

Cycloartenol α -methyl ferulic acid (S-2185) の一般薬理作用

1) 中枢神経系, 自律神経系, その他に及ぼす影響

鳥取大学医学部薬理学教室 (主任 君島健次郎教授)

祝部 大輔・木下 ゆか子・徳吉 公司

杉原 整・田辺 恭子

Studies on general pharmacological effects of cycloartenol α -methyl ferulic acid (S-2185)

1) effects on central nervous system, autonomic nervous system and others

Daisuke HOURI, Yukako KINOSHITA, Kooji TOKUYOSHI,

Sei SUGIHARA and Kyoko TANABE

Department of Pharmacology, Tottori University

School of Medicine, Yonago 683, Japan

ABSTRACT

General pharmacological effects of cycloartenol α -methyl ferulic acid (S-2185) were studied and compared with γ -oryzanol.

From the results that S-2185 and γ -oryzanol did not produce the abnormal behavior, anticonvulsant effect and muscle relaxation, and S-2185 did not exert any influences on the spontaneous motor activity, normal body temperature and spontaneous EEG, S-2185 and γ -oryzanol are considered to be free from the effects on the central nervous system.

Moreover, since S-2185 gave no influences on the charcoal meal transport, secretion of gastric juice, blood coagulation and biliary secretion, it appears that S-2185 has little or no general pharmacological actions.

(Accepted on May 8, 1989)

米糠油及び米胚芽油の中から抽出した化合物としては、過去にフェルラ酸 (ferulic acid) と数種のトリテルペンアルコール (triterpene alcohol) のエステルである γ -オリザノール (γ -oryzanol) (土屋ら, 1954) が自律神経失調 (丸山ら, 1976) や更年期障害 (丸嶋ら, 1976) による不定愁訴などに対して用いられ, さらに脂質代謝に対する改善効果も報告 (吉峯ら, 1981;

平松ら, 1981) されている。これに対して, 同じく米糠油より単離・精製された物質である cycloartenol に α -methyl ferulic acid をエステル結合させた cycloartenol α -methyl ferulic acid (S-2185, 塩野義製薬) にも同様にコレステロール低下作用が期待されている。

今回, 本薬物入手の機会を得たのでその一般薬理作

用について種々の検討を加えた。

実験材料

1. 実験動物

マウスは主として5-10週齢(体重20-35g)の ddY 系の雄性のものを用いた。その他100-300gの Wistar 系雄性ラット, 約350gの Hartley 系雄性モルモット および2.2-3.5kgの日本白色種成熟ウサギ(雌雄)などを, 無麻酔または pentobarbital Na 25-40 mg/kg 静脈内注射または腹腔内注射による麻酔下に使用した。

これらの動物は室温 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ で飼育及び実験を行い, 日本クレア製固形飼料と水を自由に摂取させた。

2. 使用薬物

α -メチルフェルラ酸シクロアルテノール(cycloartenol α -methyl ferulic acid, S-2185, 図1)は, 白色〜微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で, においはないか又はわずかに特異なおいがあり, クロロホルムに溶け易く, エーテルにやや溶け難く, エタノールには極めて難溶で, 水にはほとんど溶けない。

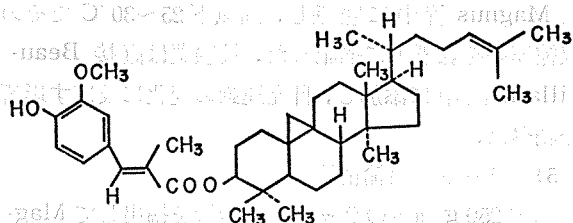


図1. cycloartenol α -methyl ferulic acid (S-2185) の化学構造

なお本実験の対照薬としては γ -oryzanol (塩野義製薬提供) を用いたが, これら被験薬は水に溶けにくいいため, 0.5-1% acacia (アラビアゴム) 懸濁液として経口投与を行ったが, 摘出平滑筋などの実験では被験薬を下記の溶解法に従って溶解し, Magnus 管中に直接添加した。その他 pentobarbital Na, phenylquinone, pentetrazol などを用いたほか, 各種臨床検査用キットなどを使用した。

薬物溶解法としては, まず HCO-60 (ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油, 日本サーフテクト工業) 25g にコーン油 2.5g を加えて $70 \sim 80^\circ\text{C}$ の water bath 中で加温溶解したものを溶媒原液として用いた。

例えば, S-2185 を溶解する場合はその 1250 mg をとり, さきに調製した HCO-60 原液を加温溶解した状態で 20g 加えて $70 \sim 80^\circ\text{C}$ の water bath 中で完

全溶解したのち, あらかじめ加温しておいた 8.5% ブドウ糖水溶液約 80 ml を加えて溶解し, 最終的に 100 ml にメスアップした (S-2185 12.5 mg/ml)。 γ -oryzanol も S-2185 に準じて溶解し, 使用に際して必要濃度に調整した。

実験方法

1. 中枢神経系に及ぼす影響

1) 自発運動量の測定

感応コイルの共鳴回路を利用した自発運動量記録装置 (Animex activity meter, Farad Electronics, Sweden) を用い, 1群6匹の雄性マウスをプラスチック製ケージに入れ, 自発運動量を経時的にカウントさせた。

2) 懸垂試験 (traction test)

Courvoisier らの方法 (1957) に従い, 水平に張った針金に1群10匹の雄性マウスを前肢だけで懸垂させ, 10秒以内に少なくとも1側の後肢を針金にかけた場合を正常として観察記録した。各被験薬を経口投与し6時間後までの薬物の影響を調べた。

3) 回転棒試験 (rotarod test)

直径3cm, 毎分16回転する回転棒を用い, 実験前日の3回の試行で毎回1分以上落下しなかったマウスを選んでおく。このマウスを1群10匹として被験薬各量の影響を6時間後まで調べた。

4) 正常体温の測定

1群3匹の成熟雄性ウサギを用い, 頸かせだけの半拘束固定状態で, ウサギ用直腸体温計を用いて経時的に直腸温を測定した。

5) 睡眠増強作用

川崎 (1957) の方法に準じて1群9~10匹の雄性マウスを用い, 被験薬の経口投与90分後に pentobarbital Na 40 mg/kg を腹腔内注射し, 正向反射の消失を指標として睡眠の開始時間および持続時間に対する影響を調べた。

6) 鎮痛作用

Siegmund らの方法 (1957) に従い, 1群10匹の雄性マウスを用い, 各被験薬の経口投与90分後に phenylquinone 0.02% 水溶液 20 ml/kg を腹腔内注射し, 直後から15分間の特異な stretching 姿勢の発現例とその回数を観察記録した。

7) 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれん法

1群10~20匹の雄性マウスを用い, 角膜電極と Woodbury & Davenport (1952) の装置により50

mA, 0.2秒の頭部通電を行い, その際の強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE) の消失を指標として抗けいれん作用の有無を調べた. なお被験薬の各量を経口投与した90分後に実験を行った.

b) pentetrazol けいれん法

pentetrazol 95 mg/kg をマウスに皮下注射すると, 5~15分後に最小けいれん (minimal full seizure, MF) をおこすが, 時に MF のけいれんをくり返したり, 続いて飛び上がった (jumping), ピーカー内を動き回り, もがく, などの興奮状態となり, 短時間の間代性けいれん (clonic convulsion, CL) をおこすものもあるが, 7~50分後までに強直性屈曲けいれん (tonic flexor, TF) から TE に移行し, ほぼ全例死亡する. 抗けいれん作用の判定は MF 以上のけいれん消失を指標とした. 1群10匹の雄性マウスを用い, 各被験薬の各用量を経口投与し90分後に実験を行った.

8) 自発脳波の測定

1群1~3匹の成熟ウサギを無麻酔のまま東大脳研型脳定位固定装置に固定し, 直径0.25 mm の絶縁ステンレス線を2本より合わせた双極電極を Gangeloff and Monnier (1957) (皮質) および Sawyer ら (1954) (皮質下) の脳図譜を基準として, 皮質3カ所 (右側前頭部, 頭頂部, 後頭部) および皮質下4カ所 (左側視床正中核, 後部視床下部, 中脳網様体, 背側海馬) に植え込み, 手術後約1週間たち全身状態の回復するのを待って実験に供した.

脳各部の電氣的活動はこれらの電気よりペン書き8誘導脳波計 (日本光電製, ME95D) に導き, 毎秒1.5 cm の紙送り速度で記録した.

2. 生体および摘出平滑筋の収縮に対する作用

1) 腸管輸送能

1群8匹の10週齢の雄性マウスを6群用い, 腸管の炭末輸送能に対する影響を調べた. すなわち, 被験薬の各用量を経口投与し (1回投与と5日間連続投与), 90分後に1%アラビアゴム水溶液に懸濁した5%炭末を1匹当たり0.2 ml 経口投与し, 30分後に頸椎脱臼法により致死させ, 開腹して炭末の移行率を求めた.

