

マウス精管の電気刺激収縮に対するシャクヤク成分及び関連化合物の作用

川筋 透

Effect of Constituents of Peony Root and Related Compounds on the Twitch Response to Electrical Stimulation in the Isolated Mouse Vas Deferens

Toru KAWASUJI

要 約

シャクヤクは、平滑筋及び骨格筋の痙縮を緩和する作用を有するとされている。数種のシャクヤク成分及び関連化合物について、参照薬物とともに、マウス精管の電気刺激収縮に対する抑制作用を検討した。止瀉薬のロペラミド (0.01-0.1 μ M) は、マウス精管のtwitch収縮反応を顕著に抑制し、オピオイド受容体遮断薬であるナロキソン (0.3 μ M) で拮抗された。L型カルシウムチャンネル遮断薬で血管拡張薬であるニフェジピン (0.03-0.3 μ M) や非特異的鎮痙薬であるパパベリン (1-10 μ M) は、顕著なtwitch収縮抑制作用を示した。アデノシン受容体作用薬のアデノシン (0.3-3 μ g/mL) は、やや作用持続の短いtwitch収縮抑制作用を示した。没食子酸メチル (100 μ g/mL) とピロガロール (10 μ g/mL) は、twitch収縮抑制作用と収縮作用を示した。タンニン酸 (10-30 μ g/mL)、没食子酸 (1-3 μ g/mL)、ペオノール (30-100 μ g/mL) 及び安息香酸 (100 μ g/mL) はtwitch収縮抑制作用を示した。これらの結果から、没食子酸と関連化合物、ペオノール及び安息香酸は、マウス精管における神経刺激性収縮に対する抑制作用を有することが示唆された。

Summary

Peony root is recognized to possess antispasmodic effect on smooth muscle and skeletal muscle. Effect of some constituents of peony root and related compounds on the twitch response to electrical stimulation were examined as well as reference drugs. Loperamide (0.01-0.1 μ M), a purgative agent, showed the potent twitch-inhibitory effect which is antagonized by naloxone (0.3 μ M), an opioid receptor antagonist. Nifedipine (0.03-0.3 μ M), a L-type calcium channel blocker and a vasodilator, and papaverine (1-10 μ M), a non-specific antispasmodic agent, showed the remarkable twitch-inhibitory effect. Adenosine (0.3-3 μ g/mL) showed a relatively short-acting twitch-inhibition. Methyl gallate and pyrogallol, showed the twitch-inhibitory effect and the contractile effect. Tannic acid (10-30 μ g/mL), gallic acid (1-3 μ g/mL), paeonol (30-100 μ g/mL) and benzoic acid (100 μ g/mL) showed the twitch-inhibitory effect. These results suggest that gallic acid, its related compounds, paeonol and benzoic acid possess the inhibitory effect on the neurogenic contraction in the mouse vas deferens.

キーワード: タンニン酸, 没食子酸メチル, ロペラミド, 精管, 電気刺激

Key words: Tannic acid, Methyl Gallate, Loperamide, Vas deferens, Electrical stimulation

シャクヤクは、一般に鎮痙、鎮痛、鎮静、収れんなどの薬理作用があるとされ¹⁻³⁾、シャクヤクとカンゾウからなる芍薬甘草湯は、こむら返りなどの骨格筋の痙攣・痛みを緩和するほか、消化管などの内臓平滑筋に対しても、鎮痙・鎮痛作用があるとされている³⁻⁵⁾。

シャクヤクの成分としては、モノテルペン配糖体であるペオニフロリンやアルビフロリン及びそれらの類縁化合物やガロタンニン類、安息香酸やペオノールなどが知られている^{2-4,6-9)}。

当所では、県薬用植物指導センターで栽培されているシャクヤクの品種の中から、優れた薬効が期待できる品種を見出し、栽培普及と利用促進を目指して、シャクヤクの薬効評価研究等を行っている。

モルモット回腸を低頻度で電気刺激すると、神経伝達物質の遊離を介した一過性の単収縮 (twitch) が連続的に生じる。シャクヤクエキスは、モルモット回腸の電気刺激収縮に対する抑制作用を示すことが報告されている^{10, 11)}。

