

## 감초의 분획과 Glycyrrhizin이 황소정량의 Prostaglandin Synthetase 활성에 미치는 효과

趙 英 善 · 金 洛 斗 · 高 光 浩

서울대학교 藥學大學

### The Effects of Licorice Fraction and Glycyrrhizin on Prostaglandin Synthetase Activity of Bull Seminal Vesicle

Young Sun Joe, Nak Doo Kim and Kwang Ho Ko

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

**Abstract**—The investigation aimed to study the effects of methanol fraction of licorice (FM 100) and glycyrrhizin on prostaglandin synthetase activity, in relation to their analgesic effects. Effects of FM 100 and glycyrrhizin on the activity of prostaglandin synthetase extracted from bull seminal vesicles were examined by the modified method of Takeguchi *et al.* The analgesic effect of FM 100 was tested in mice by the acetic acid writhing method. FM 100 was administered orally to mice. BSV prostaglandin synthetase activity was inhibited significantly by FM 100 in a dose-dependent manner, whereas the activity was slightly inhibited by glycyrrhizin. Statistically significant analgesic effects were also observed with FM 100. The results suggest that analgesic effect of licorice may be due to the inhibition of prostaglandin synthesis.

**Keywords**—licorice extract · prostaglandin synthetase · analgesic effects

Revers<sup>1)</sup>가 위 및 십이지장 궤양에 대해 감초추출물이 우수한 치료효과가 있다고 보고한 이후로 그 엑기스와 분획 및 성분등을 대상으로 많은 연구가 진행되어 항 궤양작용, 진경작용, 진해작용, 항 염증작용, 강압작용, 중추억제 작용 등의 작용과 여러 steroid hormone 유사작용이 있음이 보고되었다.<sup>2)</sup> 감초의 진통작용에 관해 여러 한방고서<sup>3~8)</sup>에서 단독처방인 감초탕을 咽喉痛 등의 통증완화에 사용하였으며, 작약감초탕 등 2가지 이상이 배합되는 처방으로 手足攣急, 疼痛, 腎石, 담석의 산통등의 광범위한 동통에 유효한 것으로 되어 있다.

Ishii<sup>9,10)</sup> 등은 감초의 성분인 glycyrrhizin을 함유하지 않은 FM 100 분획이 진경작용이 있음을 보고하였으며, FM 100이 마우스의 압자극법에

의한 동통의 역치를 상승시킨다고 보고하였다.

본 연구실의 추<sup>11)</sup>는 작약감초탕의 진통효과에 관한 연구에서 단독의 감초엑기스가 압자극법 및 초산 writhing 법에서 모두 유의성있는 진통효과가 있음을 보고하였다.

Takagi<sup>12)</sup> 등에 의해서 감초의 메탄올 엑기스 (FM)를 정제해서 얻은 분획인 FM 100이 수성 엑기스나 메탄올엑기스와 비교할 때 강한 궤양효과가 있음이 알려진 이후로 FM 100에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다.

감초의 유효성분 분획인 FM 100의 가장 뚜렷한 약리작용으로 위액분비억제, 항 궤양 작용과 그밖에 진통, 진경, 항 이노작용, 약한 체온강하작용, 항 경련작용 및 항 염증작용이 확인되었다.<sup>13)</sup>

또한 감초의 주성분중의 하나로서 가장 잘 알려진 것은 saponin인 glycyrrhizin이며 그 주된 약리작용이 항 염증, 해독 및 steroid 유사 작용임이 보고되어 있다.<sup>11)</sup>

이들 감초의 약리작용 중에서 항 궤양작용에 관한 기전에 대해서는 여러가지 보고가 있으나<sup>9,14,15)</sup> 그외의 작용에 대해서는 그 기전에 관한 연구가 별로 없다.