2) 生体子宮運動

非妊娠ウサギ3匹及び妊娠ウサギ2匹を一定の休薬期間をおいて繰り返し使用した. ウサギを pentobarbital Na 25 mg/kg 筋肉内注射による麻酔下に開腹し, 子宮収縮曲線記録用電極として防水型 strain gage (新興通信工業製, Type B-FAE-2S-12T-11,

gage length 2) を子宮角の1/3子宮体寄りに縫合固定した. 術後3日目よりこれらの電気活動は日本光電製ペン書き multipurpose polygraph (RBL-85) に導き, 記録用紙上に毎分6 cm の速度で24時間の記録を行い, 一定のリズムを保っていることを確かめた後, 各種被験薬の1回投与と5日間連続経口投与の4時間までの影響を調べた.

3) 摘出腸管

雄性ウサギ回腸を摘出し, 1~1.5 cm の標本とし Tyrode 液 (50 ml, 37°C) を満たした Magnus 管中に懸垂し, 運動はヘーベルを介して煤紙上に描記した. 被験薬は Tyrode 液中に直接添加し腸管の自発収縮運動に及ぼす影響を調べた. また, モルモット摘出回腸標本の場合も同様にその腸管運動を煤紙上に描記し, acetylcholine (ACh), BaCl₂ および serotonin (5-HT) による腸管収縮作用に対する被験薬の影響を調べた.

4) ラット摘出子宮

成熟非妊娠ラットに estradiol 20 µg/animal を投与24時間後 (発情期), あるいは妊娠8~14日目の雌性ラットから子宮を摘出し, Beauvillain 液を満たした Magnus 管中に懸垂し, 通気下25~30°C でその収縮運動を煤紙上に描記した. 被験薬は直接 Beauvillain 液中に添加し, 自発運動の変化に及ぼす影響を調べた.

5) ラット摘出輸精管

体重250 g 前後のラットの輸精管を摘出して Magnus 装置に懸垂し, 混合ガス (95% O₂+5% CO₂) 通気, 35~37°C の Tyrode 液中でヘーベルを介して輸精管運動を煤紙上に描記させた. 被験薬及び収縮薬の norepinephrine (NE) は直接 Tyrode 液へ注入した.

3. 主要臓器に対する作用

1) 胃液分泌

1群3匹の雄性ラットを4群用い, 被験薬を5日間連続投与した. 5日目は24時間絶食後幽門輪で結紮後被験薬を経口投与し, 4時間後貯留した胃液分泌量, 胃酸分泌量, ペプシン活性を測定した. 胃酸酸度は0.01 N NaOH で pH 7.0 まで中和滴定して測定し (radiometer PHM 83), 胃酸分泌量は胃液分泌量×酸度/時間で表した. ペプシン活性は日本消化器病学会胃液測定検討委員会報告による Anson Mirsky 変法 (1974) を用いて測定した.

2) 胆汁分泌

体重250 g 前後のラットを1群3匹として用いた.

pentobarbital Na 40 mg/kg 腹腔内注射による麻酔下で、開腹して総胆管にポリエチレンチューブを挿入し、被験薬を経口投与して4時間後まで1時間毎に胆汁分泌量を測定した。またその1 ml を採り、70°C で加熱乾燥により固形成分の重量を秤量した。

3) 尿量, 電解質, 腎機能

a) 尿量, 電解質
1群3匹の雄性ラットを7群用い、4日間は飲料水を1%食塩水とし、固形飼料と共に自由に摂取させた。実験は18時間絶食後、精製水 25 ml/kg を経口投与し、その2時間後に生理食塩水 3.0 ml/kg 経口投与すると共に各被験薬を経口投与し、採尿ケージに入れて5時間の尿量を測定した。また、5日間連続投与の際は、毎日午前中に被験薬を4日間経口投与し、5日目に上記と同様の方法で尿量を測定した。尿中の Na^+ 、 K^+ は炎光光度法(日本分光メディカル, Flame 30)により、 Cl^- は電量滴定法(銀電極 CL-12 使用)により測定した。

b) 尿 pH と尿浸透圧

尿 pH は上記の方法で採尿した尿を pH 試験紙により、また尿浸透圧は氷点降下法によりオスモティックプレッシャー(京都第一科学)により測定した。

c) PSP 排泄

1群3~4匹の成熟ウサギ(雌雄)を用い、20時間絶食後、被験薬を経口投与し60分後に腎機能検査用薬フェノールスルホンフタレイン(PSP) 3 mg/kg を耳静脈から投与し、30分後に反対側の耳静脈より採血した。遠沈(3000 r.p.m., 15分)して血漿 0.5 ml を測定用試料とし、柴田(1971)の方法に従い血中 PSP を測定した。

4) 血液に及ぼす影響

a) 血糖値

1群3~4匹のウサギを用い、被験薬の1回投与と5日間連続投与の実験を行った。実験前20時間絶食後、被験薬の経口投与直前と投与1時間及び3時間後に耳静脈より採血し(ヘパリン添加)、直ちに3000 r.p.m., 15分遠沈して血漿 0.02 ml を測定用試料とした。これを酵素法(glucose B-Test Wako)により血糖値の測定を行った。

b) 血液凝固時間

6~8週齢の雄性モルモットを1群3匹として5群用意し、各被験薬の経口投与90分後、pentobarbital Na 麻酔下で心臓より直接に3.8%クエン酸ナトリウム採血し、3000 r.p.m., 10分間の遠心分離により血漿を取り、金井らの方法(1983)である Quick 1 段

法を用いてプロトロンビン時間を測定した。

c) 血小板凝集能

(i) ADP による凝集

被験薬をラットに経口投与90分後、pentobarbital Na 麻酔下で心臓より直接に3.8%クエン酸ナトリウム採血し、室温で160 G, 10分間遠沈し、その上清を採って多血小板血漿(PRP)を得る。また、血液を1500 G, 10分間室温で遠沈することによって乏血小板血漿(PPP)を得る。実験に際し PRP の血小板数は PPP で 10^6 個/mm³ に調整した。凝集試験は、血小板凝集能測定装置(Aggrecorder II, 京都第一科学)を用い、円筒セルに PRP 0.25 ml を入れ25°C, 900 r.p.m., 定速攪拌下1分後220 μM ADP(アデノシン二リン酸)溶液 0.05 ml を加えることによって実施した。

(ii) Soluble collagen fibrils による凝集

上記と同様に PRP を得、collagen 220 μg/ml 溶液 0.05 ml を加えることによって凝集を起こさせた。

d) 溶血作用

被験薬をラットに経口投与90分後、pentobarbital Na 麻酔下で心臓より直接に、3.8%クエン酸ナトリウム採血し、1500 G, 10分間室温で遠沈しその赤血球を用い、CPC(Coil Planet Centifuge)法により実施した。

すなわち食塩水による150-30 mOsm の浸透圧勾配液をつめた内径0.3 mm, 全長300 cm のポリエチレンチューブの coil 内の150 mOsm 側に、クエン酸ナトリウム処理血を入れ、10分間インキュベートしCPC-ST 型遠心器(三鬼エンジニアリング製)で300~500 G, 1600 r.p.m., 37±1°C で10分間遠心し、生じた遠心力で赤血球を低張側に移動させて溶血させ、coil を走査型自記光電光度計(三鬼エンジニアリング製, SSP-H 型)で溶血パターンを記録し、比例式により浸透圧最大抵抗値(溶血終末点: hemolysis end point, HEP)及び最小抵抗値(溶血開始点: hemolysis start point, HSP)を算出した。

実験成績

1. 中枢神経系に及ぼす影響

1) 自発運動量

5~8週齢のマウス(1群6匹)を用い、Animex activity meter による自発運動量の測定を6時間後まで行ったが、γ-oryzanol 1000 mg/kg 及び S-2185 250, 500, 1000 mg/kg 経口投与による自発運動量にはほとんど影響が認められなかった(図2)。

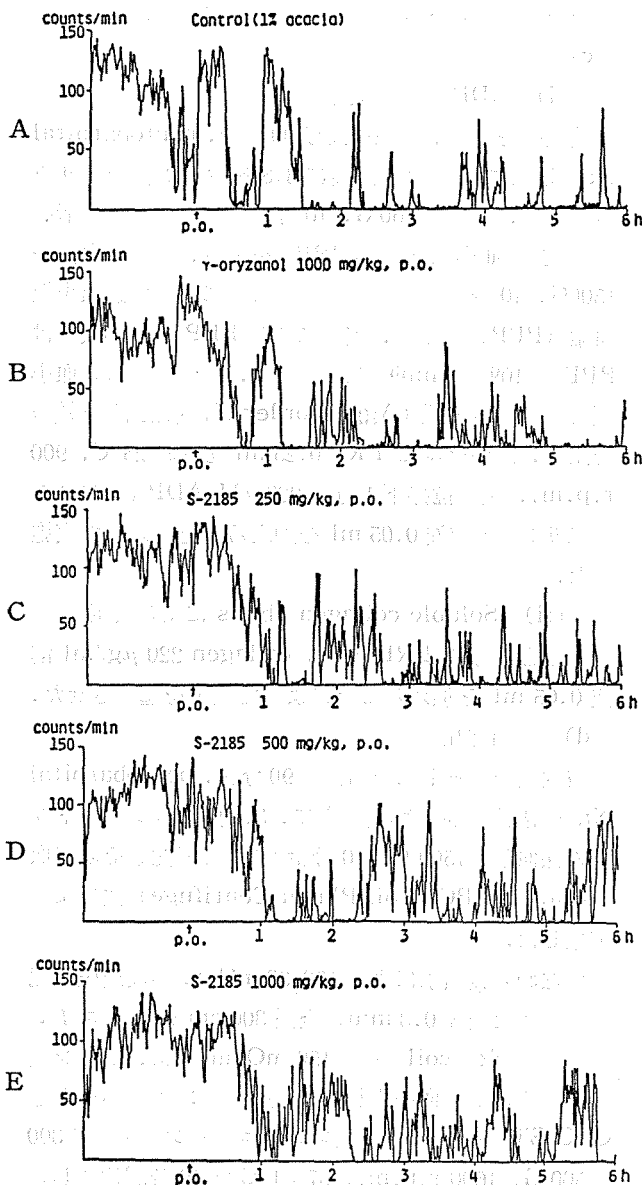


図 2. マウスの自発運動量に及ぼす S-2185 と対照薬の影響

A: 対照 (1% acacia 10 mg/kg, 矢印で経口投与),

B: γ -oryzanol 1000 mg/kg 経口投与,

C: S-2185 250 mg/kg,

D: " " 500 mg/kg,

E: " " 1000 mg/kg.