マウス精管は、電気刺激によってモルモット回腸の場合と類似の収縮反応が生じ、神経終末部に作用する薬物の評価等に用いられる^{12, 13)}。

これまで研究で、シャクヤクエキスには、マウス精管での電気刺激収縮抑制作用がみられ¹⁴⁾、芍薬甘草湯エキスにも抑制作用がみられている¹⁵⁾。シャクヤクの成分としては没食子酸類やカテキンに電気刺激収縮抑制作用がみられたが¹⁴⁾、活性本体については十分には解明されていない。

今回、数種のシャクヤク成分及び関連化合物について、マウス精管での電気刺激収縮抑制作用を検討した。シャクヤクのカロタンニン類と近い関係にあり、医薬品等で広く用いられているタンニン酸^{3, 7, 8)}や、シャクヤク成分である没食子酸類、安息香酸、ペオノールなどを用いた。また、参照薬物として、非特異的鎮痙薬であるパパベリンやL型カルシウムチャンネル遮断薬で血管拡張薬であるニフェジピン、止瀉薬であるロペラミドなどについて

ても電気刺激収縮抑制作用を検討したので報告する。

実験材料及び実験方法

1. 使用薬物

ロペラミド塩酸塩, ナロキソン塩酸塩 (以上, Sigma), ニフェジピン, パパベリン塩酸塩, アトロピン硫酸塩, アデノシン, タンニン酸, 没食子酸メチル, ピロガロール, アルピフロリン, ペオノール, 安息香酸 (以上, 和光純薬), 没食子酸 (ナカライテスク), ペオニフロリン (生薬精製品) 他を使用した。

ニフェジピン, アデノシン, タンニン酸, 没食子酸メチル, ピロガロール, アルピフロリン, ペオノール, 安息香酸, 没食子酸, ペオニフロリンは, ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して使用し, マグナス槽内でのDMSOの終濃度は, 0.33%とした。

2. マウス精管の電気刺激によるtwitch収縮反応に対する作用の検討

ICR系雄性マウスを頸椎脱臼で致死し, 精管を摘出した。マウスの精管1本では発生張力が小さいので, 同じマウスからの2本の精管を並列につないで使用した。すなわち, 2本の精管の下端は固定棒と一緒に結びつけ, 上端は小さい金属リングに通した糸で2本の精管を連結した。小リングは糸を介してアイソメトリックトランスジューサー (TB-651T, 日本光電) に連結した。精管標本は, 1対のリング状白金電極の中に通した状態で, 34°CのMcEwen液 (130mM NaCl, 5.9mM KCl, 2.2mM CaCl₂, 0.9mM NaH₂PO₄, 25.0mM NaHCO₃, 13.1mMスクロース及び11.1mMグルコース) を満たした30mLのマグナス槽内に懸垂した。電気刺激装置 (バイオメディカルサイエンス社) で発生した矩形波パルス (持続時間1 msec, 刺激頻度0.1Hz) を栄養液中に通電し, 電場刺激によって生じる一過性の単収縮 (twitch) を等尺性に記録した。な

お, 白金電極のリングの外側は, ポリエチレン樹脂で被覆し, 外側に電流が流れないようにした。標本を懸垂し, 約0.15 gの静止張力のもとで電気刺激を開始した。30分後に栄養液を1回交換し, その後, 電気刺激を行いながら30分経過してから検体を適用し, twitch収縮反応の変化を60分間記録した。

検体適用直前のtwitch収縮反応の振幅に対する振幅減少率から抑制率を算出した。基線上昇 (収縮) がみられた場合は, 適用0分における基線位置を0%, 振幅を100%として, 基線上昇 (%) を表した。

3. 統計処理

測定値は平均値 ± 標準誤差で表した。

実験結果

1. マウス精管の電気刺激によるtwitch収縮反応に対する各種薬物の作用

止瀉薬であるロペラミドは, 0.01-0.1 μ Mで, マウス精管の電気刺激によるtwitch収縮反応に対して顕著な抑制作用を示した (Fig. 1, Fig. 2)。60分間の最大抑制率に基づき算出した50%抑制に要する濃度であるIC₅₀値は0.021 μ Mであった。また, ロペラミド (0.03 μ M) による電気刺激収縮抑制作用は, オピオイド受容体遮断薬であるナロキソン (0.3 μ M) によって拮抗された (Fig. 2)。

