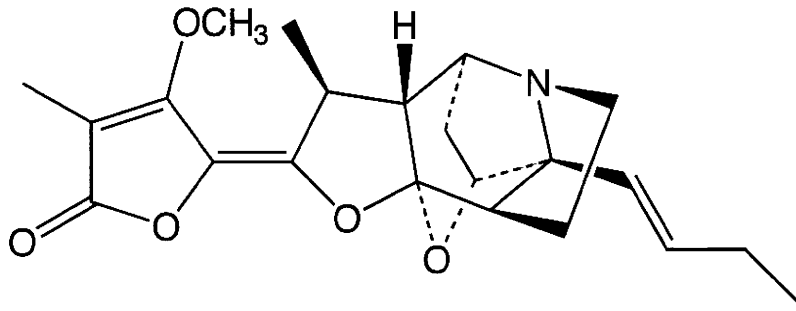
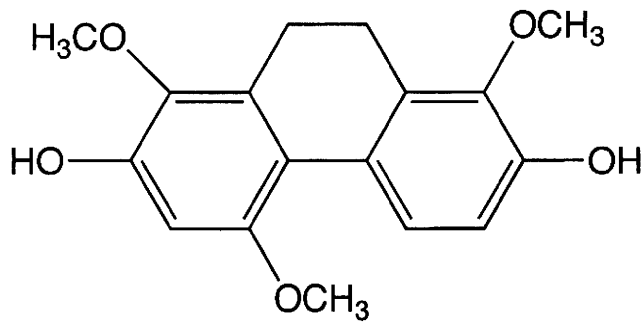


- (*E*)-stemofoline in *Stemona collinsae*, *Phytochem.*, **56**, 693-695 (2001).
- 10) X. D. Cong, G. J. Xu, R. L. Jin, H. J. Zhi, Pharmacognostic studies on Baibu radix stemonae and allied drugs. IX. Determination and evaluation of total alkaloid content in the roots of Chinese *Stemona* spp., *Acta Pharm. Sin. (Yaoxue Xuebao)*, **27**, 556-560 (1992).
- 11) T. Sekine, N. Fukasawa, I. Murakoshi, N. Ruangrunsi, A 9, 10-dihydrophenanthrene from *Asparagus racemosus*, *Phytochem.*, **44**, 763-764 (1997).
- 12) T. Pacher, C. Seger, D. Engelmeier, S. Vajrodaya, O. Hofer, H. Greger, Antifungal stilbenoids from *Stemona collinsae*, *J. Nat. Prod.*, **65**, 820-827 (2002).
- 13) N. Wiboonpun, P. Phuwapraisirisan, S. Tip-pyang, Identification of antioxidant compound from *Asparagus racemosus*, *Phytother. Res.*, **18**, 771-773 (2004).

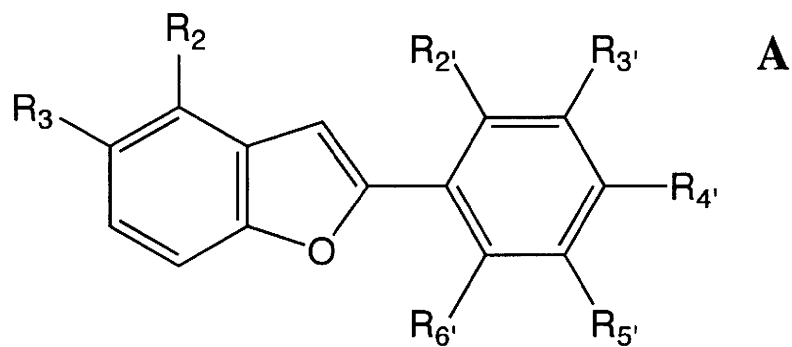


asparagine A



racemosol

Fig. 1 Sekine らが, *Asparagus racemosus* と同定した試料から単離した化合物 (文献 3, 4, 11)



| compound     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | R <sub>2</sub> ' | R <sub>3</sub> ' | R <sub>4</sub> ' | R <sub>5</sub> ' | R <sub>6</sub> ' |
|--------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| stemofuran A | H              | H               | H                | OH               | H                | OH               | H                |
| stemofuran B | OH             | H               | H                | OH               | H                | OCH <sub>3</sub> | H                |
| stemofuran C | H              | H               | H                | OH               | CH <sub>3</sub>  | OH               | H                |
| stemofuran D | OH             | H               | CH <sub>3</sub>  | OH               | H                | OCH <sub>3</sub> | H                |
| stemofuran E | OH             | H               | CH <sub>3</sub>  | OH               | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | H                |
| stemofuran F | OH             | H               | CH <sub>3</sub>  | OH               | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>  |
| stemofuran G | OH             | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>  | OH               | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | H                |
| stemofuran H | OH             | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>  | OH               | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>  |
| stemofuran I | OH             | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | H                |
| stemofuran J | OH             | H               | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | H                |
| stemofuran K | H              | H               | CH <sub>3</sub>  | OH               | CH <sub>3</sub>  | OCH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>  |

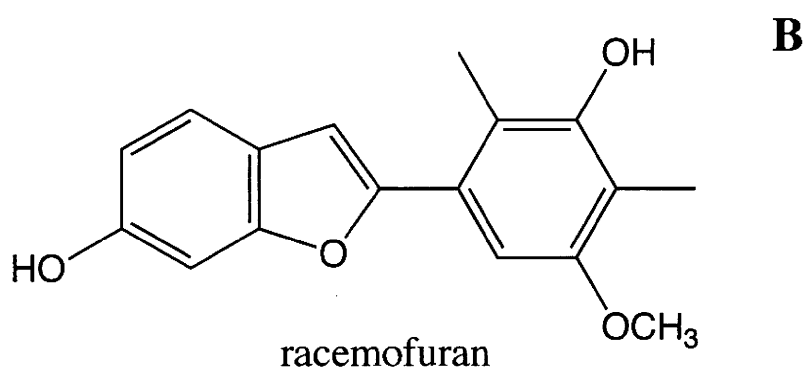


Fig. 2 *Stemona collinsae* と同定された試料 (A) 及び *Asparagus racemosus* と同定された試料 (B) から単離されたスチルベン類 (文献 12, 13)