縦軸は毎分のカウント数, 横軸は時間.

2) 懸垂試験 (traction test)

γ -oryzanol 1000 mg/kg 及び S-2185 250, 500, 1000, 2000 mg/kg を経口投与し, 1~6 時間後にテストを行ったが, 表 1 にみられるようにどの群にも落下例はなく影響は全く認められなかった.

3) 回転棒試験 (rotarod test)

γ -oryzanol 1000 mg/kg 及び S-2185 250, 500, 1000, 2000 mg/kg を経口投与し, 1~6 時間後にテストを行ったが, 表 2 にみられるようにどの群にも落下例はなく, 影響は認められなかった.

4) 正常体温

γ -oryzanol 1000 mg/kg 及び S-2185 1000 mg/kg をウサギに経口投与し, 正常体温に及ぼす影響を経時的に測定したが表 3 に示すように各薬物の 1 回投与と 5 日間連続投与のすべての群で, 4 時間後に至るまで有意の体温変化は認められなかった.

5) pentobarbital 睡眠

S-2185 の各量を経口投与した 90 分後に pentobarbital Na 40 mg/kg を腹腔内に注射し, 睡眠の開始及び持続時間を対照と比べると, 表 4 に示すごとく S-2185 の各用量投与群と対照群および γ -oryzanol 投与群との間には有意差はなく, 影響は全く認められなかった.

6) 鎮痛作用

対照の 1% acacia および被験薬の γ -oryzanol 1000 mg/kg, S-2185 250, 500, 1000, 2000 mg/kg の各量をマウスに経口投与 90 分後に phenylquinone を投与し, stretching 法により鎮痛作用を調べた. 結果は表 5 に示すように, S-2185 の各用量投与群で用量依存的な stretching の発現率と回数の減少傾向がみられたが, 対照群および γ -oryzanol 投与群との間には有意差はなかった.

7) 抗けいれん作用

a) 最大電撃けいれん

マウスに 50 mA, 0.2 秒の頭部通電を行うと, 全例に強直性屈曲けいれん (tonic flexor, TF), 強直性伸展けいれん (tonic extensor, TE) が発現し, それに続いて間代性けいれん (clonic convulsion, CL) を起こす.

これに対し, γ -oryzanol 1000 mg/kg, S-2185 250, 500, 1000 及び 2000 mg/kg の経口投与 90 分後に通電を行ったが, 表 6 に示すように強直性伸展けいれん (TE) の消失作用は全ての群で認められず, 抗けいれん作用は全く認められなかった.

b) pentetrazol けいれん

マウスを用いた pentetrazol けいれんに対する γ -oryzanol 1000 mg/kg, S-2185 250, 500, 1000 及び 2000 mg/kg 経口投与の影響を調べたが, 表 7 にみられるように全ての群で最小けいれん (MF) 以上のけいれんが認められ, 死亡例も対照とほぼ同程度で, 抗

表 1. 懸垂試験 (traction test) に対する影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	落下例数					
			1	1.5	2	3	4	5 6時間
γ -oryzanol	1000	10	0	0	0	0	0	0
S-2185	250	10	0	0	0	0	0	0
	500	10	0	0	0	0	0	0
	1000	10	0	0	0	0	0	0
	2000	10	0	0	0	0	0	0

表 2. 回転棒試験 (rotarod test) に対する影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	落下例数					
			1	1.5	2	3	4	5 6時間
γ -oryzanol	1000	10	0	0	0	0	0	0
S-2185	250	10	0	0	0	0	0	0
	500	10	0	0	0	0	0	0
	1000	10	0	0	0	0	0	0
	2000	10	0	0	0	0	0	0

表 3. ウサギの直腸温に対する影響

日数	薬物	用量 (mg/kg)	例数	平均体温 ($^{\circ}\text{C}$, 平均)				
				投与前	1	2	3	4時間
1日目	γ -oryzanol	1000	3	38.8	38.7	38.7	38.8	38.6
	S-2185	1000	3	39.0	38.8	38.9	39.1	39.0
5日目	γ -oryzanol	1000	3	38.9	38.8	38.7	38.7	38.6
	S-2185	1000	3	38.9	38.8	38.9	38.9	38.7

(有意差なし)

表 4. pentobarbital (40 mg/kg, i.p.) 睡眠に及ぼす影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	睡眠時間 (分, 平均 \pm S.E.)	
			開始	持続
対照 (1% acacia)		10	5.1 \pm 0.4	42.9 \pm 2.6
γ -oryzanol	1000	10	5.9 \pm 0.5	42.4 \pm 2.4
	250	10	5.1 \pm 0.3	39.1 \pm 2.8
	500	9	6.7 \pm 1.8	38.3 \pm 4.6
	1000	10	5.3 \pm 0.4	36.4 \pm 2.5
	2000	10	5.2 \pm 0.3	42.3 \pm 3.2

(有意差なし)

表 5. phenylquinone 法によるマウスの鎮痛作用

薬物	用量 (mg/kg)	例数	stretching	
			発現率 (%)	1匹当りの回数 (平均±S.E.)
対 照 (1% acacia)		10	90	16.0±4.0
γ-oryzanol	1000	10	90	10.6±1.9
	250	10	100	20.8±4.1
	500	10	100	14.6±4.5
	1000	10	80	12.0±2.6
	2000	10	60	6.8±2.8

(有意差なし)

表 6. マウスの最大電撃けいれんに及ぼす影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	けいれん発現例				死亡例
			TF	TE	CL	計 (%)	
対 照 (1% acacia)		10	10	10	8	10 (100)	2
γ-oryzanol	1000	10	10	10	10	10 (100)	0
	250	10	10	10	10	10 (100)	0
	500	10	10	10	9	10 (100)	1
	1000	10	10	10	9	10 (100)	1
	2000	10	10	10	9	10 (100)	1

TF : tonic flexor (強直性屈曲けいれん),

TE : tonic extensor (強直性伸展けいれん),

CL : clonic convulsion (間代性けいれん).

表 7. マウスの pentetrazol (95 mg/kg, s.c.) けいれんに及ぼす薬物の影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	けいれん発現例					死亡例
			MF	CL	TF	TE	計 (%)	
対 照 (1% acacia)		10	10	8	10	9	10 (100)	9
γ-oryzanol	1000	10	10	7	10	10	10 (100)	10
	250	10	10	6	10	10	10 (100)	10
	500	10	10	6	10	10	10 (100)	10
	1000	10	10	5	9	9	10 (100)	9
	2000	10	10	10	6	9	9	10 (100)

MF : minimal full seizure (最小けいれん)