L型カルシウムチャネル遮断薬で血管拡張薬であるニフェジピンは, 0.03-0.3 μ Mでtwitch収縮反応を抑制し, IC₅₀値は0.13 μ Mであった (Fig. 3)。

非特異的な鎮痙薬であるパパベリンは, 1-10 μ Mでtwitch収縮反応を抑制し, IC₅₀値は1.6 μ Mであった (Fig. 4A)。一方, ムスカリン受容体遮断作用を有する鎮痙薬であるアトロピン (10 μ M) は, 抑制作用を示さなかった (Fig. 4B)。

アデノシン受容体を活性化する天然成分物質である

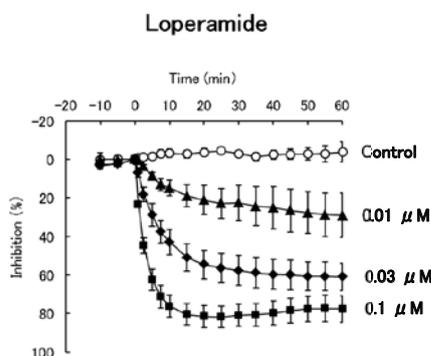


Fig. 1 Effect of loperamide on the twitch response in the isolated mouse vas deferens

Loperamide hydrochloride was dissolved in distilled water. Each point is presented as a mean ± S.E. of 4-6 experiments.

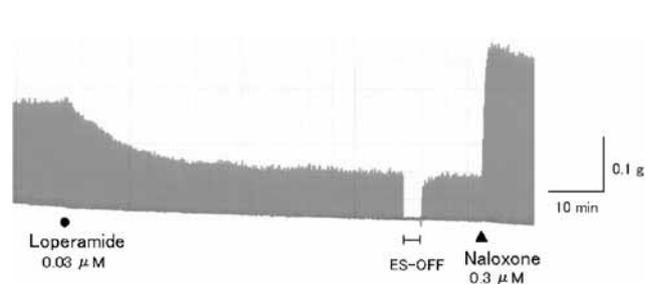


Fig. 2 Antagonistic effect of naloxone against the twitch-inhibition induced by loperamide in the isolated mouse vas deferens

Loperamide hydrochloride and naloxone hydrochloride were dissolved in distilled water and were added to the bath at the points indicated. Electrical stimulation (1 msec, 0.1 Hz) was stopped at the period indicated.

アデノシンは、0.3-3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でtwitch収縮反応を抑制し、 IC_{50} 値は2.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Fig. 5). アデノシンによる電気刺激収縮抑制作用は、速やかに発現するが、作用持続はやや短いものであった。

2. マウス精管の電気刺激によるtwitch収縮反応に対するシャクヤク成分及び関連化合物の作用

医薬品等で広く用いられるタンニンであるタンニン酸は、10-30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でtwitch収縮反応を抑制し、 IC_{50} 値は13.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Fig. 6A). 没食子酸は、1-3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で発現の遅い徐々に進行するtwitch収縮抑制作用を示し、 IC_{50} 値は1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Fig. 6B).

没食子酸メチルは、30-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でtwitch収縮抑制作用

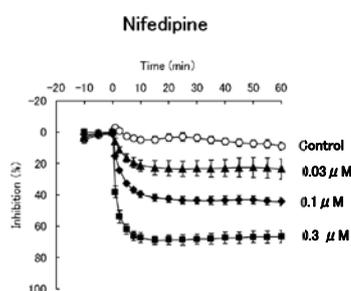


Fig. 3 Effect of nifedipine on the twitch response in the isolated mouse vas deferens
Nifedipine was dissolved in DMSO. Each point is presented as a mean \pm S.E. of 4-5 experiments.

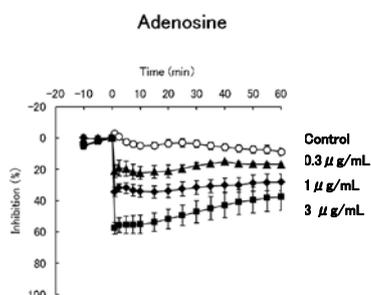


Fig. 5 Effect of adenosine on the twitch response in the isolated mouse vas deferens
Adenosine was dissolved in DMSO. Each point is presented as a mean \pm S.E. of 3-4 experiments.