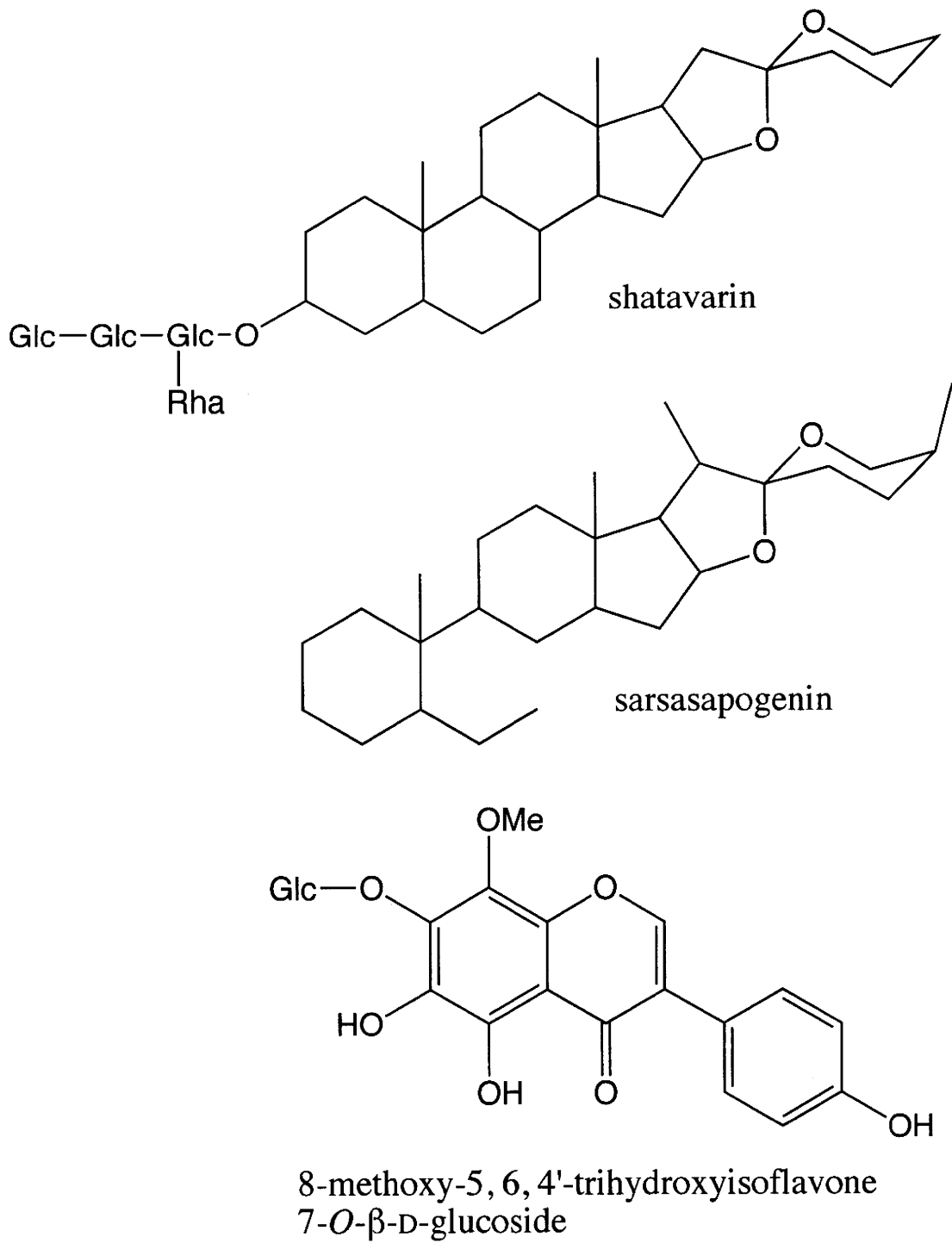


Fig. 3 *Asparagus racemosus* と同定された試料から単離されたその他の化合物 (文献 1)

分担研究課題 無承認無許可医薬品の調査と分析に関する研究  
研究分担者 広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授 大塚英昭  
国立医薬品食品衛生研究所生薬部長 合田幸広

### 「専ら医薬品」の調査に関する研究

我が国の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に例示される成分であるかどうか、依頼のあった新規な植物由来物質 3 品目、化学物質 4 品目の本質について、文献調査等を行った。このうち ED 治療薬類似成分等である化学物質 2 品目は、ED 治療薬を期待して合成したという構造の類似性、計算による活性予測等から、専ら医薬品とすべき成分本質であるものと考察した。また、「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための資料を作成した。

#### 研究協力者

海老塚豊 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員  
若菜大悟 国立医薬品食品衛生研究所流動研究員（日本医学医療交流財団）

#### A. 研究目的

無承認無許可医薬品とは、医薬品としての承認や許可を受けていないにもかかわらず、医薬品としての目的性を持たせた製品であり、その判断は、医薬品の範囲に関する基準（直近の改正：平成 21 年 2 月 20 日付医薬発第 0220001 号厚生労働省医薬局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」）に基づき行われる。本基準は、主に成分本質（原材料）、効能効果、形状、用法用量の 4 要素に分けられるが、本研究では、特に成分本質（原材料）により無条件に「専ら医薬品」と判断されるべき成分本質について調査を行うものである。