Vane<sup>16)</sup> 등에 의해서 aspirin 등의 약한 진통제가 prostaglandin 합성을 억제함으로써 그 작용을 나타낸다는 사실이 잘 알려져 있다. Prostaglandins는 많은 생리작용과 병태생리학적 작용에 관련되어 있다.<sup>17,18)</sup> 거의 모든 형태의 세포는 prostaglandins를 생성할 수 있으며 화학적 또는 병리적 또는 기계적 원인에 의한 cell membrane의 손상은 여러 prostaglandin의 생성을 자극한다.<sup>19)</sup> Prostaglandins를 비경구적으로 투여시 그것들이 주입된 혈관을 따라서 두통과 동통을 초래한다.<sup>20)</sup> 또한 prostaglandins은 부종을 초래하기도 하며 bradykinin, histamine, serotonin과 같이 혈관의 투과성을 증가시킨다.<sup>21)</sup> 그러므로 많은 약한 진통제와 항 염증약들이 prostaglandins의 합성을 억제함으로써 그 약리효과를 나타낸다는 사실이 잘 알려져 있다.

이에 저자는 진통, 진경, 소염, 약한 체온강하등을 나타내는 감초의 유효성분 분획인 FM 100과 주 작용이 소염으로 알려진 감초의 주성분의 하나인 glycyrrhizin이 prostaglandin 합성에 어떠한 영향을 미치는가를 관찰하기 위하여 황소 정낭(bull seminal vesicle)의 prostaglandin synthetase에 대한 이들의 영향을 in vitro에서 관찰하였다.

## 실험 방법

### 실험재료

FM 100은 감초의 메탄올엑기스의 정제분획인 혼합물이며 상아제약에서 공급받은 것임.

### 실험동물

서울대학교 실험동물사육장에서 사육한 15~25g의 건강한 ICR 계 자성마우스를 사용하였다.

### 방 법

1) FM 100과 glycyrrhizin이 황소정낭(BSV)의 prostaglandin synthetase 활성에 미치는 효과

#### (1) 황소정낭의 homogenate 제조

Prostaglandin synthetase를 함유하는 BSV homogenate는 Takeguchi등<sup>22)</sup>의 방법을 수정해서 얻었다. 도살장에서 신선한 황소의 정낭을 채취해서 즉시 dry ice에 의해서 냉동시킨후  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다. 냉동상태의 정낭을 녹여서 지방과 결합조직을 제거한 다음 세절하여 2배의 0.05M Tris buffer (pH 8.3)을 가하여, blender를 사용해서 2분동안 homogenize시켰다. 이상의 조작은  $4^{\circ}\text{C}$  저온실에서 행하였다. 이렇게 얻어진 crude homogenate를  $10,000\times\text{g}$ 로  $2^{\circ}\text{C}$ 에서 10분간 원심분리시킨후, 침전은 버리고 상등액을 4겹의 가아제로 여과해서 지방을 제거했다. 이렇게 해서 얻은 상등액중의 단백질을(BSV homogenate로 표시) bovine serum albumin을 standard로 사용하는 Lowry法<sup>23)</sup>에 의해 정량 하였다.

다시 이것을 0.05M Tris buffer (pH 8.3)로서, 원하는 단백질 농도가 되도록 희석하여서 prostaglandin synthetase 활성을 가지는 효소원으로 사용했다. (Fig. 1)

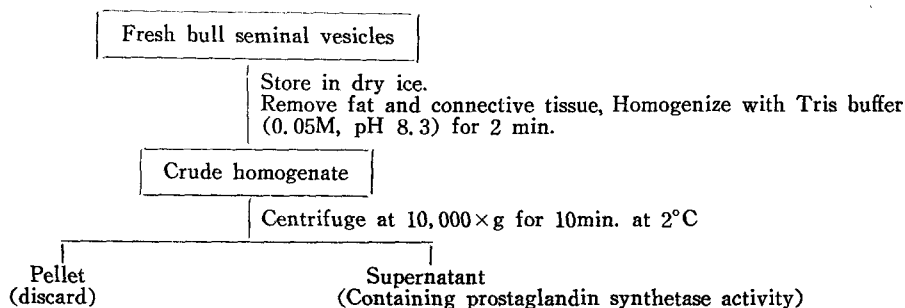


Fig. 1. Flow sheet diagram for preparation of BSV homogenate.