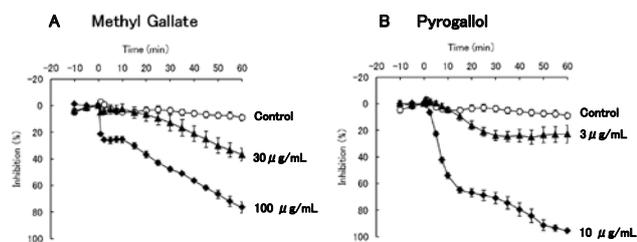


Fig. 7 Effect of methyl gallate and pyrogallol on the twitch response in the isolated mouse vas deferens
Methyl gallate and pyrogallol were dissolved in DMSO. Each point is presented as a mean \pm S.E. of 4 experiments.

用を示し、適用初期の若干の抑制と徐々に進行する抑制が観察され、 IC_{50} 値は44.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Fig. 7A). 没食子酸が脱炭酸した構造のピロガロールは、3-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でtwitch収縮反応を抑制し、 IC_{50} 値は4.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Fig. 7B). 没食子酸メチル及びピロガロールは、 IC_{50} 値の算出のために使用した高濃度側の濃度で、適用10-20分後から、基線を上昇させる作用、すなわち収縮反応がみられた (Fig. 8, Fig 9). また、没食子酸メチル適用後の栄養液の交換によって、徐々に進行する基線の戻りが観察された (Fig. 8).

芳香性成分の一つであるペオノールは、30-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、弱いtwitch収縮抑制作用を示し (Fig. 10A), 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で最大抑制率は41.4%であった。また、安息香酸は、

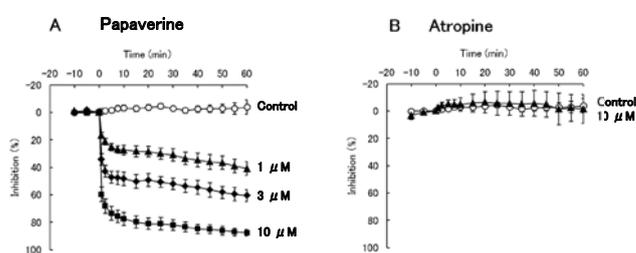


Fig. 4 Effect of papaverine and atropine on the twitch response in the isolated mouse vas deferens
Papaverine hydrochloride and atropine sulfate were dissolved in distilled water. Each point is presented as a mean \pm S.E. of 4-6 experiments.

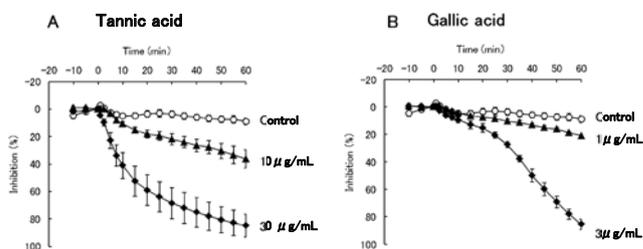


Fig. 6 Effect of tannic acid and gallic acid on the twitch response in the isolated mouse vas deferens
Tannic acid and gallic acid were dissolved in DMSO. Each point is presented as a mean \pm S.E. of 4 experiments.

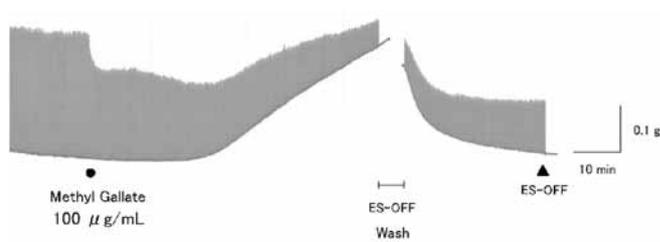


Fig. 8 Effect of methyl gallate on the twitch response and the basal contraction in the isolated mouse vas deferens
Methyl gallate was dissolved in DMSO and was added to the bath at the point indicated. Electrical stimulation (1 msec, 0.1 Hz) was stopped at the point indicated.

