

使用機器:旋光度は JASCO 1010 polarimeter にて測定した. IR スペクトルは JASCO FT/IR-6300 spectrophotometer を用いた. UV スペクトルは JASCO International V-530 spectrophotometer を使用した. 1D- および 2D-NMR スペクトルは, Bruker AVANCE 400 MHz, 700 MHz, Varian Unity INOVA 500 MHz spectrometer を用いた. ESITOFMS は, JASCO International Q-TOF Micro mass spectrometer を使用した. MPLC は, 逆相系システム (Ultrapak, Yamazen Co., Ltd.) を使用した. ODS-フラッシュカラムクロマトグラフィーは Cosmosil C<sub>18</sub> (Nakalai Tesque Co., Ltd.) を用いた. HPLC システムは, JASCO Co., Ltd., を使用した. TLC は, silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) 及び RP-18 F<sub>254s</sub> (Merck) を用いて, UV 照射 (254 nm) で確認した後, *p*-methoxybenzaldehyde-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 試薬を噴霧後加熱し発色させた.

植物体について:ミャンマー産植物 *D. cultrata* および *T. hamiltoniana* は Ministry of Forestry of Myanmar より供与され, 分類学者である Dr. Nyan Tun (Institute of Forestry, Forest Department, Ministry of Forestry, Union Myanmar) によって同定された. *P. kurrooa* はミャンマーヤンゴンの生薬マーケットにて入手され共同研究者によって供与された.

Leishmania 原虫の培養: 原虫は *Leishmania major* のプロマスチゴート体を使用し 25cm<sup>2</sup> tissue culture Flask 中 10%FCS 入り Medium199 培地を用いて 26.5 度 5% CO<sub>2</sub> に設定した CO<sub>2</sub> インキュベーター内で培養を行い, 2-3 日後コンフルエント到達後 50~100 倍希釈を行い継代とした. アッセイに使用するリーシュマニアは, 使用直前に血球計算板上でカウントし, Medium 199 培地により 1x10<sup>6</sup> promastigotes/mL に希釈して用いた.

RAW264.7 細胞の培養:RAW264.7 細胞 (ATCC) は, 100 mm セルカルチャーディッシュ中にて調整 DMEM 培地 (10% 非働化 FCS, 抗生物質混合)を用いて 37 度 5%

CO<sub>2</sub> に設定した CO<sub>2</sub> インキュベーター内で培養を行い, 70%コンフルエント到達後 スクレイピングにより剥離し 1:3-1:6 に希釈し, 継代とした.

MG63 の培養:MG63 細胞 (HS 研究資源バンク, 徳島文理大学田元浩一教授より供与)は, 100 mm セルカルチャーディッシュ中調整 DMEM 培地 (10% 非働化 FCS, 抗生物質混合)を用いて 37 度 5% CO<sub>2</sub> に設定した CO<sub>2</sub> インキュベーター内で培養を行い, 70%コンフルエント到達後 0.05%トリプシン-EDTA により剥離し 2 x 10<sup>5</sup> cells/mL に調整し継代とした.

活性評価 (*in vitro*):抗リーシュマニア活性試験(4) 試料は DMSO に溶解した後, Medium 199 培地で希釈し, メンブレンフィルターを通した. 試料溶液は9つの濃度に調製し, 96 穴マイクロタイタープレートに各濃度の試料溶液 50 μL と, 1x10<sup>5</sup> promastigotes/mL となるように調製した *L. major* 液 50 μL をそれぞれ接種し, 培養液の全量を 100 μL とした. 27 度 5% CO<sub>2</sub> 下で 48 時間インキュベートを行った後, Tetracolor ONE (生化学工業) 試薬を加え, 6 時間のインキュベートの後にマイクロプレートリーダーにより OD 値 (450-630nm) を測定した. 試験は n=3 で行い, 平均値および平均誤差を求めてグラフを作成した. エキス等の混合物については MIC (吸光度がコントロールの 70%に到達したときの濃度, μg/mL)で求め, 化合物は IC<sub>50</sub> 値 (μg/mL) をグラフより求めた. ポジティブコントロールはアムホテリシン B を用いた.

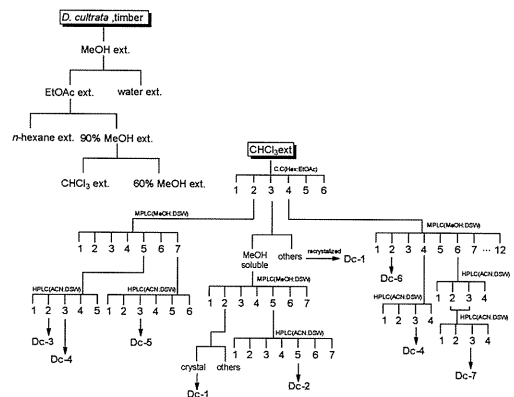
RAW264.7 細胞に対する増殖抑制試験 試料は DMSO に溶解した後, 調整培地で希釈し, メンブレンフィルターを通した. 70%コンフルエントに到達した細胞を 1x10<sup>4</sup> cells/100 μL/well となるように調製し 96 穴マイクロタイタープレートに播種した. 24 時間接着後, 試料溶液を各濃度に調製し, 細胞を播種したウェルから 50μL の培地と各濃度の試料溶液 50 μL とを置換し, 培養液の全量を 100 μL とした. 37 度 5% CO<sub>2</sub> 下で 48 時間インキュベートを行った後, XTT 試薬 (Roche) を加え, インキュベートの後にマイクロプレートリーダーにより OD

値(450-630nm)を測定した. 試験は n=3 で行い, 平均値を求めてグラフを作成し, IC<sub>50</sub> を求めた. ポジティブコントロールはプロテアソーム阻害剤である MG132 (10 μM)で確認した.

**MG63 細胞に対する増殖抑制試験** 試料は DMSO に溶解した後, 調整培地で希釈し, メンブレンフィルターを通した. 70%コンフルエントに到達した細胞を 2x10<sup>4</sup> cells/100 μL/well となるように調製し 96 穴マイクロタイタープレートに播種した. 24 時間接着後, 試料溶液を各濃度に調製し, 細胞を播種したウェルから 50μL の培地と各濃度の試料溶液 50 μL とを置換し, 培養液の全量を 100 μL とした. 37 度 5% CO<sub>2</sub> 下で 48 時間インキュベートを行った後, Tetracolor ONE (生化学工業) を加え, 2 時間のインキュベートの後にマイクロプレートリーダーにより OD 値 (450-630nm) を測定した. 試験は n=3 で行い, 平均値を求めてグラフを作成し, IC<sub>50</sub> を求めた. ポジティブコントロールはプロテアーゼ阻害剤である MG132 (10 μM)で行った.

**抽出と単離:** *D. cultrata* 材は荒削り後, メタノールで温浸抽出した. メタノールエキスは, 水と酢酸エチルで分配し, 酢酸エチル層は n-ヘキサンで脱脂後クロロホルムと 60%メタノールで分配した. クロロホルム抽出物を, シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した (*n*-hexane: ethyl acetate = 9:1, Silica gel 60N, 40-50 μm, Kanto Chemical Co.,) さらに, ODS オープンカラムクロマトグラフィー (methanol: water = 8:2-9/1-95/5-100/0, Cosmosil 75C18-OPN, Nakalai tesque), HPLC を繰り返し行うことで化合物 Dc1-7 を得た. (スキーム 1) (HPLC condition: Mobile Phase/ acetonitrile:water-7:3, Detection/UV at 210 and 254 and 280, RI range 64, Column/ Shiseido CapcellPak C18 MG 5 μm, ø20\*250 mm, Flow Rate/ 10.0 mL/min). *P. kurrooa* 根は, グラインダーで粉碎後メタノールエキスを得た. メタノールエキスは, 水と酢酸エチルで分配し, 酢酸エチル層は n-ヘキサンで脱脂後 90%メタノールで分配した. 抗リーシュマニア活性試験の結果, 活性の移行した n-ヘキサ

ン抽出物を, シリカゲルカラムクロマトグラフィーに繰り返し2回付した (*n*-hexane: ethyl acetate = 95:5, Silica gel 60N, 40-50 μm, Kanto Chemical Co.,) さらに, 逆相中圧液体クロマトグラフィー (MPLC, methanol: water = 8:2, Yamazen), HPLC を繰り返し行うことで化合物 Pk1-2 を得た. (Scheme 1) (HPLC condition : Mobile Phase/ acetonitrile:water-8:2, Detection/UV at 210 and 254 and 280, RI range 64, Column/ Shiseido CapcellPak C18 MG 5 μm, ø20\*250 mm, Flow Rate/ 10.0 mL/min). 化合物 Pk-3 については, UV 吸収が僅かにしか認められなかったため, プレパラティブ TLC (*n*-hexane: ethyl acetate 95:5, 0.5 mm) による掻き取りにより分取した.