けいれん作用もけいれん増強作用も、全く認められなかった。

8) ウサギ自発脳波に及ぼす影響

慢性電極植え込みウサギを用い、自発脳波に対する

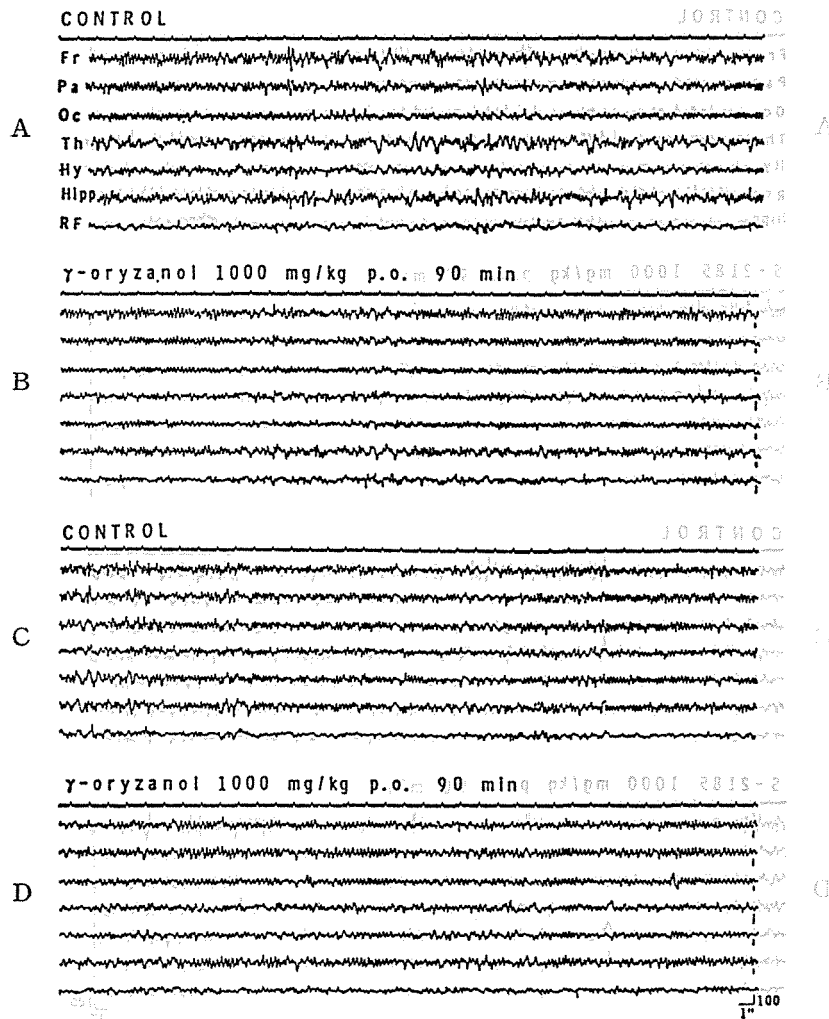


図 3. ウサギの自発脳波に及ぼす γ -oryzanol の影響
 A : 1 日目対照脳波,
 B : " " γ -oryzanol 1000 mg/kg 経口投与 90 分後,
 C : 連投 5 日目の対照脳波,
 D : " " γ -oryzanol 1000 mg/kg 投与 90 分後.
 脳波は上から皮質 3 カ所 (前頭部 Fr, 頭頂部 Pa, 後頭部 Oc) と視床 Th, 視床下部 Hy, 海馬 Hipp, 中脳網様体 RF, からの誘導 (以下図 4 も同じ).

γ -oryzanol 1000 mg/kg と S-2185 1000 mg/kg の 1 回投与と 5 日間連続投与による影響を調べた. 3 例のウサギを用い, γ -oryzanol 1000 mg/kg を 1 回経口投与したが, うち 1 例は 40-90 分にかけて脳波は速波成分優位のパターンを示したが, 他の 2 例には変化がなく, また 5 日間連続投与でもほとんど影響が認められなかった (図 3).

また, S-2185 1000 mg/kg の 1 回投与および 5 日間連続投与でも, 皮質脳波および深部脳波ともほとんど影響は認められなかった (図 4).

2. 生体, 摘出平滑筋に対する作用

1) 腸管輸送能

溶媒, γ -oryzanol の 1000 mg/kg 及び S-2185 の 250, 500, 1000, 2000 mg/kg の各量を 1 群 8 匹 (5 日間連続投与群は 9 匹) のマウスに経口投与し, 炭末輸送能に及ぼす影響を調べたが表 8 にみられるように, 各薬物の各用量の間に有意差はなく, 影響は全く認められなかった.

2) 生体子宮運動に及ぼす影響

a) 非妊娠ウサギ

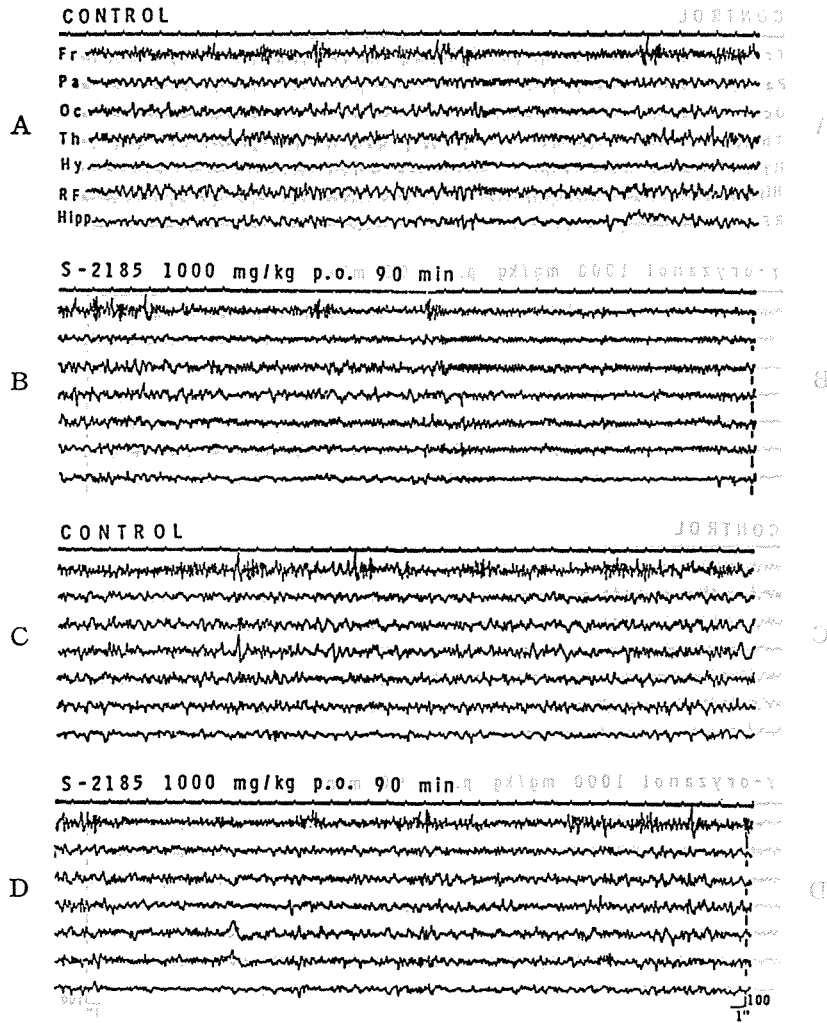


図 4. ウサギの自発脳波に及ぼす S-2185 の影響
 A : 1 日目対照脳波,
 B : " " S-2185 1000 mg/kg 経口投与 90 分後,
 C : 連投 5 日目の対照脳波,
 D : " " S-2185 1000 mg/kg 投与 90 分後.

表 8. マウスの小腸炭末輸送に及ぼす影響

薬 物	用 量 (mg/kg)	例 数	移行率 (% , 平均±S.E.)	
			1 日投与	5 日間連投
対 照 (1% acacia)		8	67.0±4.3	9 69.6±3.3
S-2185	γ-oryzanol	8	72.2±2.9	9 71.3±3.2
	1000	8	72.2±2.9	9 71.3±3.2
	250	8	69.2±3.5	9 72.7±2.4
	500	8	67.4±3.1	9 67.7±3.4
	1000	8	80.2±4.5	9 69.3±2.6
	2000	8	79.0±3.4	9 64.8±3.6

(有意差なし)

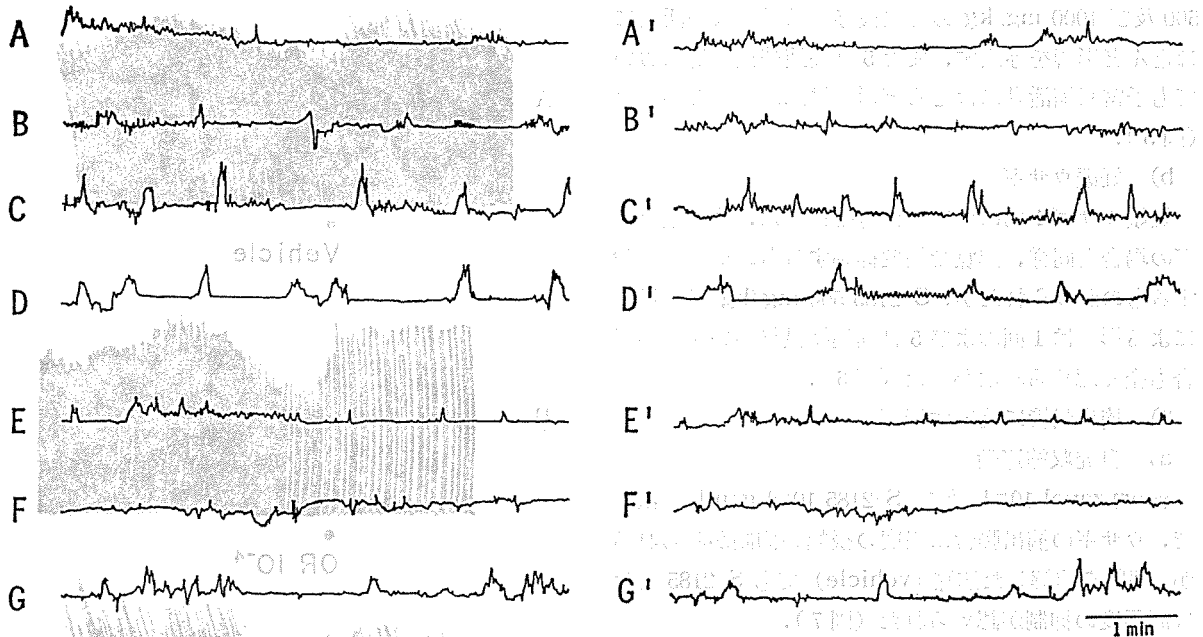


図 5. 非妊娠ウサギの生体子宮運動に及ぼす γ -oryzanol および S-2185 の影響

- | | |
|---------------|--|
| A : 1日目薬物投与前, | A' : 1日目 対照 (1% acacia) 3時間後, |
| B : " " " | B' : " γ -oryzanol 1000 mg/kg 3時間後, |
| C : " " " | C' : " S-2185 500 mg/kg 3時間後, |
| D : " " " | D' : " S-2185 1000 mg/kg " " |
| E : 5日目薬物投与前, | E' : 5日目 対照 (1% acacia) 3時間後, |
| F : " " " | F' : " S-2185 500 mg/kg 3時間後, |
| G : " " " | G' : " S-2185 1000 mg/kg " " |