(2) 황소정량의 prostaglandin synthetase 활성 측정

BSV prostaglandin synthetase 활성은 Yoshimoto의<sup>24)</sup> 방법으로 측정했다. 즉, 이상과 같이 얻어진 BSV homogenate를 기질인 arachidonic acid (HP grade, Sigma Chemical Co.)와 함께 incubation 시킬때 효소활성에 비례해서 생성되는 PGE<sub>2</sub>를 methanolic KOH 하에서 PGB<sub>2</sub>로 만든후, 이것을 정량하여 PGE<sub>2</sub> 양으로 환산하였다.

Incubation medium의 조성은 Table I과 같이 하여 total volume을 3ml로 하였다. Incubation은 30°C에서 30분간, 대기중에서 하였으며 2ml의 0.2M 구연산을 가함으로써 반응을 중지시켰다. 대조는 기질을 넣지 않고 같은 조건에서 incubation하였다. 그런다음 반응액을 15ml의 ethyl acetate로 추출해서 ethylacetate층을 10ml 취한다음 진공하에서 증발 건조 시켰다. 증발되고 남은 잔사에 5ml의 무수 메탄올성 가해 녹인 후 그중 2ml를 취해서 60% 메탄올성 3M KOH (v/v) 0.5ml를 가해 혼합한 뒤 5분후에 278nm에서 흡광도를 측정하였다. (Fig. 2)

PGE<sub>2</sub>양은 다음과 같이 계산하였다. 순수한 PGE<sub>2</sub>를 standard로 사용해서 얻어진 식  $4OD_{278} = 39.4\mu\text{g of PGE}_2$ 를 이용해서 278nm에서의 순전한 흡광도 증가(대조의 흡광도를 빼준값)로부터 계산했다.

강력한 prostaglandin 합성억제약인 indomethacin을 대조약물로 사용했다.

Percentage inhibition의 계산은 다음과 같이 하였다.

Table I. Composition of incubation medium

0.27mM arachidonic acid	} in 0.05M Tris buffer (pH 8.3)
1ml of BSV homogenate (5mg of protein)	
0.98mM GSH	
0.2mM L-epinephrine	
Drugs; FM 100( $10^{-7}$ , $10^{-6}$ , $10^{-5}$ , $5 \times 10^{-5}$ , $10^{-4}$ , $5 \times 10^{-4}$ g/ml) or glycyrrhizin( $10^{-8}$ , $10^{-7}$ , $10^{-6}$ , $10^{-5}$ , $10^{-4}$ , $10^{-3}$ M)	
total volume 3.0ml	

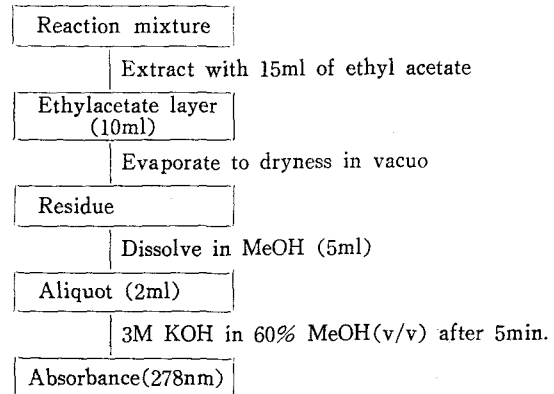


Fig. 2. Flow sheet diagram for assay of BSV prostaglandin synthetase.

Glycyrrhizin 또는 FM 100을 넣지않은 incubation medium에서의 prostaglandin synthetase activity(PGE<sub>2</sub> 양으로 환산됨)를 relative activity 100으로 하였을 때, 여러 농도의 glycyrrhizin 또는 여러 농도의 FM 100을 넣은 incubation medium에서의 상대적인 prostaglandin synthetase 활성(R<sub>s</sub>)을 100에서 빼준값을 억제율로 나타내었다.

본 실험에서 relative activity 100은 3ml의 반응 혼합물당 PEG<sub>2</sub> 14.9±1.4μg에 해당한다.