100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でtwitch収縮抑制作用を示し (Fig. 10B), 最大抑制率は41.8%であった. 安息香酸によるtwitch収縮抑制作用は, 時間経過で徐々に減弱し, 60分までにほぼ消失した.

シャクヤクの主要成分であるペオニフロリン (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及びアルピフロリン (30 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は, マウス精管の電気刺激によるtwitch収縮反応に対して抑制作用を示さなかった.

考 察

マウス精管では, 交感神経の終末部からノルアドレナリンとATPが遊離し, twitch収縮反応が生じるとされて

いる¹²⁾. マウス精管実験で使用している電気刺激条件では, twitch収縮反応が, 活動電位の発生・伝導を抑制する高選択的 Na^+ チャンネルブロッカーであるテトロドトキシンの低濃度適用によって完全に抑制されることがわかっており¹⁴⁾, 神経刺激性の収縮反応といえる. twitch収縮抑制作用 (電気刺激収縮抑制作用) がみられた場合は, 神経伝達機構や平滑筋収縮機構における抑制があると考えられる.

マウスの精管は, モルモットの回腸と同様に, 神経終末上に神経伝達物質の遊離を抑制的に調節する受容体としてオピオイド受容体, α_2 -アドレナリン受容体, A_1 -アデノシン受容体が存在し, 各受容体活性薬によって電気刺激によるtwitch収縮が抑制されることが知られている^{12, 13)}.

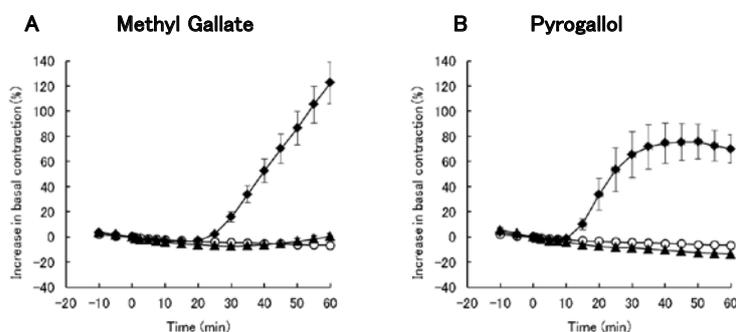


Fig. 9 Effect of methyl gallate and pyrogallol on the basal contraction in the electrically stimulated mouse vas deferens
Methyl gallate and pyrogallol were dissolved in DMSO. Each point is presented as a mean \pm S.E. of 4 experiments. A: Control(\circ); methyl gallate at 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (\blacktriangle) or 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (\blacklozenge). B: Control(\circ); pyrogallol at 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (\blacktriangle) or 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (\blacklozenge).

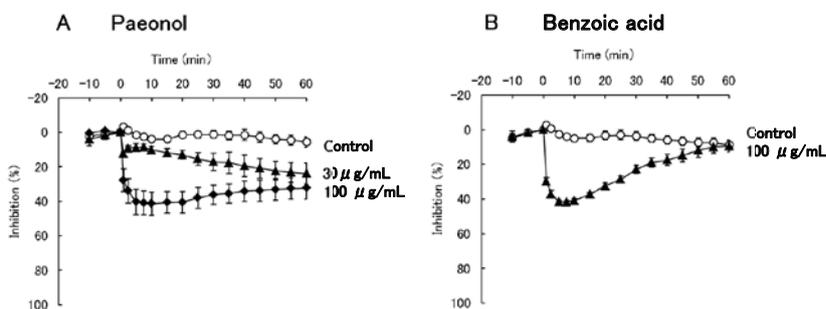


Fig. 10 Effect of paeonol and benzoic acid on the twitch response in the isolated mouse vas deferens
Paeonol and benzoic acid were dissolved in DMSO. Each point is presented as a mean \pm S.E. of 3-5 experiments.