スキーム 1 *D. cultrata* の分離スキーム

## C. 研究結果

### 1. ミャンマー産 *Dalbergia cultrata* の活性成分の単離, 構造決定とその活性

メタノールエキスを酢酸エチルと水で分配した後, 抗リーシュマニア活性試験を行ったところ, 同様の活性 (MIC 50 μg/mL) を示したことから, 比較的 분画しやすい脂溶性の高い酢酸エチル分画から分離することとした. 各種クロマトグラフィー分離の結果, 7 つの化合物が得られ(図 1), このうち Dc-3~5 は新規化合物であることが明らかになった. 以下にこれらの構造決定について記した.

その他の既知化合物について, Dc-1 は (*S*)-methoxydalbergione (5), Dc-2 は obtusafuran (6), Dc-6 は 3'-hydroxy-2,4,5-trimethoxydalbergiquinol (7), Dc-7 は

mimosifoliol (8)であると推定し、文献値等の比較を行ったところ一致した。

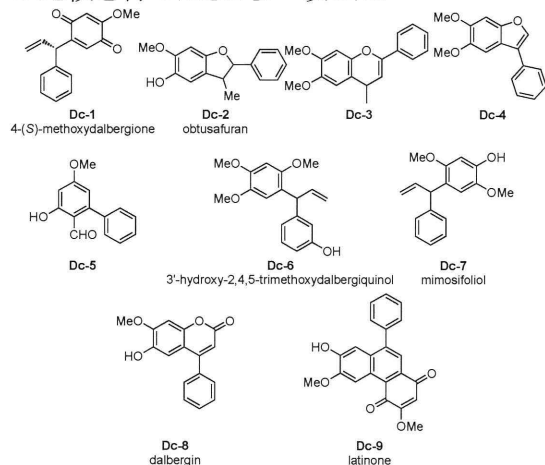


図 1 *D. cultrata* より単離された化合物一覧

Dc-3 は,  $^1\text{H-NMR}$  において, 芳香族由来シグナル(7.2-7.3ppm 付近のマルチプレットシグナル)の積分値が 5H 分認められ, 一置換ベンゼン環の存在が示唆された. この他に, 芳香環由来のシングレットメチン ( $\delta_{\text{H}}$  6.52, 6.69)が 2 つ, 芳香環に結合したメキシ基が 2 つ確認された. また共役系に結合したメチン ( $\delta_{\text{H}}$  5.13, d,  $J = 8.8$  Hz) が 1 つ, メチル基が 1 つ ( $\delta_{\text{H}}$  1.40, d,  $J = 6.8$ ), 飽和メチン ( $\delta_{\text{H}}$  3.39, dq,  $J = 6.8, 8.8$ ) が 1 つ認められ, これらは互いにカップリングしていることが考えられた. また  $^{13}\text{C NMR}$  において, 水素化された炭素の帰属を HSQC により行い検討した結果, 飽和メチル ( $\delta_{\text{C}}$  18.0), 飽和メチン炭素 ( $\delta_{\text{C}}$  45.9), 酸素化不飽和 4 級炭素 ( $\delta_{\text{C}}$  141.0, 143.7, 153.3), 酸素官能基に隣接するため, 高磁場シフトしたと考えられる芳香族メチン ( $\delta_{\text{C}}$  95.1, 108.1), 芳香族メチン ( $\delta_{\text{C}}$  126.0-128.6 の 6 本), 不飽和メチン ( $\delta_{\text{C}}$  92.9) と帰属することができ, 上記の部分構造を支持しており, クロメン(1-ベンゾピラン)骨格にフェニル基が結合した構造を有することが推定された. 本化合物は不飽和度が高く(10), H-H COSY による相関はあまり観測されなかったが, HMBC スペクトルにより全体構造を決定した. (図 2). HRESITOFMS の結果, 脱メチル化されたイオンが観測された. [293.1146 (calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ , 293.1154)]

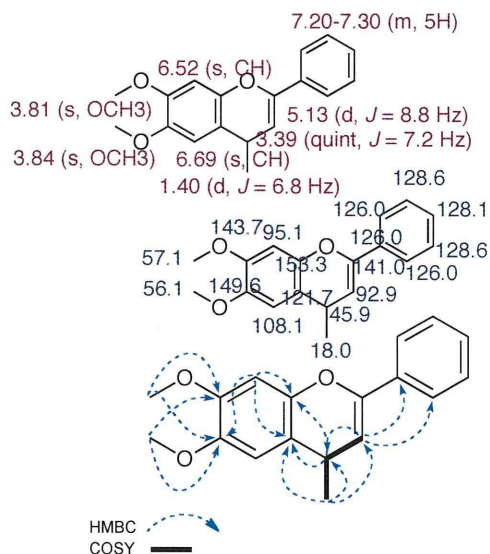


図 2 Dc-3 の構造. ( $^1\text{H NMR}$ : 400 MHz,  $^{13}\text{C NMR}$ : 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Dc-4 は,  $^1\text{H-NMR}$  においてシグナルパターンが Dc-3 と類似しており, 比較したところダブルレットメチン ( $\delta_{\text{H}}$  5.13) が 1 つ, メチル基が 1 つ ( $\delta_{\text{H}}$  1.40), 飽和ダブルクインテッドメチン ( $\delta_{\text{H}}$  3.39) が消失しており, また芳香族領域において複雑に重なっていた一置換ベンゼン由来プロトンは分離され, カップリングが明確になり, 6.5 ppm 付近の芳香族シングレットメチンは低磁場シフト (7.0-7.2 ppm) していることが明らかになった. また, あらたに 7.68 ppm にシングレットメチンのシグナルが観測された. また,  $^{13}\text{C NMR}$  においてこのメチン炭素は酸素に結合 ( $\delta_{\text{C}}$  140.3) していること, 炭素数が 16 であることなどを考慮し Dc-3 がクロメン骨格であったのに対し, Dc-4 はクロマン(1-ベンゾフラン)骨格を有していることが推測された.

Dc-4 も Dc-3 と同様に不飽和度が高い化合物であったため, H-H COSY による相関は期待できなかった. そのため, NOESY スペクトルにより立体的な位置関係を検討することとした. 各炭素に結合する水素を HSQC により帰属し, 全体構造は HMBC 及び NOESY スペクトルにより決定した. (図 3). HRESITOFMS の結果,  $m/z$ : 255.1002 (Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3$  255.1021 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ )を確認した.

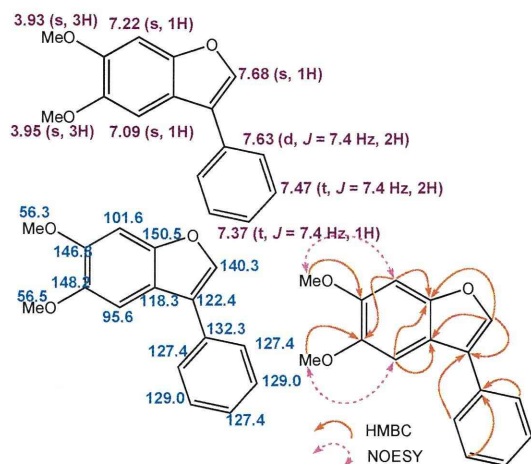


図3 Dc-4の構造. ( $^1\text{H}$  NMR: 400 MHz,  $^{13}\text{C}$  NMR: 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Dc-5 は,  $^1\text{H}$ -NMR において, 芳香環に結合したシグナル ( $\delta_{\text{H}}$  7.47, 7.55, 7.63) が観測され, これらは各々カップリング ( $J = 6.8$  Hz) していたため, 一置換ベンゼン環の存在が示唆された. この他に, 芳香環由来のシグレットメチンが 2 つ ( $\delta_{\text{H}}$  6.54, 7.09), 芳香環に結合したメキシ基が 1 つ, 水酸基が 1 つ ( $\delta_{\text{H}}$  5.18), アルデヒド ( $\delta_{\text{H}}$  12.46) が 1 つ確認された. また  $^{13}\text{C}$  NMR において炭素数 14 であると推定し, 各炭素に結合する水素を HSQC により帰属し, 全体構造は HMBC 及び H-H COSY スペクトルにより決定した. (図 4). HRESITOFMS (positive mode) より  $m/z$ : 245.0795 (Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4$  245.0814 [ $\text{M}+\text{H}_3\text{O}^+$ ]) と確認した. Dc-8 は, ネオフラボノイドである dalbergin である事が明らかになった. また, Dc-9 は, フェナンスレン 1,4-キノン構造を有する latinone と同定した.