(3) Protein 定量

BSV homogenate 0.1ml를 취하여 증류수 9.9 ml를 가하여 100배로 희석한 다음 이중 1ml를 취하였다. 사용직전에 alkali성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액과 sodium potassium tartrate—CuSO<sub>4</sub> 용액을 50 : 1 용량비로 혼합하고, 이 혼합액 5ml를 각 시험관에 가한 후, 10분간 방치한 다음 Folin 시약 0.5 ml를 가하여 발색시켜 30분후, 750nm에서 흡광도를 측정하여, 단백질을 정량하였다.<sup>24)</sup>

2) FM 100의 진통효과에 관한 실험

Koster,<sup>25)</sup> Whittle<sup>26)</sup> 등의 방법에 따라서, 초산을 복강내 주사했을때 일어난 writhing syndrome을 통각의 기준으로 삼아, 마우스 1군을 6마리로 하여 검액을 경구투여한 후 30분후에, 0.7% 초산 0.1ml/10g을 복강내 주사하고 10분후부터 10분간 나타난 writhing syndrome의 빈도를 측정하여 통각의 지표로 사용하였다.

0.5% CMC 투여군을 대조군으로 하고 대조약물로서는 aspirin을 사용하였다.

## 실험 결과

## 1. FM 100 이 BSV prostaglandin synthetase 활성에 미치는 효과

Incubation medium의 FM 100의 농도를 각각  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $5 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $5 \times 10^{-4}$  (g/ml)로 했을때 percentage inhibition은 각각  $6.11 \pm 2.94$ ,  $11.9 \pm 2.59$ ,  $17.2 \pm 2.71$ ,  $27.6 \pm 2.49$ ,  $40.48 \pm 2.89$ ,  $62.05 \pm 4.56$ 로써 BSV prostaglandin synthetase 활성은 indomethacin의 약 100배의 농도에서, indomethacin과 비슷한 정도로, 농도에 비례하여 현저히 억제되었다. (Table II)

## 2. Glycyrrhizin이 BSV prostaglandin synthetase 활성에 미치는 효과

Incubation medium의 glycyrrhizin의 농도를 각각  $8.23 \times 10^{-9}$ ,  $8.23 \times 10^{-8}$ ,  $8.23 \times 10^{-7}$ ,  $8.23 \times 10^{-6}$ ,  $8.23 \times 10^{-5}$ ,  $8.23 \times 10^{-4}$  (g/ml)로 했을때 percentage inhibition은  $0.38 \pm 2.55$ ,  $3.27 \pm 2.42$ ,  $10.6 \pm 2.34$ ,  $7.96 \pm 3.05$ ,  $13.61 \pm 2.84$ ,  $26.2 \pm$

Table II. Inhibition of prostaglandin synthesis by FM 100 and glycyrrhizin

Drug	Concentration in reaction mixture (g/ml)	Percentage inhibition
Indomethacin	$3.6 \times 10^{-8}$	$5.25 \pm 2.06(4)^a$
	$3.6 \times 10^{-7}$	$34.25 \pm 3.84(4)$
	$3.6 \times 10^{-6}$	$47.40 \pm 3.60(5)$
	$1.8 \times 10^{-5}$	$62.50 \pm 5.24(4)$
FM 100	$10^{-7}$	$6.11 \pm 2.94(7)$
	$10^{-6}$	$11.90 \pm 2.59(5)$
	$10^{-5}$	$17.20 \pm 2.71(6)$
	$5 \times 10^{-5}$	$27.60 \pm 2.49(5)$
	$10^{-4}$	$40.48 \pm 2.89(5)$
	$5 \times 10^{-4}$	$62.05 \pm 4.56(6)$
Glycyrrhizin	$8.23 \times 10^{-9}$	$0.38 \pm 2.55(6)$
	$8.23 \times 10^{-8}$	$3.27 \pm 2.42(6)$
	$8.23 \times 10^{-7}$	$10.6 \pm 2.34(6)$
	$8.23 \times 10^{-6}$	$7.96 \pm 3.05(5)$
	$8.23 \times 10^{-5}$	$13.61 \pm 2.84(6)$
	$8.23 \times 10^{-4}$	$26.2 \pm 4.87(6)$

a : Mean  $\pm$  S.E.