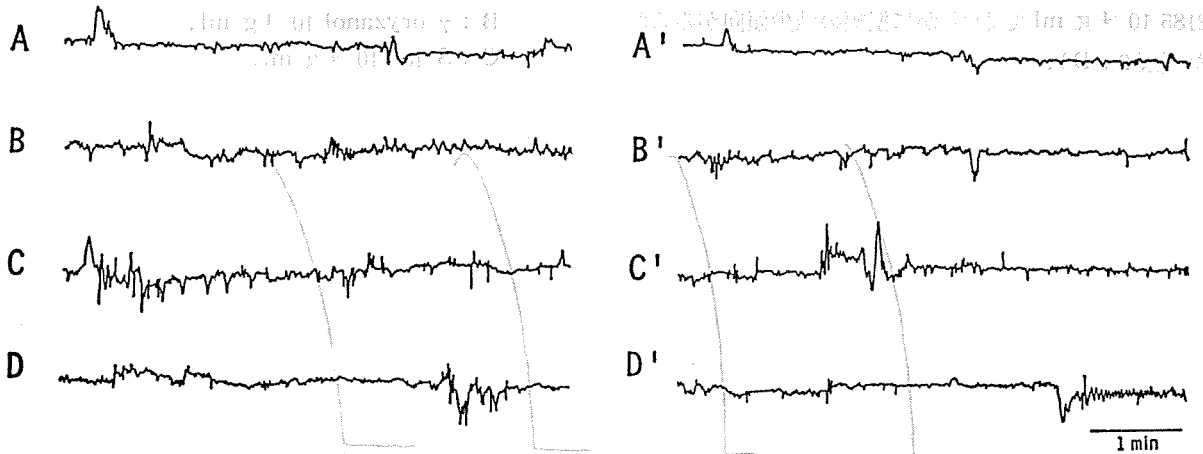


図 6. 妊娠ウサギ (8日目) の生体子宮運動に及ぼす S-2185 の影響

- | | |
|---------------|-------------------------------|
| A : 1日目薬物投与前, | A' : 1日目 対照 (1% acacia) 3時間後, |
| B : " " " | B' : " S-2185 500 mg/kg 3時間後, |
| C : 5日目薬物投与前, | C' : 5日目 対照 (1% acacia) 3時間後, |
| D : " " " | D' : " S-2185 500 mg/kg " " |

3匹のウサギに溶媒 (1% acacia) 及び被験薬を経口投与し、生体子宮自動運動に対する影響を調べた。溶媒投与により、子宮収縮曲線は軽度に抑制されるものが多かったが、 γ -oryzanol 1000 mg/kg, S-2185

500 及び 1000 mg/kg の経口投与では子宮収縮活動にほとんど影響を与えず、また 5 日間連続投与群においても子宮収縮活動にほとんど影響は認められなかった (図 5)。

b) 妊娠ウサギ

妊娠ウサギ 1 例について検討を行った。非妊娠ウサギの場合と同様、溶媒で軽度抑制するものや軽度増強するものがみられたが、S-2185 500 mg/kg 経口投与による影響は 1 回および 5 日間連続投与のいずれの場合も全く認められなかった (図 6)。

3) 摘出腸管に及ぼす影響

a) 自発収縮運動

γ -oryzanol 10^{-4} 及び S-2185 10^{-4} g/ml の濃度で、ウサギの摘出腸管に軽度の振幅の抑制がみられるが、薬物を溶解した溶媒 (vehicle) でも S-2185 とほぼ同程度の抑制が認められた (図 7)。

b) acetylcholine (ACh) による収縮

acetylcholine 10^{-6} g/ml によるモルモット摘出腸管の収縮に対し、 γ -oryzanol 10^{-4} g/ml, S-2185 10^{-4} g/ml 前処理では、acetylcholine の収縮には全く影響を与えなかった (図 8)。

c) serotonin (5-HT) による収縮

serotonin 10^{-6} g/ml によるモルモット摘出腸管収縮に対し、溶媒及び γ -oryzanol 10^{-4} g/ml はほとんど影響が認められないが (図 9. A, B, C), S-2185 10^{-4} g/ml でわずかに振幅の減少傾向がみられた (図 9. D)。

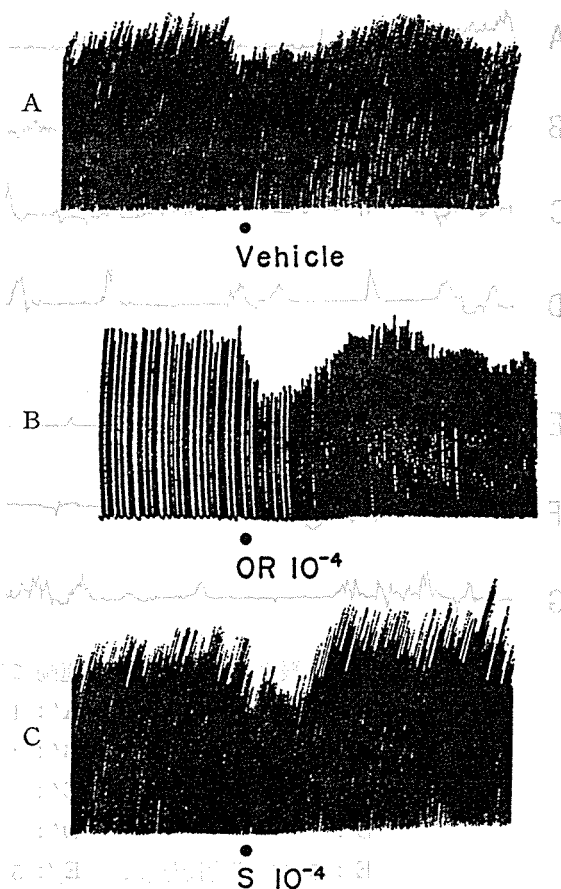


図 7. ウサギ摘出腸管の自動運動に及ぼす γ -oryzanol 及び S-2185 の影響

- A : 対照 (●印で溶媒応用),
 B : γ -oryzanol 10^{-4} g/ml.
 C : S-185 10^{-4} g/ml.

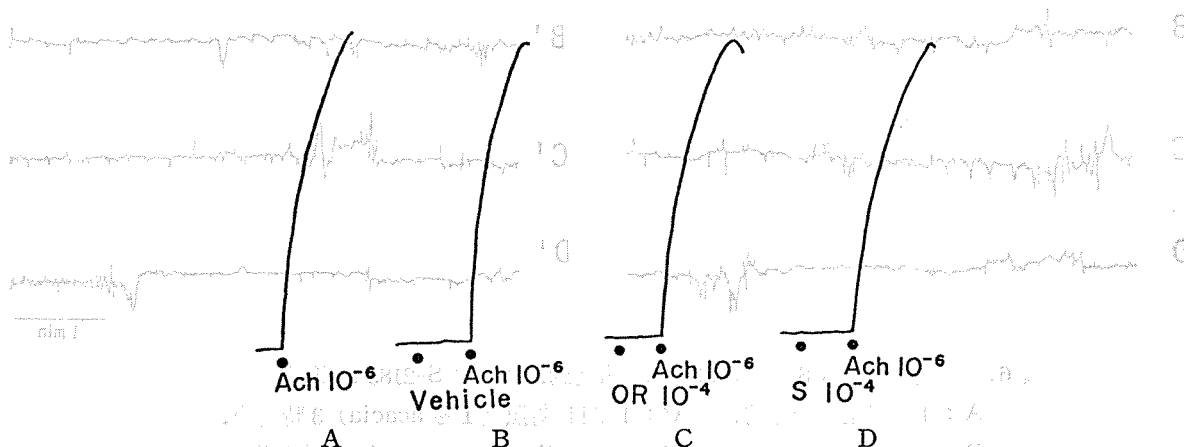


図 8. モルモット摘出腸管の acetylcholine (ACh) 収縮に及ぼす γ -oryzanol 及び S-2185 の影響

- A : 対照 (●印で ACh 10^{-6} g/ml 応用),
 B : 溶媒前処置後 ACh 同量応用,
 C : γ -oryzanol 10^{-4} g/ml 前処置後 ACh 同量応用,
 D : S-2185 10^{-4} g/ml 前処置後 ACh 同量応用.

