞれ30.0, 30.0, 40.0%であり、500 mg/kg 投与において弱い作用を認めたが、WMe 投与では活性をまったく認めなかった。また、陽性対照薬のアスピリンは、強い抑制作用を示したがジピリダモールはまったく作用を示さなかった。

Table 1 Effects of RMe, WMe, Aspirin and Dipyridamole on Sodium Arachidonate-Induced Pulmonary Thromboembolism in Mice

Treatment	Dose	Route	No. of Mice	No. of survival mice(%)
Control		p.o.	15	3(20.0)
RMe	50(mg/kg)	p.o.	10	3(30.0)
	200	p.o.	10	3(30.0)
	500	p.o.	10	4(40.0)
WMe	50(mg/kg)	p.o.	10	2(20.0)
	200	p.o.	10	2(20.0)
	500	p.o.	10	3(30.0)
Aspirin	0.5(mmol/kg)	p.o.	10	6(60.0)
	1.0	p.o.	10	7(70.0)
	2.0	p.o.	10	8(80.0)
Dipyridamole	0.1(mmol/kg)	p.o.	10	2(20.0)
	0.5	p.o.	10	3(30.0)
	1.0	p.o.	10	3(30.0)

2) アラキドン酸 Na 誘発肺梗塞血栓に対するサボニンの効果 (Table 2.)

アラキドン酸 Na 誘発肺梗塞血栓に対する効果を、紅蔘に含有される各サボニンの経口投与 (0.5 mmol/kg) および腹腔内投与 (0.05 mmol/kg) にて検討したところ、経口投与では Ginsenoside Rb₁, Rg₁, Rg₃ に抑制傾向および抑制作用を認め、これらの生存率はそれぞれ 33.3, 46.7, 73.3 % であった。また、腹腔内投与では、Ginsenoside Rg₁, Rg₃, Rh₁ において生存率 33.3 % と抑制傾向を認めた。しかし、Ginsenoside Rb₁, Rg₁, Rg₃ の生存率は、腹腔内投与において 13.3, 33.3, 33.3 % と経口投与に比べ明らかな低下を示した。

3) ADP 誘発肺梗塞血栓に対する RMe, WMe の効果 (Table 3)

マウスに ADP を静注すると、2 時間以内に 15 匹中 12 匹死亡し、生存率は 20.0 % であった。RMe, WMe 50, 200, 500 mg/kg 投

与では、ADP 誘発肺梗塞血栓によるマウスの死亡率を抑制する作用を示さなかった。しかし、陽性対照薬のジピリダモールにはその作用を認めた。

4) ADP 誘発肺梗塞血栓に対するサボニンの効果 (Table 4)

ADP 誘発肺梗塞血栓に対する効果を、紅蔘に含有される各サボニンの経口投与 (0.5 mmol/kg) および腹腔内投与 (0.05 mmol/kg) にて検討したところ、経口投与では Ginsenoside Ro, Rg₁, Rh₂ に抑制傾向および抑制作用を認め、これらの生存率はそれぞれ 26.7, 40.0, 26.7 % であった。また、腹腔内投与においては Ginsenoside Rb₁, Rg₁, Rh₂ に抑制傾向および抑制作用を認め、これらの生存率は 33.3, 40.0, 26.7 % であった。しかし、経口投与と腹腔内投与での生存率には差は認められなかった。

Table 2 Effects of Ginsenosides on Sodium Arachidonate-Induced Pulmonary Thromboembolism in Mice

