

Fig. 11. Photographs of B65 cells treated with harmine and/or METH (final concentration: 0, 250 μ M, 1 mM) for 24 hours.

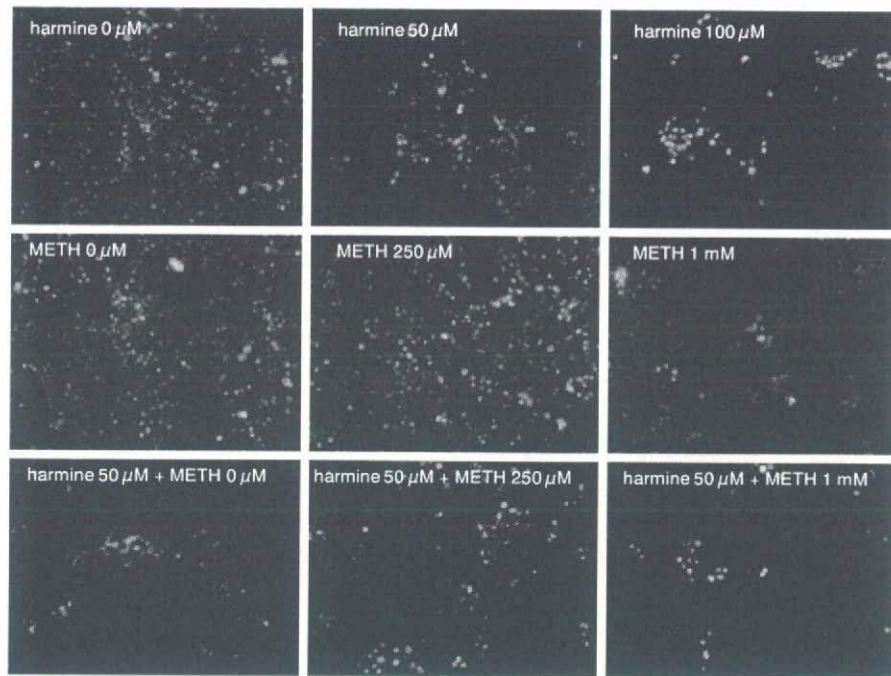


Fig. 12. Nuclear staining of B65 cells treated with harmine and/or METH (final concentration: 0, 250 μ M, 1 mM) for 24 hours. Nuclei were visualized by incubation with Hoechst33342 dye.

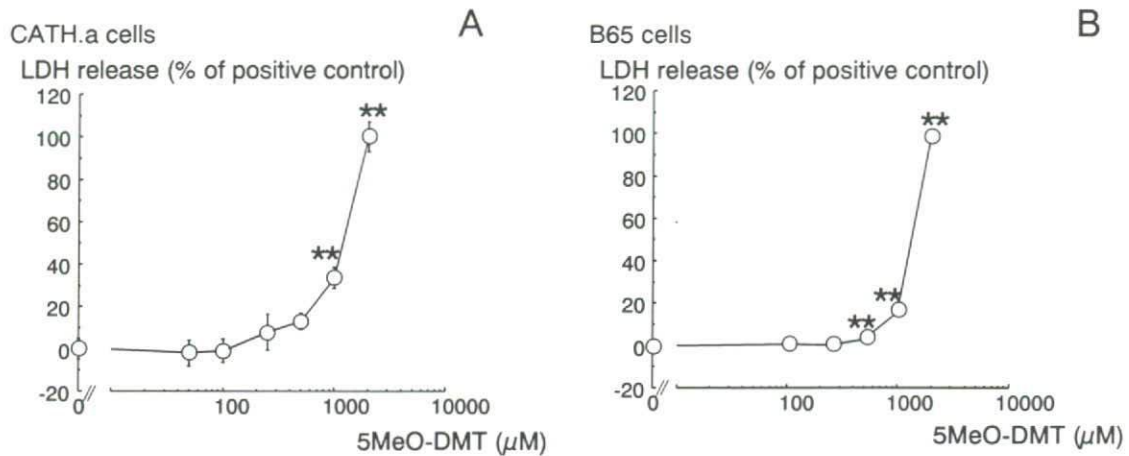


Fig. 13. Changes in released LDH from dopaminergic CATH.a cells or serotonergic B65 cells after exposure to 5MeO-DMT for 24 hours. Each value mean \pm SEM of released LDH expressed as percentage of Tween-20-treated positive control. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. each control group.

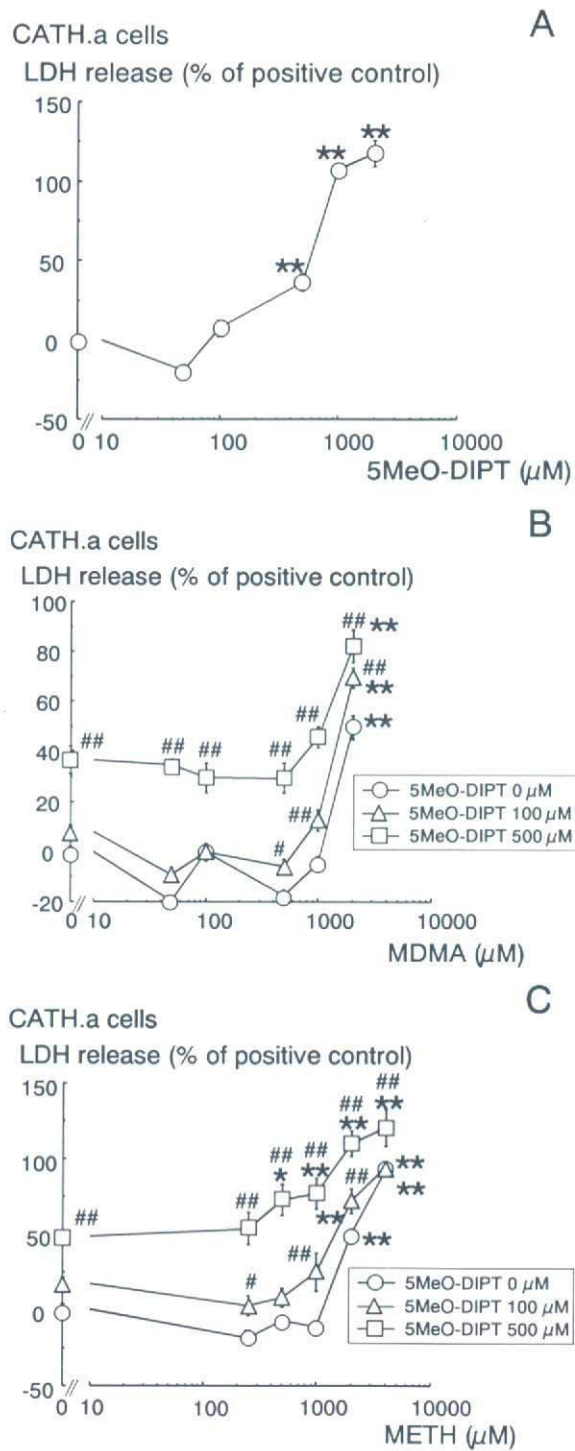


Fig. 14. Changes in released LDH from dopaminergic CATH.a cells after exposure to 5-MeO-DIPT, and MDMA or METH for 24 hours. Each value mean \pm SEM of released LDH expressed as percentage of Tween-20-treated positive control. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. each control group without MDMA or METH. # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ vs. MDMA/METH-dose-matched control group without 5-MeO-DIPT.