分担研究者らは、平成 15 年度より、本研究班の前身である「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性等の評価に関する研究」において、平成 13 年 3 月 27 日付の「専ら医薬品リスト」に記載された 331 品目について、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性の評価に関する研究」として、これらの品目について、徹底的な調査・分析を行い、最終的に「A 安全性に十分な配慮が必要であり、専ら医薬品と考えられる、B 国内外を含め医薬品として使用実態があり、専ら医薬品と考えられる、C さらに調査を続ける必要がある、D 現在のところ判断データがない、E 医薬品としての使用実績が乏しく、含有成分等からも食薬区分の見直し対象となり得ると考えられる」の 5 段階の評価を行って来た。また、現在食薬区分上分類がなされていない新規成分本質（原材料）について、国内外の医薬品としての使用実態、毒性、

麻薬様作用，含有成分の構造等に基づき，食品又は医薬品のどちらに分類すべきものであるか調査を行い，さらに判断の根拠となる各種実験を行ってきた。その結果を基礎に，平成19年4月に医薬品の範囲に関する基準が大改正（平成19年4月17日 医薬発第1115003号）され，専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）が321成分（植物由来242，動物由来21，その他58）となった。さらに引き続き「専ら医薬品」としての規制の範囲に関する研究において新規に申請のあった成分本質（原材料）や，近年，違法ドラッグ取り締まり等で新たに発見される化合物等について食薬区分の検討を行い，前述した最新の通知では，専ら医薬品として使用される成分本質は，320成分（植物由来233，動物由来21，その他66）となった。本研究では，無承認無許可医薬品の調査と分析，有害性評価に関する研究の他の分担研究と連携しながら，文献調査等を行い，医薬食品局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための調査・検討を行ったので報告する。

## B. 研究方法

調査項目は，主に以下の①～⑩である。

- ①名称，他名等，部位等，備考
- ②学名，基原植物和名等，生薬名，英名等
- ③医薬品としての使用実態があるか
- ④毒性データ
- ⑤アルカロイド，毒性タンパク，毒薬劇薬指定成分等を含むか
- ⑥麻薬，向精神薬及び覚醒剤様作用があるもの（類似化合物も含む）及びその原料植物であるか

- ⑦主要な二次代謝産物等
- ⑧主要な生理活性
- ⑨その他注意すべき点
- ⑩指定医薬品または要指示医薬品に相当する成分を含むか

本調査では，原著論文以外に，主に以下の参考文献を使用している。

- 1：日本薬局方（15局，15局第一追補，15局第二追補，JPフォーラムに収載された16局案）
- 2：日本薬局方外生薬規格
- 3：（新訂）和漢薬，医歯薬出版（赤松金芳）
- 4：中薬大辞典，小学館
- 5：The Complete German Commission E Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines, The American Botanical Council (Com E)
- 6：Botanical Safety Handbook, American Herbal Products Association
- 7：Dictionary of Plant Toxins, Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Willey
- 8：WHO Monographs on Selected Medicinal Plants
- 9：ブラジル産 薬用植物事典（橋本悟郎）
- 10：和漢薬百科図鑑（難波恒雄）
- 11：原色牧野和漢薬草大図鑑，北隆館
- 12：（原色）牧野植物大図鑑：北隆館
- 13：日本の野生植物，平凡社
- 14：園芸植物大辞典，小学館
- 15：世界の植物，朝日新聞社
- 16：中国薬典2010

これらの参考文献のうち，①名称で規定する基原植物を確定するために，まず，日本の公定書である文献1,2を優先した。次いで，和漢薬と考えられるものでは，医薬品の範囲

に関する基準、別添 1 で参考文献に指定されている、文献 3, 4 での記載を優先し、次いで、10~16 等の記載内容等を考慮し、最も相応しいと考えられるものを選択した。また、欧米で用いられている生薬、ハーブについては、同様に別添 1 で記載のある 5, 6, 7, 8 の記載について優先的に考慮し、他文献も踏まえて最も相応しいと考えられるものを選択した。また、南米原産の植物（生薬、ハーブ）については 9 の記載を、主に参考とした。さらに、英名については、主に文献 5, 6 を参考とした。なお、局方での生薬の正名は、カタカナであるが、通知での生薬名は、参考情報であるので、基本的に、より情報が多い漢字で記載した。

③は、文献 1-2, 5, USP, 一般用漢方処方の手引き（じほう、通称 210 処方）、JAPIC の日本医薬品集（医療用、一般用）並びに、インターネット等の情報を参考にした。医薬品としての使用実態は、日本で医薬品並びにその成分として承認されている場合（210 処方の構成生薬である場合を含む）、文献 5 (Com E) や USP に記載されている場合には、使用実態があるとしたが、文献 3, 4, 9, 10, 16 等に記載されているだけでは、使用実態があるとはしなかった。

④は、②の基原植物の学名や英名を、植物毒性データベースである RTECS で検索するとともに、Merck Index 等の情報も参考とした。また、学名に対応するデータがない場合には、同属植物のデータも学名とともに記載した。さらに、基原植物が含有する化合物の毒性データについても、ここに記載した。

⑤, ⑥, ⑦は、学名でケミカルアブストラクト (CA) で検索した要旨並びに原著論文を参

考にするとともに、文献 7, 10 並びに Phytochemical Dictionary (Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Gerard P. Moss) 等を参考にした。