Treatment	Dose	Route	No. of mice	No. of survival mice(%)
Control		p.o.	15	2(13.3)
Ginsenoside Ro	0.5(mmol/kg)	p.o.	15	3(20.0)
Ginsenoside Rb ₁	0.5	p.o.	15	5(33.3)
Ginsenoside Rg ₁	0.5	p.o.	15	7(46.7)
Ginsenoside Rg ₃	0.5	p.o.	15	11(73.3)
Ginsenoside Rh ₁	0.5	p.o.	15	3(20.0)
Ginsenoside Rh ₂	0.5	p.o.	15	1(6.7)
Aspirin	0.5	p.o.	15	12(80.0)
	1.0	p.o.	15	15(100.0)
Dipyridamole	0.5	p.o.	15	4(26.7)
	1.0	p.o.	15	5(33.3)
Control		i.p.	15	3(20.0)
Ginsenoside Ro	0.05(mmol/kg)	i.p.	15	3(20.0)
Ginsenoside Rb ₁	0.05	i.p.	15	2(13.3)
Ginsenoside Rg ₁	0.05	i.p.	15	5(33.3)
Ginsenoside Rg ₃	0.05	i.p.	15	5(33.3)
Ginsenoside Rh ₁	0.05	i.p.	15	5(33.3)
Ginsenoside Rh ₂	0.05	i.p.	15	4(26.7)
Ginsenoside F ₁	0.05	i.p.	15	3(20.0)
Aspirin	0.05	i.p.	15	11(73.3)

Table 3 Effects of RMe, WMe, Aspirin and Dipyridamole on ADP-Induced Pulmonary Thromboembolism in Mice

Treatment	Dose	Route	No. of Mice	No. of survival mice(%)
Control		p.o.	15	3(20.0)
RMe	50(mg/kg)	p.o.	10	2(20.0)
	200	p.o.	10	3(30.0)
	500	p.o.	10	2(20.0)
	50(mg/kg)	p.o.	10	2(20.0)
WMe	200	p.o.	10	2(20.0)
	500	p.o.	10	2(20.0)
	0.5(mmol/kg)	p.o.	13	1(7.7)
Aspirin	1.0	p.o.	13	2(15.4)
	2.0	p.o.	13	2(15.4)
	0.1(mmol/kg)	p.o.	13	3(23.1)
Dipyridamole	0.5	p.o.	13	5(38.5)
	1.0	p.o.	13	7(53.8)

Table 4 Effects of Ginsenosides on ADP-Induced Pulmonary Thromboembolism in Mice

Treatment	Dose	Route	No. of mice	No. of survival mice(%)
Control		p.o.	15	2(13.3)
Ginsenoside Ro	0.5(mmol/kg)	p.o.	15	4(26.7)
Ginsenoside Rb ₁	0.5	p.o.	15	3(20.0)
Ginsenoside Rg ₁	0.5	p.o.	15	6(40.0)
Ginsenoside Rg ₃	0.5	p.o.	15	1(6.7)
Ginsenoside Rh ₁	0.5	p.o.	15	1(6.7)
Ginsenoside Rh ₂	0.5	p.o.	15	4(26.7)
Aspirin	0.5	p.o.	15	1(6.7)
Dipyridamole	0.5	p.o.	15	4(26.7)
Control		i.p.	15	2(13.3)
Ginsenoside Ro	0.05(mmol/kg)	i.p.	15	3(20.0)
Ginsenoside Rb ₁	0.05	i.p.	15	5(33.3)
Ginsenoside Rg ₁	0.05	i.p.	15	6(40.0)
Ginsenoside Rg ₃	0.05	i.p.	15	3(20.0)
Ginsenoside Rh ₁	0.05	i.p.	15	3(20.0)
Ginsenoside Rh ₂	0.05	i.p.	15	4(26.7)
Ginsenoside F ₁	0.05	i.p.	15	2(13.3)
Aspirin	0.05	i.p.	15	0(0.0)
Dipyridamole	0.05	i.p.	15	4(26.7)

考 察

紅参と白参の70%メタノール抽出エキス(RMe, WMe)および紅参由来の各サポニンとその代謝・分解物の経口および腹腔内投与による血小板凝集に対する影響を、マウス肺梗塞血栓症モデルを用いて比較検討を行った。