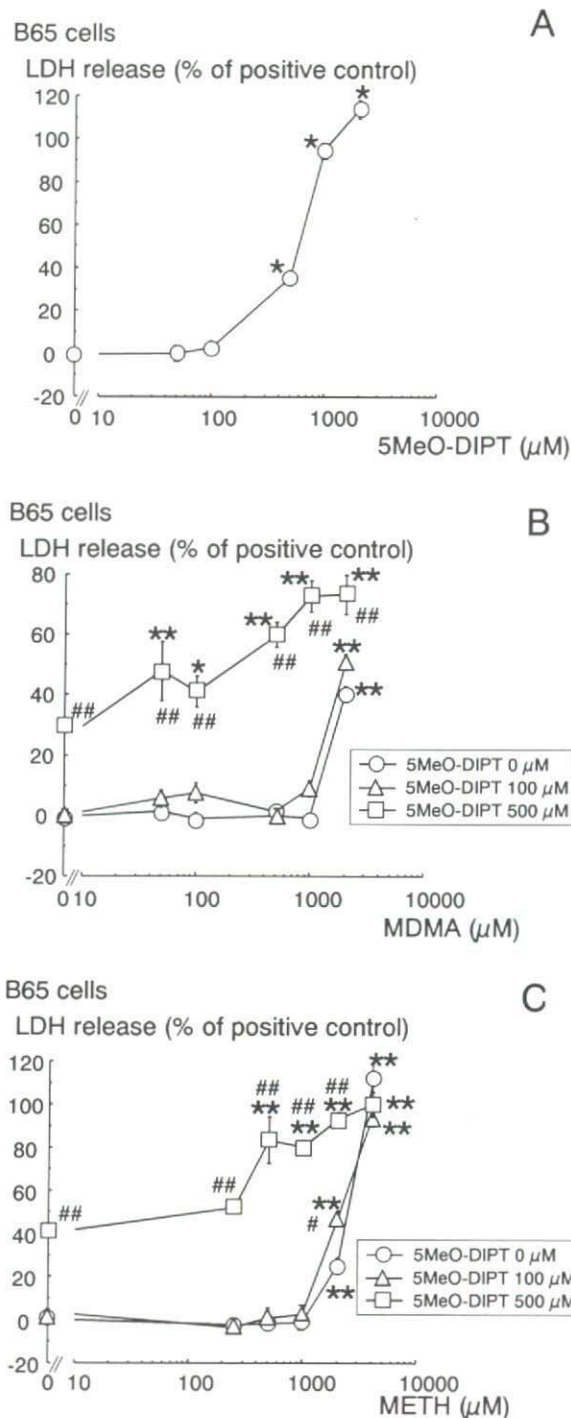


Fig. 15. Changes in released LDH from serotonergic B65 cells after exposure to 5-MeO-DIPT, and MDMA or METH for 24 hours. Each value mean \pm SEM of released LDH expressed as percentage of Tween-20-treated positive control. * p <0.05, ** p <0.01 vs. each control group without MDMA or METH. # p <0.05, ## p <0.01 vs. MDMA/METH-dose-matched control group without 5-MeO-DIPT.

サルビア葉およびその関連製品中の催幻覚作用成分

分担研究者： 安田一郎（東京都健康安全研究センター 医薬品部）

研究協力者： 浜野朋子、塩田寛子、中嶋順一（東京都健康安全研究センター 医薬品部）

【研究要旨】

サルビアの催幻覚作用成分といわれるサルビノリンAをサルビア葉から抽出し、単離精製した。これを標準品として、サルビア葉およびその関連製品に含有されるサルビノリンAを定量するとともに、HPLCクロマトグラムによるパターン分析を行った。

異なる店舗で購入したサルビア葉 4種は、いずれも同様のクロマトグラムを示し、サルビノリンA含量も0.3%前後とほぼ一定の値であった。サルビア葉の使用量の表記は製品によって様々で、幅がかなり大きい。仮に1回当たりの使用量を0.3~2gとしてサルビノリンA含量を試算したところ、900~6,000 μ g/回となり、催幻覚作用を発現するとされる200~500 μ gを大幅に上回る値となった。

濃縮サルビアについては、サルビノリンAの粗抽出物を製品としたものとサルビア抽出物を製品としたもの、表示倍率とサルビノリンA含量に相関があるものと全くないもの、同一製品であってもサルビノリンA含量と他の含有成分が大きく異なるものなどがあり、品質がかなりずさんであることが露呈した。また、濃縮倍率による使用量の表記も様々で、1回当たりのサルビノリンA含量を類推することは、サルビア葉よりも困難であった。そこで、使用量の代表的な値を0.05~0.1g/回として同様の試算を行った結果、250~3,900 μ gと計算された。

サルビアには、サルビノリンAのほかにも関連する催幻覚作用成分が存在することが知られている。このことから、サルビノリンA含量が同等であっても、含有される成分とそれらの含量が異なる製品間では、発現する作用に差異があると推察される。今後は、他の催幻覚作用成分も含めた作用成分の総量から製品の評価を行う必要がある。

サルビア葉や濃縮サルビアを喫煙した場合の含有成分の体内移行率が明らかでないため、成分含量だけで作用の発現は評価できない。しかし、作用発現量に対して桁違いにサルビノリンA含量が高いこと、濃縮サルビアの品質が一定でないこと、表示倍率が必ずしも実際の含量を反映していないこと、使用量の表記が不確かであることなどを考え合わせると、不用意な使用によって強い幻覚作用を引き起こし、不慮の事故に発展する危険性は高い。僅少量でも強い幻覚作用が発現するサルビアの使用は、一時も早く規制されるべきである。