⑧は、学名でケミカルアブストラクトで検索した要旨並びに原著論文、Phytochemical Dictionary 並びに、文献 4, 10, 11 等を参考にした。

⑨は、①-⑧以外の情報で、インターネットを中心にして情報を収集した。

⑩は、日本医療用医薬品集（じほう）、JAPIC 一般用医薬品集（JAPIC）等を参考とした。

### C. 研究結果と考察

新規に調査依頼があった植物由来物質 5 品目のうち、特に専ら医薬品と考えられるもの及び、安全性についてさらに考慮すべきと考えられる品目は以下の通り。

アフリカマンゴノキ：アフリカマンゴノキという和名は *Irvingia gabonensis* のものとして世界の植物（上記の文献 15）で採用されており、問題はない。本植物は、ニガキ科でミカン科に近い植物であり、果実、種子は、採取民族のピグミーが食品として利用しており、食経験は十分にある。一方で、この植物の種子抽出物は、瘦身作用があることが論文報告されており (Lipids in Health and Disease, <http://www.lipidworld.com/content/pdf/1476-511X-8-7.pdf>)、最近、上記論文の著者は米国で PCT パテント出願（タイトル：Irvingia gabonensis for treatment of reduction of levels of total cholesterol and C-reactive protein levels and leptin and increase of adiponectin levels）している。C 反応性タンパクを低下させ、レプチン複合体形成を押さ

え、アディポネクチンを増加させるというメカニズムについては、別に論文報告もあり、脂質形成を抑制する作用も持つということは、正しい可能性が高い。従って、本品は、過年度に指摘した、フーディアと同じく、専ら医薬品として取り扱うべき物となる可能性がある。なお瘦身作用活性成分本体についての報告は見られなかった。

化学物質であるアセチルアシッドは、シルデナフィルの部分構造を活かした構造を持ち、明らかにシルデナフィルと同様の ED 治療薬様の薬理作用を発揮することを念頭に合成された化合物であること、既に、違法薬物中の含有成分としてシンガポールで検出されていること、また、薬物コンフォーメーション解析の結果から、本化合物はシルデナフィルと同様の強い PDE5 阻害活性を持つことが予想されることより、本化合物は処方箋薬に相当する成分と考えられ、専ら医薬品として規制すべき成分と判断した。

また、分析の結果、緩やかな酸性条件下でメチソシルデナフィル（専ら医薬品成分、ED 治療類似薬成分）となる分子量 629 と推定される成分については、緩やかな酸性条件下で加水分解されメチソシルデナフィルを生じるという事実から、飲用すれば、明らかに生体内で専ら医薬品成分を生じるプロドラッグと捉えること出来、本物質も専ら医薬品成分として規制すべき成分と判断した。

また、別に「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための資料を作成したので、添付する。

#### D. 結論

新規に「専ら医薬品」であるかどうか判断が

求められた品目について、医薬食品局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための調査を遂行するとともに、既存の専ら医薬品リスト並びに、非医薬品リストの様々な項目について、同課の依頼に基づき検討を行った。

なお、本研究の成果は、厚生労働省において食薬区分の見直しを検討するための厚生労働行政上重要な基礎資料となるものであり、平成 13 年 3 月 27 日付医薬発第 243 号厚生労働省医薬局長通知で、「リストについては、科学的な検証に基づき定期的に見直しを行うこととし、概ね一年程度の期間毎に追加、訂正、削除等を行うこととする」とした、現行の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」の見直し作業に貢献するものである。

#### E. 健康危機情報

緩やかな酸性条件下でメチソシルデナフィルとなる分子量 629 と推定される成分については、本文中に記した理由により、専ら医薬品として使用される成分本質として規制すべき。

#### F. 研究発表等

学会発表等

- 1) 合田幸広，食薬区分と違法ドラッグ「漢方薬・生薬認定薬剤師研修会」（2010.9，東京）。
- 2) 合田幸広，食薬区分と生薬，東京農工大学講義（2009.10，東京）。

報道発表等

- 1) 平成 21 年度無承認無許可医薬品等買上調査の結果について（2010 年 7 月 16 日）厚生労働省



働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000cmh6.html>

2) スーパーエックス，酸性条件下で「メチソシルデナフィルとなる成分」（2010年12月20日）神奈川県、千葉県、大阪府、浜松市  
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/050623-1.html>

3) BS30，酸性条件下で「メチソシルデナフィルとなる成分」（2010年12月21日，24日）大阪府、広島県  
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/050623-1.html>

## シャタバリ (*Asparagus racemosus*) の根

シャタバリは2007年にレビューが出ており、ステロイドサポニン、フラボノイド、ピロリジジナルカロイドなどの単離が報告されている。生理活性としてはガンリスクを増大させる植物エストロゲン作用をはじめとし、多くの活性試験が行われている(文献1)。

以降もステロイドサポニンは複数報告されている(文献2, 3)。また、その他の物質は文献4にまとめられている。

### 文献1 J. Ethnopharm., 110, 1-15 (2007)

*A. racemosus* から多くの活性成分の単離が報告されている。ステロイドサポニン shatavarin I-IV, sarsasapogenin, フラボン, quercetin, rutin, hyperoside, quercetin-3-glucuronide など、抗酸化活性を示す racemofuran, ピロリジジナルカロイドである asparagine A などがある。