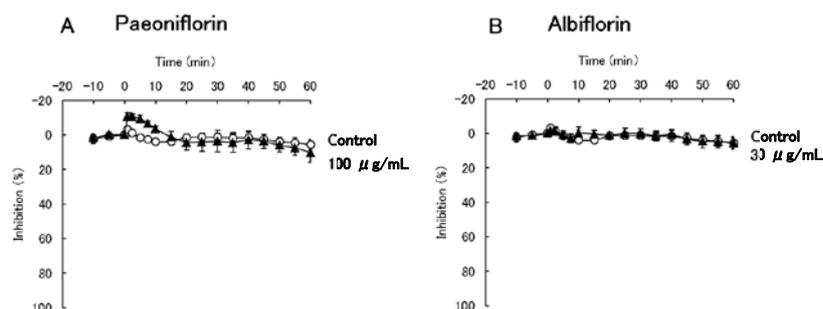


Fig. 11 Effect of paeoniflorin and albiflorin on the twitch response in the isolated mouse vas deferens
Paeoniflorin and albiflorin were dissolved in DMSO. Each point is presented as a mean \pm S.E. of 4 experiments.

マウスの精管とモルモットの回腸を用いた電気刺激収縮実験は、モルヒネなどの麻薬性鎮痛薬の検定に繁用されている¹²⁾。

止瀉薬のロペラミドは、モルヒネ様薬物であるが、中枢作用を欠いた、安全域の広い、強力な止瀉薬とされている¹⁶⁾。ロペラミドがマウス精管での電気刺激収縮を抑制することは報告があり¹⁷⁾、今回の実験においても、ロペラミドは低濃度で強い電気刺激収縮抑制作用を示し、オピオイド受容体遮断薬であるナロキソンで拮抗された。

ニフェジピンは、L型カルシウムチャネル遮断薬で血管拡張薬である。ニフェジピンは、低濃度で電気刺激収縮抑制作用を示したことから、カルシウム拮抗剤様の作用物質の評価にも使える評価系であると思われる。

非特異的な鎮痙薬であるパパベリンは、強い電気刺激収縮抑制作用を示したことから、パパベリン様の平滑筋弛緩物質の評価に使える評価系であると思われる。

アトロピンは、抗アセチルコリン作用に基づく鎮痙薬である。アトロピンはマウス精管で電気刺激収縮抑制作用を示さなかった。マウス精管実験では、抗コリン性の鎮痙薬は検出されないことが確認された。

シャクヤク成分の一つで、食品添加物として酸化防止剤の用途のある没食子酸は¹⁸⁾、以前の検討で、低濃度で電気刺激収縮抑制作用がみられている¹⁴⁾。今回、IC₅₀値を求めるために、1 μg/mLと3 μg/mLの2つの濃度で作用を検討した。以前と同様に¹⁴⁾、低濃度において作用発現が遅く、徐々に進行する電気刺激収縮抑制作用がみられた。

ガロタンニンは、加水分解によって生成するフェノールカルボン酸が没食子酸のみのタンニン群であり、その中でガロイルグルコース類が最も広く分布しているとされている⁷⁾。医薬品等で広く使用されるタンニン酸は、ガロタンニン（混合物）であり^{7, 8)}、蛋白を凝固し、収れん作用によって、局所の保護や抗炎症作用を示すとされている¹⁾。以前の検討で、シャクヤク中のガロタンニン類の1種であるペンタガロイルグルコースに電気刺激収縮抑制作用がみられている¹⁴⁾。今回、タンニン酸を用いて作用を検討したところ、電気刺激収縮抑制作用がみられた。

シャクヤクの主なタンニンは、ガロイルグルコース類であり⁸⁾、ペンタガロイルグルコースを基本骨格とし、さらに没食子酸が結合した分子量の大きいガロタンニンなども存在しているとされている^{6, 8, 9)}。タンニン酸に電気刺激収縮抑制作用がみられたことから、シャクヤク中のガロタンニン類が、エキスによる電気刺激収縮抑制作用に寄与し、蛋白質に対する非特異的な作用が関与している可能性があると考えられた。

シャクヤクの50%メタノールエキス中に没食子酸メチルが検出されている¹⁵⁾。以前の検討では、没食子酸メチルは30 μg/mLで弱い収縮抑制作用を示していたので¹⁴⁾、今

回、IC₅₀値を求めるために、溶媒をDMSOに変更し、没食子酸メチルを100 μg/mLに濃度を高めて作用を検討した。興味深いことに、基線の上昇、すなわち収縮反応が観察された。没食子酸メチルは、収縮抑制作用と収縮作用の両方の作用を有しているものと考えられた。