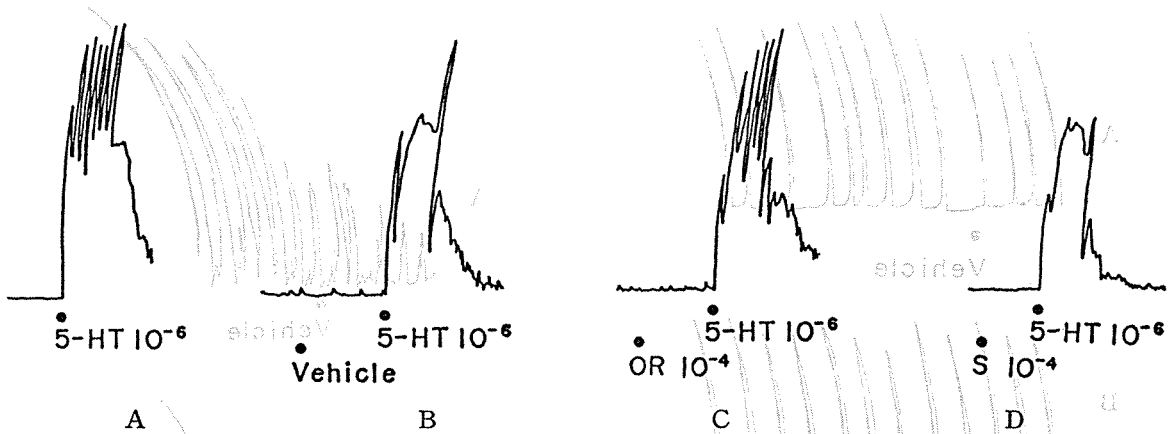


図 9. モルモット摘出腸管の serotonin (5-HT) 収縮に及ぼす

γ -oryzanol 及び S-2185 の影響

- A : 対照 (●印で 5-HT 10^{-6} g/ml 応用),
- B : 溶媒前処置後 5-HT 同量応用,
- C : γ -oryzanol 10^{-4} g/ml 前処置後 5-HT 同量応用,
- D : S-2185 10^{-4} g/ml 前処置後 5-HT 同量応用.

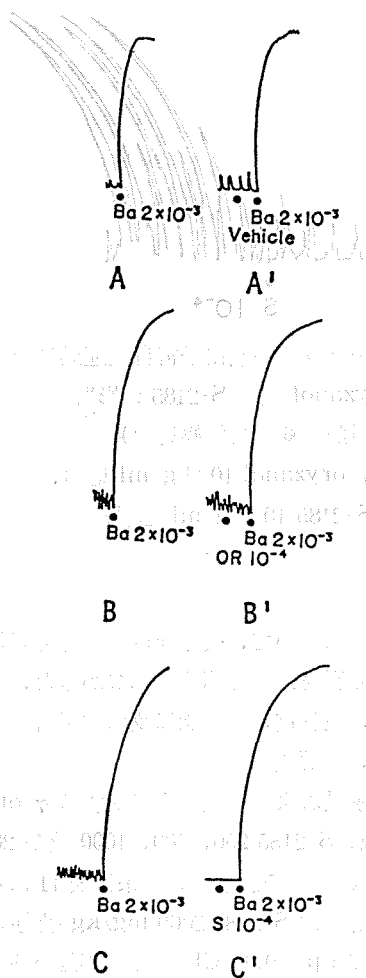


図 10. モルモット摘出腸管の $BaCl_2$ による収縮に及ぼす γ -oryzanol 及び S-2185 の影響

- A : $BaCl_2$ (Ba) 2×10^{-3} g/ml 応用 (●印で応用),
- A' : 溶媒前処置後 $BaCl_2$ 同量応用,
- B : $BaCl_2$ 2×10^{-3} g/ml 応用,
- B' : γ -oryzanol 10^{-4} g/ml 前処置後 $BaCl_2$ 同量応用,
- C : $BaCl_2$ 2×10^{-3} g/ml 応用,
- C' : S-2185 10^{-4} g/ml 前処置後 $BaCl_2$ 同量応用.

d) $BaCl_2$ による収縮
 $BaCl_2$ 2×10^{-3} g/ml によるモルモット摘出腸管の収縮に対し、 γ -oryzanol 10^{-4} g/ml、S-2185 10^{-4} g/ml 前処置では $BaCl_2$ の収縮には全く影響を与えなかった (図 10).

4) ラット摘出子宮に及ぼす影響

a) 発情期子宮 (非妊娠子宮)

ラット摘出子宮の自動運動に対し、溶媒、 γ -oryzanol 10^{-4} g/ml 及び S-2185 10^{-4} g/ml は、全く影響を与えなかった (図 11).

b) 妊娠子宮

妊娠 8 日目のラット摘出子宮を用いて子宮の自発運動について検討を行ったが、 γ -oryzanol 10^{-4} g/ml 及び S-2185 10^{-4} g/ml により自発運動の収縮増強作用がみられたが、溶媒でも同様な収縮増強がみられ、薬物の影響は認められなかった (図 12).

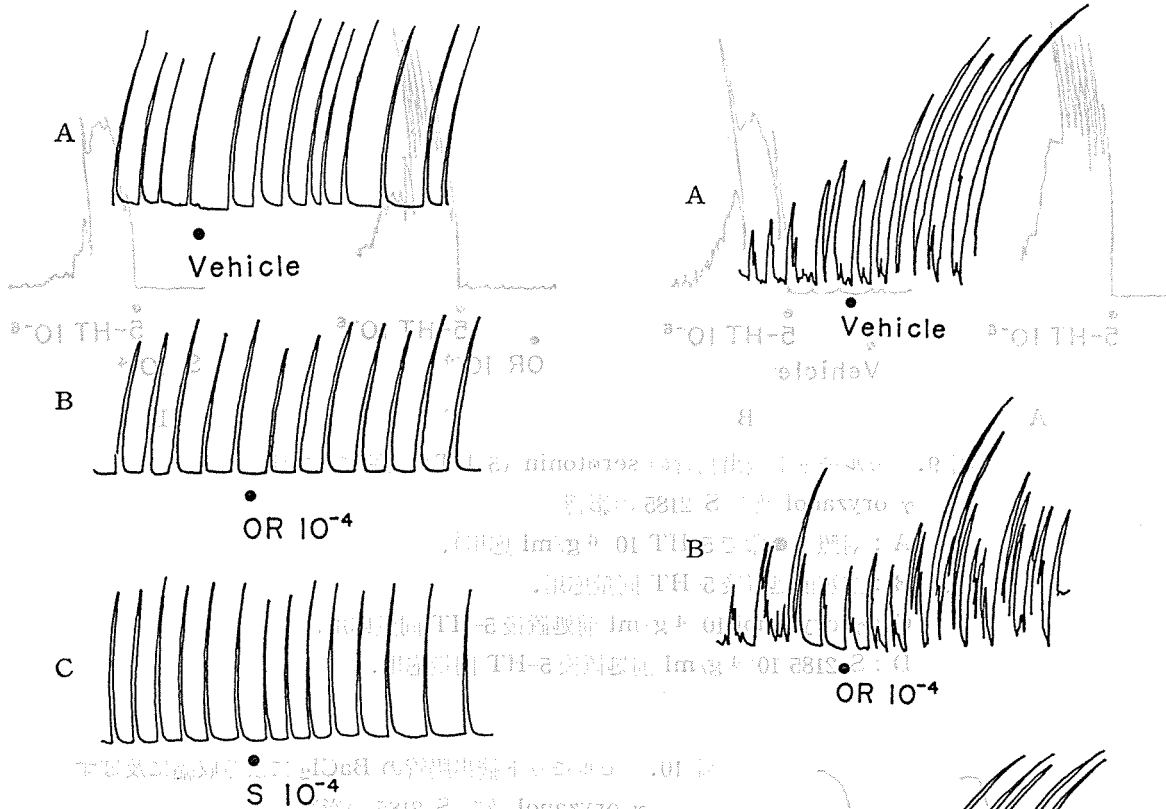


図 11. 発情期のラット摘出子宮運動に及ぼす γ -oryzanol 及び S-2185 の影響
 A : 対照 (●印で溶媒応用),
 B : γ -oryzanol 10^{-4} g/ml 応用,
 C : S-2185 10^{-4} g/ml 応用.

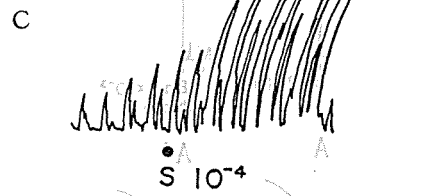


図 12. 妊娠ラットの摘出子宮自発運動に及ぼす γ -oryzanol 及び S-2185 の影響
 A : 対照 (●印で溶媒応用),
 B : γ -oryzanol 10^{-4} g/ml 応用,
 C : S-2185 10^{-4} g/ml 応用.

4) ラット輸精管に及ぼす影響

ラット輸精管の norepinephrine 10^{-5} g/ml による収縮に対し, γ -oryzanol 10^{-4} 及び S-2185 10^{-4} g/ml 前処置は norepinephrine の収縮には全く影響を与えなかった。(図 13).

3. 主要臓器に及ぼす影響

1) 胃酸分泌

ラットを用い, 溶媒, γ -oryzanol 1000 mg/kg および S-2185 500, 1000 mg/kg の 5 日間連続経口投与による影響を調べたが, 結果は表 9 に示すように胃液分泌量, 胃酸分泌量, ペプシン量などには全く影響が認められなかった.