A. 研究目的

サルビアは、700種類以上とも900種類以上ともいわれるほど多くの種類があり、全世界に分布しているシソ科植物である。その中で、古くからメキシコインディアンのシャーマンの間で儀式や病気治療の目的に使われてきた *Salvia divinorum* には、サルビノリンAをはじめとする催幻覚作用成分が含有されているといわれ、近年、インターネットや店頭を介し、植物ドラッグとして多数出回るようになってきた。商品としては、サルビア葉ある

いは様々な倍数が記載された濃縮サルビアなどの関連製品が販売されており、ネット上ではサルビアだけを専門に扱うサイトも出現するなど、今やサルビアは植物ドラッグの中でも人気商品の1つとなっている。販売に当たっては、観賞用あるいはお香と称し、人体への使用を目的としていないことを大方の販売者が謳っているが、パイプを同時販売している場合が多く、喫煙を想定していることは明らかである。しかし、サルビノリンAの催幻覚作用は、200~500 μ g という僅少量の吸入で発現し、その強さはシロシビンの10倍、メ

スカリンの1,000倍ともいわれている。

サルビアを誰でもが容易に購入することができ、それが若者の間で流行っている現実と、その強力な催幻覚作用とを考えると、心身の健康被害の発生が強く懸念される。そこで今回、サルビア葉及びその関連製品を入手し、これらについてサルビノリンAの含有実態を把握するとともに、その結果から作用の発現について考察を加えることとした。

B. 研究方法

1. サルビア中の作用成分の単離精製

都内の店舗で購入したサルビア葉 258g を粉末とし、メタノール 2L を加えて一晩静置し、抽出した。ろ過後、残渣にメタノール 2L を加え、同様の操作をさらに3回繰り返した後、全抽出液を合して減圧濃縮し、メタノール抽出物を得た。これをセライトで処理し、ヘキサン、クロロホルム、アセトンおよびメタノールの各画分に分けた。ヘキサン画分についてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、ヘキサン：酢酸エチル（1：1）で溶出される画分を合した。次いで、これをセファデックスカラムに通導し、80%エタノールで分画を行った。最初の約150mLを除いた画分をまとめて濃縮した後、分取HPLCにかけ、40回分取を繰り返し行い、白色結晶の化合物1を得た（Figure 1）。

なお、分取HPLC条件は、以下の通りである。

カラム；L-column ODS、20i.d.×250mm、5μm、カラム温度；室温、移動相；アセトニトリル：水（1：1）、流速；10mL/分、検出波長；208nm、注入量；2mL、分取時間；18.5–21.3分、分取サイクル；30分

2. 流通品の含量実態調査

試料；サルビア葉 4種、サルビア葉関連製品 9種（5倍濃縮サルビア、10倍濃縮サルビア、15倍濃縮サルビア、20倍濃縮サルビア）。いずれも、都内の輸入雑貨店、アダルトショップ等で販売されていたもの。

試料溶液の調製；粉末とした試料を、サルビア葉は約500mg、濃縮サルビアは約200mg正確に量り、酢酸エチルを約30mL加え、60分間超音波抽出後、遠沈し、ろ過した。残渣を酢酸エチルで十分に洗浄、洗液をろ液に合し、減圧下濃縮乾固後、残留物にメタノールを正確に5mL加えて溶かし、0.45μmフィルタを通した。

標準溶液の調製；サルビア葉から単離精製して得たサルビノリンAを標準品とし、これを正確に約5mg量り、メタノールで正確に50mLとした。

分析方法；HPLC-PDAを用いた。サルビノリンAは、保持時間及びUVスペクトルにより確認を行い、ピーク高さ法で定量した。さらに、クロマトグラムのパターン分析を行い、各試料の含有成分の違いについて考察した。

なお、HPLC条件は以下の通りである。
カラム；TSKgel ODS-80Ts、4.6i.d.×150mm、5μm、カラム温度；40℃、移動相；水：アセトニトリル（70：30）（0分）→（20：80）（30→34分）、流速；1mL/分、取込波長；200-400nm、検出波長；208nm、注入量；10μL。

C. 研究結果

1. サルビノリンAの単離精製

単離精製した化合物1について、各種機器データをもとに構造解析を行った。その結果、以下に示す機器データが文献値とよく一致したことから、化合物1をサルビノリンAと同定した（Figure 2）。

$[\alpha]_D -89.1$ ($c=0.712$, CHCl_3)、UV (MeOH) 211nm (ϵ 5400)、TOF-MS m/z : 433.1872 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_8$: 433.1862、GC-MS m/z : 432(M^+ , 2.6%), 273(7.4), 166(6.3), 121(12.9), 108(6.3), 107(9.6), 95(21.3), 94(100), 93(13.6), 91(13.7), 81(7.7), 79(6.6), 55(5.8), $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm): 7.41(1H), 7.39(1H), 6.38(1H), 5.53(1H), 5.15(1H), 3.73(3H), 2.75(1H), 2.51(1H), 2.31(2H), 2.18(1H),

2.17(3H)、2.15(1H)、2.07(1H)、1.79(1H)、1.62(3H)、1.45(3H)、1.12(3H)、¹³C-NMR(CDCl₃, ppm): 202.0、171.5、171.1、169.9、143.7、139.4、125.2、108.4、75.0、72.0、64.0、53.6、51.9、51.4、43.4、42.1、38.1、35.4、30.8、20.5、18.1、16.4、15.2。

2. 流通品の含量実態調査

都内の異なる4店舗で購入したサルビア葉4種は、包装や内容量はいずれも異なるものであったが、Table 1に示すように、ほぼ同等量のサルピノリンAを含有していた。さらに、HPLC-PDAによるクロマトグラムのパターン分析においても、ほとんど差異は認められなかった (Figure 3)。

濃縮サルビアは、それぞれの店舗で異なる濃縮倍率のものが一連の製品として販売されており、ラベル等の外観も店舗ごとに異なるものであった。

濃縮サルビアのサルピノリンA含量をTable 2に示した。店舗Cと店舗Eに共通する10倍濃縮サルビアは同値を示し、両店舗の製品は、ともに表示倍率とサルピノリンA含量に相関が認められた。しかし、クロマトグラムについて見ると、店舗Eの製品はサルビア葉と類似したパターンを示し、検出されるピークは、全てその強度が倍率に対応していた (Figure 4)。一方、店舗Cの製品は、サルピノリンAが主ピークで、他にはサルビア葉由来と思われるピークがわずかに認められる程度のクロマトグラム (Figure 5) を示し、表示倍率に応じて強度が変化したピークはサルピノリンAのみであった。店舗Dの製品は、クロマトグラムが店舗Cと同様にサルビア葉によく類似していた (Figure 6)。しかし、サルピノリンA含量と濃縮倍率の間には相関が全く見られず、共存する他成分由来のピークの強度も濃縮倍率に対応する傾向は認められなかった。さらに、時期を違えて購入した20倍濃縮サルビア2製品は、サルピノリンA含量に15倍もの開きがあり、クロマトグラムのパターンも大きく異なっていた。