得られた化合物 Dc-1~9 について, リーシュマニア原虫プロマスチゴート体, マウスマクロファージ様細胞 RAW264.7, 骨肉腫オステオサルコーマ細胞 MG63 に対する影響を改良 MTT 試験および XTT 試験を行い, 検討した. 結果を以下に示した. (表 1)

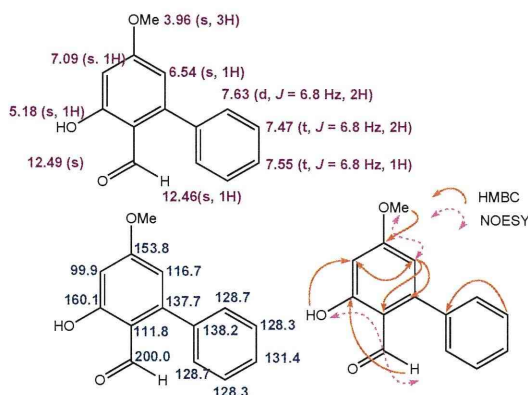


図4 Dc-5の構造. ( $^1\text{H}$  NMR: 400 MHz,  $^{13}\text{C}$  NMR: 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

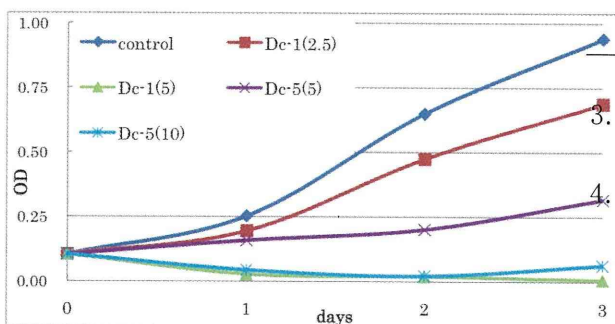
表1 Dc1-7 の各種活性試験結果 ( $\text{IC}_{50}$ ,  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

compd	L	R	M
Dc-1	0.8	12.1	3
Dc-2	>100	44.9	> 25
Dc-3	18.4	48	> 25
Dc-4	71.5	13.5	> 50
Dc-5	>100	>50	4
Dc-6	45.4	-	> 25
Dc-7	16.1	>50	> 25
Dc-8	>100	-	-
Dc-9	>100	-	-
AmB	< 0.1	-	-
MG132	-	< 10 $\mu\text{M}$	< 10 $\mu\text{M}$

L: *L. major*, R: RAW264.7, M: MG63; AmB: amphotericin B, MG132, as positive control.

MG63 に対する増殖抑制試験において, 顕微鏡下で観察を行ったところ, 細胞は増殖していないものの, ウェルの底に接着したまま生存していることが確認された. そこで, 活性の見られた Dc-3, 5, コントロールについて 2 種の濃度で 3 日間, 細胞数の経時変化を計測した. その結果を以下に示した. (グラフ 1)

2. ミャンマー産 *Picrorhiza kurrooa* の抗リーシュマニア活性成分の探索  
予備試験で中程度の活性の認められた ( $\text{MIC}$  50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) *n*-ヘキサンエキスから, バイオアッセイガイドに従い分離精製を行っ



グラフ 1 De-1, 5 添加による MG63 の細胞数の経時的変化(横軸は日, 縦軸は吸光度, カッコ内は濃度:μg/mL)

た結果, 3 種 (Pk-1~3) の化合物を単離した. これらについて, NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC, HMBC, NOESY) および HRESITOFMS を測定し構造を検討したところ, Pk-1 は (+)-guaia-1(10), 11-dien-9-one (9), Pk-2 は spathurenol (10), Pk-3 は manoyloxide (11) であると推定され, 文献により確認を行った. (図 5) 得られた化合物について, 抗リーシュマニア活性試験を行った. その結果を表 2 に示した.

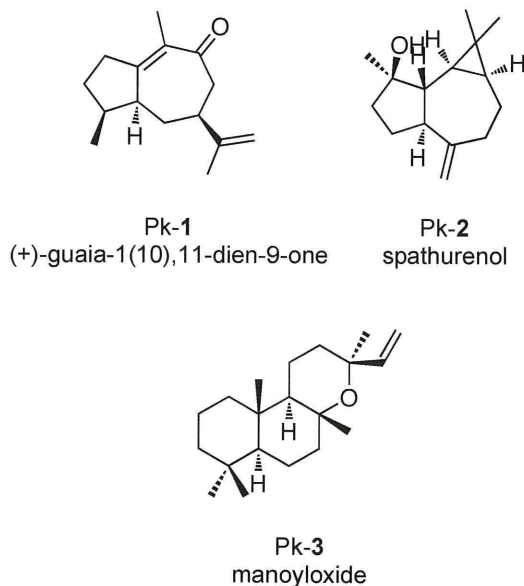


図 5 *P. kurroo* より単離された化合物一覧

表 2 Pk1-3 の抗リーシュマニア活性試験結果 (*L. major*)

	IC <sub>50</sub> (μg/mL)
Pk-1	49.3
Pk-2	25.9
Pk-3	21.9

AmB < 0.1

3. ミャンマー産 *Tectona hamiltoniana* の抗リーシュマニア活性成分の探索  
4. 予備試験で活性の認められた (MIC 1.56 μg/mL) 酢酸エチルエキスから, 分離精製の結果 4 種 (Th-1~4) の化合物を単離した. これらについて, NMR ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, HSQC, HMBC, NOESY) および HRESITOFMS を測定し構造を検討したところ, 全て既知のフラボノイド類縁体である事が明らかになった. 文献値比較の結果, Th-1 は genkwanin (11), Th-2 は kumatakenin (12), Th-3 は pachypodol (13), Th-4 は acacetin (14) であると同定した. これらのうち, 収量の得られたものについて抗リーシュマニア活性試験及び RAW264.7 細胞に対する増殖抑制試験を行い, 活性を評価した. 活性試験の結果を以下に示した. (表 3)

表 3. Th-1~4 の構造と抗リーシュマニア活性試験及び RAW264.7 細胞の増殖抑制試験結果 (Leish: *L. major*, RAW: RAW264.7, IC<sub>50</sub>, μg/mL)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Leish	RAW
Th-1	H	O Me	OH	H	>100	>100
Th-2	O	O Me	OH	H	>100	-
Th-3	O	O Me	OH	O Me	>100	<0.78
Th-4	OH	H	O Me	H	-	-
A mB					<0.1	
MG1						<10 μM
32						

#### D.E. 考察および結論

今回, 2 種のミャンマー産植物 *Dalbergia cultrata*, *Picrorhiza kurroo* から計 10 種の化合物を単離構造決定し, *in vitro* における抗リーシュマニア活性を検討した. *D. cultrata* からは, 新規化合物 3 つを含む 7

種の化合物を単離した。これらについて、抗リーシュマニア活性試験を行ったところ、Dc-1 ((*S*)-methoxydalbergione)に強い活性 (IC<sub>50</sub> 0.8 µg/mL) が見られ、Dc-3, 7 (mimosifolol)に中程度の活性 (IC<sub>50</sub> 18.4, 16.1 µg/mL) が認められた。Dc-2 (obtusafuran) と Dc-4 はベンゾフラン環にフェニル基が結合した、類似した構造を有しているが、リーシュマニア原虫に対しほぼ活性有さないことや、Dc-3 に活性が見られたことから、ベンゾフランよりもベンゾピランの方が活性に寄与する可能性が考えられた。しかしながら、検体数が少ないため、活性相関を検討するにはさらに類似した化合物を単離する必要があると思われる。

また、得られた化合物について、まずホストセル(マクロファージ)への影響を検討すべく RAW264.7 細胞の増殖抑制試験を行った。その結果、Dc1-5, 7 は顕著な増殖抑制を示さなかったことからホストセルへの影響は少ないものと推測された。最も抗リーシュマニア活性が強かった (*S*)-methoxydalbergione (Dc-1) は、*Dalbergia* 属植物に多く含まれている代表的な成分で、抗マalaria活性や TPA 誘導 EBV-EA 活性化などが報告されている。この結果から、今後、マウス腹腔マクロファージの初代培養を用いて増殖抑制試験を行い化合物の毒性を検討する予定である。一方、Dc1-7 について悪性ガン(骨肉腫)由来細胞である MG63 についても増殖抑制試験を行った。その結果、Dc-1 および Dc-5 に阻害活性があることが認められた (IC<sub>50</sub> 3, 4 µg/mL)。顕微鏡下でこれらの化合物を添加した細胞を観察すると、Dc-5 を添加したものはウェル底に接着したまま生存している事が観察された。そこで、活性の見られた Dc-1 および 5 について 2 濃度で 3 日間培養を行い、コントロールと比較し、細胞数の経時変化を観測した。Dc-1 (5 µg/mL) および Dc-5 (10 µg/mL) では、初期濃度からほぼ横ばいとなり、細胞死が起きていると考えられた。また、Dc-1 (5 µg/mL) では、3 日後には細胞数が増加しているため、増殖抑制機能があるとは考えにくい。一方、Dc-5 (5 µg/mL) では、3 日後でも増殖が抑制されていることが認

められた。抗リーシュマニア活性だけでなく不死化細胞および悪性ガン細胞などの増殖抑制を併せて検討することで、細胞毒性とは異なる化合物の機能を見出すことができたと考えられる。

*P. kurrooa* からは、3 種のセスキテルペン及びジテルペン化合物 (Pk-1~3) を単離構造決定した。エキスの MIC が 50 µg/mL であったのに対し、得られた化合物の活性は IC<sub>50</sub> 21.9-49.3 µg/mL と中程度の活性であった。Pk-1~3 が活性に寄与していると考えられるが、本植物の活性成分の探索はまだ進行中であるため、引き続きバイオアッセイガイドによる分離精製を行うと共に、今回得られた化合物について、細胞増殖に与える影響を検討したいと考えている。