薬用人参は『名医別録』⁵⁾に「通血脈」と記され、古くからしびれ、冷え、頭痛など血液循環不全とのかかわりが強い症状に応用されている⁶⁾ことより、血小板凝集に対する影響をアラキドン酸NaおよびADP誘発肺梗塞血栓において検討したところ、WMeにはまったく抑制作用を認めず、RMeがアラキドン酸Na誘発肺梗塞血栓に対し、弱い抑制作用を認めた。そこで、紅参由来のサポニンおよび分解・代謝物にて検討を行ったところ、アラキドン酸Na誘発肺梗塞血栓に対してはGinsenoside Rg₃、ADP誘発肺梗塞血栓に対してはGinsenoside Rg₁に強い抑制作用を認めた。この結果は、現在までに報告されている*in vivo*, *in vitro*における血小板凝集抑制作用²⁾を支持するものである。さらに、Ginsenoside Rg₁に関しては、滝野ら⁷⁾により吸収・排泄が検討され、一部は投与後速やかに上部消化管より吸収され血中へ移行するとともに、胃においてGinsenoside Rh₁に、大腸においてGinsenoside Rh₁, F₁に分解・代謝されることを報告している。しかし、Ginsenoside Rh₁, F₁には明らかな抑制作用が認められなかったことより、紅参の血小板凝集抑制作用を示す活性物質の1つはGinsenoside Rg₁であると考えられる。一方、Ginsenoside Rg₃に関しては、経口投与において強い抑制作用を認めたものの腹腔内投与において有意に低下したことより、また分解・代謝物の1つであるGinsenoside Rh₂にも明らかな抑制作用が認められなかったことより、活性物質はGinsenoside Rg₃そのも

のではなく、さらに分解・代謝を受けたものである可能性が考えられる。また、現在までに種々の血小板を用いたサポニンの凝集抑制作用が報告²⁾されており、今回実験に用いたGinsenoside F₁においても、ヒト血小板では強い凝集抑制作用を認めている⁸⁾が、ウサギ血小板では、まったく凝集抑制作用を認めることはできなかった。このように種差による作用の相違も認められることから、今回の結果と現在までに報告されている*in vivo*, *in vitro*の結果とは必ずしも一致しない。したがって、紅参の血小板凝集抑制作用に関しては、今後種差、投与経路を含めて検討する必要があるのではないかと考える。

文 献

- 1) 松田秀秋, 久保道徳: 生薬学雑誌, **39** (4), 227 (1985)
- 2) Matsuda, H., Namba, K., Fukuda, S., Tani, T., Kubo, M.: *Chem. Pharm. Bull.*, **34** (3), 1153 (1986); Matsuda, H., Kubo, M., Tani, T., Arichi, S., Kitagawa, I.: 生薬学雑誌, **39** (2), 123 (1985); 中西幸三, 田原 実, 金子 仁, 村上 光, 桑島恵一, 池田匡一, 近藤 優, 海藤秀敏: 臨牀と研究, **57** (9), 323 (1980); 中西幸三, 金子 仁, 村上 光, 桑島恵一, 池田匡一, 海藤秀敏, 近藤 優: 臨牀と研究, **59** (11), 323 (1982)
- 3) 松田秀秋, 久保道徳: 薬学雑誌, **103**, 1269 (1983)
- 4) Kohler, C., Wooding, W., Ellenbogen, L.: *Thrombosis Res.*, **9**, 67 (1976)
- 5) 唐 慎微編: 經史證類大觀本草, p. 39, 国立中国医薬研究所出版: 北京 (1971)
- 6) 大浦彦吉, 熊谷 朗, 柴田承二, 高木敬次郎編: 薬用人参, p. 247, 共立出版, 東京 (1981)
- 7) Odani, T., Tanizawa, H., Takino, Y.: *Chem. Pharm. Bull.*, **31** (10), 3691 (1983)
- 8) 田村 泰, 平井愛山, 寺野 隆, 張 克堅, 寒川慶一: *The Ginseng Review*, **12**, 32 (1991)