D. 考察および結論

サルビア葉から抽出したサルピノリンAを標準品として、サルビア葉およびその関連製品に含有されるサルピノリンAを定量した。

サルビア葉は4種について分析を行ったが、いずれも0.3%前後とほぼ一定の値であった。サルビア葉の使用量は必ずしも明記されているわけではなく、記載されていても商品によって異なり、「1鑑賞分」0.3~2gと幅がかなり大きい。仮に使用量を0.3~2g/回として、得られた定量値をもとに1回当たりのサルピノリンA含量を試算したところ900~6,000μgとなり、催幻覚作用を発現するとされる200~500μgを大幅に上回る値となった。

さらに濃縮サルビアについては、濃縮倍率が多種類で、それぞれに使用量が様々であるために、1回当たりの個々のサルピノリンA含量を類推することは、サルビア葉よりも困難であった。そこで、濃縮サルビアの使用量の代表的な値を0.05~0.1g/回として、同様の試算を行った結果、他と比較して0.04%と極端に低含量であった製品が、催幻覚作用を発現する量とほぼ同等の250~500μg/回と計算された。従って、その他の製品は計算するまでもなく作用発現量を大きく上回る値になり、最高値の3.9%を示した製品は1,950~3,900μgとなった。

また、HPLCクロマトグラムについてパターン分析を行ったところ、濃縮サルビアと称する製品には、サルピノリンAの粗抽出物を製品としたものとサルビア抽出物を製品としたものがあることが明らかとなった。サルビアにはサルピノリンAのほかにも関連する催幻覚作用成分が存在することが知られている。このことから、サルピノリンA含量が同等であっても、含有される成分とそれらの含量が異なる製品間では、発現する作用に差異があることが容易に推察される。今後は、さらに他の催幻覚作用成分についても単離精製を進め、催幻覚作用成分の総量から製品を評

価していく必要があると考えている。

サルビア葉や濃縮サルビアを喫煙した場合の含有成分の体内移行率が明らかでないため、成分含量だけで作用の発現について評価することは早計と考える。しかし、作用発現量に対して桁違いにサルビノリンA含量が高いこと、濃縮サルビアの品質が一定でないこと、表示倍率が必ずしも実際の含量を反映していないこと、使用量の表記が不確かであることなどを考え合わせると、不用意な使用によって強い幻覚作用を引き起こし、不慮の事故に発展する危険性は高く、また、現在はそれが何時起こっても不思議ではない状況と思われる。僅少量でも強い幻覚作用が発現するサルビアの使用は、一時も早く規制されるべきであると考えている。

E. 参考文献

- 1) Leander J.Valdes, et al.: Divinorin A, a Psychotropic Terpenoid, and Divinorin B from the Hallucinogenic Mexican Mint *Salvia divinorum*, *J.Org. Chem.*, 49, 4716–4720, 1984.
- 2) Leander J.Valdes, et al.: Salvinorin C, a New Neocleodane Diterpene from a Bioactive Fraction of the Hallucinogenic Mexican Mint *Salvia divinorum*, *Org.Lett.*, 3(24), 3935–3937, 2001.
- 3) Masato Koreeda, et al.: *Chem.Lett.*, 11, 2015–2018, 1990.
- 4) Andrea K. Bigham, et al.: Divinatorins A-C, New Neocleodane Diterpenoids from the Controlled Sage *Salvia divinorum*, *J.Nat.Prod.*, 66(9), 1242–1244, 2003.
- 5) Thomas A. Munro, et al.: Salvinorins D-F, New Neocleodane Diterpenoids from *Salvia divinorum*, and an Improved Method for the Isolation of Salvinorin A, *J.Nat.Prod.*, 66(5), 703–705, 2003.
- 6) John F. Blount, et al.: Salvinorin, a New trans-Neocleodane Diterpene from *Salvia*

divinorum (Labiatae), *J.Chem.Soc. Perkin Trans, I*, 10, 2505–2508, 1982.

- 7) John W. Gruber, et al.: High Performance Liquid Chromatographic Quantification of Salvinorin A from Tissues of *Salvia divinorum* Epling & Jativa-M, *Phytochem.Anal.*, 10(1), 22–25, 1999.
- 8) Daniel J. Siebert: *Salvia divinorum* and Salvinorin A: new pharmacologic findings, *J.Ethnopharmacol.*, 43, 53–56, 1994.
- 9) J.H.Halpern: Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United States, *Pharmacology & Therapeutics*, 102, 131–138, 2004.
- 10) Thomas A. Munro, et al.: Studies toward the Pharmacophore of Salvinorin A, a Potent K Opioid Receptor Agonist, *J.Med.Chem.*, 48(2), 345–348, 2005.

F. 研究発表

浜野朋子、安田一郎、塩田寛子、中嶋順一；植物ドラッグサルビア及びその関連製品に含有される成分について；日本薬学会 第125年会；東京；2005.3.31

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

なし。

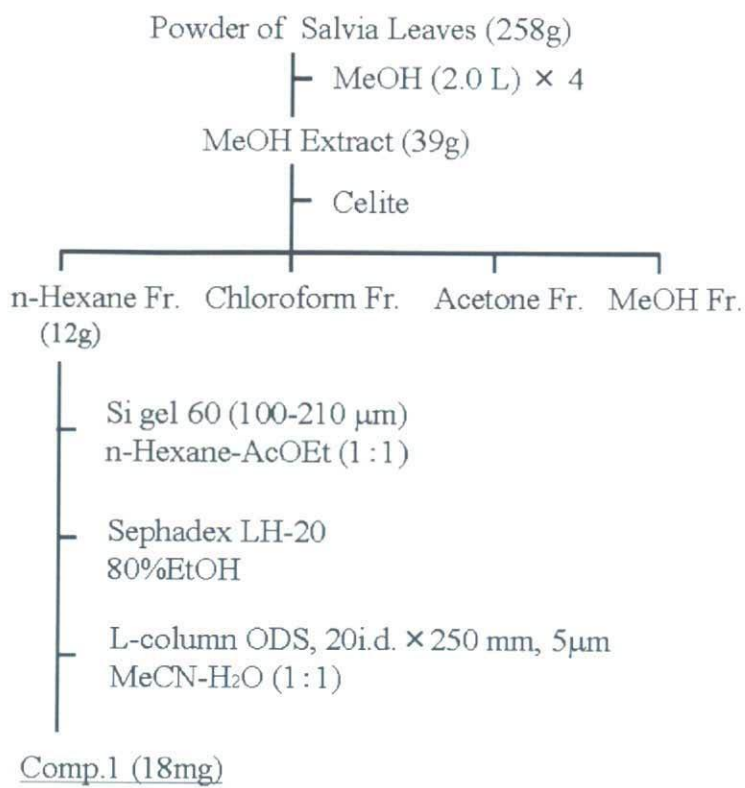


Figure 1. Extraction and Isolation of Comp.1 (Salvinorin A)

