

Lithospermum Erythrorhizon に含有される Gonadotrophin 不活化物質に関する研究

厚生技官 宮 沢 香

厚生省保健局医療課

(前長野県衛生研究所員)

Studies on the Anti-Gonadotrophic Material in the Lithospermum Erythrorhizon

Kaoru MIYAZAWA

Technical Officer of Ministry of Health and Welfare. Former member of
the hygienic laboratory of Nagano Prefecture

緒 言

ムラサキ科植物 (Lithospermum) が経口避妊薬として注目を浴びたのは、1941年の Train, Hendrichs, Archer¹⁾等の報告に始まる。

北アメリカ合衆国ネバダ州に土着するインディアンの人口が年々減少して行くことに注目したアメリカ農務省では、Train 等を現地に派遣し、インディアンの生活環境、とくに彼等の食生活について広汎な調査を実施させた。その結果インディアンがこの地方に自生するムラサキ科植物の一種 *Lithospermum ruderalis* を避妊の目的で煎用している事実がつかとめられ、この調査研究はアメリカ農務省から発表された。ひきつづいて Cranston²⁾(1945) は *Lithospermum ruderalis* のアルコール浸出液を食飼に混じてマウスに投与する実験を行ない、出産率の低下、性周期の消失、子宮重量・精のう腺 (前立腺を含む) の重量減少を確認した。そしてまた性周期の消失はアルコール浸出液の投与を中止するか、女性ホルモン (エストロン), Gonadotrophin (F. S. H.) を注射することにより速やかに回復することを認め、彼は *Lithospermum ruderalis* に経口投与により避妊効果の期待出来る物質が存在することを報告した。

その後 Drasher および Zahl³⁾(1946), Plunkett および Noble⁴⁾(1951) 等は *Lithospermum* に含有されている抗-Gonadotrophin 作用物質に関する研究を行なったが、Drasher 等はこれらの作用はマウスの種類により異なる反応を示すことを認め、また Noble 等はラットの性周期抑制の実験において、*Lithospermum* のアルコール抽出エキスを皮下注射した場合には、該物質を経口投与した場合に較べて、その作用が10倍以上強いことを見出した。

そしてさらに Graham および Millman⁵⁾(1955) はム

ラサキ科植物の6種すなわち *Lithospermum ruderalis*, *L. croceum*, *L. disticum*, *L. latifolium*, *L. arvense*, *L. officinale* について、これら植物の根および葉基部の水性エキスの試験管内における抗-Gonadotrophin 作用を研究し、いずれの植物にも抗-Gonadotrophin 作用物質の存在することを認めた。

この実験において彼等は抗-Gonadotrophin 作用は植物の種類、根と葉基部、収穫の時期、エキスの濃度などにより差のあることを見出している。また彼等は抗-Gonadotrophin 作用物質は、植物を乾燥して保存すると安定しているが、水性エキスの状態ではその抗-Gonadotrophin 活性は1~5週で殆んど消滅し、水性エキスを酸性で保つと抗-Gonadotrophin 活性は比較的安定していることを見出した。

これらのことから Graham 等は抗-Gonadotrophin 作用物質の本体はある種のキノン系化合物であると推定し、いくつかのキノン化合物、ナフトキノン化合物を用いて同様の実験を行なったが、例えば *Lithospermum latifolium* の水性エキスでは僅か 12 μ g で 100 I. U. の Pregnant Mare's Serum Gonadotrophin (血清性性腺刺激ホルモン) を不活性化させるのに、これらキノン化合物では少なくとも 0.1mg が必要であり、この事実から推してムラサキ科植物に含有されている抗-Gonadotrophin 作用物質の Gonadotrophin 不活化作用は遙かに強力であるとしたが、その作用機序については全く不明であると述べている。

一方、上述の Graham 等のキノン系化合物の抗-Gonadotrophin 作用に関連して、Rosen および Millman⁶⁾(1955) は各種キノン化合物を用いて、これら化合物のラット性周期抑制作用を実験したが、経口投与ではいずれの化合物も性周期を抑制しなかったのに対して、これらの化合物を非経口的に投与した場

合、とくにOH-基の ortho 体のもの (1, 2-dihydroxybenzene, 1, 2, 3-trihydroxybenzene) はよく性周期を抑制した。しかしながら OH-基が CH_3O -基に置換されると抑制作用は失なわれた。さらにまたこれらのキノン化合物を反復投与した動物は、キノン化合物の抗-Gonadotrophin 作用に反応し難くなることも見出された。

また Löser および Wernze⁷⁾ (1955) は Lithospermum の水性エキスを in vitro での実験で、甲状腺刺激ホルモンを不活性化することを認めた。また Löser および Mikulicz⁸⁾ (1955) は Lithospermum の水性エキスを in vitro で、Prolan (胎盤性性腺刺激ホルモン)、Anteron (血清性性腺刺激ホルモン) などの Gonadotrophin を不活性化することを (子宮重量法により) 報告している。

著者はムラサキ科植物の一種 Lithospermum officinale L. var. erythrorhizon (所謂、和産ムラサキ以下 LE と略称する) が、長野県的美ヶ原、菅平、野辺山¹⁰⁾などの火山灰土地帯で、標高 1,000~1,500m の南面傾斜地に自生していることを知り、この本邦産 LE にも Noble 等が報告しているような抗-Gonadotrophin 作用物質が含有されているかどうかに関心

を抱き、長野県衛生研究所に在職中、この植物体より抽出精製することを試みたが、このなかの若干の分層 (図1: 実験材料 (1), (3), (4), (6), (7), (10)) に抗-Gonadotrophin 作用の存在することが、信州大学医学部に於て岩井、赤羽等の指導の下に石井¹⁸⁾、福沢¹⁹⁾、猿橋¹⁹⁾等によって確認されたが、この抗-Gonadotrophin 作用物質が如何なる化学的物質であるかはなお明らかでなかった。著者はこの点をさらに追求し、新たな知見を得るに至ったのでここに報告する。

I. 実験材料

1. 実験材料

各実験材料は長野県南佐久郡の野辺山高原で栽培した LE の原草を8月および9月の晴天の日に採取し、3時間天日乾燥した後束ねて軒下に吊り、1週間以上風乾したものをういて次のように処理して下記の12種の物質を調製し、これを用いて実験を行なった (図1)。

(1) 脱色素根部

水洗して乾燥した根部を朝比奈式抽出器 (図2) に取り、エーテルを用いて水浴上で24時間以上連続抽出

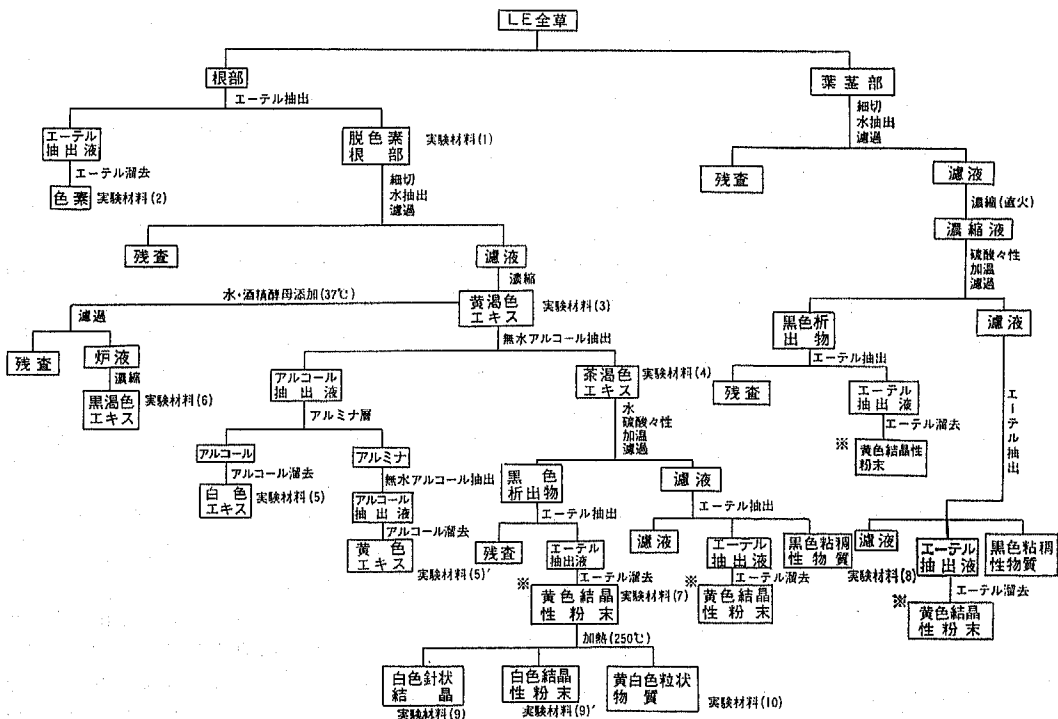


図 1. LE の各分層の抽出過程 (※ 同一物質)