報告されている活性は以下のものがある。

植物エストロゲン作用：子宮がんや静脈閉塞、胆のう関連疾患のリスクを増大させる。

神経変性疾患への効果：アルツハイマー病やパーキンソン病

止瀉作用

健胃作用

抗ストレス作用

心臓保護作用

抗細菌活性

免疫調整作用

鎮咳作用

### 文献2 Chem. Pharm. Bull., 57(8), 890-893 (2009)

*Asparagus racemosus* の根から新規ステロイドサポニン shatavarside A, B を単離した。

### 文献3 Phytochem., 69, 796-804 (2008)

*Asparagus racemosus* の根から新規ステロイドサポニン shatavarin I-IV を単離した。

### 文献4 Pharmacognosy Review, 4(8), 215-220 (2010)

*Asparagus* 属から単離された物質とその活性についてまとめられている。

ボタンボウフウ (*Peucedanum japonicum*) の根, 根茎

ボタンボウフウの根には多数のクマリン類の報告があった。これらには細胞毒性, 血小板凝集抑制作用, MAO 阻害活性, 血管弛緩作用などが確認されていた。また, トポイソメラーゼ I を阻害するアセチレン化合物も確認された。

また, 光毒性があり, UVA 照射により発がん性を示すと可能性が高い (EMA, Doc. Ref. EMA/HMPG/317913/2006, London, 31 October 2007) 物質であるフロクマリン bergapten 類 (文献 9, 12) の単離がなされていた。

文献 1 Chem. Pharm. Bull., 936-938 (1961)

*P. japonicum* THUNB の根から seneciolic acid と angelic acid の混合物が得られた。

文献 2 Yakugaku Zasshi, 88(5) 513-520 (1968)

*P. japonicum* THUNB. の根から既知化合物 (+)-anomarin と共に新規クマリン類である peuformosin を単離した。

文献 3 Tetrahedron Letters, 29, 2513-2516 (1974)

*P. japonicum* THUNB. の全草から新規ケールラクトン (クマリン誘導体), (3' S, 4' R)-cis-diisovalerylhellactone および (3' S, 4' S)-diseneciolykhellactone を得た。

文献 4 Yakugaku Zasshi, 102(4), 392-394 (1982)

ボタンボウフウの根から既知ケールラクトン (+)-samidin を単離した。

文献 5 Phytochem., 31(5), 1829-1830 (1992)

ボタンボウフウの根から既知クマリン類である (+)-cis-4' -acetyl-3' -angeloykhellactone と共に新規クマリン類 (-)-cis-khellactone を単離した。両者は P-388 リンパ球様ガンに対し細胞毒性を示した。

文献 6 Phytochem., 31(12), 4303-4306 (1992)

ボタンボウフウの根から既知クマリン類 dihydroseselin, (3' S, 4' S)-diiseneciyl-3', 4' -dihydrokhellactone, (+)-samidin, (+)-anomalin と共に新規クマリン類 peujaponisin および (-)-visnadin を単離した。

文献 7 Phytochem., 33(6), 1543-1545 (1993)

ボタンボウフウの根から既知クマリン (+)-peucedanol と共に, 新規クマリン

peujaponisinol A, B を単離した。

文献 8 Phytochem., 35(5), 1339-1241 (1994)

ボタンボウフウの根から既知クマリン (R)-peucedanol および (R)-peucedanol 7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside と共に新規クマリン配糖体 peujaponiside を単離した。

文献 9 Phytochem., 41(2), 525-530 (1996)

ボタンボウフウの根から既知クマリン類 14 種とともに新規ケールラクトン (-)-trans-3'-acetyl-4'-seneciolykhellactone, (+)-cis-3'-acetyl-4'-tigloykhellactone, (+)-cis-4-tigloykhellactone, (+)-trans-4'-tigloykhellactone を単離した。これらの物質は血小板凝集抑制作用が確認された。

また、既知クマリン中には発がん性が疑われる bergaptan (生試料中 0.0039mg/g), xanthotoxine (生試料中 0.116ug/g) が含まれる。

文献 10 Biol. Pharm. Bull., 21(7), 688-692 (1998)

ボタンボウフウから単離された (3' S, 4' R)-cis-diisovalerylkhellactone に血小板凝集抑制作用が確認された。

文献 11 Arch. Pharm. Res., 22(3), 324-326 (1999)

ボタンボウフウの根から単離された既知クマリン類 praeruptorin A, xanthotoxin, psoralen, bergapten に MAO 阻害活性が確認された。(IC<sub>50</sub> 27.4uM, 40.7uM, 35.8uM, 13.8uM)

文献 12 J. Microbial. Biotechnol., 10(3), 394-398 (2000)

ボタンボウフウの根から既知アセチレン化合物 falcarindiol が単離された。本化合物はトポイソメラーゼ I 阻害活性を示した (IC<sub>50</sub>: 150 ug/mL)。

文献 13 Planta Medica, 68, 886-890 (2002)

ボタンボウフウから単離した pyranocoumarin がラットの摘出胸部大動脈を弛緩させた。

## トウキ (*Angelica acutiloba*) 葉

トウキには、フラノクマリンとして xanthotoxin, bergapten が含まれており、xanthotoxin は急性毒性の報告がある (文献 1)。これらの化合物は、文献 2, 3 で、発がん性を持つことが報告され、また、両者とも IARC の“ヒトへの発がんリスクのデータベース”に記載されている。また、文献 4 をはじめとした乾癬・白癬の治療に関する clinical trial の報告では xanthotoxin と UV-A 照射の併用で非皮膚ガンによる死亡リスクが高まると報告されている。

文献 5 (資料 2) は、北海道産野生トウキ類の成分研究であり、この文献において、トウキの葉にも、xanthotoxin 及び bergapten が含まれていることが報告されている

文献 1 Drug and chem toxic 2(3) 309-313 (1979)

xanthotoxin の急性毒性

文献 2, 3 発がん性について

International Agency for Reserch on Cancer において xanthotoxine は UV-A 照射時に group 1 (ヒトへの発がん性がある) と、bergapten は group 2 (おそらくヒトへの発がん性がある) に分類されている。