Parentheses indicate number of experiments

Table III. Inhibition of prostaglandin synthesis by FM 100 and glycyrrhizin.

Drugs	ID <sub>50</sub> (g/ml)
Indomethacin	$4 \times 10^{-6}$
FM 100	$3 \times 10^{-4}$
Glycyrrhizin	$4.5 \times 10^{-1}$

ID<sub>50</sub>=concentration of inhibition resulting in 50% inhibition of prostaglandin synthesis.

Table IV. Analgesic effect of FM 100 and aspirin by acetic acid writhing method.

Drug Dose (g/kg)	Number of writhing
control	$43.51 \pm 0.92(36)^*$
Aspirin 0.2	$27.82 \pm 2.56(11)^*$
0.4	$5 \pm 1.46(9)^*$
FM 100 1	$31.83 \pm 1.05(6)^*$
2	$35.25 \pm 1.49(8)^*$

\* : statistically significant from control ( $p < 0.001$ )

a : Mean  $\pm$  S.E.

Parentheses indicate number of animals used.

4.87로써 BSV prostaglandin synthetase 활성은 농도에 비례하여 약간 억제되었다. (Table II)

3. FM 100과 glycyrrhizin의 ID<sub>50</sub>

FM 100의 ID<sub>50</sub>는  $3 \times 10^{-4}$  (g/ml)로써 indomethacin의 ID<sub>50</sub>  $4 \times 10^{-6}$ 에 비해서 약 100분의 1이 고였으며, glycyrrhizin의 ID<sub>50</sub>는  $4.5 \times 10^{-1}$  g/ml로써 indomethacin의 ID<sub>50</sub>에 비해 약  $10^5$ 분의 1이었다. (Table III)

## 4. FM 100의 진통작용

FM 100을 2g/kg, 1g/kg의 용량으로 마우스에 경구투여시 두 용량에서 각각 유의성있는 진통 효과를 나타내었으나 aspirin에 비교할 때 진통 효과는 훨씬 약하게 관찰되었다. (Table IV)

## 고 찰

Vane등에 의해서 aspirin이 prostaglandins 합성을 억제함으로써 그 작용을 나타낸다고 보고된 이후로, 많은 비 steroid성 소염약이 prostaglandins 합성을 억제함으로써 그 약리효과를 나타낸다는 사실이 잘 알려져 있다.

근대의학적인 측면에서 진통, 소염효과가 있

다고 인정된 감초의 작용기전에 관한 연구로서, 감초의 주요성분 분획인 FM 100과 주성분의 하나인 glycyrrhizin의 BSV prostaglandin synthetase에 미치는 영향을 in vitro에서 관찰하여 BSV prostaglandin synthetase에 대해서 현저한 억제작용이 있음을 관찰하였다.

BSV homogenate의 prostaglandin synthetase 활성은 개개의 정량에 따라서 3ml의 reaction mixture당 PGE<sub>2</sub> 9.85 $\mu$ g~25.61 $\mu$ g이었으나, 어떠한 경우에도 percent inhibition과 FM 100 또는 glycyrrhizin의 log 농도와의 관계에는 비례관계가 있었다.

FM 100은 Takagi<sup>12)</sup> 등에 의해서 감초의 메탄올액기스를 다시 정제해서 얻어진 분획으로써 100mg/kg의 용량에서 위액분비의 억제가 현저하며, 그 주성분은 isoflavonoid인데 단일유효 성분이 밝혀진 것은 아니다.<sup>27)</sup>

아세틸콜린 자극, 히스타민 자극에 의한 위액 분비에 대한 FM 100의 억제가 보고 되었고,<sup>9,14)</sup> 이러한 위액분비 억제작용은 최근 미량 정량법인 radioimmunoassay에 의해서 혈중 gastrin 양을 저하시킴으로서 나타난다는 것이 증명되었다.<sup>15)</sup>

본 실험결과에 의하면 FM 100은 BSV prostaglandin synthetase에 대해서 indomethacin 보다 약 100배의 농도에서 거의 같은 정도의 농도에 비례하는 억제효과를 관찰할 수 있었다. 그런데 prostaglandins는 위액분비억제, cytoprotection<sup>28)</sup> 작용등에 의해서 궤양발생억제 작용이 있으므로 prostaglandin 합성의 억제는 소염, 진통작용을 나타내는 약한 진통제에서와 같이 부작용으로써 위장장애, 위출혈등이 예상된다.