を行ない、根部の入っているコルベンのエーテルが殆んど無色になった後、抽出を止めてこれを取り出し、乾燥機に入れて 80°C の恒温でエーテル臭がなくなるまで乾燥すると茶褐色の根部が得られる。

この根部は長さ 10~15cm、直径 0.5~1.5cm でたてじわが多い⁹⁾。

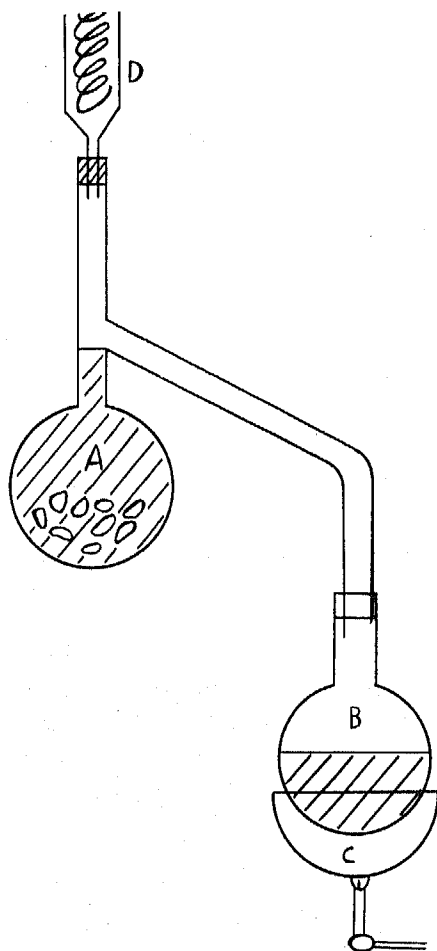


図 2. 朝比奈式抽出器

A : 根部を入れる B : エーテルを入れる
C : 水浴 D : ジュモート式冷却器

(2) 色 素

根部から抽出した色素を含むエーテル液を丸底コルベンに移し、冷却器(ジュモート式)を付して水浴上でエーテルを溜去するとコルベンの底に黒紫色の液状粘性物質が得られる。これを蒸発皿に移し、コルベンの底に残った色素は少量のエーテルで洗い、洗液は蒸発皿の色素と合し、これを水浴上で蒸発乾固すると固形の無晶形色素(アセチルシコニン:黒田¹¹⁾)が得られる。

(3) 黄褐色エキス

脱色素根部を粉碎して硝子容器に入れて、これに約 10 倍量の水を加えて 2 日間室温に放置すると水は茶褐色を帯びてくる。これを吸引濾過し、濾液をビーカーに入れて液量が大体 $\frac{1}{5} \sim \frac{1}{8}$ 量になるまで直火で濃縮する。濃縮した液を蒸発皿に移し殆んど蒸発乾固した後加温を止め、室温に放置すると固化して飴状の黄褐色エキスが得られる。(得量約 20%)

これは吸湿性で甘味を有し、アルカロイド、蛋白は検出されない。組成は還元糖(麦芽糖として)約 69%, 窒素約 3.5%, 灰分約 3.37% となっている。

(4) 茶褐色エキス

(3) 黄褐色エキス約 50g を 500ml の三角フラスコに取り、これに約 150ml の無水アルコールを加えて還流冷却器をつけ、水浴上で 2 日間以上抽出を行なうとアルコールは黄色を帯びてくる。このアルコールを傾斜法により分離すると茶褐色のやや流動性エキスが残る。これを蒸発皿に取り、水浴上で殆んど蒸発乾固した後加温を止め、室温に放置すると固化して吸湿性甘味を有する飴状の茶褐色エキスが得られる。

(5) 白色エキスおよび(5') 黄色エキス

(4) で傾斜法により分離したアルコールを丸底コルベンに取り、冷却器を付してアルコールを溜去するとあとに黄白色のエキスが残る。これを少量の無水アルコールで再び溶解し直径約 1cm、長さ約 20cm の硝子管に活性アルミナ (Al_2O_3) を詰め、このアルミナ層を通過させるとアルコールの通過に伴ないアルミナ層は黄色を帯び、通過したアルコールは淡黄色を帯びている。これを丸底コルベンに取り冷却器を付してアルコールを溜去すると殆んど白色のエキス(5)が得られる。

活性アルミナを硝子管より取り出して 300ml の三角フラスコに入れ約 200ml の無水アルコールを加えて還流冷却器をつけ、2 時間程抽出を行なうとアルコールは黄味を帯びてくる。このアルコールを濾取して丸底コルベンに取り冷却器を付してアルコールを溜去すると黄色エキス(5')が得られる。(得量各エキスとも約 0.5g) これらの白色エキスおよび黄色エキスはどちらも吸湿性で甘酸味がある。

(6) 黒褐色エキス

(3) 黄褐色エキス約 100g を 2 倍量の蒸留水に溶解し、これを無菌にした 500ml の三角フラスコに入れ、これに予め Mayer 氏液(蔗糖 15g, NH_4NO_3 0.75g, K_2HPO_4 5g, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 5g, $Ca_3(PO_4)_2$ 0.5g を水 1,000ml に溶解)で培養・増殖させた酒精酵母 *Brenneriyeffe Rasse II*¹²⁾(酒精酵母の一種、醗酵力が強

く菌膜形成は緩徐。浮滓状を呈し、液は混濁し易くて軟い残滓を作る)の少量を添加して綿栓を施し30°Cの恒温器中に置く。これを1日2回位軽く振り培養を続けると酵母添加後10日目頃より泡立ちが目立ち培養液は混濁してくる。2週間後この培養液を吸引濾過し、濾液を蒸発皿に移して水浴上で加温すると最初アルコール臭を放ちながら沸騰するが、さらに加温を続けて殆んど蒸発乾固した後加温を止め、室温に放置すると固化して飴状の黒褐色エキスが得られる。(得量約40g)

これはやや甘味を有し、その組成は還元糖(麦芽糖として)約18.3%、窒素約2.7%、灰分約2.7%である。

(7) 黄色結晶性粉末

(3)の黄褐色エキス約100gを蒸発皿に取り、これに500mlの水を加えて溶解し、さらに $\frac{1}{2}$ N硫酸約10mlを加えて硫酸酸性として水浴上で静かに5時間以上加温すると黒褐色の析出物が表面を覆い液は黒色となる。この処理液を吸引して濾別し、析出物は300mlの三角フラスコに取って約3倍量のエーテルを加え、強く振盪して放置するとエーテルは黄色に帯色する。このエーテル液を傾斜法によって分取しよく乾いた濾紙を用いて濾過し、300mlの三角フラスコに入れてこれに約5gの芒硝(Na_2SO_4)を加えて1昼夜放置する。このエーテルを傾斜法によって分取し、500mlの丸底コルベンに移して冷却器(ジムロート)を付し、水浴上で静かにエーテルを溜去するとあとに結晶性の物質が析出してくる。これを蒸発皿に取り、残った結晶は少量のエーテルで洗い出しながら蒸発皿の結晶に合し、水浴上でエーテルを飛ばした後、80°Cにした乾燥機中で乾燥するとざらりとした黄色結晶性粉末が得られる。(得量約0.5g)