2) 胆汁分泌

溶媒, γ -oryzanol 1000 mg/kg と S-2185 の 250, 500 及び 1000 mg/kg をそれぞれラットに経口投与し, 投与前と 1, 2, 3, 4 時間後の胆汁分泌量とその固形成分の乾燥重量を調べたが, 表 10 に示すように

各群の各用量について, 投与前後の胆汁分泌量には有意の差がなく影響は全く認められなかった.

3) 尿量, 電解質, 腎機能に及ぼす影響

a) 尿量, 電解質

ラットの尿量および尿電解質に対する γ -oryzanol 1000 mg/kg, S-2185 250, 500, 1000 及び 2000 mg/kg 経口投与の影響を調べた. 結果は表 11 に示すように 1 回投与群では S-2185 2000 mg/kg 投与群においてのみ有意に ($p < 0.1$) Cl^- の抑制が認められた. また, 5 日間連続投与群では S-2185 1000 mg/kg 投与群で有意の尿量の増加が認められたが, 用量依存的で

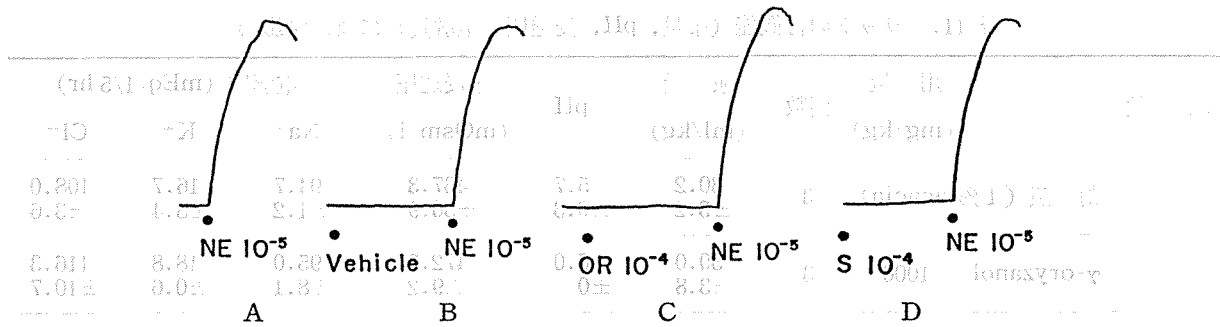


図 13. ラットの摘出輸精管の norepinephrine (NE) による収縮に及ぼす γ -oryzanol 及び S-2185 の影響
 A: NE 10^{-5} g/ml 応用 (●印で応用);
 B: 溶媒前処置後 NE の同量応用,
 C: γ -oryzanol 10^{-4} g/ml 前処置後 NE の同量応用,
 D: S-2185 10^{-4} g/ml 前処置後 NE の同量応用.

表 9. ラットの胃液分泌に及ぼす影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	胃液分泌量 (ml/h/体重 100 g)	胃酸分泌量 (μ Eq/h)	ペプシン活性 (mg, try/min)
対照 (1% acacia)		3	1.6 \pm 0.4	6.5 \pm 1.5	16.2 \pm 2.6
γ -oryzanol	1000	3	2.1 \pm 0.5	5.3 \pm 0.7	21.5 \pm 5.1
S-2185	500	3	1.7 \pm 0.3	4.8 \pm 0.9	17.3 \pm 3.1
	1000	3	1.3 \pm 0.2	6.2 \pm 1.4	14.0 \pm 0.9

(値はいずれも平均 \pm S.E., 有意差なし)

表 10. ラットの胆汁分泌に及ぼす影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	胆汁分泌量 (ml/100 g 体重, 平均 \pm S.E.)					計	乾燥重量 (mg/ml)
			投与前	1時間	2時間	3時間	4時間		
対照 (1% acacia)		3	0.42 \pm 0.06	0.31 \pm 0.03	0.27 \pm 0.03	0.27 \pm 0.02	0.28 \pm 0.01	1.56 \pm 0.10	30.83 \pm 2.20
γ -oryzanol	1000	3	0.39 \pm 0.04	0.34 \pm 0.02	0.28 \pm 0.05	0.28 \pm 0.02	0.30 \pm 0.03	1.59 \pm 0.11	31.77 \pm 1.82
	250	3	0.35 \pm 0.11	0.31 \pm 0.05	0.29 \pm 0.02	0.27 \pm 0.03	0.30 \pm 0.03	1.51 \pm 0.13	32.37 \pm 0.91
S-2185	500	3	0.41 \pm 0.01	0.36 \pm 0.03	0.29 \pm 0.08	0.31 \pm 0.03	0.29 \pm 0.03	1.66 \pm 0.07	31.43 \pm 1.42
	1000	3	0.42 \pm 0.06	0.32 \pm 0.06	0.34 \pm 0.03	0.30 \pm 0.03	0.34 \pm 0.06	1.71 \pm 0.20	31.17 \pm 1.76

(有意差なし)

はなかった。それ以外の投与群においては、尿量、電解質とも有意の差がなく影響は認められなかった。

b) 尿 pH, 尿浸透圧

γ -oryzanol 1000 mg/kg, S-2185 の 250, 500, 1000

及び 2000 mg/kg 投与群における尿 pH, 尿浸透圧は、1 回、5 日間連続投与群ともすべて有意な変化は認められなかった (表 11)。

c) PSP 排泄

表 11. ラットの腎機能 (尿量, pH, 浸透圧, 電解質) に及ぼす影響

日 数	用 量 (mg/kg)	例 数	尿 量 (ml/kg)	pH	尿浸透圧 (mOsm/l)	電解質 (mEq/1/5 hr)		
						Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
1 日 目	対 照 (1% acacia)	3	30.2 ±3.2	5.7 ±0.3	437.3 ±30.9	94.7 ±1.2	16.7 ±3.4	108.0 ±3.6
	γ-oryzanol 1000	3	30.0 ±3.8	6.0 ±0	472.3 ±9.2	95.0 ±8.1	18.8 ±0.6	116.3 ±10.7
	250	3	33.4 ±7.0	6.3 ±0.3	442.0 ±27.2	94.3 ±1.7	17.7 ±2.1	101.3 ±4.7
	S-2185 500	3	27.6 ±5.7	6.0 ±0	576.3 ±83.7	105.3 ±10.2	23.2 ±6.0	116.0 ±10.0
	1000	3	35.8 ±4.4	6.0 ±0	469.7 ±92.1	88.7 ±6.9	18.9 ±3.5	98.7 ±4.4
5 日 目	2000	3	34.2 ±4.7	6.3 ±0.3	529.0 ±68.9	90.7 ±6.7	21.0 ±2.4	86.3* ±6.2
	対 照 (1% acacia)	3	22.1 ±1.7	6.0 ±0	481.7 ±72.3	75.7 ±14.2	20.0 ±0.5	92.7 ±16.8
	γ-oryzanol 1000	3	27.1 ±3.1	6.0 ±0	345.0 ±60.1	91.0 ±3.5	29.4 ±5.9	105.3 ±2.3
	250	3	26.8 ±3.4	6.3 ±0.3	395.0 ±23.6	90.7 ±7.0	17.5 ±2.0	90.3 ±13.3
	S-2185 500	3	25.9 ±2.5	6.0 ±0	412.3 ±25.1	73.0 ±3.8	17.0 ±0.4	72.0 ±16.8
5 日 目	1000	3	32.6* ±3.7	6.0 ±0	366.0 ±33.6	91.3 ±4.4	16.4 ±2.4	94.3 ±8.1
	2000	3	30.7 ±4.3	6.0 ±0	463.7 ±65.8	90.0 ±4.6	19.4 ±3.8	97.0 ±1.5

* p < 0.1

表 12. ウサギの PSP 排泄試験に及ぼす影響

薬 物	用 量 (mg/kg)	例 数	残 留 PSP 量 (mg/dl, 平均±S.E.)
対 照 (1% acacia)	0.0	3	0.56±0.11
γ-oryzanol	1000	4	0.70±0.12
S-2185	500	4	0.54±0.08
	1000	4	0.61±0.02
			(有意差なし)

ウサギを用い, γ-oryzanol 1000 mg/kg, S-2185 の 500 及び 1000 mg/kg 投与の PSP 排泄に対する影響を調べたが, 対照群との間に有意な差は認められなかった (表 12).