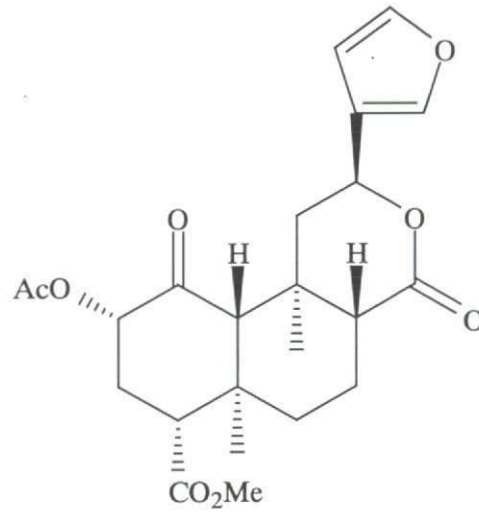


Figure 2. Chemical Structure of Salvinorin
A

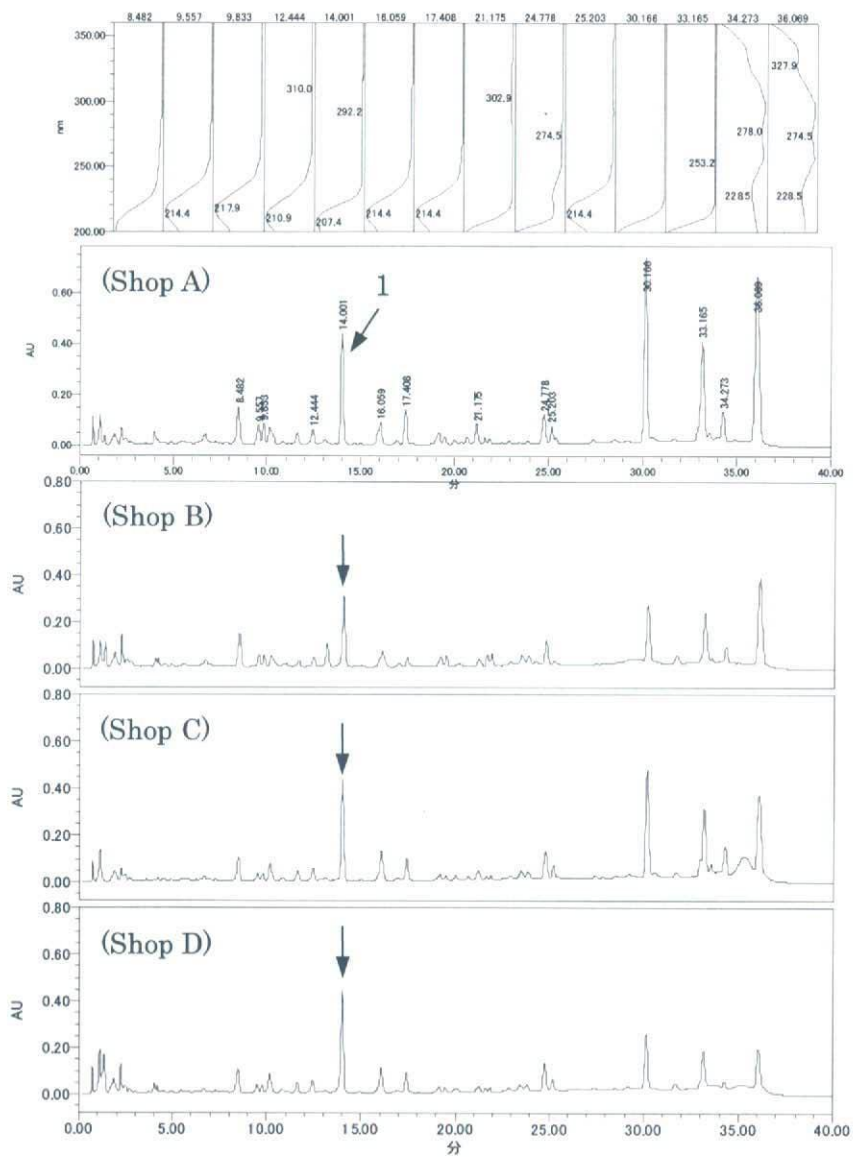


Figure 3. UV Spectra and HPLC Chromatograms of Commercial Salvia Leaves at Shop A, B, C and D

1 : Salvinorin A

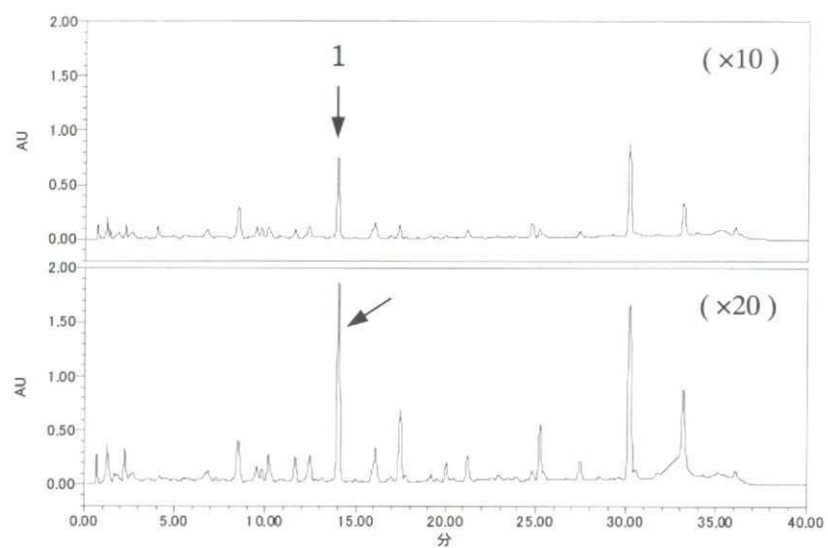


Figure 4. HPLC Chromatograms of Commercial Preparation, ($\times 10$) and ($\times 20$) Salvia Extracts at Shop E