別に吸引濾過して得られた黒色の濾液を、500mlの分液漏斗に取り100mlのエーテルを加えて強く振盪した後静置するとエーテル層は黄色に帯色する。そして器壁には黒色粘稠な物質が附着する。このエーテル液を分取し、さらに2回同様の抽出を繰返し、分取したエーテルを合して後、上述の析出物を抽出したエーテル液と同一の操作を行なうとこのエーテル液からも、析出物から抽出して得られたのと同じ黄色結晶性粉末が得られる。(得量約0.5g)

さらにまた、LEの葉基部についてもこれを3~5cmに細切し、約4,000gを大きな硝子製容器に入れ、葉基部全体が水につかるように水を加えて2~3日間室温に放置すると液は黄色を帯びてくる。これを吸引濾過し、濾液はビーカーに移してその液量が $\frac{1}{5} \sim \frac{1}{8}$ に

るまで直火で濃縮する。濃縮液は蒸発皿に取りこれに硫酸を加えて酸性とし(液量200mlに対して $\frac{1}{2}$ N硫酸5mlの割合)、水浴上で静かに5時間以上加温すると、上述の黄褐色エキスを処理した場合と同様に黒褐色の析出物が液の表面を覆い液は黒色となる。これを同じ操作で処理すると黄褐色のエキスから得られたものと全く同一の黄色結晶性粉末が得られる。(得量2.5~3g)

黄色結晶性粉末は、さらさらした微細な結晶性粉末で松脂臭があり、渋味と酸味を有する。この結晶は水、アルコール、エーテルに溶解し、水溶液は徐々に褐色を帯びる。また酸性溶液にも溶けるが、アルカリ性溶液にはよく溶けて速やかに強く暗赤色に帯色し、この帯色は溶液を酸性にしてもエーテルで抽出されない。

(8) 黒色粘稠性物質

(7)における硫酸酸性処理液を吸引濾過して得られた黒色溶液を、エーテルで抽出するとき分液漏斗の器壁にねっとりとした液状の黒色物質が附着してくる。これを硝子棒で掻き出して蒸発皿に取り、水浴上で加温して蒸発乾固すると黒色粘稠物質が得られる。この物質は粘性が高く、エーテル、アルコールには溶けないが、水に溶解して液は黒色を呈する。

(9) 白色針状結晶および(9') 白色結晶性粉末

(7)で得られた黄色結晶性粉末約1gを100mlのビーカーに取り、このうえに50mlのビーカーを重ねて時計皿で覆い、これを電熱式融点計のうえにおき(図3)、温度を徐々にあげて行くと250°Cの附近で表面に白色の結晶が現われてくる。さらに温度をあげて行

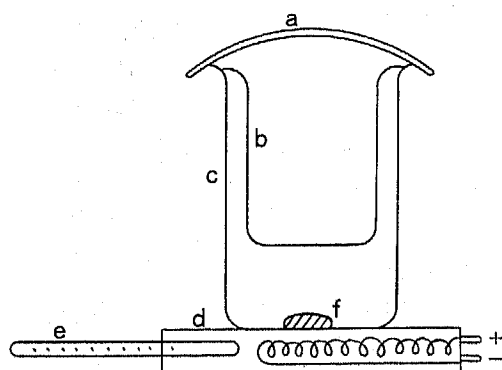


図3. 昇華装置

- | | |
|----------------|-----------------|
| a : 時計皿 | d : 電熱式融点測定器 |
| b : 50ml ビーカー | e : 温度計 |
| c : 100ml ビーカー | f : 資料(実験材料(7)) |

くと280°C附近で強い松脂臭を発生しながら黄色結晶性粉末の一部は分解して揮散し、その表面に現われた白色の結晶は昇華してビーカーの上部一帯に針状の結晶となって附着し、50mlのビーカーの底および下辺一帯には白色の粉末状結晶が附着する。また100mlのビーカーの底には少量の黄色粒状物質が残り、その一部は炭化している。

ここで得られた白色針状結晶(9)は、元素分析および混融試験によりフマル酸と、また白色結晶性粉末(9)'は同様に無水コハク酸と同定し得た。

(10) 黄白色粒状物質

(9)の操作で、加熱を250°C附近で止めて表面に白色結晶が十分に現われたところで放冷し、表面の白色結晶をピンセットで取り除くと、そのあとに黄白色粒状物質が残る(一部は炭化している)。これをエーテルに溶解し、エーテル液を直径約1cm、長さ約10cmの

硝子管に活性アルミナをつめ、このアルミナ層を通過させるとアルミナ層は僅かに黄色を帯び、通過したエーテル液も黄色を帯びている。このエーテル液を蒸発皿に取り、水浴上でエーテルを飛ばすとあとに黄白色粒状物質が得られる。この黄白色粒状物質の赤外部吸収スペクトル(I.R.)は、ヒノン($O=C\langle\equiv\rangle=C=O$)の赤外部吸収スペクトルに近似している。(図4, 5)

黄白色粒状物質は水、アルコール、エーテルに溶解し、水溶液は徐々に赤色を帯びる。またこの物質は酸性溶液にも溶けるが、アルカリ性溶液では速やかに暗赤色に帯色し、この帯色は溶液を酸性にしてもエーテルで抽出されない。

別に実験材料として使用したArbutinはAcetobromoglucoseとHydroquinoneとを用いて化学的に合成されるが、天然に植物界に分布し、ウズウルシ(*Arctostaphylos Uva Ursi*)やコケモモ(*Vaccinium*

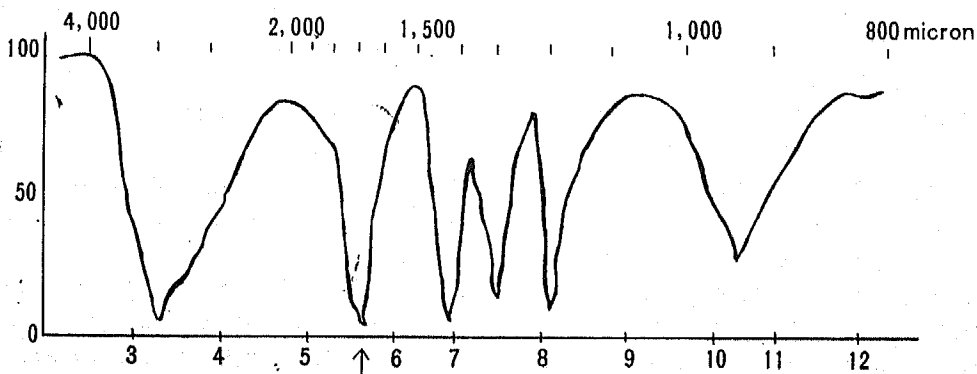


図 4. 黄白色粒状物質(実験材料(10))の赤外部吸収スペクトル(I.R.)
↑: 1,600 micron と 1,700 micron の間の吸収が共軛ケトン基($O=C\langle\equiv\rangle=C=O$)