文献 4 The J. Invest. Dermat., 78, 147-149 (1982)

乾癬の治療に関する clinical trial において xanthotoxin と UV-A 照射を併用したところ非皮膚ガンによる死亡の相対リスクが 1.1, 標準化死亡比が 1.3 になった。

文献 5 Natural Medicines, 59(4), 157-163 (2005):

トウキの基原植物の研究 (2) 北海道産野生トウキ類の成分研究. 北海道・狩勝峠付近でホッカイトウキ (*Angelica acutiloba* Kitagawa var. *sigiyamae* Hikino) に酷似した植物が確認され、DNA 配列の比較からホッカイトウキとの相同性が確認された。本職物の葉から検出された化合物

フタリド類 : ligustilide, butylidenephthalide, senkyunolide I, senkyunolide H, senkyunolide A, ポリアセチレン : falcarindiol, 不飽和脂肪酸 : 9Z,11E-13-hydroxyoctadecadienoic acid, 10E,12Z-9-hydroxyoctadecadienoic acid, フラノクマリン類 : psoralen (trace), xanthotoxin (8-methoxypsoralen, methoxsalen, 新鮮試料中 0.003-0.025 mg/g), bergapten (5-methoxypsoralen, 新鮮試料中 0.001-0.008 mg/g).

フーディア・ゴードーニー (*Hoodia Gordonii*) の地上部

体重減少作用が報告されている (文献 7)。有効成分は、steroidal glycoside で P57 AS3 と名付けられており、強心配糖体とコアの構造が似た構造をもつ。1996 年に、南アフリカの科学産業研究評議会が hunger-suppressing 活性のある本化合物を構造決定 (3-O-[ $\beta$ -D-thevetopyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)- $\beta$ -D-cymaropyranosyl-(1  $\rightarrow$  4)- $\beta$ -D-cymaropyranosyl]-12  $\beta$ -O-tigloyloxy-14-hydroxy-14 $\alpha$ -pregn-5-en-20-one) し、特許を取得している。(文献 8)

成分的には、ステロイド類の単離報告が多い。(文献 1, 2)。これらのステロイド類には体重減少作用 (文献 2)、CYP3A4 阻害作用 (文献 3, 4)、免疫賦活作用 (文献 6) が確認されている。また、体重減少作用は文献 7 にまとめられている。

文献 1 Phytochem., 70, 675-683 (2009)

フーディア・ゴードーニーの乾燥地上部から既知化合物ステロイド化合物 gordonoside F, gordonoside D, daucosterol と共に新規ステロイド配糖体 hoodigoside W, X, Y, V, Z, hoodistanaloside A, B を単離した。

文献 2 Phytochem., 68, 2545-2553 (2007)

フーディア・ゴードーニーの茎から新規ステロイド配糖体 2 種が単離された。これらの化合物についてラットにおけるダイエット効果を確認したところ、摂餌量・体重共に減少した。

文献 3 Planta Medica, 74, 1269-1275 (2008)

P57 の腸管輸送は P-gp および MRP トランスポーターにより行われることが分かった。また、肝ミクロソーム中で安定であり、CYP3A4 に対し弱い阻害活性を示した。

文献 4 Planta Medica, 76, 62-69 (2010)

*Hoodia gordonii* は P57AS3 をはじめとした hoodigogenin A をゲニンとするステロイド配糖体を多数産生する。hoodigogenin A は CYP3A4 阻害活性を示した (IC50: 3 $\mu$ M)。

文献 5 Planta Medica, 76, 1582-1586 (2010)

P57AS3 の生物学的利用脳と薬物動態について。マウスに P57AS3 を経口投与した場合、腸には分布が確認されたが、肝臓・腎臓・脳ではほとんど検出されなかった。しかし、静脈注射をした場合には肝臓・腎臓・脳に分布が確認された。よって、経口により摂取する場合のダイエットメカニズムは、上記 Brain research 誌に掲載された論文にある視床下部による食欲のコントロールとは違うのではないか。

文献 6 US patent, 20100247581

フーディア・ゴドーニー（部位不明）のポリサッカライド（ステロイド配糖体）を多く含む抽出物がNK細胞活性、顆粒球の食作用を上昇させた。

文献7 J. Ethnopharm., 119, 434-437 (2008)

Hoodia Gordonii の産生するステロイド化合物とそのダイエット効果についてまとめている。

文献8 Brain Research, 1020, 1-11 (2004)

フーディアから単離された P57AS3 を脳内局所投与すると視床下部での ATP 含量の増加がみられ、これが節食要求を抑えるシグナルとなって、神経、内分泌系に影響を与えている可能性が示唆されている。

シッサス・クアドラングラリス (*Cissus quadrangularis*) の葉・茎

急性毒性 LD50 は、マウス経口で、4g/kg (RTEGS) とされている。一方、文献 11 にまとめられているようにシッサス・クアドラングラリスは、エストロゲン用作用、タンパク同化作用を含む非常に多彩な生理活性を有することが報告されている。また、文献 16 でも、本品は、作用として、DURABOLIN(タンパク同化ステロイド剤、デカン酸ナンドロロン、処方箋薬、指定医薬品)様の作用があることが書かれている。さらに、文献 15 でも、anitosteoporotic effect として、ラットの骨粗鬆症 (duradolin の効能) に効果があると記載されている。一方で、これらの活性について、主たる活性物質の解明はなされていない。