그러나 FM 100에는 이러한 부작용이 없을뿐만 아니라, 오히려 위액분비억제, 궤양발생억제가 주작용이므로 FM 100 prostaglandin 억제 작용은 FM 100의 또다른 작용의 하나인 것으로 추측된다.

실제로 FM 100은 단일성분이 아닌 여러성분의 혼합물이므로 prostaglandin 합성억제에 관여하는 성분의 추적 연구가 필요하다고 사료된다.

Glycyrrhizin은 감초의 주성분의 하나로써 saponin이며, 그 약리작용은 aglycon인 glycyrr-

hetic acid에 존재한다는 것이 일찍부터 알려져 있으며 glycyrrhetic acid를 중심으로 전해질 corticoid작용, 당 corticoid 작용, estrogen 작용, 진해작용, 항 염증작용, allergy 작용, 해독작용 등 많은 약리효과가 보고되었다.<sup>1)</sup>

그중에서도 항 염증작용에 관해 살펴보면, glycyrrhizin의 항염증효과는 hydrocortisone과 구조가 유사한 점에 주목해서 임상사용에서 발견되었으며<sup>29)</sup>, 그후 rat에 있어서 cotton pellet법, 포르말린 부종법, granuloma pouch법 및 BCG 감각 물모트피부에 투베르쿨린 반응에 있어서 glycyrrhizin의 억제효과가 인정되었다.<sup>30)</sup> 그외에도 여러 glycyrrhetic acid 유도체에 강력한 항염증효과가 있다는 것이 잘 알려져 있으며, 이러한 실험적 항 염증작용에 관련해서 임상적으로 이중 맹검 비교실험에 있어서 glycyrrhizin을 포함한 제제의 단성간염에 대한 유효성이 확립되었다.

熊谷에 의하면 glycyrrhizin은 corticosteroid의 간에서의 대사를 저해하며 그 작용을 증강하는 한편, steroid 호르몬의 어떤 작용에 직접 길항한다고 했는데, 단지 이기전으로부터는 glycyrrhizin의 항 염증작용, 알레르기 작용의 모든것을 설명하지 못한다.

현재까지는 glycyrrhizin의 항 염증효과가 cortisone에 비교해서 약 10배의 양을 필요로 하며, 화학구조의 유사성과 전해질 호르몬 작용을 가지고 있는 점으로 보아 steroid 유사 항 염증작용이라 보고 있다.

그러므로 glycyrrhizin의 prostaglandin 합성에 대한 억제작용이 대단히 약하다고 관찰된 본 실험결과, glycyrrhizin의 항 염증효과를 나타내는 기전이 prostaglandin 합성억제가 관여하지 않는다는 것을 입증한 것으로 사료된다.

이상의 결과로 보아 FM 100이 감초의 유효성분 분획이긴 하나 감초의 진통, 소염작용을 대표하는 분획이라고는 할 수 없으며, 또한 FM 100 자체도 단일성분이 아닌 여러성분의 혼합물이므로, 감초의 여러 분획들에 관한 연구와 각 분획중에서도 특히 prostaglandin 합성 억제효과를 나타내는 단일성분을 규명하기 위한 연구가 더욱 바람직하다고 사료된다.

## 결론

FM 100과 glycyrrhizin이 BSV prostaglandin synthetase 활성에 미치는 효과와 FM 100의 진통효과를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. BSV prostaglandin synthetase 활성은 FM 100에 의해서 농도에 비례하여 현저히 억제되었다.