また、*T. hamiltoniana* から単離された 4 種の既知フラボノイドについては、どの化合物もリーシュマニア原虫に対して活性を示さなかった。活性フラクション由来成分であるにも関わらず、活性を示さなかったと言うことは今回単離構造決定した部分(図1;TLC 上の黄色いスポット)以外に活性成分が含まれていると考えられる。現在、これらの分画について成分の単離を試みている。

[引用文献]

- (1)United Nations Development Programme/World Bank/World Health Organization, Tropical Disease Research Progress, 1995-96. *Thirteenth Programme Report*, WHO: Geneva, 1997; pp 100-111.  
(2)橋口 義久, 医学のあゆみ, 1999, 191, 1, 29-33. (3)Mori, K., Kawano, M., Fuchino, H., Agatsuma, Y., Satake, M., Kusumi, T., and Sekita, S. *J Nat Prod*, 2008, 71 (1), 18-21. (4)Takahashi, M.; Fuchino, H.; Sekita, S.; Satake, M. *Phytotherapy Research*, 2004, 18, 7, 573-578. (5)Shrestha, S. P.; Amano, Y.; Narukawa, Y.; Takeda, T., *J Nat Prod*, 2008, 71, (1), 98-101. Schmalte, H. W.; Jarchow, O. H.; Hausen, B. M.; Schulz, K. H., *Crystal Structure Communications* 1984, C40, (6), 1092-4. (6)Siddiqui, B. S.; Kardar, M. N.; Ali, S. T.; Khan, S., *Helvetica Chimica Acta* 2003, 86, (6), 2164-2169. (7)Fullas, F.; Kornberg, L. J.; Wani, M. C.;

Wall, M. E.; Farnsworth, N. R.; Chagwedera, T. E.; Kinghorn, A. D., *J Nat Prod*, **1996**, 59, (2), 190-2. Beldjoudi, N.; Mambu, L.; Labaied, M.; Grellier, P.; Ramanitrahasimbola, D.; Rasoanaivo, P.; Martin Marie, T.; Frappier, F., *J Nat Prod*, **2003**, 66, (11), 1447-50. Selenski, C.; Pettus, T. R. R., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, (26), 9196-9203. <sup>(8)</sup>Chan, S.-C.; Chang, Y.-S.; Kuo, S.-C., *Phytochemistry* **1997**, 46, (5), 947-949. <sup>(9)</sup>Tringali, T.; Piatterlli, M.; Spatafora, C. *Phytochemistry*, **1995**, 40(3), 823-831. <sup>(10)</sup>Marzoug, H. N. B.; Romdhane, M.; Lebrihi, A.; Mathieu, F.; Couderc, F.; Abderraba, M.; Kouja, M. L.; Bouajila, J. *Molecules*, **2011**, 16, 1695-1709. <sup>(11)</sup>Zdere, C.; Bohlmann, F.; Niemeyer, H. M. *Phytochemistry*, **1991**, 30(11), 3683-3691.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Rangel, M; Cabrera, M. P. S.; Kazuma K.; Ando, K.; Wang, X.; Kato, M.; Nihei, K.; Hirata, I. Y.; Cross, T. J.; Garcia, A. N.; Mauro, E. L. F.; Franzolin, M. R.; Fuchino, H.; Mori-Yasumoto, K.; Sekita, S.; Kadowaki, M.; Satake, M.; Konno, K. *Toxicon*, 2011, 57, 1081-1092.

2. Mori-Yasumoto, K., Izumoto, R., Fuchino, H., Ooi, T., Agatsuma, Y., Kusumi, T., Satake, M., and Sekita, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, submitted.

### 2. 学会発表

1. 安元(森)加奈未、瀧野裕之、我妻豊、佐竹元吉、関田節子、「抗リーシュマニア活性を有する有用植物の探索(その23)ーミャンマー産植物 *Kyun Tectona grandis* の成分についてー」日本生薬学会第58回年会(東京) 2011. 9

2. 安元加奈未、日本薬学会生薬天然物部会奨励研究受賞講演「熱帯植物か

らの抗リーシュマニア活性物質の探索」第4回食品薬学シンポジウム(東京) 2011. 10

3. 安元(森)加奈未、瀧野裕之、我妻豊、佐竹元吉、関田節子: 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索(その24)ーミャンマー産植物 *Kyun Tectona grandis* Linn. の成分についてー, 日本薬学会第132年会(札幌), 2012. 3.

4. 安元(森)加奈未、瀧野裕之、我妻豊、佐竹元吉、関田節子: 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索(その22)ーミャンマー産植物 *Kyun Tectona grandis* Linn. の成分について3ー, 日本薬学会第131年会(静岡), 2011. 3.

5. Yasumoto, Kanami Mori; Nochi, Hiromi; Tamoto, Koichi; Fuchino, Hiroyuki; Agatsuma, Yutaka; Satake, Motoyoshi; Sekita, Setsuko, Study of anticancer and antiprotozoa products from tropical plants, Pacificchem 2010 (Hawaii, USA), 2010 12.

6. 瀧野裕之, 川原信夫, 河野真理衣, 石川勉, 小林正規, 竹内勤, 佐竹元吉, 安元加奈未, 黒柳正典, 関田節子, Fernando Cabieses Molina, Zuno Burstein Alva: 薬用植物における抗リーシュマニア活性化合物の探索研究, 第52回天然有機化合物討論会(静岡), 2010. 9.

7. 紺野勝弘, 数馬恒平, 安藤賢司, 佐竹元吉, 安元加奈未, 関田節子, 二瓶賢一, 加藤学, Marisa Rangel, Marcia Cabrera, 単独性カリバチ毒から得られた新規抗菌ペプチドの構造と生物活性, 日本生薬学会第57回年会(徳島), 2010. 9.

## H. 知的所有権の取得状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）

分担研究報告書

アセアン諸国の伝統薬の薬用植物の規格基準と  
伝統医薬の利用システムとしての配置薬

研究分担者 佐竹元吉 富山大学 客員教授、お茶の水女子大学 客員教授

研究要旨 生薬の安定供給及び持続的品質保持における国際標準化を図る上で、各国の伝統薬に関する現在の方策を知ることが重要である。そこでアセアン諸国の薬用植物の規格基準としてフィリピン、ミャンマーで実施した薬局方の作成経過とラオス、カンボジアの現況を調査した。また、伝統医薬の利用システムとして、日本の配置薬のモンゴル、タイ、ミャンマーへの導入プロジェクトを報告する。

**A-C. 研究目的、方法、結果**

**1. アセアン諸国の伝統薬の薬用植物の規格基準**

アセアン諸国の伝統薬は、それぞれの国の医療システムに取り入れられようとしている。しかし、西洋医学と古来の伝統医療に対する考え方は相違があったが、WHOの伝統医療の振興事業によって、徐々に各国の医療として浸透してきている。

(1) フィリピン薬局方

フィリピンを例にとると、伝統医療は各地方の少数民族の医療でしかなかったが、保健省の伝統医薬課設置によって、家庭の裏庭に薬草を植える運動、小学校での紙芝居による薬用植物の指導で普及し、また、重要な薬用植物を4種類選び、国立工場で生産し、市販するまでに至っている。しかしアメリカの制度中心であった業務行政には、伝統薬の品質規格はUSP(アメリカ薬局方)のみであった。2000年からJICAの支援で、日本薬局方作成の経験のある佐竹と石橋が支援

した。BFADの職員を動員し、両国の産官学で4年がかりで完成した。2004年にフィリピン薬局方が公布され、伝統薬の規格が収載されている。

フィリピンは公布に際して、アセアンの医薬業務関係者を招き、披露シンポジウムを開催した。フィリピン薬局方の内容と作成過程を報告した。これに対して、ラオス、カンボジア、ミャンマーから薬局方作成希望があった。

(2) ミャンマー薬草薬局方 (Mynamar Herbal Pharmacopea)

ミャンマー保健省は伝統医薬局での薬局方作成プログラムを開始した。技術支援としてフィリピン薬局方の経験から佐竹に依頼があった。2009年から支援が開始された。国内委員会を産官学で作成し、まとめ役は伝統薬局が行うことになった。伝統医薬病院で利用されているものと国内での汎用されている薬用植物を20種類から開始した。この作成には富山大学の数馬博士が派遣されてモノ