1 : Salvinorin A

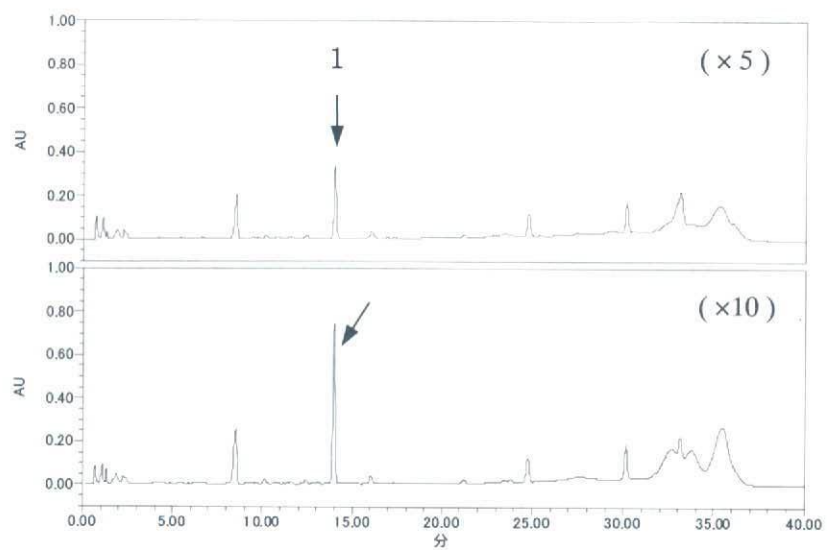


Figure 5. HPLC Chromatogram of Commercial Preparation, (×5) and (×10) Salvia Extracts at Shop C

1 : Salvinorin A

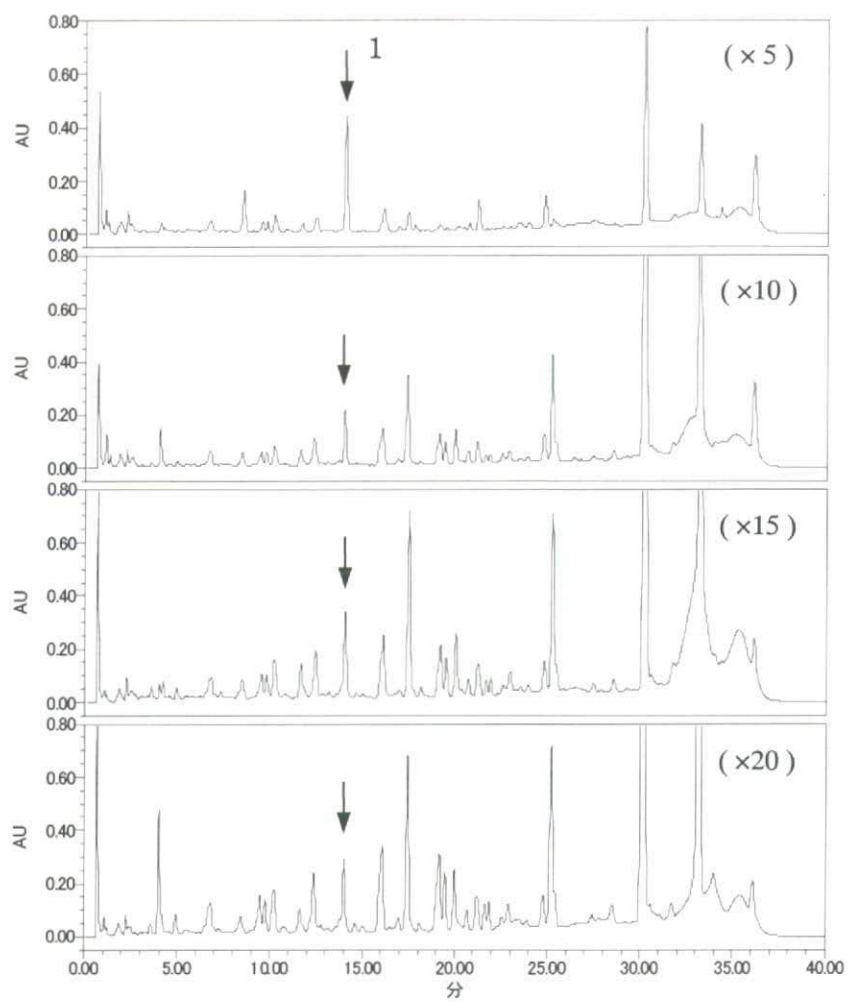


Figure 6. HPLC Chromatogram of Commercial Preparation, (×5), (×10), (×15) and (×20) Salvia Extracts at Shop D

1 : Salvinorin A

Table 1. Contents of Salvinorin A in Commercial Salvia Leaves

	Location	Salvinorin A(%)
Shop A	Ueno (上野)	0.38
Shop B	Shibuya (渋谷)	0.26
Shop C	Shimokitazawa (下北沢)	0.37
Shop D	Shimokitazawa (下北沢)	0.38

Table 2. Contents of Salvinorin A in Commercial Preparation, Salvia Extracts

	Location	Type of Extract	Salvinorin A(%)
Shop E	Roppongi (六本木)	×10	1.6
		×20	3.9
Shop C	Shimokitazawa (下北沢)	× 5	0.7
		×10	1.6
Shop D	Shimokitazawa (下北沢)	× 5	0.9
		×10	0.5
		×15	0.7
		×20	0.6
			0.04

ハルマラの栽培と催幻覚成分に関する研究

分担研究者： 安田一郎（東京都健康安全研究センター 医薬品部）

研究協力者： 福田達男、荒金真佐子、吉澤政夫、鈴木幸子、森本陽治、中嶋順一
（東京都健康安全研究センター 医薬品部）

【研究要旨】

植物系ドラッグ「ハルマラ」と呼ばれる種子が、都内繁華街の輸入雑貨店やドラッグショップあるいはインターネット上で、鑑賞用植物または植物標本として販売されている。本植物種子の原植物はハマビシ科 *Peganum harmala* L.といわれているが、国内植物園等で本植物を栽培しているところはなく、植物の詳細は知られていない。その種子にはハルマリンやハルミンなどの幻覚成分が含まれ、服用すると幻覚を生ずるとして、マジックマッシュルームに代わって人気があるといわれている。これらはMAO（モノアミンオキシダーゼ）を阻害する作用が強く、アドレナリンやドーパミンなどの神経伝達物質あるいは一部の幻覚剤の代謝を妨害して、体内に蓄積させ作用を強めることがある。本研究では①植物系ドラッグ「ハルマラ」の基原植物を明確にすること。②その鑑別方法を明確にすること。③幻覚作用成分とその含量を明らかにし、その危険性を考察することを目的に着手した。