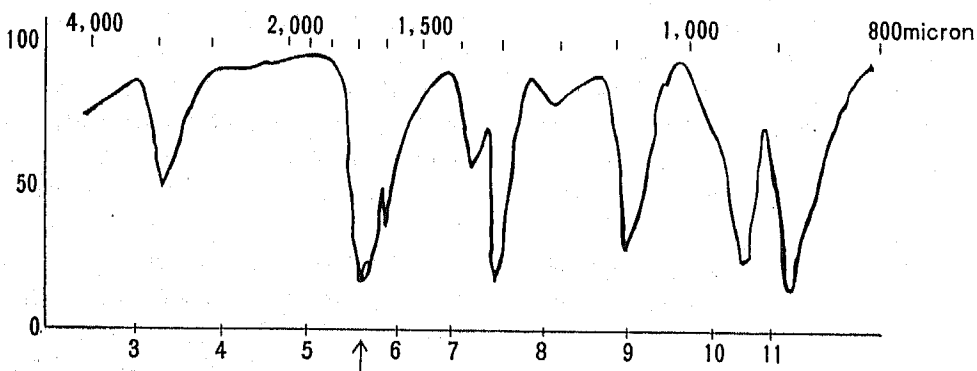


図 5. ヒノン($O=C\langle\begin{smallmatrix} C=C \\ C=C \end{smallmatrix}\rangle C=O$)の赤外部吸収スペクトル(I.R.)
↑: 1,600 micron と 1,700 micron の間の吸収が共軛ケトン基($O=C\langle\equiv\rangle=C=O$)

Vitis Idaea L.) の葉には多く含まれているヒドロキノンの配糖体である²⁰⁾。

Arbutin は水、沸騰水、アルコールに溶解するが、不安定で酸、ある種の酵素などにより加水分解される。融点 165°C

この実験では市販品を使用した。

実験方法としては抗-Gonadotrophin 作用の判定に屢々用いられてきたラット性周期に及ぼす影響を観察する方法 (Ascheim Zondek reaction) 及び家兎排卵に及ぼす作用を検する方法 (Friedman's test) は福沢¹⁹⁾等により実験材料 (1) 脱色素根部, (3) 黄褐色エキスを及び (7) 黄色結晶性粉末を用いて行なった実験では効果判定が困難であるとせられた。一方, 同氏等は同じ実験材料について雄ガマ排精に対する影響 (Mainini pregnancy test) を見たところ効果判定は明確且定量的に行なうことが出来た。そこで著者は本研究においては Mainini 試験により, 各実験材料の抗-Gonadotrophin 作用を検討することとした。

実験動物及び実験手技

前記各実験材料を妊娠後半期 (第7月~第10月) の婦人尿 (可及的早朝尿を用いた) の所定量あるいはシナホリン (混合性性腺刺激ホルモン), プリモゴニール (胎盤性性腺刺激ホルモン), PUG ホルモン (胎盤性性腺刺激ホルモン) の所定単位に対し, 各実験の所定の濃度に混合溶解し, 要すれば pH を調整して, 37°C に所定時間静置したものを, 体重 170~200g の成熟雄ヒキガエル (*Bufo vulgaris*) (以下ガマと略称する) または体重 15~20g の成熟雄トノサマガエル (*Rana nigromaculata*)²³⁾ (以下カエルと略称する) の背部皮下淋巴囊内に, ツベルクリン用注射器を用い, 所定量を注射し (以下皮下注射と称す), 所定時間経過した後, 硝子毛細管を肛門より総排泄腔に挿入して採尿し, これを載物硝子上に滴下し, カバーガラスで覆って鏡検し, 排精の有無, 程度および精子の運動状態を見た。なお対照として実験材料の混合以外は同様に処理した妊婦尿, シナホリン, プリモゴニール, PUG ホルモンを同量若しくは同単位注射した同種の動物について同様に観察した。

顕微鏡は, 対物レンズ 10×, 接眼レンズ 10×, 筒長 170mm の条件で使用し, 排精の程度は下記のとおりに表記した。(表 1~12)

記

- : 全視野に精子 0 個
- ± : 全視野に精子 ほぼ100個以下
- + : 1 視野に精子 ほぼ10個程度

- ++ : 1 視野に精子 20~30個程度
- +++ : 1 視野に精子 50~70個程度
- |||| : 1 視野に精子 100個以上~無数

2. 実験方法

本研究の各実験に用いた実験材料並びに実験動物の種類及びその数は次のごとくである。

(1) 脱色素根部を用いた実験

表記の材料を粉碎したものを前記の如き妊娠後半期の婦人尿 (以下妊婦尿と略称する) に, 0.5g/ml の割合に混じ, 37°C 1時間静置後濾過し, 1匹当り濾液 2ml を13匹のガマにそれぞれ皮下注射し (実験群), 対照群には8匹を用いた。注射後1, 2, 3, 4時間に採尿観察した (以下の実験に於ても同様に観察したのでこの点については記載を略す)。

(2) 色素を用いた実験

表記の材料 0.1g を無水アルコール 1ml に溶解し, これを水で10倍に稀釈したもの (1ml 中色素 10mg 含有) を妊婦尿に, 10mg/ml の割合に混合溶解し, 37°C 1時間静置後, 1匹当り混液 5ml を5匹のガマにそれぞれ皮下注射し (実験群), 対照群には5匹を用いた。

(3) 黄褐色エキスをを用いた実験

㉔ 妊婦尿に, 120mg/ml の割合に混合溶解し, 37°C 1時間静置後, 1匹当り混液 5ml を3匹のガマにそれぞれ皮下注射し (実験群), 対照群には3匹を用いた。

㉕ また, この実験材料を妊婦尿に, 250mg/ml, 500mg/ml および 1,000mg/ml の割合に混合溶解し, 37°C 1時間静置後, 1匹当り各混液 2ml を各1匹宛のガマに皮下注射し (実験群), 対照群には1匹を用いた。

㉖ さらにまた, この実験材料を妊婦尿に, 100mg/ml, 200mg/ml および 400mg/ml の割合に混合溶解し, 37°C 1時間静置後, 1匹当り各混液 5ml を各1匹宛のガマに皮下注射し (実験群), 対照群には1匹を用いた。

㉗ 別にまた, この実験材料を 1ml 中 40KE を含有するシナホリンに, 600mg/ml の割合に混合溶解し, 37°C 1時間静置後, 1匹当り 1ml を3匹のガマにそれぞれ皮下注射し (実験群), 対照群には3匹を用いた。

㉘ そしてまた, この実験材料を 1ml 中 300 I.U. を含有するプリモゴニールに, 600mg/ml の割合に混合溶解し, 37°C 1時間静置後, 1匹当り混液 1ml を2匹のガマにそれぞれ皮下注射し (実験群), 対照群には2匹を用いた。

(4) 茶褐色エキスをを用いた実験

妊婦尿に, 200mg/ml の割合に混合溶解し, 37°C 1

時間静置後、1匹当り混液5mlを4匹のガマにそれぞれ皮下注射し(実験群)、対照群には3匹を用いた。

(5) 白色エキスをおよび(5)'黄色エキスを
を用いた実験

この2種類の実験材料はいずれも妊婦尿に、100mg/mlの割合に混合溶解し、37°C 1時間静置後、1匹当り各混液5mlを各2匹宛のガマにそれぞれ皮下注射し(実験群)、対照群には各2匹宛を用いた。

(6) 黒褐色エキスをを用いた実験

妊婦尿に、200mg/mlの割合に混合溶解し、37°C 1時間静置後、1匹当り混液5mlを8匹のガマにそれぞれ皮下注射し(実験群)、対照群には実験材料(3)黄褐色エキスを妊婦尿に、200mg/mlの割合に混合溶解し、37°C 1時間静置後、1匹当り混液5mlを6匹のガマにそれぞれ皮下注射したものと、妊婦尿だけを注射した3匹とを用いた。

(7) 黄色結晶性粉末を用いた実験

④ 妊婦尿に、6mg/mlおよび4mg/mlの割合に混合溶解し、37°C 1時間静置後、1匹当り各混液5mlを各4匹宛のガマにそれぞれ皮下注射し(実験群)、対照群には1匹を用いた。