2. BSV prostaglandin synthetase 활성은 glycyrrhizin에 의해서 농도에 비례하여 약간 억제되었다.

3. FM 100의 ID<sub>50</sub>는  $3 \times 10^{-4}$  g/ml로써 indomethacin의 ID<sub>50</sub>에 비해 약 100분지 1이였으며, glycyrrhizin의 ID<sub>50</sub>는  $4.5 \times 10^{-1}$  g/ml로서 indomethacin의 ID<sub>50</sub>에 비해 약 10<sup>5</sup>분지 1이였다.

4. FM 100은 마우스에 경구투여시 kg당 1g 용량에서 유의성 있는 진통효과를 나타내었다.

이상의 결과로 미루어 볼 때, FM 100은 강력한 prostaglandin 합성 억제효과가 있으며, 이 효과가 감초성분의 진통작용과 관련이 있을 것으로 사료된다.

謝辭—1985년도 서울대학교 병원 임상연구비 보조로 이루어진 것임.

<1986년 3월 18일 접수 : 4월 21일 수리>

## 문헌

1. Revers, F.E.: *Nedert. Tijdschr. geneesk*, 9, 135 (1946).
2. 渡邊和夫: 代謝 Vol. 10, 臨時增刊號, 和漢藥, p. 37(1973).
3. 張仲景: 傷寒論, p. 668 (1981).
4. 李時珍: 本草綱目, p. 12, 400 (1983).
5. 湯本求真: 황한의학, p. 178 (1975).
6. 申佶求: 申氏本草學, p. 16, 85 (1973).
7. 唐慎微: 大觀本草, p. 140, 215 (1976).
8. 李尚仁: 本草學, p. 57, 421 (1975).
9. Ishii, Y.: *Jap. J. Pharmacol.* 20, 71 (1970).
10. 石井毅男·管原尚司: 應用藥理, 7, 871 (1973).
11. 李昌浩: 藥學碩士學位論文, 서울대학교 (1983).
12. Takagi, K., Ishii, Y.: *Arzneim.-Forsch.* 17, 1544 (1967).
13. 高木敬次郎: 日藥誌, 89, 879 (1969).
14. Ishii, Y.: *Arzneim.-Forsch.* 18, 53 (1969).
15. Ishii, Y., Yuichi, F.: *Jap. J. Pharmacol.* 32, 23 (1982).
16. Vane, J.R.: *Nat. New Biol.* 231, 232 (1971).
17. Carson, J.R.: *J. Med. Chem.* 16, 172 (1973).
18. Crunkhorn, P., Willis, A.L.: *Br. J. Pharmac. Chemoth.* 41, 49 (1971).
19. Vane, J.R. and Robinson, H.J.: Prostaglandin Synthetase Inhibitor, Edited by J.R. Vane and H.J. Robinson, Raven Press, N.Y. (1974).
20. Bergstrom, S.: *Acta Physiol. Scand.* 45, 145 (1959).
21. Kaley, G. and Weiner, R.: *Annal N.Y. Acad. Sc.* 180, 338 (1972).
22. Takeguchi, Y.: *Biochemistry*, 10, 12 (1971).
23. Lowry, O.H., Rosebrough, N.L., Farr, A.L. and Randall, R.J.: *J. Biol. Chem.* 193, 265 (1951).
24. Yoshimoto, A., Ito, H. and Tomita, K.: *J. Biochem.* 68, 487 (1970).
25. Koster, R., Anderson, M. and de Beer, E.J.: *Fed. Proc.* 18, 412 (1959).
26. Whittle, B.A.: *Brit. J. Pharmacol.* 22, 246 (1949).
27. 高木敬次郎: 現代東洋醫學, 2, 1 (1981).
28. Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C. and Hanchar, A.J.: *Gastroenterology* 77, 433 (1979).
29. Anderson, A.C. and Tillman, W.G.: *Brit. Med. J.* 2, 1501 (1956).
30. Finney, R.S.H. and Somers, G.F.: *J. Pharm. Pharmacol.* 10, 613 (1958).