化合物レベルで判明している成分としては、トリテルペン・フラボノイド・スチルベン・脂肪族化合物であるが、これらの化合物について特に強い生物活性は確認されていない(文献 1-6)。このうち、文献 6 で単離が報告されているスチルベン系化合物 resveratrol が、培養骨芽細胞株を用いた実験において、骨芽細胞の増殖促進作用、アルカリフォスファターゼ活性促進作用及びプロリルヒドロキシラーゼ活性増加作用を有することが報告されている(文献 6)。なお、ある種の *trans*-stilbene はラットの肝ミクロソームで代謝されることにより強いエストロゲン用作用を示すことが知られている(文献 13, 14)。

文献 1 Phytochem., 23(2), 407-410 (1984)

シッサス・クアドラングラリスの全草から既知物質  $\delta$ -amyrin,  $\beta$ -sitosterol,  $\delta$ -amyrone と共に新規四環性トリテルペノイド onocer-7-ene-3 $\alpha$ ,21 $\beta$ -diol および 7-ene-3 $\beta$ ,21 $\alpha$ -diol を単離した。

文献 2 Phytochem., 29(1), 336-337 (1990)

シッサス・クアドラングラリスの地上部から既知トリテルペノイド onocer-8-ene-3 $\beta$ ,21 $\alpha$ -diol と共に、新規四環性トリテルペノイド 7-oxoonocer-8-ene-3 $\beta$ ,21 $\alpha$ -diol を単離した。

文献 3 J. Nat. Prod., 62, 1694-1695 (1999)

シッサス・クアドラングラリスの茎から既知フラボノイド quercetin, kaempferol, 既知スチルベン化合物 parthenocissin A と共に新規スチルベン化合物 quadrangularin A-C を単離した。

文献 4 Phytochem., 30(3), 875-878 (1991)

シッサス・クアドラングラリスの地上部から既知トリテルペノイド taraxeryl acetate, friedelan-3-one, taraxerol, 既知脂肪酸 20-oxo-docosanyl cyclohexane,



iso-pentacosanoic acid と共に , 新規脂肪族化合物 4-hydroxy-2-methyl-tricos-2-en-22-one, 9-methyl-octadec-9-ene, heptadecyl octadecanoate, icosanyl icosanoate, 31-methyl-tritriacontan-1-ol, 7-hydroxy-20-oxo-docosanyl cyclohexane, 31-methyltritriacontanoic acid を単離した.

文献 5 Pharmacognosy Research, 1(4), 231-233 (2009)

シッサス・クアドラングラリスの葉から既知物質 eicosyl eicosanoate, tetratriacontanol, tetratriacontanoic acid,  $\alpha$ -amyrin,  $\beta$ -sitosterol が単離された.

文献 6 Pharmacognosy Research, 1(4), 213-215 (2009)

シッサス・クアドラングラリスの茎から既知物質  $\delta$ -amyrin acetate, hexadecanoic acid, trans-resveratrol-3-O-glucoside,  $\delta$ -amyron,  $\delta$ -amyrin,  $\beta$ -sitosterol, kaempferol, quercetin, resveratrol が単離された.

文献 7 Ind. J. Med. Res., 123, 799-806 (2006)

ASP-PL ラット (幽門部を結紮し, アスピリンにより潰瘍を発生させたラット) にシッサス・クアドラングラリスエキスを経口投与すると, 投与しない場合と比べ有意に潰瘍のサイズが小さかった. また, 胃液の量, 酸の分泌量, ペプシンの分泌量は低下した. よって, シッサス・クアドラングラリスエキスは胃潰瘍を抑制する効果が見込まれる.

文献 8 Lipid in Health and Disease, 7(12), (2008)

過体重のヒトにシッサス・クアドラングラリスを, 二重盲検法を用い投与したところ, 有意に体重・体脂肪・腰囲の減少が見られた. また, 総コレステロール, LDL コレステロール, 空腹時血糖も顕著に減少した. これらの効果はシッサス・クアドラングラリスと *Irvingia gabonensis* を併用する事でさらに強い結果が得られた.

患者数 72, 1日2回食前にシッサス・クアドラングラリス 150 mg を服用.

文献 9 Food and chem. Toxic., 48, 2021-2029 (2010)

高脂肪・高フルクトース食を与え, 作製したメタボリックシンドロームモデルラットにシッサス・クアドラングラリスの茎エキスを与えると, 有意に改善が確認された. しかし, 通常状態のラットに対しては効果が見られなかった. また, *in vitro* での抗酸化活性が確認された.

文献 10 Pharmacognosy Research, 2(3), 138-145 (2010)

シッサス・クアドラングラリスの地上部を分画した Friedelin が豊富に含まれるエキスに穏やかなエストロゲン用作用が確認された.

文献11 Int. J. of PharmTech Res., 2(2), 1298-1310 (2010)

シッサス・クアドラングラリスの含有成分、生理活性に関するレビューである。骨折治癒活性、鎮痛作用、抗骨粗鬆症作用、抗潰瘍作用、抗酸化作用、副交感神経活性化作用、タンパク同化作用、抗炎症作用、痔疾治療作用、胃保護作用について記載されている。

文献12 Biochem. Biophys. Res. Commu., 253, 859-863 (1998)

シッサス・クアドラングラリスから単離例がある resveratrol は骨芽細胞、アルカリフォスファターゼ活性を増加させる。このため、骨の形成を促進する可能性がある。

文献13 Toxicol. Applied Phamacol., 167, 46-54 (2000)

Cis-stilbene, trans-stilbene 及び trans-stilbene oxide はそれ自体にはエストロゲン様作用は見られないが、trans 体のみラットミクロソームで代謝を受けると活性を示すようになる。trans-stilbene の代謝物からは 4-hydroxy-trans-stilbene 及び 4,4'-dihydroxy-trans-stilbene が確認され、これらが活性を示すと考えられる。