⑤ また、この実験材料を1ml中50 I.U.を含有するPUGホルモンに、20mg/ml、15mg/ml、10mg/ml、5mg/ml、2mg/mlおよび1mg/mlの割合に混合溶解し、37°C 1時間静置後、1匹当り各混液1mlを、20mg/ml混液は1匹のカエルに、15mg/ml混液も1匹のカエルに、10mg/ml混液は2匹のカエルに、5mg/ml混液は3匹のカエルに、2mg/ml混液は2匹のカエルに、1mg/ml混液は1匹のカエルにそれぞれ皮下注射し(実験群)、対照群には2匹を用いた。

(8) 黒色粘稠性物質を用いた実験

妊婦尿に、12mg/ml、20mg/mlおよび120mg/mlの割合に混合溶解し、37°C 1時間静置後、1匹当り各混液5mlを各1匹宛のガマにそれぞれ皮下注射し(実験群)、対照群には3匹を用いた。

(9) 白色針状結晶および(9)'白色結晶性
粉末を用いた実験

この2種類の実験材料はいずれも妊婦尿に、4mg/mlおよび3mg/mlの割合に混合溶解し、炭酸水素ナトリウムでpHを4~5.5に調整して、37°C 1時間静置後、1匹当り各混液5mlを各4匹宛のガマにそれぞれ皮下注射し(実験群)、対照群には3匹を用いた。

(10) 黄白色粒状物質を用いた実験

④ 妊婦尿に、10mg/ml、5mg/mlおよび1mg/mlの割合に混合溶解し、炭酸ナトリウムでpHを4~5.5に調整して、37°C 1時間静置後、1匹当り各混液1mlを、

10mg/ml混液は3匹のカエルに、5mg/mlの混液も3匹のカエルに、1mg/ml混液は5匹のカエルにそれぞれ皮下注射し(実験群)、対照群には3匹を用いた。

⑤ また、この実験材料を1ml中25 I.U.を含有するPUGホルモンに、10mg/mlの割合に混合溶解し、37°C 1時間静置後、1匹当り混液1mlを3匹のカエルにそれぞれ皮下注射し(実験群)、対照群には2匹を用いた。

(11) Arbutinを用いた実験

妊婦尿に、2.5mg/ml、7.5mg/ml、15mg/mlおよび20mg/mlの割合に混合溶解し、37°C 2時間静置後、1匹当り各混液2mlを、2.5mg/ml混液は7匹のカエルに、7.5mg/ml混液も7匹のカエルに、15mg/ml混液は12匹のカエルに、20mg/ml混液は6匹のカエルにそれぞれ皮下注射し(実験群)、対照群には合計21匹を用いた。

この実験は6回に分けて行ない、混液はコハク酸で弱酸性(pH 5.8)としたが1部の混液は炭酸水素ナトリウムでpH 7.8~8.6とした。(表中*印のもの)

II. 実験成績

(1) 脱色素根部を用いた実験の成績は表1に示すごとく、対照群は8匹中6匹に排精を認めたが、実験群においては13匹全部に排精を認めなかった。(表1)

表1 脱色素根部混合妊婦尿によるマイニニ試験の成績 (ガマ)

	ガマ 番号	濃 度 (g/ml)	排 精			
			1h	2h	3h	4h
対 照 群	1	0	—	—	+	+
	2	"	—	+	+	+
	3	"	—	—	+	+
	4	"	—	—	—	—
	5	"	—	+	+	+
	6	"	—	—	—	—
	7	"	—	—	+	+
	8	"	—	—	—	+
実 験 群	1	0.5	—	—	—	—
	2	"	—	—	—	—
	3	"	—	—	—	—
	4	"	—	—	—	—
	5	"	—	—	—	—
	6	"	—	—	—	—
	7	"	—	—	—	—
	8	"	—	—	—	—
	9	"	—	—	—	—
	10	"	—	—	—	—
	11	"	—	—	—	—
	12	"	—	—	—	—
	13	"	—	—	—	—

(2) 色素を用いた実験においては、対照群の5匹および実験群の5匹全部に排精を見た。

(3) 黄褐色エキスをを用いて行なった実験のうち、

④の実験の成績は表2に示すごとく、対照群3匹全部に排精を認めたが、実験群では1匹に注射後2時間および3時間に採尿したものに非活動性精子数匹が見られたが、4時間のときは消失し、他の2匹には排精を見なかった。(表2)

表2 黄褐色エキス混合妊婦尿によるマイニニ試験の成績 (Gamma)

	Gamma 番号	濃度 (mg/ml)	排 精				備 考
			1h	2h	3h	4h	
対 照 群	1	0	+	+	+	+	
	2	"	+	+	+	+	
	3	"	+	+	+	+	
実 験 群 ④	1	120	-	-	-	-	*非活動性精子数匹
	2	"	-	±*	±	-	
	3	"	-	-	-	-	

⑤の実験の成績は表3に示すごとく、250mg/mlを注射した実験群に排精を認めたが、他の2つの実験群では排精を認めなかった。なお対照群は排精を認めた。

⑥の実験の成績は表3に示すごとく、100mg/mlを注射した実験群に排精を認め、他の2つの実験群には排精を認めなかった。なお対照群は排精を認めた。(表3)

表3 黄褐色エキス混合妊婦尿によるマイニニ試験の成績 (Gamma)

	Gamma 番号	濃度 (mg/ml)	排 精				備 考
			1h	2h	3h	4h	
対 照 群	1	0	-	+	+	+	
実 験 群 ⑤	1	250	-	+	+	±*	*非活動性精子数匹
	2	500	-	-	-	-	
	3	1,000	-	-	-	-	
対 照 群	1	0	-	-	+	+	
実 験 群 ⑥	1	100	+	+	+	+	
	2	200	-	-	-	-	
	3	400	-	-	-	-	

①の実験の成績は表4に示すごとく、対照群3匹は全部に排精を認めたが、実験群の3匹全部に排精を認めなかった。(表4)

②の実験の成績は表5に示すごとく、対照群2匹は全部排精を見たが、実験群2匹には全く排精

を見なかった。(表5)

(4) 茶褐色エキスをを用いた実験の成績は表6に示すごとく、対照群3匹のすべてに排精を認めたが、実験群では4匹中1匹に排精を認めただけである。

表4 黄褐色エキス混合シナホリンによるマイニニ試験の成績
(シナホリン 40KE/ml) (Gamma)

	Gamma 番号	濃度 (mg/ml)	排 精			
			1h	2h	3h	4h
対 照 群	1	0	-	+	+	+
	2	"	-	+	+	+
	3	"	-	-	+	+
実 験 群 ①	1	600	-	-	-	-
	2	"	-	-	-	-
	3	"	-	-	-	-

表5 黄褐色エキス混合プリモゴニールによるマイニニ試験の成績
(プリモゴニール 300 I.U./ml) (Gamma)

	Gamma 番号	濃度 (mg/ml)	排 精			
			1h	2h	3h	4h
対 照 群	1	0	+	+	+	+
	2	"	+	+	+	+
実 験 群 ②	1	600	-	-	-	-
	2	"	-	-	-	-

表6 茶褐色エキス混合妊婦尿によるマイニニ試験の成績 (Gamma)

	Gamma 番号	濃度 (mg/ml)	排 精			
			1h	2h	3h	4h
対 照 群	1	0	-	+	+	+
	2	"	-	+	+	+
	3	"	+	+	+	+
実 験 群	1	200	-	+	+	+
	2	"	-	-	-	-
	3	"	-	-	-	-
	4	"	-	-	-	-

(5) 白色エキスおよび (5)' 黄色エキスをを用いた実験では実験群の全部に排精を認め、また対照群全部にも排精を認めた。

(6) 黒褐色エキスをを用いた実験の成績は表7に示すごとく、実験群8匹のうち3匹に排精を見た。対照群のうち(3)黄褐色エキスをを用いた実験の成績は表7に示すごとく、6匹中1匹に排精を見ただけである。また妊婦尿だけを注射した対照群は3匹全部排精