グラフ作成に協力した。

20 Selected Harbal Drags

- |                       |                                       |               |
|-----------------------|---------------------------------------|---------------|
| 1. Kyaung pan lay     | <i>Vitex trifolia</i> Linn.           | (Leaves)      |
| 2. Kun ywet           | <i>Piper betle</i> Linn.              | (Leaves)      |
| 3. Kant gyoke ni      | <i>Plumbago rosea</i> Linn.           | (Stems)       |
| 4. Kunzah gamon       | <i>Kaempferia galanga</i> Linn.       | (Leaves)      |
| 5. Gyin               | <i>Zingiber officinale</i> Rose.      | (Rhizome)     |
| 6. Ngayok Kaung       | <i>Piper nigrum</i> Linn.             | (Fruits)      |
| 7. Hsin don ma new    | <i>Tinospora cordifolia</i> Miers     | (Stem)        |
| 8. Zee phyu           | <i>Emblica officinalis</i> Gaertn.    | (Fruits)      |
| 9. Hsay gah gyi       | <i>Andrographidis paniculata</i> Nees | (Whole plant) |
| 10. Zar deik pho      | <i>Myristica fragrans</i> Houtt.      | (Fruits)      |
| 11. Ta mar            | <i>Azadirachta indica</i> A. Juss     | (Leaves)      |
| 12. Mayagyi           | <i>Adhatoda vasica</i> Nees.          | (Leaves)      |
| 13. Sha zaung let pat | <i>Aloe vera</i> Linn.                | (Leaves)      |
| 14. Shan hsay gah     | <i>Swertia purpurseince</i>           | (Whole plant) |
| 15. Linlay            | <i>Acorus calamus</i> Linn.           | (Rhizome)     |
| 16. Dant da luns ywet | <i>Moringa oleifera</i> Lamk.         | (Whole plant) |
| 17. Hsan nwin         | <i>Curcuma longa</i> Linn.            | (Rhisome)     |
| 18. Myin khwa         | <i>Centella asiatica</i> Linn.        | (Whole plant) |
| 19. Yeyo              | <i>Morinda citrifolia</i> Linn.       | (Fruits)      |
| 20. Thet yin gynt     | <i>Croton oblongifolis</i> Roxb.      | (Leaves)      |

記載内容は下記の項目である

1. 生薬名 Myanmar Herbal Pharmacopoeia
2. 学名と地方名 Synonyms +Local common names
3. 使用部位 Part used
4. 性状記載 Definition
5. 成分 Constituents
6. 植物の特徴 Description of the plant
7. 利用部位の特徴 Description of the part used
  - (㊦) 外部形態 Macroscopic
  - (㊩) 内部形態 Microscopic
8. 確認試験 Identification
  - (㊦) 色試験 Colour reaction
  - (㊩) 薄層クロマトグラフィー TLC
9. 乾燥減量 Moisture contents (Loss on drying)
10. 純度試験 Purity
  - (㊦) 異物 Foreign matter
  - (㊩) 農薬汚染 Chemical contamination
  - (ウ) 微生物汚染 Microbial contamination
  - (エ) 重金属 Heavy metal
11. 灰分 Total ash
12. 酸不溶性性灰分 Acid insoluble ash

13. エタノールエキス量 EtOH soluble extract
14. 水エキス量 Water soluble extract
15. 精油 Volatile oil content
16. 重要処方 Important formulations
17. 伝統的医療目標 Traditional therapeutic uses
18. 貯法 Dosage  
5つの生薬の薄層クロマト条件

***Vitex trifolia***

Extraction: 1 g of powder was first extracted with 10 ml of petroleum ether and this extract was removed. The marc was then extracted with ethanol.

TLC: Silicagel, CHCl<sub>3</sub>/EtOH (5/1)

Detection: Iodine

***Piper betle***

Extraction : n-hexane, successively MeOH

TLC: Silicagel, Toluene:EtOAc (95/5)

Detection: Vaniline/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

***Myristica fragrans***

Extraction : petroleum ether

TLC: Silicagel, n-Hexane/ EtOAc (19/1)

Detection: Vaniline/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

***Moringa oleifera***

Extraction: EtOH

TLC: Silicagel, Benzene/EtOH (9/1)

Detection: Iodine

***Centella asiatica***

Extraction: 70% ethanol

TLC: Silicagel, HCl<sub>3</sub>/EtOH (5/0.1)

Detection: Anisaldehyde/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> or Rhodamine B

完成されたモノグラフ

Mayagi *Adhatoda vasica* Nees. (Leaves)及び **Ngayok Kaung Piper nigrum** Linn. (Fruits)は下記の通りである。

## Vasaka Folium

### *Adhatoda vasica* Nees (Acanthaceae)

- Synonym(s)** - *Adhatoda zeylanica* Medicus, *Justica adhatoda* Linn; Local name(s) - Vasaka (English), Ma-ya-gyi (Myanmar)
- Part(s) used** - Leaves
- Constituents** - Alkaloid, Amino acid, Flavonoid, Phenolic compounds, Tannin, Saponin, Steroid, Reducing sugars and Anthraquinones
- Definition** - Vasaka folium consists of the mature leaves of *Adhatoda vasica* Nees. (Family Acanthaceae)
- Description of the plants**
- Description of the part used**
  - 6.1. Macroscopic** - Upper surface dull brown and paler beneath, lanceolate or ovate-lanceolate, apex acuminate, base tapering, margin entire. (9-15)cm long and (3-5)cm broad, 9-10 pairs of veins, pinnate venation, few hairs present on the midrib, petiole (0.7-1.5)cm long glabrous. Slightly characteristic odour and bitter taste.
  - 6.2. Microscopic** -
    - 6.2.1. Transverse section of the leaf** shows 1) large central midrib region and long wings of the lamina on both side. 2) In surface with two layers of palisade cells under the upper epidermis. 3) Epidermal cells sinuous with anomocytic stomata on both surfaces, more numerous on lower surface. 4) Clothing trichomes and glandular trichomes are present on both surfaces. 5) Prismatic calcium oxalate crystals and elongated cystoliths are found in the mesophyll layer. 6) In the midrib region 4-6 layers of collenchyma cells occurring beneath the epidermis.
    - 6.2.2. Characteristic particles of *Adhatoda vasica* leaves powder:** the powdered drug is

greenish in colour, characteristic odour and bitter taste. The diagnostic characters of the powdered drug are 1) trichomes more or less with base. 2) Sinuous epidermal cell with anomocytic stomata in surface view. 3) Elongated cystolith in mesophyll layer.

#### 7. Identification

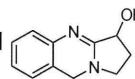
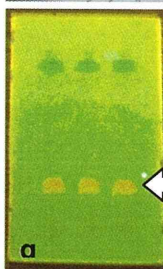
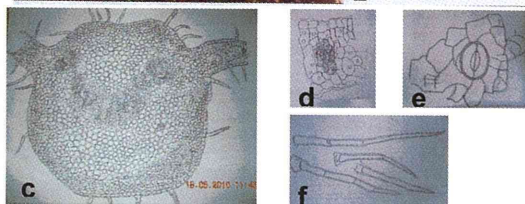
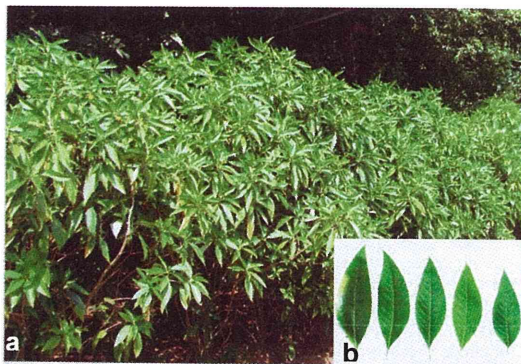
**7.1. Colour reaction** - a) Dissolve a few mg of alcoholic extract of *Adhatoda vasica* in 5 ml of distilled water, add 2 M HCl until an acid reaction occurs, then add 1ml of dragendorff's reagent, an orange precipitate is produced immediately. b) In a test tube containing 0.5 ml of alcoholic extract of the *Adhatoda vasica*, add 5 drops of dil. HCl followed by a small piece of magnesium. Boil the solution for few mins. Pink colour is produced.

**7.2. Thin layer chromatographic identification** - Powder of *A vasica* (1g) was mixed thoroughly with 10% ammonia solution and then extracted for 10 min with 5 ml MeOH under reflux. The filtrate was used for TLC analysis.

**8. Moisture contents** (Loss on drying at 105 °C): 7.2 % (w/w)

#### 9. Purity

- 9.1. Foreign matter:** Not more than 3 %
- 10. Total ash:** Not more than 19.9 % (w/w)
- 11. Acid-insoluble ash:** Not more than 0.4 % (w/w)
- 12. Ethanol soluble extract:** Not less than 6.3 % (w/w)
- 13. Water soluble extract:** Not less than 16.7 % (w/w)
- 14. Volatile oil content**
- 15. Important Formulations:** TMF -20 and Some private traditional medicine formulation
- 16. Traditional therapeutic uses:**
- 17. Dosage:**



- *Adhatoda vasica* Nees
- Leaves (part used)
- Transverse section of the leaf
- Cystolith (leave)

## Black pepper Fructus

### *Piper nigrum* Linn. (Piperaceae)

- Synonym(a)** - *Piper trioicum*, *Piper malabarense*, *Piper baccatum*, *Muldera multinervis* Local name(a) - Black pepper (English), Nga yok kaung (Myanmar), Say-me (Myanmar)
- Part(a) used** - Fruits
- Constituents** - Alkaloid, amino acid, flavonoid, phenolic compounds
- Definition** - Black pepper fructus consists of the dried mature fruit of *Piper nigrum* L. (Family Piperaceae)
- Description of the plants**
- Description of the part used**
  - 6.1. Macroscopic** - Fruits are globose or ovoid, 3.0-6.0 mm in diam. Externally brownish to black with wrinkled surface. Single seeded, white in colour. Odour aromatic and characteristic, taste strongly pungent.
  - 6.2. Microscopic** Transverse section of fruit shows 1) Epicarp composed of a single layered, tabular shaped epidermis having a distinct cuticle with dark brown to blackish contents. 2) Two to three layers of thin-walled parenchyma present below the epidermis intermingle with 1-2 layers of radially elongated lignified stone cells. 3) A broad zone of mesocarp filled with a big band of tangentially elongated parenchymatous cells, containing a few isolated, tangentially elongated oil cells in outer region. Collateral fibrovascular bundles and a regular row of oil cells present in the inner region of mesocarp. 4) A row of beaker-shaped stone cells lie in endocarp. 5) A single layer of yellow coloured testa

composed of a thick-walled sclerenchymatous cells. 6) Perisperm consists of parenchymatous cells containing oil globules, abundant starch and a few aleurone grains.

