

# 論 文 要 旨

## 葛花抽出物の「酒毒」に対する薬理学的研究

山崎 律

葛花 *Puerariae Flos* は、クズ *Pueraria lobata* (WILLD.) OHWI, 又は *Pueraria thomsonii* BENTUM. の花を乾燥した生薬で、昔から酒による酔いを解く効果があるといわれている。本生薬は漢方では「葛花解醒湯」に配合されており、また「神農本草綱目」には「酒毒を解す」、「酒を飲んでも酔わぬ」と記載されているように二日酔いの諸種症状に対して用いられている。

葛花の基原植物である葛はマメ科 (Leguminosae)の植物で全国日当たりの良い林や土手に生える多年生蔓性の草本で、東南アジアに幅広く自生している。葛は秋の七草の1つでもあり、根から精製して得られる葛澱粉は「葛粉」として幅広く食されている。また、葛の根、「葛根」は代表的漢方処方「葛根湯」の構成生薬として利用されている。

生薬は産地や形状によって品質が異なることが指摘されているが、葛植物も主に日本国内に分布する *Pueraria lobata* を起源とするものと、中国に多く分布する *Pueraria thomsonii* を起源とするものが存在している。葛花、葛根はともにイソフラボノイド及びトリテルペノイドサポニンが豊富に含有されておりこれが薬効を示す主な成分であると考えられているが、イソフラボノイドについては *Pueraria lobata* 由来の葛花と *Pueraria thomsonii* 由来の葛花とでは成分に違いが見られることが指摘されている。

本研究は、*Pueraria thomsonii* 由来の葛花の「酒毒」に対する薬効を薬理的に検証することを目的に以下の項目について企画した。

まず第1章では、葛花からイソフラボノイド及びトリテルペノイドサポニンを豊富に含む試料を得る為の抽出方法により抽出物を得、これを「葛花トムソナイド」と命名し、この抽出物の一般薬理作用から安全性を確認した上で、「酒毒」に対する薬効の評価を試みた。第2章では葛花エキスのヒトアルコール代謝に及ぼす影響を検討し、多くの本草学古書に記載されている葛花の「酒毒に対する消酒効果」を検証した。続いて葛花トムソナイドを用い、実験動物によるアルコールの各種障害モデルを通じて

「酒毒に対する消酒効果」の多角的な薬効評価を行った。すなわち、第3章ではアルコール中毒に対する影響、第4章ではアルコール性肝障害に対する影響、第5章ではアルコールによる胃粘膜傷害に対する影響、第6章ではアルコールによる学習記憶障害に対する影響についてそれぞれ検討し、アルコールによる多くの障害に対する葛花の適用を薬理的に検証した。以下にその結果を簡単に述べる。

- 1) ヒトのアルコール代謝に及ぼす影響：葛花エキスを含有したドリンクを服用したヒトを対象に、飲酒後の血中アルコール及びアセトアルデヒド濃度を Placebo と比較したところ、葛花の血中アセトアルデヒド消失促進作用が確認された。
- 2) 急性アルコール中毒に対する影響：葛花トムソナイドは急性アルコール中毒マウスに対して救命及び延命効果を示した。
- 3) 急性アルコール誘発性肝障害に対する影響：急性アルコール中毒に対して延命効果が認められた葛花トムソナイドは、アルコール投与後上昇した肝機能の marker、Aspartate amino transferase (AST)/Alanine amino transferase (ALT)を抑制し、肝機能改善作用が確認され、いずれもアセトアルデヒドの代謝促進との関連性が示唆された。
- 4) アルコール誘発性の胃粘膜傷害に対する影響：葛花トムソナイドは胃粘膜保護作用を有する胃粘膜の Prostaglandin (PG) E<sub>2</sub>及び胃粘膜血流増加作用を有する PGE<sub>2</sub>の代謝物 6-Keto PGF<sub>1α</sub>の含量を増加させることによりアルコールによる胃粘膜傷害を抑制し、いわゆる「Cytoprotection」としての作用を有することが示唆された。また、葛花トムソナイドには消化管輸送能を促進させる作用も確認された。
- 5) アルコールによる学習記憶障害に対する影響：Step-Through 法を用いて、葛花トムソナイドのアルコール及び Scopolamine による学習記憶障害を評価したところ、葛花トムソナイドは学習記憶障害の改善作用が確認された。

本研究の結果から、葛花が昔から二日酔いの諸種症状に用いられてきたことを薬理的に裏付けることができた。しかもこの効果は含有されるイソフラボノイド及びトリテルペノイドサポニンに起因し、これらが適材適所に作用することが示唆された。さらに、「酒毒」に対する葛花の効果は、アセトアルデヒドの代謝、抗酸化、肝保護、胃粘膜保護、消化管運動賦活、抗健忘の作用が相互に働き合うことによって、アルコールによる各種障害に対して適応できることが明らかとなった。

本論文は次の公表学術論文及び未投稿のデータを基礎とするものである。

- 1) Yamazaki T., Hosono T., Matsushita Y., Kawashima K., Someya M., Nakajima Y., Narui K., Hibi Y., Ishizaki M., Kinjo J., Nohara T., Pharmacological Studies on Puerariae Flos IV: Effects of *Pueraria thomsonii* Dried Flower Extracts on Blood Ethanol and Acetaldehyde Levels in Humans, *Int. J. Clin. Pharm. Res.*, **XXII**, 23-28 (2002).
- 2) Yamazaki T., Yaguchi M., Nakajima Y., Hosono T., Niiho Y., Hibi Y., Kinjo J., Nohara T., Effects of an Aqueous Extract of Puerariae Flos (Thomsonide) on Impairment of Passive Avoidance Behavior in Mice, *Journal of Ethnopharmacology*, **100**, 244-248 (2005).
- 3) Yamazaki T., Nakajima Y., Kinjo J., Nohara T., The Protective Effect of a Puerariae Flos Extract (Thomsonide) against Ethanol-Induced Gastric Lesions in Rats, *Pharmacology and Pharmacy*, **7**, 208-215 (2016).