都内で購入した3系統の種子及び種子交換で海外の植物園から導入した4系統の種子、計7系統について検討した結果、都内繁華街で売られている植物種子は、植物の花、葉、果実の形態から、*Peganum harmala* L.と同定された。また、種子の鑑別には、褐色から黒褐色の三稜形を呈する種子の表面に、細かい蜂の巣状の凹構造を確認することで容易に確認できることが判明した。なお、本種子中の幻覚作用成分はハルマリン及びハルミンで、他には顕著な作用成分は検出されなかった。さらに植物中の両成分の存在部位を調べたところ、ハルマリンは種子以外根部にわずかに存在することが明らかになった。ハルミンは根部にも種子と同程度か僅かに少ない量が存在し、他には茎部に僅かに存在しているが、葉部には全く存在しなかった。

種子中のハルマリン及びハルミンの含量は60~65mg/g及び30~40mg/gであったが、この分析値から人体への作用量を試算すると、種子2g程度の服用で、直接幻覚作用が現れ、意識障害に陥る懸念がある。ハルマラ植物は国内に普及していないものの、種子の発芽率は高く、栽培は容易である。薬物としての興味から、ハルマラ栽培が今後国内で広がる恐れもあり、栽培規制、販売規制が必要ではないかと考えている。

A. 研究目的

植物系ドラッグ「ハルマラ」が都内のドラッグショップやインターネット上で鑑賞用植物または植物標本として販売されている（写真1）。ハルマラ（Harmala）は別名シリアンルー（Syrian Rue）とも呼ばれ原植物はハマビシ科の *Peganum harmala* L.の種子であり、種子にはハルマリンやハルミンなどの幻覚成分が含まれているといわれている。文献上 *P. harmala* は中国北西部から地中海沿岸に分布するといわれるが、国内には植物自体が普及しておらず、詳細が確認されていない。本植物は古代

イランゾロアスター教で、死後の世界を見る宗教儀式の飲料に用いられ、エクスタシーを誘発するといわれている。また、ハルミン、ハルマリンによる幻覚作用は、ハルマラのみでの効果は薄く、DMTなどと共に経口摂取した場合にサイケデリックな幻覚作用が効果的に現れるともいわれている。本研究では①植物系ドラッグ「ハルマラ」の基原植物を明確にすること。②その鑑別方法を明確にすること。③幻覚作用成分とその含量を明らかにし、などを目的に実施し、ドラッグとしての危険性を考察した。

B. 研究方法

研究材料

植物材料は、都内で購入したハルマラ種子 (H-1~3) の 3 系統と種子交換で導入した *P. harmala* (H-4~7) の 4 系統の計 7 系統を用いた (表 1)。

表 1. 実験に用いた *P. harmala* 種子

	入手先	入手年月
H-1	渋谷	2003.3
H-2	下北沢	2004.2
H-3	新宿	2004.8
H-4	ボン大学植物園	2004.4
H-5	キエフ大学植物園	2004.5
H-6	パドバ大学植物	2004.5
H-7	リオン植物園	2004.5

発芽実験

種子は実体顕微鏡下で形態を観察後、園芸用土壌を充填した 1/2000 ワグネルポットに播種した。発芽後、生育状況を観察した。また、H-1 及び H-4 については 20 粒重を測定した後、湿潤なる紙を敷いた 12cm シャーレに置き 15℃、20℃及び 25℃で発芽試験を行った。

成分分析

標準品：ハルマリンはハルマリン塩酸塩二水和物 $C_{13}H_{14}N_2O \cdot HCl \cdot 2H_2O$ (和光純薬工業製、化学用)、ハルミンはハルミン塩酸塩 $C_{13}H_{12}N_2O \cdot HCl$ (和光純薬工業製、化学用) をそのまま用いた (図 1)。

定性分析用試料溶液の調製：材料及び成長植物各部位の乾燥粉末 500mg をメタノール 100mL で 15 分間超音波抽出した。得られた抽出物の溶媒を減圧留去後、エキスを 0.1N 塩酸溶液 30mL 及びクロロホルム 30mL に溶かし、液一液分配を行った。次に塩酸溶液を 0.1N アンモニア溶液でアルカリ性とした後、クロロホルム 30mL で抽出した。クロロホルム溶液は少量の水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで脱水

し、硫酸ナトリウムを除いた後溶媒を減圧留去した 3 級塩基分画を TLC 用試料とした。

TLC による確認試験：薄層板は Kieselgel 60 F₂₅₄ pre-coated、10cm X 20cm、0.25mm (メルク社製)。展開溶媒はクロロホルム：メタノール：アンモニア水=50：5：1。検出は暗所下 UV365 nm 及び 254nm で観察後、ドラーゲンドルフ試薬を噴霧し、陽性スポットを調べた。

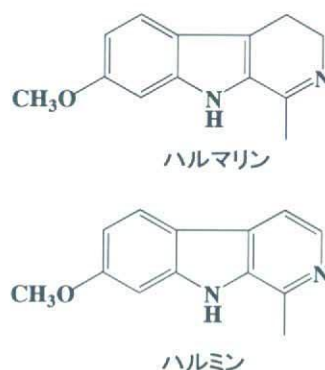


図 1 幻覚成分の化学構造式

定量分析用試料溶液の調製：種子粉末 50mg を移動相 (メタノール・水・SDS・リン酸混合液) で 45mL で 30 分間超音波抽出を行い、正確に 50mL とした後、その一部を 0.45 μm のフィルターに通し、定量用試料溶液とした。

HPLC による定量：ODS カラムを使用した HPLC でハルマリン及びハルミンをピーク高さ法で定量した。

HPLC Conditions : Column; TSKgel ODS-80TS 5 μm 4.6×250mm, Column temp.; 40℃, Solvent; MeOH:H₂O:SDS:H₃PO₄ (500mL:350mL: 6g:1mL), Flow; 1.0 ml / min, Det.; PDA(340nm)

C. 研究結果

種子の外部形態

市販品 H-1 及びボン大学植物園から分与された H-4 の 20 粒重の重量はそれぞれ 64.9 ± 2.8 mg、

38.0±2.8mg であり、充実度により重量差を生じた。

その外部形態は褐色から黒褐色でいずれも三稜形を呈し（写真2）、表面に細かい蜂の巣状の凹構造を持つ。この外部形態は、他の植物種子にはない、ハルマラ種子特有のもので、ハルマラ種子の鑑別を行う上で識別点となる特徴である。