#### 7. Identification

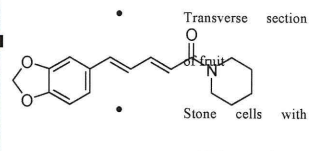
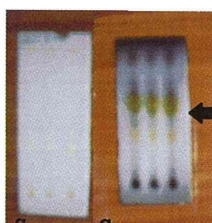
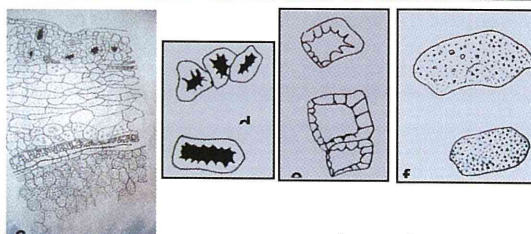
**7.1. Colour reaction** - Dissolve a few mg of alcoholic extract of *Piper nigrum* in 5 ml of distilled water, add 2 M HCl until an acid reaction occurs, then add 1ml of dragendorff's reagent, an orange precipitate is produced immediately.

**7.2. Thin layer chromatographic identification** - To 2 g of Powder of *Piper nigrum* add 20 ml of 95% EtOH, shake for 30 mins, allow to stand for overnight, filter and filtrate is used for chromatography.

**8. Moisture contents** (Loss on drying at 105°C): 12.5 % (w/w)

#### 9. Purity

- 9.1. Foreign matter:** Not more than 2 %
- 10. Total ash:** Not more than 4.7 % (w/w)
- 11. Acid-insoluble ash:** Not more than 0.5 % (w/w)
- 12. Ethanol soluble extract:** Not less than 3.5 % (w/w)
- 13. Water soluble extract:** Not less than 11.5 % (w/w)
- 14. Important Formulations:** TMF-1, TMF-9, TMF-23, TMF-24, TMF-29, TMF-34, TMF-38, TMF-40, TMF-42, TMF-45
- 15. Traditional therapeutic uses:**
- 16. Dosage:**



- *Piper nigrum* Linn.
- Fruits
- Transverse section
- Stone cells with reddish brown

### 3. ラオス、カンボジア

ラオスでは伝統医学センターで利用される薬草園作りを行っている。カンボジアも同様に伝統医学センターで薬草園作りと伝統医師の研修を行っている。

## 2. 伝統医薬の利用システムとしての配置薬

### A モンゴルの配置薬 モンゴル伝統医療普及プロジェクト (2004年～)

2008年モンゴルでWHO主催の伝統医薬の利用システムとしての配置薬に関する会議が開かれた。この会にWHOのコンサルタントとして出席した。モンゴルでは2004年から日本財団の支援の下に配置薬の配布が行われてきた。ここでの事業経過と世界各国への参考にと開かれた会であった。この会に参加したタイとミャンマーから配置薬の導入の希望が出され、その後配置薬プログラムが実行されることになった。

モンゴル伝統医療普及プロジェクトに関して以下に述べる。

(1) 3つの柱を立てて実行した。それは、①伝統医薬品の「置き薬」の配置、②伝統医療に関する医師への研修、③伝統医療の医師による巡回医療サービスの提供であった。

(2) 事業実施地域はモンゴル国内、5県17郡10,800万世帯の約50,000人を対象とした。

(3) 置き薬キットの配布と代金回収は地方病院の医者・保健士による家庭訪問で配布し、代金回収を行った。当初の代金回収率は84.5% (2007年12月時点)であったが、現在では95%に達している。

(4) 遊牧世帯の配置場所は各家庭である。

配置薬はモンゴル国内で使用されている伝統医薬で生薬の処方薬であり、国立の製薬工場で製造されている。箱をファルマキットと称し、配置薬は総てが伝統薬で24処方の中から10-12処方が配置と体温計、ガーゼ、脱脂綿及び参考の本である。その他、利用したメモと価格表が入っている。

(5) 伝統医学に関する医師への研修は受講者：西洋医学の医師中心で、2004年度から行われ、毎年150名の受講者がいる。研修期間は1日8時間6日間である。研修内容は伝統医学基礎知識及び置き薬の使い方であり、日常の活動で、成績優秀者は日本で研修が受けられることになっている。

(6) 伝統医療医師の巡回医療サービスの実施者は伝統医療医師5名、実施場所は置き薬配置地域の郡病院で、年1回(夏)実施している。診察者数は毎年約2,000人である。:

(7) 配置薬箱 Family Pharma kitsに含まれる薬用植物は24の処方に74種類の生薬である。薬用植物と処方箋数は下記の通りである。

カシ (詞子) *Terminalia chebula*  
10 pre.

サンシシ (山梔子) *Gardenia jasminoides* 8 pre.

ドモッコウ (土木香) *Inula helenium*  
8 pre.

コウカ (紅花) *Carthamus tinctorius*  
7 pre.

モッコウ (木香) *Saussurea lappa*  
6 pre.

ゴレンシ五霊子 *Trogopterus xanthipes* 5 pre.

和名なし *Odontites rubra*,

4 pre.

ヒハツ（卑撥） Piper longum,

4 pre.

カンモクツウ（関木通） *Aristolochia manshuriensis* 3 pre.

ケイヒ（桂皮） *Cinnamomum cassia*,  
*Tribulus terrestris* 2 pre.

トリカブト類 *Aconitum naviculare*  
1 pre.

上記の植物で安全性に問題のあるカンモクツウ（関木通） *Aristolochia manshuriensis* とトリカブト類 *Aconitum naviculare* は削除してもらった。

## B タイの配置薬はタイにおける伝統医療置き薬事業

2009年に開始した。実施の背景は現在、タイでは無料で医療サービスを受けることができるため、医療費が増大している。タイ保健省は医療支出を最小限に抑えることを目指し、置き薬システムを導入することの検討に入った。置き薬システムの有効性を検証し、伝統医療を活用した医療サービスモデルを構築することを目的とする。（国立チュラロンコン大学、国立マヒドン大学の協力）

（1）対象地域：北部・中部・北東部・南部それぞれの地域において、都市部・都市郊外部・農村部の各町、合計 16 町、各町 100 世帯で、合計 1,600 世帯

（2）価格：1,000 バーツ（約 32 米ドル）／箱（薬含）

（3）内容：薬箱は、タイ保健省管轄の国立製薬会社（GPO・The Government Pharmaceutical Organization）製造の 15 種類のタイ伝統薬で構成。薬は風邪薬、解

熱剤、下痢止めなどの基本薬

（4）方法：タイ国内で、合計 80 万人登録されている「ヘルスボランティア」が薬の代金回収と補充を行う。データ分析は、国立チュラロンコン大学、国立マヒドン大学の教授からなる専門家委員会が実施。

（5）2008 年度 事業費総額：USD 650,400 ※日本財団助成割合：53 %

（6）期間：2010 年 6 月末にデータ分析、評価、報告書を作成し、その後、国内・国際会議にて検証結果を発表する予定）

（7）昨年、佐竹はタイを訪問し、タイの保健省保険局長と配置薬担当者と面談し、国立病院にある伝統薬工場を見学した。配合薬の品質規格は医薬品局で管理、内容は Thai Herbal Pharamcopoeia の規格で保障されている。

## C ミャンマーでの伝統薬置き薬事業

3 年間で全 14 州において 1 州あたり 500 村（1 村に 1 箱）合計 7,000 個配布を計画している。

（1）18 米ドル／箱（ミャンマー伝統医薬品、箱、ガイドブック）（各家庭ではなく、各村落につき一ヶ所）

（2）ハリケーンの被害を受けたヤンゴン州から配布開始

（3）薬箱、ガイドブック、また伝統医療に係る人材育成（薬局方の作成、研究所の整備、日本からの専門家の派遣等含む）

（4）シャン州においては、日本財団の支援により 100 校の小学校開校実績があり、今後さらに 200 校の開校を目指している中、小学校を中心としたコミュニティでの置き薬活用を予定している。

## D ラオス、カンボジア、ベトナムの配置薬

各国から希望はあるが、まだ実施されて いない。

#### D.E 考察、結論

本年度の活動報告は、過去の経過も含めて記載した。WHOでは、第2回配置薬会議を来年、タイで実施したいと私信が来ている。アセアン諸国の伝統薬のプログラムも確実に実施され、多くの成果を得ている。伝統薬に用いる資源植物の保護と利用の長期計画が今後の大きな課題である。2011年に開催されるWHOの富山での会議は各方面から期待されている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 薬用植物の保護に関するガイドラインの作成と日本の数種の植物の記録