没食子酸メチルと類似の構造を有する酸化防止剤（食品添加物）として没食子酸プロピルがある¹⁸⁾。ラットに経口投与した場合、没食子酸とプロピルアルコールに加水分解され、大部分が没食子酸のまま尿中に排泄され、一部は腸内細菌によって脱炭酸されてピロガロールになることが報告されている¹⁸⁾。没食子酸類の関連化合物としてピロガロールについても作用を検討した。ピロガロールは、マウス精管実験で、電気刺激収縮抑制作用を示すとともに、没食子酸メチルに類似した収縮反応を示した。没食子酸メチルと比較して、反応性が高いと考えられるピロガロールは、低い濃度で作用が発現し、収縮作用の発現も早いものであった。没食子酸メチルだけでなく、没食子酸関連化合物の中には収縮性を有する物質も存在する可能性があると思察された。なお、没食子酸メチルの収縮作用は、栄養液の交換によって作用が減弱したことから、可逆性のある収縮性反応であると考えられた。

没食子酸メチルは、投与初期の抑制と、徐々に進行する抑制からなる収縮抑制パターンを示した。シャクヤクエキスの電気刺激収縮抑制作用の特徴として、発現の早い収縮抑制と、徐々に進行する収縮抑制が観察されている¹⁴⁾。抑制パターンの類似性から、没食子酸メチルは、ある程度エキスの電気刺激収縮抑制作用に寄与している可能性があると思われる。

ペオノールは、ボタンピの主要な活性成分として知られる芳香性化合物であるが³⁾、シャクヤクにも存在するとされている⁶⁾。ペオノールは、マウス精管実験において、30 μg/mLで弱い電気刺激収縮抑制作用を示した。ペオノールは、50 μg/mLで摘出腸管において収縮抑制作用を示し、パパベリン様の向筋性鎮痙作用を有するとされている^{16, 17)}。ペオノールによるマウス精管での電気刺激収縮抑制作用は、パパベリン様の作用によるものかもしれない。揮発性の高いペオノールは、シャクヤクの50%メタノールエキス中に、わずか又はほとんど検出されていないことから¹⁹⁾、エキスにみられた電気刺激収縮抑制作用には、ペオノールは寄与していないものと考えられた。

安息香酸は、シャクヤク成分の一つであり、ペオニフロリンの分子内にも安息香酸が存在している^{3, 21)}。安息香酸は、防腐剤としての効果を有し、医薬品等として用いられている³⁾。安息香酸は、マウスの精管実験で、高濃度で電気刺激収縮抑制作用を示した。作用発現は早い持続性が低い抑制作用を示した。シャクヤクエキスにみられる発現の早い収縮抑制の部分に一部寄与している可

能性はあると思われる。

ペオニフロリンは、モルモット回腸の電気刺激収縮に対する抑制作用を示さないことが報告されている¹¹⁾。以前の検討で、マウス精管の電気刺激収縮に対してもペオニフロリンには抑制作用はみられなかった¹⁴⁾。DMSO溶液として適用した今回も、ペオニフロリンには抑制作用はみられなかった。また、アルビフロリンについて検討したところ、電気刺激収縮抑制作用はみられなかった。

生理活性物質であるアデノシンが存在する生薬が知られている²²⁾。以前の検討で、選択的A₁-アデノシン受容体活性薬であるシクロペンチルアデノシンには、持続性が高く、強い電気刺激収縮抑制作用がみられている¹⁴⁾。今回、アデノシンは低濃度で電気刺激収縮抑制作用を示したが、持続性はやや低いものであった。シャクヤクのモルモット回腸での電気刺激収縮抑制作用については、アデノシン様物質の関与を否定する報告があることから¹¹⁾、マウス精管でのシャクヤクの電気刺激収縮抑制作用についてもアデノシンが関与していない可能性が高いと思われる。

マウス精管実験での電気刺激収縮抑制作用の評価は、非特異的鎮痙薬やカルシウム拮抗薬などの平滑筋収縮抑制薬や神経伝達物質遊離抑制薬などを低濃度で検出できることから、生薬の生物活性評価において有用な評価系であると思われる。シャクヤク中の活性本体の検討は今後も引き続き行う予定である。