植物の同定

それぞれの種子は播種後1週間から2週間で発芽し、さらに1週間程度で本葉を出した（写真3-A）。各系統とも成長すると草丈10cmから50cmになり、植物全体から特異な臭気を発する。茎は基部から四方に分枝し、円形で稜があり、葉は互生し、2から3裂し、羽状に全裂する（写真3-B、C）。花は単生で、白から淡黄緑色を呈する到卵状楕円形の花弁を5枚つける（写真3-D）。花期は6月から7月上旬、7月下旬には写真3-Eに示すような果実を形成し、8月には成熟した種子（写真3-F）が入手可能であった。この一連の植物の形態観察からいずれもハマビシ科 *Peganum harmala* L. と同定された。

発芽率

種子の充実した市販品 H-1 及び種子交換で導入した H-4 について発芽率を検討した。発芽率は H-1 が 25℃で、80%から 90%を示した。しかし 20℃では 20%から 30%、15℃では 7%と低い発芽率になった。一方、H-4 では 25℃で 20%から 30%の発芽率を示し、20℃で 15%、15℃では全く発芽しなかった。

以上まとめると、種子の充実した H-1 は H-4 より極めて高い発芽率を示すことが明らかとなった。また、両系統とも発芽適温は高く、25℃が最も高い発芽率を示した。

幻覚成分の確認

種子、葉、茎及び根のアルカロイド成分を

TLC で検討した。種子からは Rf 値 0.24 及び 0.45 に、UV 下暗所で暗紫色の吸収スポット、ドラージェンドルフ試薬を噴霧すると朱色のスポットとなるハルマリン及びハルミンを検出した。本条件ではそれ以外のアルカロイド成分は検出できず、ハルマラ種子の幻覚成分はこの2成分であることが判明した。

根は種子と同様、2成分が確認されたが、茎部は、ハルミンを検出するものの、ハルマリンは検出されず、葉部は2成分とも検出されなかった。

これらの結果は HPLC 分析の結果とも一致し、種子及び根部には Rt 値 31.3min、32.8min にハルマリン及びハルミンのピークは検出された。しかし、茎部はハルミンのピークしか検出されず、葉部は2成分とも検出されなかった。

幻覚成分の定量

ハルマリン塩酸塩二水和物 0.052~1.56μg を HPLC に注入し、ピーク高さ法により4点検量線を作成したところ、

$$y=137.32x-1531.82$$

$$r=0.9999$$

の直線性が得られた。

ハルミン塩酸塩の 0.057~1.71μg を HPLC に注入し、ピーク高さ法により4点検量線を作成したところ、

$$y=244.44x-2776.16$$

$$r=0.9999$$

の直線性が得られた。

また、種子及び根部から検出されるハルマリン及びハルミンのピークの UV スペクトルを解析したところ、標準品の UV スペクトルとそれぞれ一致した。

以上のことから、定量分析は可能と判断し、種子、1年生株、2年生株の葉部、茎部及び根部に含まれるハルマリン及びハルミンの定量分析を行った。

分析結果を表2に示す。ハルマリン含量が最も高い部位は種子であった。またハルミン含量は種子に次いで根部が高い含量を示した。

しかし根部の含量は2年生株が1年生株より高くなって行くことから、宿根草である本植物の根部の含量が増加することも予想される。ハルミン含量については、今後経年的な変化を調べる必要があると考えている。

表2. 幻覚作用成分の定量結果 (mg/g)

植物部位	ハルマリン	ハルミン
種子(H-1)	65.1	39.9
種子(H-3)*	59.8±5.0	31.2±5.0
1年生株 根部**	0.4±0.4	27.5±2.6
1年生株 葉部**	N.D.	N.D.
1年生株 茎部**	N.D.	1.0±0.2
2年生株 根部**	0.5±0.4	34.4±5.4
2年生株 葉部**	N.D.	N.D.
2年生株 茎部**	N.D.	0.2±0.4

* n = 5, 平均値±S. D.

** n = 3, 平均値±S. D.

D. 考察

ハルミン、ハルマリンをDMTなどの麻薬と共に経口摂取すると、MAO阻害剤として働き、麻薬の代謝を阻害するといわれている。また両成分は単独で摂取しても人に幻視と夢のような感覚を生じさせ、200mg程度を服用するし、初期には幸福感を、後には恐怖感のある幻覚をもたらしたと報告されている。種子のハルマリン及びハルミンの定量値は60~65mg/g及び30~40mg/gであり、この分析値から人への作用量を試算した結果、2g程度の種子の服用で幻覚作用が現れることになる。

都内繁華街で市販されているこれらのハルマラ種子は、1包5g入りであり、この半分も服用すれば理論的には幻覚作用が現れることになる。このようにハルマラ種子は単独で使用しても、意識障害を生ずる懸念がある。その一方で、本植物自体は国内に普及していないものの、種子の発芽率は高く、栽培が容易

であることから、本植物の国内での蔓延が懸念される。ハルマラは栽培規制、販売規制の必要な植物と考えている。

E. 結論

都内繁華街のドラッグ店で販売されているハルマラ種子を発芽させ、生育状況を観察した結果、植物をハマビシ科 *Peganum harmala* L.と同一することができた。本種子の鑑別は比較的容易であり、褐色から黒褐色を呈する三稜形の種子の表面に、細かい蜂の巣状の凹構造を確認すれば可能である。

本植物種子に含まれる幻覚作用成分はハルマリン及びハルミンであり、それ以外に顕著な成分は認められない。その含量は種子のハルマリン及びハルミンの定量値は60~65mg/g及び30~40mg/gであり、この分析値から人への作用量を試算すると、種子2g程度の服用で幻覚作用が現れると予想された。

F. 参考文献

1. Halpern J.H., Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United States, *Pharmacology & Therapeutics*, 102, 131-138, 2004.
2. Lamchouri F., Settaf A., Cherrah Y., Hamidi M. El., Tligui NS., Lyoussi B., Hassar M., Experimental toxicity of *Peganum harmala* seeds, *Ann Pharm Fr*, 60, 123-129, 2002.
3. Pranzatelli M. R., Snodgrass S. R., Harmala alkaloids and related β -carboline : A myoclonic model and antimyoclonic drugs, *Experimental Neurology*, 96, 703-719, 1987.
4. Callaway J. C., Raymon L. P., Hearn W. L., McKenna D. J., Grob C. S., Brito G. S., Mash D. C., Quantitation on *N,N*-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human