研究分担者 佐竹元吉 お茶の水女子大学生活環境教育研究センター 客員教授

研究要旨 WHOは1978年のアルマータ宣言以来、伝統医療の普及に努めてきている。伝統医療で使われ原料である薬用植物に関して、世界各国の情報を収集してきたが、資源を持つ国と資源を使う国との間で、利益配分の問題が出てきている。種の多様性条約での重要な課題である伝統的知識と利益配分は条約国会議で検討されているが、個々の問題に関しては、なかなか合意が得られていない。伝統医療を行うにはその薬剤を構成する生薬の安定供給が必須である。そこで、WHO「conservation of medicinal plants」ガイドラインの作成、採択の推進に協力した。また、身近な薬用植物についての利用について経験してきたことを記録した。

1987年、薬用植物の保護に関する会議がタイのチェンマイでもたれた。この会は、WHO、IUCN、WWFの三機関が主催した画期的な会議であった。植物関係では、キューウ植物園園長のヘイウド博士、WHOは伝統薬課長のアクレリー博士、ヨーロッパ代表で、イタリアの製薬会社ボッラニー博士、中国代表では肖培根博士、アメリカ代表ではファンズワース教授（イリノイ州立大学）、スリランカから伝統医薬大臣、そのほか、ブラジル、ポーランド、ハンガリー、インドネシア、地元タイ、日本からは佐竹が参加した。

この会議で決まったことは、薬用植物の保護に関するガイドラインの素案の作成と20世紀を迎えるにあって、薬用植物の重要性と伝統医療の発展みすえて、資源保護をすることを宣言したチェンマイ宣言が出されたことである。

このガイドラインは数次の会議で検討され、2011年の富山会議で最終案が20数

年の経過を経てやっと最終案がまとめられた。

以下は研究代表者が依頼して、佐竹先生が薬用植物研究で経験なされた事柄を記述してもらったものである。

薬用植物に関して、日本での話題を記録した。身近な雑草の成分が注目されたイタドリ、学名の問題のあったニッケイ、日本の野生植物なのか帰化植物なのか諸説あるニッケイとナンテン、野生化している薬用植物であるテンダイウヤク、国内に生育していない薬用植物の代用品のウド、などの問題を取りあげた。

### （1）イタドリ（虎杖根）とその仲間のイタドリ

子供のころスカンポとして若い茎を皮をむいて食べた経験があるが、薬草の認識

はその後もなかった。国立衛生試験所生薬部の生薬標本を整理しているとき、イタドリの根が虎杖根であることを始めて知った。神農本草経では虎杖根が記載されているが、同じタデ科のイブキトラノオ、ミチヤナギ及びダイオも記載されている。

虎杖根 イタドリの学名はシーボルトが記載した *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. であるが多くの異名がある。現在は *Fallopia japonica* (Houtt.) Ronse Decr. (1988) が用いられることが多い。その他に *Reynoutria japonica*、*Polygonum compactum* がある。(生薬名：虎杖根) イタドリの根が虎杖根である。虎杖は、植物の茎が虎斑模様で、杖になることから由来している。和名のイタドリは、深根輔仁の『本草和名』(平安時代)に“以多止利”と呼ばれている。葉を揉んで傷口につけると痛さが和らぐので、「痛取り」と和名がついた説もある。スカンポは若い茎を折った時の音から連想した名前と思われる。虎杖根は神農本草経上品の生薬で、薬効は緩下、利尿、通経剤として記載されている。(形態) 茎は中空、高さ約1.5 m、葉は三角状で互生、雌雄異株で、小さな花を多数着けた花序を出す。熟す種子には3枚の翼がある。(成分と効能) イタドリの成分にはアントラキノン配糖体、フラボン配糖体、スチルベン類、タンニンや多糖等が含まれる。スチルベン類のレスベラトロール Resveratrol (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene) が含まれる。レスベラトロールは老化防止効果があるとあると言われている赤ワインより含有量が多いといわれている。アントラキノン誘導体の emodin などは、緩下剤として便秘に使われる。化学療法や放射線治療による白血球減少症には、虎杖根に鶏血藤・何首烏などを加えて服用すると白血球を増加させることができる。虎杖根は多量に服用すると、悪心、嘔吐、下痢などを起こすので注意を要する。又、シュウ酸を多く含むた

め尿路結石の原因となることも考えれる。

(種類と分布) イタドリはどこにでもあるように思われるが、その分布は北海道西部以南の日本、台湾、朝鮮半島、中国に分布する。葉の大きいオオイタドリ

*Polygonum sachalinense* は本州の日本海側から北海道に分布する。富士山などの高山帯には矮小形の花の赤いメイゲツソウ

*Polygonum cuspidatum* Sieb. Et Zucc. var. *compactum* がみられる。山地で見かける葉の表面に毛があるのはケイタドリである。伊豆半島の南端附近の樹陰地で、葉が緑色で大きい茎が直立しないものをみかけるが、オオイタドリが伊豆にあるわけがないので、ハチジョウイタドリ

*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. var. *hachijdyoense* Ohwi かと思われる。



写真 1 イタドリ

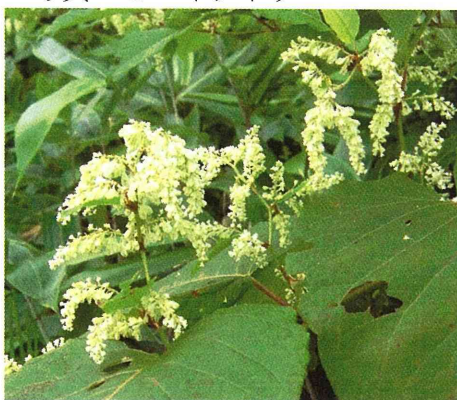


写真 2 オオイタドリ

(ウエチソウ) イタドリが痛み取りの妙薬であると知らされたのは、名護市の議員団が、沖縄に国立薬草園を作る助力をと国立医薬品食品衛生研究所



に訪ねて来られた時であった。一本の薬草を持参し、空手の打ち身で痛いときの痛み止めに使っているウエチソウと呼ばれているが、名前がわからないので植物名を教えて欲しいと差し出された。この草は沖縄空手の一流派の創立者である上地完文さんが修行していた中国福建省の少林寺拳法の人たちが使っていた痛み止めの草で、沖縄に持ち帰り、道場の周りに植えて使っているものだとのことであった。名前が判らないので、上知流の名前を使ってウエチグサと呼んでいるものだとのことであった。鑑定依頼に持ち込まれた植物は本州ではどこにでもあるイタドリであった。

#### (イギリスでは外来有害植物)

世界の侵略的外来種ワースト100

(100 of the World's Worst

Invasive Alien Species) とは、国際自然保護連合 (IUCN) の種の保全委員会が定めたもので、本来の生育・生息地以外に侵入した外来種の中で、特に生態系や人間活動への影響が大きい生物のリストである。陸上植物で、身近な植物では、イタドリ、エゾミソハギ、クズ、ダンチク、チガヤがあげられている。イタドリは19世紀に観賞用としてイギリスに持ち込まれ、在来種の植生を脅かす外来種となった。特に、コンクリートやアスファルトの道路を突き破る勢いで、被害が出だした。2010年、イギリス政府はイタドリの駆除のために、天敵の「イタドリマダラキジラミ」を導入し、イタドリの駆除を行っている。

**類縁植物 1** イブキトラノオ (生薬名: 拳参ゲンジン) イブキトラノオ (*Polygonum bistorta* L. 別名: *Persicaria bistorta*、英名: Bistort or Common Bistort) の根茎は拳参と

呼ばれ、2000年前の神農本草経の中品に記載され、健胃、腹痛、下痢止め、胃潰瘍、肝臓病、うがい薬として口内炎、扁桃炎などに用いられる。

(分布) 北半球の温帯に分布する。

ヨーロッパやアメリカでも *Bistorta* と呼んで薬草とされている。イブキトラノオは低い山に生育し、伊吹山に由来する植物名である。伊吹山は織田信長が宣教師に薬草園を作らせた場所として知られている。現在見かける、キバナレンリソウやヒメフウロウはそのころ持ち込まれたヨーロッパの薬草と思われる。イブキトラノオは、在来種ですので、宣教師はイブキトラノオが生えているので、薬草園の適地と考え設置したのかと考えられる。イブキのつく薬草は、イブキトウキ、イブキジャコウソウ、イブキボウフウウ、イブキフウウロウが挙げられます。(成分) タンニン(tannin)のgallic acid、ellagic acidや配糖体の $\beta$ -sitosterolなど



写真 3 イブキトラノオ

**類縁植物 2** ミチヤナギ *Polygonum aviculare* L. (生薬名: 扁蓄 (ヘンチク) は神農本草経の下品に記載され、利尿作用があり、排尿困難なときに用いる。(成分) フラボノイド (アビクラリン等)、タンニン、オキシアントラニール配糖体、 $\beta$ -システロール、トリテルペン類