表7 黒褐色エキスを並びに黄褐色エキスを混合妊婦尿によるマイニニ試験の成績 (ガンマ)

	ガンマ 番号	濃 度 (mg/ml)	排 精				排精率
			1h	2h	3h	4h	
対 照 群 1	1	0	—	+	+	卅	% 3
	2	"	—	+	+	卅	
	3	"	+	卅	卅	卅	
対 照 群 2	1	200	—	—	+	+	% 1
	2	"	—	—	—	—	
	3	"	—	—	—	—	
	4	"	—	—	—	—	
	5	"	—	—	—	—	
	6	6	—	—	—	—	
実 験 群	1	200	—	—	+	+	% 3
	2	"	—	—	—	+	
	3	"	—	—	—	—	
	4	"	—	—	—	—	
	5	"	—	+	+	+	
	6	"	—	—	—	—	
	7	"	—	—	—	—	
	8	"	—	—	—	—	

を見た。

(7) 黄色結晶性粉末を用いて行なった実験のうち、

④の実験の成績は表8に示すごとく、6mg/mlの実験群4匹全部に排精を見なかったが、4mg/mlの実験群では4匹中1匹に排精を見た。なお対照群には排精が見られた。

表8 黄色結晶性粉末混合妊婦尿によるマイニニ試験の成績 (ガンマ)

	ガンマ 番号	濃 度 (mg/ml)	排 精			
			1h	2h	3h	4h
対 照 群	1	0	+	卅	卅	卅
実 験 群 ④	1	6	—	—	—	—
	2	"	—	—	—	—
	3	"	—	—	—	—
	4	"	—	—	—	—
	5	4	—	—	—	—
	6	"	+	卅	卅	卅
	7	"	—	—	—	—
	8	"	—	—	—	—

⑤の実験の成績は表9に示すごとく、1mg/mlおよび2mg/mlを注射した実験群には全部に排精が認められたが、5mg/mlの実験群では3匹中1匹

に排精が見られた。これに対し、10mg/ml、15mg/mlおよび20mg/mlの実験群では全部に排精を見なかった。なお対照群2匹は全部排精が見られた。

表9 黄色結晶性粉末混合PUGホルモンによるマイニニ試験の成績 (PUGホルモン50IU./ml) (カエル)

	カエル 番 号	濃 度 (mg/ml)	排 精				備 考
			1h	2h	3h	4h	
対 照 群	1	0	—	+	卅	卅	
	2	"	+	+	+	+	
実 験 群 ⑤	1	20	—	—	—	—	
	2	15	—	—	—	—	
	3	10	—	—	—	—	
	4	"	—	—	—	—	
	5	5	—	+	+	+	*精子 非活動 性
	6	"	—	—	—	—	
	7	"	—	—	—	—	
	8	2	+	+	+	+	
	9	"	—	+	+	+	
	10	1	+	卅	卅	卅	

(8) 黒色粘稠性物質を用いた実験ではすべての実験群に排精を見た。対照群3匹全部にも排精が見られた。なお実験群のうち、12mg/mlおよび120mg/mlの実験群は実験の翌日死亡した。

(9) 白色針状結晶および(9)'白色結晶性粉末を用いた実験では、いずれの実験群もすべて排精を認めた。また対照群3匹も全部排精を認めた。

(10) 黄白色粒状物質を用いて行なった実験のうち、

⑥の実験の成績は表10に示すごとく、1mg/mlの実験群5匹のうち2匹に排精を見ただけで各3匹宛を用いた他の実験群の全部は排精を見なかった。対照群3匹はいずれも排精を認めた。

⑦の実験の成績は表11に示すごとく、実験群3匹全部に排精を見なかったが、対照群2匹全部に排精を見た。

(11) Arbutinを用いた実験の成績は表12に示すごとく、2.5mg/mlの実験群では7匹中4匹に排精を認め、7.5mg/mlの実験群も7匹中4匹に排精を認めた。しかし、15mg/mlの実験群では12匹中4匹に、また20mg/mlの実験群では6匹中1匹に排精を認めただけである。なお対照群21匹はすべて排精を認めた。

前述の実験成績を通覧すれば、実験材料 (1), (3), (4), (6), (7) および (10) 並びに Arbutin には抗-Gonadotrophin 作用が認められたが, (2), (5), (5)', (8), (9) および (9)' にはこの作用はなかった。換言すれば、抗-Gonadotrophin 作用は

表10 黄白色粒状物質混合妊婦尿によるマイニニ試験の成績 (カエル)

	カエル番号	濃度 (mg/ml)	排 精			
			1h	2h	3h	4h
対 照 群	1	0	+	+	+	+
	2	"	-	+	+	+
	3	"	-	+	+	+
実 験 群 ④	1	1	-	-	-	-
	2	"	-	-	-	+
	3	"	-	-	-	-
	4	"	-	-	-	+
	5	"	-	-	-	-
	6	5	-	-	-	-
	7	"	-	-	-	-
	8	"	-	-	-	-
	9	10	-	-	-	-
	10	"	-	-	-	-
	11	"	-	-	-	-

表11 黄白色粒状物質混合PUGホルモンによるマイニニ試験の成績
(PUGホルモン 25I. U./ml) (カエル)

	カエル番号	濃度 (mg/ml)	排 精			
			1h	2h	3h	4h
対 照 群	1	0	+	+	+	+
	2	"	-	+	+	+
実 験 群 ⑤	1	10	-	-	-	-
	2	"	-	-	-	-
	3	"	-	-	-	-

表 12 Arbutin 加妊婦尿によるマイニニ試験の成績
(カエル)

実験番号 mg/ml	I	II	III	IV	V	VI	排 精 率	備 考
0 (対照)	+++	+++	++±±±++	++±±±	++±±±±±	+	21/21	* NaHCO ³ を加えて PH を 7.8~8.6 とする。
2.5				--	++±±	-+	1/7	
7.5	++			--	±±±±		1/7	
15.0	-			**	±±±±	±±±±	1/12	
20.0		---+	---				1/6	

LE 原草から水抽出により得られた黄褐色エキス (3) (以下水性エキスと称す) 水性エキスの無水アルコール抽出残渣より得られた茶褐色エキス (4), 水性エキスに酒精酵母を作用させた後に得られた黒褐色エキス (6), 水性エキスの硫酸処理物よりエーテル抽出により得られた黄色結晶性粉末 (7), 黄色結晶性粉末を加熱して有機酸を除去して得られた黄白色粒状物質 (10) および Arbutin に認められたが, LE 根部からエーテル抽出により得られた色素 (2), 水性エキスからの無水アルコール抽出物である白色エキス (5) および黄色エキス (5)' 水性エキスの硫酸処理液をエーテル抽出した際析出してくる黒色粘稠性物質 (8), 黄色結晶性粉末 (7) を加熱処理して得られた白色針状結晶 (9) および白色結晶性粉末 (9)' には認められなかった。

また, 水性エキスは 120mg/ml 以上の濃度で抗-Gonadotrophin 作用を示すが, 黄色結晶性粉末および黄白色粒状物質は 4mg/ml の濃度でこの作用を示す。

Arbutin の場合, 2.5mg/ml および 7.5mg/ml の濃度で或る程度の抗-Gonadotrophin 作用が観察された。

III. 総括並びに考按

アメリカインディアンが Lithospermum の一種である L. ruderae を避妊の目的で煎用していたことが明らかにされ¹⁾てから Lithospermum に関する多くの研究が行なわれてきたが, その結果 Lithospermum には動物実験で発情抑制²⁾14)16), 子宮の縮小ならびに造精子機能障害⁴⁾, 卵巣の萎縮⁷⁾等を来す成分が含有されていることを示唆する興味ある研究が報告された。

その有効成分および作用機転については未だ明らかでないが, 妊馬血清性, 絨毛性および脳下垂体前葉性 Gonadotrophin を Lithospermum と同時に動物に注射した場合, それらの Gonadotrophin 作用が著明に阻止されることが知られている¹⁶⁾。