文献14

文献13の trans-stilbene から 4-hydroxy-trans-stilbene 及び 4,4'-dihydroxy-trans-stilbene への代謝は CYP1A1/2 により行われる事が分かった。cis-stilbene はこの酵素により代謝されないため活性を示さないと考えられる。

文献15 J. Ethnopharmacol., 89, 245-250 (2003)

Cissus quadrangularis の全草におけるエタノール抽出物は 500, 及び 750 mg/kg/day の濃度でラットに対する抗骨粗鬆症作用が確認された。

文献16 Journal of Research in Indian Medicine 4(2), 132-42(1970)abstract のみ Cissus quadrangularis に DURABOLIN 様の作用が確認された。

ウィザニア (*Withania somnifera*) 葉

ウィザニアの根は非常に有名なアユルベーダ薬で、毒性物質、アルカロイドとも含まれていることが判っているにもかかわらず、なぜか非医となっている「成分・本質」である。

アユルベーダ薬としての *Withania somnifera* に関しては 2000 年 (文献 1)、2005 年 (文献 2) および 2010 年 (文献 3) に review が報告されており、文献 1 では alkaloid として isopelletierine および anaferine, ステロイド骨格を持つ withanolide 類, withaferin 類, sitoindoside 類などの低分子化合物が報告されている。また、生理活性については、抗炎症作用や抗腫瘍活性など多彩な活性がまとめられている。文献 2 では少なくともアルカロイド 12 種, withanolide 類 35 種が単離されていると報告されている。生理活性は主に神経系への作用がまとめられており、正常大脳皮質神経細胞に対し  $1\mu\text{M}$  で細胞毒性を示すとの記載がある。文献 3 ではいくつかの alkaloid が記載されているが、その情報源が成書のみで一次文献が見つからないものが多数存在する。

文献 4, 5 は果実からセロトニンを母核に持つ withanamide 類の単離が報告されている。今回の食薬区分の対象部位である葉に絞ると、文献 6, 7, 8 において、多数の withanamide 類 (withaferin A を含む) の単離が報告されている。また、根からではあるがスルフィド結合によりダイマーを形成している withanamide 類も報告例がある (文献 9)。

文献 10 では, withaferin A の腹腔内注射によるマウスへの  $\text{LD}_{50}=54\text{mg/kg}$  が記載され、この値は、劇薬基準となる値 ( $100\text{mg/kg}$  以下) である。さらに、文献 11 でも、同様にマウス経口投与時、腹腔内注射時の  $\text{LD}_{50}$  値 ( $130\text{mg/kg}$ ,  $80\text{mg/kg}$ ) が記載されている。

文献 1 Alt. Med. Rev., 5(4), 334-346 (2000)

*Withania somnifera* から alkaloid として isopelletierine および anaferine, ステロイド骨格を持つ withanolide 類, withaferin 類, sitoindoside 類の単離が報告されている。

抗炎症活性

抗腫瘍活性

抗ストレス活性

抗酸化活性

免疫調節作用

造血作用

回春作用

神経系作用

内分泌系作用

心肺系への作用

毒性研究

などがまとめられているが、葉に関する記述はない。

文献2 J. Trad. Med., 22(1), 176-182 (2005)

アルカロイド類 12 種 (文献4), withanolide 類 35 種などの報告がある。

アルツハイマー病治療

神経突起伸展作用

文献3 Annal. Biological Res., 1(3), 56-63 (2010)

上記二つの review に記載されていないアルカロイドが複数掲載されている。生理活性としては抗ストレス作用, 抗酸化作用, 抗ガン新生作用, 抗炎症作用, アンチエイジング作用, 心臓保護作用, 甲状腺機能低下作用, 免疫調節作用, などがまとめられている。

文献4 Tetrahedron, 60, 3109-3121 (2004)

*W. somnifera* の果実から新規アルカロイド withanamide A-I が単離された。これらは 0.5 もしくは 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で脂質の過酸化を抑制した。COX 阻害作用, 細胞毒性はほぼ確認できなかった。

文献5 Phytother. Res., 24, 859-863 (2010)

*W. somnifera* の果実から単離した withanamide A は  $\beta$ -アミロイドタンパクにより引き起こされる PC-12 細胞の死を抑制した。

文献6 Tetrahedron, 59, 841-849 (2003)

*W. somnifera* の葉から COX-2 阻害作用を持つステロイドラクトン 12 種を単離した。その内 5 種は新規物質で, physagulin D, 27-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl psysagulin D, 27-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl viscosalactone B, 4,16-dihydroxy-5 $\beta$ , 6 $\beta$ -epoxyphysagulin D, 4-(1-hydroxy-2,2-dimethylcyclo-propanone)-2,3-dihydrowithaferin A と命名した。既知物質は withaferin A, 2,3-dihydrowithaferin A, viscosalactone B, 27-desoxy-24,25-dihydrowithaferin A, sitoindoside IX, physagulin D, withanoside IV だった。このうち withaferin A が最も強い COX-2 阻害活性を示した。

文献7 Phytochem., 71, 2205-2209 (2010)

*W. somnifera* の地上部から塩化ステロイド, ジエポキシステロイド, withaferin A を単離した。NCI-H460 肺がん細胞に対する毒性は withaferin A が最も強く, LC50 値 0.45  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を示した。

文献8 Phytochem., 66, 2702-2707 (2005)

*W. somnifera* の葉から新規 withanolide 4 種と, 既知 withanolide 6 種が得られた。