の24(E)-ethylidenecycloartanoneが含まれる。アビクラリン (avicularin) の名前は扁蓄の学名の「*Polygonum aviculare*」に由来している。(薬効) 利尿作用、抗菌作用、駆虫作用がある。民間薬として黄胆・腹痛などに用いると記載がある。

(諺) 「蓼食う虫も好き好き」の蓼は道端にある雑草のミチヤナギだと父親から聞いて信じ込んでいたが、この蓼はヤナギタデで、ヤナギタデの辛味を好んで食べる虫がいるからことからこの植物を指すとの説もある。



写真 4 ミチヤナギ

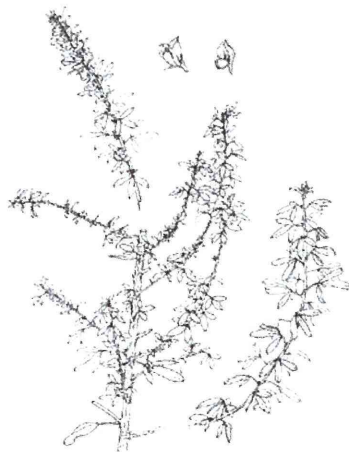


図 1 ミチヤナギ (逸見さんの絵)

類縁植物 3 ツルドクダミ *Polygonum multiflorum* (生薬名：何首烏 (カシュウ) ツルドクダミの塊根。1000年前の宋代に書かれた開宝本草に記載され、補養薬で、慢性下痢や慢性肝炎に使われている。漢方処方の方帰飲子に使われる。生薬は塊根が乾燥しにくいので、スライスになって乾燥された切片が流通している。切面に多数の異常維管束が不規則に散在する特徴がある。(成分) アントラキノン のクリソファノールやエモジン、タンニン、スチルベン系化合物、インドール系アルカロイド。

(分布) 中国。日本には1720年に長崎へ薬用のために輸入され、栽培された。ツルドクダミは東京で雑草化されたものの代表的なものかもしれない。国会議事堂附近の植え込みに絡み付いているのがツルドクダミである。花形がドクダミに似ていることから付けられた和名である。

(薬効) 強壯、強精、腰痛に応用される。写真 下 生薬 カシュウ



写真 5 ツルドクダミ



(2) テンダイウヤク 天台烏薬  
*Lindera strychnifolia* Vill.



写真 テンダイウヤク

テンダイウヤクの根をウヤク（烏薬）または天台烏薬である。市場で良いといわれるものは、根が芋状に肥大し、においの強いもので、横断面が淡褐色である。成分は精油ノボルネオール及びリンデノールなどのモノテルペンとリンデランやリンデラクトンのセスキテルペン、ラウロリチンなどのアルカロイドである。芳香性成分が腸の蠕動運動の促進作用があるので、胃腸薬に配合されている。健胃作用、整腸作用、腸蠕動促進作用、鎮痛作用、交感神経遮断活性作用及び血管拡張作用があるので、漢方処方では芎帰調血飲と、帰調血飲第一加減烏薬順気散、烏苓通気散、八味疝気方がある。

(植物の特徴) 常緑な灌木で、高さ約3メートル、幹は叢生する。葉は互生して有柄、楕円形から広楕円形で、先端は羽状鋭尖頭で、長さ4-6cm、幅2.5-4cm。全縁で少し裏面に巻き込む。葉柄は5-10mm。葉質は、革質で薄く、葉面には3本の主脈があり、光沢がある。裏面は粉白色で、初め淡褐色軟毛を密生する。花は、3~4月ころ枝の先の葉腋に淡黄色の花を多数つける。花梗は3-4mm、花被は6枚。果実は、秋には黒く熟する。根は、ところ

どころで肥厚して連珠状の塊根である。

1960年代にしだ植物に興味を持って時期である。保育社のしだ植物図鑑の分布地を歩き回ったことがある。最初は三浦半島の神武寺である。フモトシダの2変種、フモトシダモドキとクジャクフモトシダに感激した。次は湯河原のナガサキシダ、千葉の清澄山のカツモウイノデ、伊豆半島のジョウレンシダと南へ旅をした。いいシダの宝庫、紀伊半島の尾鷲を訪れた。尾鷲は日本一降雨量が多い地方であり、地形が入れ込み、常緑樹林が繁茂している。この林の下がしだの生育の最適地である。小野川の林に足を踏み込むと、図鑑でしか知らなかったコウモリシダ、アツイタ、オオフジシダなどが容易に見られた。しだを見て感激した帰りがけに、人家の垣根にしている見慣れない木があった。地元の植物研究家の伊藤良氏がテンダイウヤクと教えてくれた。尾鷲では薬としていつでも使えるように垣根に植えていると聞かされた。

(新宮のタンダイウヤク)

紀州はシダだけではなく、顕花植物も特殊なものが生育している。奈良県十津川に東洋医学会が隔離薬草園を訪問したことがある。サドオケラやカメガキソウは元気に生育していた。今回は後藤先生（元武田薬草園園長）の提案で、熊古道を歩くことになった。最後の到達地は新宮の浮島と徐福の墓のある阿須賀神社であった。徐福の墓の前に徐福が求めたろう不老長寿の薬草テンダイウヤクが植えてある。徐福伝説は日本各地にあるが、時代的に史記に記された徐福の話と日本の伝説は無理があるようである。

(テンダイウヤクの伝来)

小野蘭山の「本草綱目啓蒙・1803」の巻30には木部で香木類35種が収載されており、烏薬の項の説明には「享保年間（1720年頃）に漢

種の二種類の天台烏薬と衡州烏薬が導入されている。これらは国内で栽培されている。」と記している。これは将軍だった徳川吉宗が青木昆陽らが中国から導入したと思われる。天台烏薬の天台は中国浙江省の天台山を意味している。テンダイウヤクは *Lindera strychnifolia* Vill. (クスノキ科) とコウシュウウヤクは *Cocculus laurifolius* DC. (ツツラフジ科) である。

(薬草と渡来) 徐福伝説 国に出広く見られる徐福伝説の共通点をまとめると、秦の始皇帝の命で不老不死の薬探索の旅をして日本に来て、テンダイウヤクを見つけたが、秦の始皇帝の悪政に帰国せずに留まったとされた話である。これには弥生時代の日本に来て薬草の探索を行ったとするには無理があり、神話化されて全国の神社に祭られたと考えられる。徐福が薬草を持ってきたほうが理解しやすい気がする。同じように薬草伝来の話は鑑真和尚伝説である。奈良遷都1300年として話題になっている奈良で、正倉院と唐招提寺の鑑真が薬草関連で話題になっている。正倉院の生薬の解明は朝比奈康彦博士の指導で行われ、現在は柴田承二博士の指導の下に解明が続けられている。鑑真は唐招提寺に祭られ、橋本竹二郎氏によって薬草苑が作られた。鑑真が薬草の知識を持ってきた人か否かについては諸説がある。聖武天皇の勅命により、栄叡大師に鑑真和上の渡日を懇請させた。5度の失敗の後に、753年には鑑真は鹿児島県の坊津とされている。その後、奈良に行き、東大寺へ持参品々を収めた。その後、唐招提寺を建立し中国文化の紹介に勤めた。正倉院の薬物は鑑真の持参品であるかもしれない。

(正倉院の烏薬) 正倉院には烏薬之属と称する壺がある。香薬とされ北倉127にある。この中には総重390gの生薬が入っていたが、一部の本には空であるとの記載もある。北倉105の収納具に治葛壺があるが、空であった。柴田・相見の調査によると烏薬之属の壺の中身は種々薬帳に見える薬物の一つ治葛で、フジウツギ科ゲルセミウム属植物 *Gelsemium elegans* の成分ゲスミンと確認できた。

静岡市内の小牡鹿山でテンダイウヤクを見たことがある。この山は江戸時代の駿府藩の御薬園の跡地であることから、当時の重要生薬として栽培されていたものの残りと思われる。薬草園では武田製薬工業京都薬草園では、垣根として、薬草が見やすいように植えてあった。テンダイウヤクは、暖地植物と思っていたが、筑波に薬用植物園を作るときに、武田の方法を参考にして植えてみた。植えて2,3年は寒さで枯れてしまった。しかし、僅かに生き残った株の果実を播くと寒地適合性が出来たのかよく生育した。今では垣根として防風効果をするようにまで生育した。

テンダイウヤクの話は広がりが多く、徐福伝説から薬の伝来として鑑真和上の役割、正倉院薬物のヤカツの研究へと進む。吉宗の薬草の振興が奈良時代と江戸時代を繋ぎ、国宝・鑑真和上座像が中国の揚州・大明寺に里帰りし、寺の再興に寄与したと聞いている。2009年、唐招提寺の金堂の修復が行われたことで鑑真和上が注目されたことは喜ばしいと思っている。テンダイウヤクの成分研究は1960年代の薬方研究の花形であった塩野義研究所の武田健一氏と永井亘氏の「相変わらすリンデランの研究ですが」で始まる薬学会の発表は昨日のように覚えている。