さらに Plunkett および Noble⁴⁾(1951)は、試験管内に混合して 37°C 2 時間静置すると Lithospermum 根の凍結乾燥浸出液 0.8mg 相当の少量でも妊馬血清性 Gonadotrophin 100 I.U. の力価を完全に阻止することを認め、この作用は脳下垂体剔除未成熟ラットに最も明らかに観察されるという。このように妊馬血清性 Gonadotrophin が試験管内で Lithospermum 浸出液によって極めて鋭敏に不活化される事実は、脳下垂体には組織学的変化を起さないという Zahl¹⁷⁾(1948) の実験と併せて考えて、Lithospermum の発情抑制作用の機転が Gonadotrophin を直接中和することにあるとも考えられる。わが国では LE を用いて石井等¹⁸⁾(1955)、福沢¹⁹⁾(1958)、伊藤²⁰⁾(1959) が in vitro の抗-Gonadotrophin 作用を報告している。著者²¹⁾(1956)も福沢¹⁹⁾(1958)と共に LE の根部、地上部より得られた水性エキス(実験材料(3))並びに黄色結晶性粉末(実験材料(7))を水に溶解後これらを ① ラットに注射して性周期に対する影響を観察したり、② 予め家兔に注射して後妊婦尿を注射して排卵の有無を検したり、また、③ カエルに注射して後妊婦尿を注射して排精の状態を見るなどして in vivo での抗-Gonadotrophin 作用の有無を検討したが、これらの実験においては、明らかな抗-Gonadotrophin 作用を認めることはできなかった。

また石井等²²⁾(1956)は LE 根の浸出液あるいは粉末をラット(皮下注射)、マウス(経口投与)に与えた in vivo の実験ではとくに発情周期に影響はみられないが、雄ガエルに妊婦尿、妊馬血清性 Gonadotrophin を用いた in vitro の実験では混合性腺刺激ホルモン(シナホリン)同様にこれらの Gonadotrophin に対する不活化作用が多少認められると報告している。Noble²³⁾等(1954)はさらに Lithospermum 浸出液によるホルモンの直接不活化作用について実験的研究を行ない、その結果、Lithospermum は試験管内にかけると同様血液中の脳下垂体ホルモンを不活性化すると解釈しているが、経口または皮下注射で有効な他の成分があるか否かは不明で、今後の化学的研究に待たねばならないと述べている。

そして Graham 等(1955)⁵⁾は in vitro に見られるこの抗-Gonadotrophin 作用物質は、ある種のヒノン化合物であると推定したが、さらに Rosen および Millman 等(1955)⁶⁾はいくつかのヒノン化合物についてその抗-Gonadotrophin 作用を研究した。しかしながら未だ Lithospermum に含有されている抗-Gonadotrophin 作用物質の本体が果してヒノン化合物であるか否か、そしてこの抗-Gonadotrophin 作用物質がど

のようなメカニズムで Gonadotrophin を不活化するかについては全く不明の状態である。

著者は Lithospermum erythrorhizon (和産ムラサキ)から抗-Gonadotrophin 作用物質を取り出す実験において、水性エキスを抗-Gonadotrophin 作用物質が移行してきていることを知ったが、さらに、この物質は水性エキスを酸性溶液で処理した後にエーテルで抽出されることから、ある種の結合体であることを推定した。

また著者はこの抗-Gonadotrophin 作用物質を精製し、この物質の赤外部吸収スペクトルがヒノンのそれに近似していることおよびこの物質が水溶液とくにアルカリ性溶液で不安定であることから Lithospermum erythrorhizon に含有されている抗-Gonadotrophin 作用物質も亦ヒノン系化合物であろうと考えるに至った。

ヒノン系化合物は一般に不安定とされているが、Graham および Millman 等(1955)⁵⁾は Lithospermum を収穫してこれを乾燥して貯蔵すると 1 年以上経過しても Lithospermum に含有されている抗-Gonadotrophin 作用物質の活性は失なわれなかったが、水溶液の状態では不安定であり、酸性では比較的安定であるがアルカリ性だと(pH7.5)4°Cに保っても1週間で50%も活性が失なわれ、2週間後には抗-Gonadotrophin 作用は殆んど認められなかったと報告しているが、これも亦前述の推察を裏付けるものとしてよからう。

さらに進んで、若し Lithospermum に含有されている抗-Gonadotrophin 作用物質がヒノン系化合物であるとした場合、その抗-Gonadotrophin 作用のメカニズムとしてはヒノンの有する反応基である $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}=$ 基あるいは $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OH}$ 基が抗-Gonadotrophin 作用をきたす反応に関与するものと考えられる。何故ならば、Rosen および Millman 等(1955)⁶⁾の実験において、抗-Gonadotrophin 作用を有するヒノン系化合物の $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OH}$ 基が $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OR}$ (R:アルキル基)となることにより、この化合物の有していた抗-Gonadotrophin 作用が失なわれることが実験的に見出されているからである。

さらにまた著者は LE に含有されている抗-Gonadotrophin 作用物質が硫酸で分解されることから、この物質は植物体中ではある種の結合体として存在している事を推定した。

若しこの抗-Gonadotrophin 作用物質がヒノン系化合物の結合体であるとした場合、この結合体が分解して遊離の状態にならなければ、上述の如きヒノン化合

物の反応基 ($-\overset{\parallel}{\text{C}}=\text{O}$ 基あるいは $-\overset{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ 基) は持ち得ない筈である。

従って結合体となっている抗-Gonadotrophin 作用物質が、その抗-Gonadotrophin 作用を発現するまでには分解に要する時間が必要である。Löser および Wernze 等 (1955)⁷⁾ はある種の Gonadotrophin (Thyreotropen Hormon) を用いて Lithospermum の水性エキスの抗-Gonadotrophin 作用に要する時間を測定したが、両者を混合して 3~15分経過した場合は全く不活性化作用は観察されなかったのに、60分後には不活化の傾向が見られ、120分後には、はっきりと不活化作用が観察されたといっている。これに反して、抗-Gonadotrophin 作用物質が遊離の状態で存在しているものと思われる実験材料 (7) 黄色結晶性粉末を用いて行なった実験 (福沢: 1958)¹⁰⁾ では、混合してから 40分後に既に著明な Gonadotrophin 不活化作用が観察されている。

別にまた、Graham および Millman 等 (1955)⁹⁾ は妊馬血清性 Gonadotrophin (以下 PMS と略す) を用いてこれに Lithospermum の水性エキス 80mg から 0.01mg までの異った濃度で混合し、in vitro での抗-Gonadotrophin 作用を見ている。この実験では抗-Gonadotrophin 作用は 8mg を混合した濃度のものに最も強く見られた。この現象は Lithospermum の種類によって多少の差異があったという。若し、抗-Gonadotrophin 作用物質が植物からとり出された水性エキス中である種の結合体として存在していたとすると、水溶液中では PMS と置換反応を起して $\boxed{\text{A物質}-\text{抗-G物質}} + \text{PMS} \rightarrow \boxed{\text{PMS}-\text{抗-G物質}} + \text{A物質}$ の如くなり、抗-Gonadotrophin 作用物質は PMS の有する Gonadotrophin 作用を失なわせると考えることが出来よう。置換反応には一般にそれぞれに適した反応濃度が存在するが、この場合は 8mg を混合した時の濃度が PMS と抗-Gonadotrophin 作用物質の反応に最も適していたと考えることが出来よう。また彼等はこの現象が Lithospermum の種類により多少の差異を認めたことは、それらの植物に含まれている抗-Gonadotrophin 作用物質がそれぞれ異った物質と結合していると考えればよからう。