4) 血液に及ぼす影響

a) 血糖値

ウサギの血漿を用い glucose B-Test (Wako) に

より血糖値を調べたが, γ-oryzanol 500 mg/kg, S-2185 500 及び 1000 mg/kg の 1 回及び 5 日間連続投与群において, 投与前, 投与後 1 時間, 3 時間の間に有意差は認められなかった (表 13).

a) 血液凝固作用

γ-oryzanol 1000 mg/kg, S-2185 の 250, 500 及び 1000 mg/kg をラットに経口投与して, プロトロンビ

表 13. ウサギ血糖値に及ぼす影響

日 数	用 量 (mg/kg)	例数	血 糖 値 (mg/dl, 平均±S.E.)		
			投与前	1 時間	3 時間
1 日 目	対 照 (1% acacia)	3	103.6±23.1	100.6±14.2	101.0±13.9
	γ -oryzanol	500	92.9±3.5	118.1±10.5	97.2±10.5
	S-2185	500	93.0±17.9	82.0±9.9	91.8±6.6
		1000	89.9±11.5	94.9±14.1	76.3±15.5
5 日 目	対 照 (1% acacia)	3	93.0±0.5	107.1±10.8	109.8±11.7
	γ -oryzanol	500	106.5±8.3	100.5±7.0	108.2±11.3
	S-2185	500	93.2±4.7	89.4±3.0	76.2±8.9
		1000	107.4±10.4	83.6±5.6	77.2±5.8

(有意差なし)

表 14. ラットの血液凝固作用に及ぼす影響

薬 物	用 量 (mg/kg)	例数	プロトロンビン時間 (秒, 平均±S.E.)	
対 照 (1% acacia)		3	15.6±0.9	
γ -oryzanol	1000	3	15.4±0.2	
	250	3	14.9±0.3	
	S-2185	500	3	14.6±0.4
		1000	3	14.8±0.3

(有意差なし)

表 15. ラットの血小板凝集能に及ぼす影響

薬 物	用 量 (mg/kg)	例数	凝集抑制率 (% , 平均±S.E.)	
			ADP	collagen
対 照 (1% acacia)		3	45.7±3.0	53.7±4.8
γ -oryzanol	1000	3	54.2±3.9	51.5±1.3
	250	3	53.2±2.9	57.2±6.8
S-2185	500	3	51.3±11.7	47.2±3.0
	1000	3	51.3±5.8	54.3±6.2

(有意差なし)

ン時間を測定した。結果は表 14 に示すように各群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

b) 血小板凝集能に対する作用

(i) ADP による凝集

ADP によるラット PRP の凝集能に対する γ -oryzanol 1000 mg/kg, S-2185 の 250, 500 及び 1000 mg/kg の作用を調べたが、対照群との間に有意な差は認められなかった (表 15)。

表 16. ラットの溶血反応に及ぼす影響

薬物	用量 (mg/kg)	例数	溶血反応 (mOsm, 平均±S.E.)	
			開始点	終末点
対照 (1% acacia)		30	103.7±2.8	59.0±2.0
γ -oryzanol	1000	30	108.0±3.2	59.3±0.7
	250	30	107.7±1.8	58.3±1.5
S-2185	500	30	105.0±0.6	58.0±0.6
	1000	30	101.7±0.9	57.7±0.9
(有意差なし)				

(ii) soluble collagen fibrils による凝集
soluble collagen fibrils によるラット PRP の凝集能に対する γ -oryzanol 1000 mg/kg, S-2185 の 250, 500 及び 1000 mg/kg の作用を調べたが、対照群との間に有意な差は認められなかった (表 15).

c) 溶血作用

ラットの赤血球を用い、 γ -oryzanol 1000 mg/kg, S-2185 の 250, 500 及び 1000 mg/kg の作用について CPC 法により溶血パターンを記録し、比例式により浸透圧最大抵抗値 (溶血終末点) 及び最小抵抗値 (溶血開始点) を算出したが、対照群との間に有意差は全く認められなかった (表 16).

考察及び結論

今回の実験では、米糠油及び米胚芽油より単離・精製された cycloartenol に α -methyl ferulic acid をエステル結合させて合成した cycloartenol α -methyl ferulic acid (S-2185) の一般薬理作用について種々の検討を行った。

まず中枢神経系に対する作用として、自発運動量、懸垂試験、回転棒試験、pentobarbital 睡眠、鎮痛効果、正常体温、電撃及び薬物けいれん、脳波などに対する影響を調べたが、S-2185 の 250, 500, 1000, 2000 mg/kg 経口投与の用量範囲では、2000 mg/kg という大量における stretching 回数の減少傾向 (有意差なし) を除いては全く影響が認められなかった。この stretching の減少傾向は、仮性疼痛反射抑制の表現と考えられるものの、2000 mg/kg という大量であることや、有意差がないことを考えると、特異的な作用とは思われない。

さらに生体および摘出平滑筋に対する作用については、腸管輸送能には全く影響を及ぼさず、またウサギ

の生体子宮、ウサギ摘出回腸、モルモット摘出回腸、ラット摘出子宮及びラット輸精管を用いて検討を加えたが、生体子宮運動の非妊娠ウサギで S-2185 の 500, 1000 mg/kg, 妊娠ウサギで S-2185 の 500 mg/kg の 1 回および連続 5 日間投与でも影響は認められず、妊娠、非妊娠ラットの摘出子宮運動に対しても S-2185 の 10^{-4} g/ml では全く影響が認められなかった。さらに輸精管に対しても同様に S-2185 の 10^{-4} g/ml では全く影響がなく、回腸標本では S-2185 の 10^{-4} g/ml で軽度の抑制を示したが、溶媒でも同程度の抑制を示したことから、溶媒そのものの作用と思われる。

腎機能に対する作用としての尿量、電解質に及ぼす影響については、S-2185 の 2000 mg/kg 1 回投与でわずかな Cl^- の減少と、1000 mg/kg 5 日間連続投与で尿量の増加が認められたが、2000 mg/kg の 5 日間連続投与でも電解質には変化がなく、また尿量変化には用量依存性がなかったことなどを考えると、これらは必ずしも特異的な作用とは思われない。

主要臓器への作用として調べた胃液分泌、胆汁分泌、血糖値、血液凝固時間、血小板凝集能及び溶血作用などについても全く影響は認められなかった。

以上のように、S-2185 の一般薬理作用について同族の γ -oryzanol (山田ら, 1978; 山路ら, 1983) と比較検討を行ったが、特に問題となるような薬理作用は全く認められず、また脳波、呼吸、循環器系などに対しほとんど影響を及ぼさないという土山ら (1989) の結果と考え合わせると、本化合物は臨床応用に当たっても極めて安全性の高い薬物であると思われる。

文 献

- 1) Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, I. (1957). Psychotropic drugs. Garattini, S.

- and Ghetti, V. Ed. pp. 371-339, Elsevier, Amsterdam.
- 2) Gangloff, H. and Monnier, M. (1957). The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of the cortex, diencephalon and rhiencephalon in the unanesthetized rabbit. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **9**, 43-58.
 - 3) 平松和子, 石川克治, 篠原道世, 野崎宏幸, 有松茂 (1981). 実験的高コレステロール血症と γ -oryzanol (第1報). *動脈硬化* **9**, 813-820.
 - 4) 金井 泉, 金井正光 (1983). 血液一般検査法. 臨床検査法提要, pp. 360-362, 金原出版, 東京.
 - 5) 九嶋勝司, 長谷川直義, 山崎邦夫, 蒔田光郎, 細田 恒, 大友泰郎, 目黒保行, 曾田 啓, 長沢一磨, 渡辺 尚, 中野重行, 中野 節 (1976). γ -オリザノールの更年期障害に対する二重盲検法による薬効検定. *産婦人科の実際* **25**, 1099-1111.
 - 6) 川崎洋助 (1957). Methylhexabital 麻酔に対する aminohexan の影響. *米子医学雑誌* **8**, 175-180.
 - 7) 丸山勝也, 柏崎一男, 陶山匡一郎, 土屋雅春 (1976). 消化管不定愁訴に対するハイゼット細粒 (γ -oryzanol) の有用性について. *新薬と臨床* **25**, 207-208.
 - 8) 日本消化器病学会胃液測定法検討委員会 (1974). *日本消化器病学会雑誌* **7**, 207-208.
 - 9) Sawyer, C.H., Everett, J.W. and Green, J. D. (1954). The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinate. *J Com Neurol* **101**, 801-824.
 - 10) 柴田 進 (1971). 6章 BSP. 臨床化学の実技 (定量編), pp. 345-346, 金原出版, 東京.
 - 11) Siegmund, E., Cadmus, R. and Lu, G. (1957). A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. *Proc Soc Exp Biol Med* **95**, 729-731.
 - 12) 土屋知太郎, 金子良平 (1954). 本邦産油脂類 (第5報) 本邦産油脂類の吸収スペクトルについて. *東京工業試験所報告* **49**, 141-145.
 - 13) 土山道夫, 森野久弥, 左近上博司, 中西順一, 池田博信, 福田好造, 西森司雄, 杉原 整, 君島健次郎 (1989). Cycloartenol α -methyl ferulic acid (S-2185) の一般薬理作用 2) 脳波, 呼吸, 循環器系, その他に及ぼす影響. *米子医学雑誌* **40**, 440-454.
 - 14) Woodbury, L. A. and Davenport, V. D. (1952). Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. *Arch Int Pharmacodyn Ther* **92**, 97-107.
 - 15) 山田重男, 馬屋原敬民, 丸山郁男, 中村哲也, 大幡久之, 久納保夫, 住田卓美, 桧山隆司 (1978). γ -oryzanol の一般薬理作用 (第2報). *薬理と治療* **6**, 2401-2409.
 - 16) 山路美明, 鳥羽義文, 梅里正七男, 鈴木成生, 尾崎敦厚, 山西一也, 清水精一, 藤原 清, 新谷成之, 桧山隆司 (1983). γ -oryzanol (ハイゼット) の一般薬理作用 (第3報) γ -oryzanol および主要代謝産物 ferulic acid の一般薬理作用. *応用薬理* **25**, 947-958.
 - 17) 吉峯 徳 (1981). 老年者の動脈硬化, 動脈硬化とその成因説—モノクローン説. *Geriat Med* **19**, 225-228.