伝統薬物の科学的解明

庄 司 順 三

The Elucidation of Traditional Drugs by
Scientific Methods

Junzo SHOJI

はじめに

祖先が経験した苛酷な生活の中から、驚異的な数の薬物を天然から発見したという事実は、人類の崇高な叡知と生命（力）の尊厳を如実に示しているものといえよう。

天然薬物の発見、適用、効果の再現など医薬としての淘汰を経て、長い歴史を生き抜いてきた薬物は、現代の科学的評価の中で厳然として近代医薬品と比肩し機能している。合成医薬品が一連の重篤な薬害を惹起した反省として東洋薬物（漢方薬）への回帰と東洋医学復興に拍車をかける結果となったことは衆目の一致するところである。

19世紀初頭から生薬学の概念が形成され、やがて生薬学の体系が近代薬学の中に地歩を確立した。生薬学が生薬の形態学的記載と真偽鑑別、外部形態、17世紀の初めに発明された顕微鏡による内部形態の観察を中心に発達したことは、Linne(1707~1778)が植物の分類法を確立し、植物生薬の基原が系統的に整理され得る状況となった背景から考え、関連分野の進歩発展を吸収し、自らの成長に資する応用科学的基盤に立脚している薬学として当然の帰結といえよう。無数ともいえる伝統薬物の基原を同定することは、現代においても生薬学にとって必須の課題の一つである。

生薬成分の化学的研究の始祖は薬剤師 W. Scheele (1742~1786) で、薬用植物から各種有機酸や結晶性物質の分離に成功し、その後の研究の端緒を拓いた。アヘンは数千年の歴史を有する鎮痛薬であ

り、古代エジプト以来、その作用本体が求めつけられた。この錬金術師の夢を実現させたのはドイツの薬剤師 Sertürner (1806) であった。モルヒネの発見が生薬あるいは薬用植物の概念に画期的な変革をもたらすと共に、薬学者の生薬成分の研究に拍車をかけ、相次いで生理作用の顕著なアルカロイド類の分離に導いた。年間死亡人口 200万人といわれたマラリヤの特効薬キナ皮から、有効成分キニーネが1820年に分離されたことは如何に劇的なことであったか想像に難くない。有機化学、分析化学、合成化学の急速な発達を刺激し、結果的に関連領域の発展と薬学の発展とが有機的に連繋し、今日の輝やかしい医薬品の開発技術が確立されたといえよう。天然薬物より有効成分や新化合物が発見されると、有機合成的な研究目標となり、新しい合成反応発見につながり、さらに化学構造と生物活性の相関性の考察から合成医薬品開発の方法論の展開に貢献している。

1887年、長井長義博士の漢薬麻黄からエフェドリンの分離と構造決定は、ボタンピのペオノール研究と共に、わが国初の世界的天然物化学研究の業績として評価されている。

しかし、その薬理作用を明らかにしたのは K. K. Chen (1922) であった。今日では医薬品の創製を目指す薬学の教育・研究に生化学、薬理学をはじめ生物系、医学系関連分野の先端知識と研究手段が取り入れられ、強力な研究態勢により、伝統薬物を科学的に解明しようとする機運が熟したといえよう。

近年、人参、甘草、柴胡、大黃などの精力的な研

究が行われ画期的な業績を挙げ、伝統薬物に秘められた数々の薬効を科学的に実証し研究者の意欲を鼓舞している。

伝統薬物の基本問題である資源の確保と品質の向上には組織培養法、クローン増殖法の開発と応用、有効成分の吸収、分布、代謝の研究にラジオ・イムノアッセイ法の応用、酵素活性阻害作用のスクリーニングによる有効成分の探索など、関連分野の最新技術を取り入れ、着実に研究成果を挙げつつある。

著者らは主として化学的手法と分析学的手法により、時には内部形態学的考察や簡単な生物活性スクリーニングにより伝統薬物の成分研究と品質評価を行ってきた。幸いなことに分離成分については薬理学、生化学、免疫学など基礎医学の研究者により生物活性も検討されている。これまで研究を行った生薬、研究進展中の生薬のうち、人参および五加皮を選び、話題を提供したい。

人参の化学

人参 (Ginseng Radix) は東洋薬物として世界的な知名度を有する東洋の伝統薬物で、その成分に関する化学的研究と薬理学的ならびに臨床医学的研究の歴史が古く、実績も最も豊富な生薬といっても過言でない。

人参 (朝鮮人参, 高麗人参, 薬用人参) は、ウコギ科 (Araliaceae) のオタネニンジン *Panax ginseng* C.A. MEYER (*P. schinseng* NEES) の根を用い、原産地は中国東北部吉林省、遼寧省、朝鮮半島、シベリアウスリー川沿岸地方である。根の部分および調製法により、生干人参 (ショウボシまたはキボシ)、おたね人参 (御種人参, 雲州人参)、白参 (直参, 曲参)、尾人参 (中尾人参, ひげ人参, 毛人参, 白毛) および紅参などに区別されている¹⁾。わが国の山地に野生するトチバニンジン (*P. japonicus* C.A. MEYER (= *P. pseudoginseng* WALL. subsp. *japonicus* HARA) の根茎を用いる竹節人参は、治療目的により人参に代って処方される。トチバニンジンの地上部はオタネニンジンとよく類似するが、薬用に供せられるのは地下部の根茎で、その形状が竹の地下茎と似ているため命名されたものである。オタネニンジンに近縁なも