既述のごとく、Cranston (1945)²⁾ は Lithospermum の浸出液をマウスに経口的に投与して抗-Gonadotrophin 作用を認めたが、福沢¹⁰⁾ (1958) が LE の根末および浸出液をラットに経口投与した実験では性周期の消失は見られなかった。また、Plunkett 等 (1951)⁴⁾ の Lithospermum からアルコールまたは水で抽出したエキスを動物に注射した in vivo の実験では、は

っきりした抗-Gonadotrophin 作用を認めておらず、福沢も亦 LE の水性エキスを酸処理して得られた物質 (実験材料 (7)) をラット、家兎およびカエルに注射した in vivo の実験で抗-Gonadotrophin 作用をはっきりと観察しなかった。

著者は LE から取り出された抗-Gonadotrophin 作用物質が酵母の酵素に対しては安定であることを知った。

以上の諸点、即ち、① Lithospermum rudérale の抗-Gonadotrophin 作用物質は水性エキス中に移行してくること、② この水性エキスは経口投与によって効果を示すこと、③ 植物体中の抗-Gonadotrophin 作用物質は乾燥状態では安定であるが、水溶液、とくにアルカリ性溶液では不安定であること、④ 酵素の作用を受け難いこと、⑤ 水性エキス中の抗-Gonadotrophin 作用物質は硫酸で処理するとエーテルで抽出される点からある種の結合体 (配糖体) と思われること、⑥ 水性エキスの硫酸処理後エーテル抽出された物質はアルカリ性溶液で速やかに暗赤色を帯びてくること、⑦ この物質の赤外部吸収スペクトルはヒノンのそれに近似していること、⑧ ヒノン系化合物のあるものは抗-Gonadotrophin 作用を有し、その作用はヒノンの反応基である $-\overset{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ がある物質と結合すると抗-Gonadotrophin 作用が失われること、⑨ 植物界には多種類のヒノン系化合物の存在が知られていること、⑩ とくにヒドロヒノンの配糖体である Arbutin を多量に含むウワウルシ葉並びにコケモモ葉は古くから尿路疾患治療の目的に使用されており、これらを煎用した場合尿中に遊離したヒノンが排泄されてくるとされていること²⁷⁾、について総合検討し、これらの諸点、特性を満たし、天然の植物体中に見出され、且、化学的組成も明らかになっている物質で、しかも水溶液中ではヒノンと相互に変換しているヒドロヒノンの配糖体であるところの Arbutin (Hydroquinone glucose) に、かかる抗-Gonadotrophin 作用がありはせぬかと想到し、実験によりこれを確認し得たのである。なお、実験は pH を調整して行なったが、pH を調整せずに卵巣重量を基準として行なった田原²⁸⁾ (1956) の実験では Gonadotrophin を不活化していない。

以上のことから、若し Lithospermum に含有されている抗-Gonadotrophin 作用物質が Arbutin の如きヒノン系の化合物であるならば、どのような化学的構造を有し、いかなる物質とどのような状態で結合しているか、また、いかなる組成あるいは状態の物質がより強い作用を有するか等の点についてさらに研究を進めることにより、経口投与により十分抗-Gonadotro-

phin 作用の期待出来る、すなわち、経口避妊薬の製剤化もあるいは可能であるかも知れない。

IV. 要 約

1. *Lithospermum erythrorhizon* (以下LEと略す)の脱色素根部を混合した妊婦尿による Mainini 試験では排精は見られない。

2. LE の水性エキスを混合した妊婦尿、シナホリンおよびブリモニールによる Mainini 試験では、いずれの試験においても排精は見られない。

3. LE 根部より製した水性エキスを無水アルコールで抽出するかあるいは酒精酵母で処理しても、あとに残った物質を混合した妊婦尿による Mainini 試験ではいずれの場合も排精は見られない。

4. LE の水性エキスを硫酸々性で処理し、エーテル抽出により得られた物質を混合した妊婦尿および PUG ホルモンによる Mainini 試験ではいずれの場合も排精は見られない。

5. 4. で得られた物質を加熱して有機酸(フマル酸およびコハク酸)を除いた物質を混合した妊婦尿および PUG ホルモンによる Mainini 試験ではいずれの場合も排精は見られない。

6. LE に含有されている抗-Gonadotrophin 作用物質はヒノン系化合物と推定される。

7. Arbutin を妊婦尿に混合し pH を調整して行なった Mainini 試験では排精は見られない。

後 記

本論文の要旨は、日本薬学会関東支部例会(昭和44年10月25日東京)において演説発表された。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲を賜った信州大学医学部岩井正二教授並びに赤羽治郎教授に深甚なる感謝を捧げると共に、御助言を賜った産婦人科学教室石井次男講師、福沢芳章博士、薬理学教室猿橋泰博士に感謝の意を表します。また、薬理学的考察と化学分析にあたり御指導を賜った国立衛生試験所毒性病部長池田良雄博士(前薬理部長)、長野県衛生研究所所長伊藤利一博士、並びに御協力を戴いた西沢節二博士、科研科学小林春彦博士、理化学研究所田原昭博士並びにしばし有益な示唆をいただいた東京医科大学助教授宮沢寿一郎博士、厚生省食品化学課長小島康平博士並びに原料植物の栽培に御協力頂いた長野県生薬株式会社伴野秀平氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Train, P. J. R. Hendricks and W. A. Archer: Contrib. Lowards the Flora of Nevada, 1941.
- 2) Cranston E. M.: J. Pharm. and Exper. Therap., 83 : 130, 1945.

- 3) Drasher, M. L. and P. A. Zahl: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 63 : 66, 1946.
- 4) Plunkett, E. R. and R. L. Noble: Endocrinology, 49 : 1, 1951.
- 5) Graham, F. and N. Millman: Endocrinology, 56 : 239, 1955.
- 6) Rosen, F. and N. Millman: Endocrinology, 57 : 446, 1955.
- 7) Löser, A und H. Wernze: Klin. Wschr., 17 : 583, 1955.
- 8) Löser, A und K. Mikulicz: Klin. Wschr., 17 : 1017, 1955.
- 9) 刈米達夫・木村雄四郎: 和漢薬用植物, 広川書店, 1928.
- 10) 信濃教育会: 信濃中部地質誌, 古今書院, 1931.
- 11) 黒田チカ: 化誌, 30 : 1051, 1918.
- 12) 宮路憲二: 応用微生物学(実施篇) 岩波書店, 1950.
- 13) 猿橋 泰: 信州医誌, 9 : 230, 1958.
- 14) Cranston, E. M. and Robinson, G. A.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 70 : 66, 1949.
- 15) Plunkett, E. R., Colpitts, R. U. and Noble, R. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 73 : 311, 1950.
- 16) Noble, R. L., Plunkett, E. R. and Taylor, N. B. G.: Recent Progress in Hormone Research, 5 : 263, 1950.
- 17) Zahl, P. A.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 67 : 405, 1948.
- 18) 石井次男・今泉 明・福沢芳章・池上礼子: 日産婦誌, 7 : 188, 1955.
- 19) 福沢芳章: 日産婦誌, 10 : 1184, 1958.
- 20) 伊藤寛治: 信州医誌, 8 : 2298, 1959.
- 21) 小林 香: 長野県衛生部業務課編集「長野県生薬試験研究報告」, 1953-1955.
- 22) 石井次男・福沢芳章・池上礼子・今泉 明: 日産婦誌, 8 : 225, 1956.
- 23) Noble, R. L. and Plunkett, J.: Nature, 170 : 274, 1956.
- 24) 岩井正二・石井次男: 産と婦, 22 : 473, 1955.
- 25) 三浦良治: 信州医誌, 8 : 2305, 1959.
- 26) 刈米達夫: 植物成分の化学, 南山堂, 1962.
- 27) 医学大辞典, 南山堂, 1968.
- 28) 内田清之助: 日本動物図鑑, 北隆館, 1947.
- 29) 田原 靖: 日産婦誌, 8 : 1179, 1956.

(昭和44年7月7日 受付)