文 献

- 1) 高木敬次郎, 原田正敏: 芍薬の薬理学的研究 (第1報) ペオニフロリンの中樞作用および甘草成分FM 100との併用効果, 薬学雑誌, 89, 879-886 (1969)
- 2) 生薬利用と新医薬品開発 (監修: 糸川秀治), シーエムシー (1988), p.186
- 3) 第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店 (2011), D-378 (シャクヤク), D-387 (芍薬甘草湯エキス), D-740 (ボタンピ), C-411 (安息香酸), C-2700 (タンニン酸)
- 4) 鳥居塚和生: 生薬の薬効・薬理 (伊田喜光, 寺澤捷年監修), 216-223, 医歯薬出版 (2003)
- 5) 中田敬吾: 漢方基礎講座 処方解説シリーズ29 芍薬甘草湯, 漢方研究, 426, 181-187 (2007)
- 6) 森田直賢, 清水岑夫, 林 利光: 芍薬の化学的品質評価, 現代東洋医学, 12 (4), 86-92 (1991)
- 7) 西岡五夫: タンニンの化学 (1), 現代東洋医学, 11 (3), 75-81 (1990)
- 8) 西岡五夫: タンニンの化学 (2), 現代東洋医学, 11 (4), 70-75 (1990)
- 9) 西澤 信, 山岸 喬, 野中源一郎, 西岡五夫: 薬学雑誌, 104, 1244-1250 (1984)
- 10) Maeda T., Shinozuka K., Baba K., Hayashi M., Hayashi E.: Effect of Shakuyaku-kanzoh-toh, a prescription composed of shakuyaku (*Paeoniae Radix*) and Kanzoh (*Glycyrrhizae Radix*) on guinea pig ileum, J. Pharmacobio-Dyn., 6, 153-160 (1983)
- 11) 林真知子, 馬場行一, 前田利男: 芍薬抽出物のモルモット回腸に対する作用, 薬学雑誌, 110, 139-143 (1990)
- 12) 毒性試験講座7 機能毒性学, 地人書館 (1990), p.67-69, p.185-186, p.229-233
- 13) 廣川 生物薬科学実験講座14巻 臓器機能測定法 (編集: 岡部進), 廣川書店 (1992), p.643-646
- 14) 川筋 透, 横田洋一, 田村隆幸, 松永孝之: シャクヤクの品種別薬理試験 (3) マウス精管の電気刺激収縮に対するシャクヤクエキスの作用, 富山県薬事研究所年報, 39, 51-60 (2012)
- 15) 川筋 透: マウス精管での電気刺激収縮反応に対する芍薬甘草湯の作用, 富山県薬事研究所年報, 40, 46-50 (2013)
- 16) 莊司行伸, 河島勝良, 中村秀雄, 清水当尚: 止瀉剤 Loperamideの薬理学的研究 (第1報) ヒマシ油ならびにProstaglandin E1誘発下痢に対する効果, 日薬理誌, 74, 145-154 (1978)
- 17) Giagnoni G., Casiraghi L., Senini R., Revel L., Parolaro D., Sala M., Gori E.: Loperamide: evidence of interaction with mu and delta opioid receptors, Life Sci., 33 Suppl 1, 315-318 (1983)
- 18) 食品添加物活用ハンドブック (日本食品化学学会編) II 食品添加物実用 必須データ編, 産業調査会事典出版センター (2009) p.227-229
- 19) 横田洋一, 高橋 敏, 寺崎さち子, 田村隆幸, 松永孝之: シャクヤクの品種別成分分析, 富山県薬事研究所年報, 38, 61-68 (2011)
- 20) 原田正敏, 山下厚子, 油田正樹: 牡丹皮の薬理学的研究 (第2報) ペオノールの抗炎症作用, ストレス胃エロジオン抑制作用, 胃液分泌抑制作用ならびにその他の薬理作用, 薬学雑誌, 92, 750-756 (1972)
- 21) 和漢薬物学 (高木敬次郎, 木村正康, 原田正敏, 大塚恭男編), 南山堂 (1982), p.286 (芍薬) p.299 (牡丹皮)
- 22) 杳名 裕, 藤井誠史郎, 北村謙始, 小松一男, 中野幹清: 中国産紅花中の血小板凝集抑制物質の同定と定量, 薬学雑誌, 108, 1101-1103 (1988)