のとして米国東北部、カナダ東部原産の *P. quinquefolium* L. の根を用いるアメリカ人参 (広東人参), 中国西南部の雲南、広西原産の *P. notoginseng* (BURK.) F.H. CHEN の根を用いる三七人参, 中国の雲南、四川、チベットに野生する *P. japonicus* C.A. MEYER var. *major* (BURK.) C.Y. WU et K.M. FENG (= *P. pseudoginseng* var. *major*) の根茎を用いる珠子参 (珠人参, 中国名 Zu Tziseng) として薬用に供され、東部ヒマラヤ (ブータン) の各地に産する *P. pseudoginseng* (WALL.) subsp. *himalaicus* についても検討された。

薬用人参、竹節人参、アメリカ人参、三七人参、ヒマラヤ産人参は薄層クロマトグラフィーを比較検討すると、5者間のサポニンの関連性と特異性をよく示している。

人参関連生薬のサポニン研究²⁾

人参関連生薬のサポニン研究は今より130年前、Gariques がカナダ産のアメリカ人参から Panacquilon と命名した粗サポニンを分離したことからはまり、1889年、Davydow もウスリー産の人参から同一物を分離した。日本では、1906年、朝比奈ら、1915~1920年近藤ら、1930年小竹は人参からサポニンおよびプロサポゲニンの分離を報告したが詳細な化学構造を解明するには至らなかった。

近年、人参に対する一般的な関心がアジアのみでなく、ソ連および東ヨーロッパ、西ヨーロッパの国々でも高まった。Hörhammer, Wagner-Jauregg, Kochetkov, Elyakov, Lin らが1961~1962年に殆んど同時に研究報告を行った。わが国においては1962年以来、東京大学薬学部において柴田教授らの人参サポニン研究が開始された。その後、約10年間、柴田教授らの精力的な研究が進められ、1972年までに主サポニンである 20(S)-protopanaxadiol, 20(S)-protopanaxatriol, prosapogenin, ginsenoside-Rg₁ の化学構造が確立されるに至った (図1)。

人参よりサポニンの抽出、分画、精製法は図2に示した通りである。サポニンの分離精製はきわめて困難な仕事で、この方法の開発により我々は薬理

図1

試験に用いる多量の試料を得ることが可能になった³⁾。

我々はまず単離した11種の ginsenoside 類の構造研究を行った結果, ginsenoside-Ro は竹節人参の主サポニンと一致する5環性トリテルペン oleanolic acid のオリゴ配糖体で, 他は dammarane 系4環性トリテルペンである 20(S)-protopanaxadiol のオリゴ配糖体 (ginsenoside-Rb₁, Rb₂, Rb₃, Rc, Rd) と, 20(S)-protopanaxatriol のオリゴ配糖体 (ginsenoside-Re, Rf, Rg₁, Rg₂, 20-glucoginsenoside-Rf) であることを明らかにし, その全構造を決定した⁴⁾。

この結果, ソ連の Elyakov らの化学構造式は改められるとともに, その後の研究と, 広島大学, 大阪大学などの研究により人参のサポニン成分として ginsenoside-Ra₁, -Ra₂, -Ra₃, -Rb₁-Rb₂, -Rb₃, -Rc, -Rd, -Re, -Rf, 20-glucoginsenoside-Rf, -Rg₁, -Rg₂, 20(R)-ginsenoside-Rg₂, ginsenoside-Rg₃, 20(S)-ginsenoside-Rg₃, ginsenoside-Rh₁, 20(R)-ginsenoside-Rh₁, ginsenoside-Rh₂, notoginsenoside-R₁, ginsenoside-Rs₁, -Rs₂,

malonylginsenoside-Rb₁, -Rb₂, -Rc, -Rd, quinquenoside-R₁, ginsenoside-Ro が分離され構造が決定された⁵⁾。

次いで竹節人参のサポニン研究を行った。竹節人参のサポニンに関する化学的研究は, 1923年村山らによって発表され, ついで青山, 小竹ら, 北里らによって研究が進められた。1962年, 藤田, 糸川, 柴田は竹節人参よりサポゲニンとして oleanolic acid とともに panaxadiol を確認し, さらに1965年柴田, 安藤らは, 地上部よりこれらのサポゲニンのほか, panaxatriol の存在を報告した。1968年以来, 演者らは竹節人参のサポニンの単離と構造研究を行い chikusetsusaponin I, Ia, III, Ib, IVa, IV およびVの7種のサポニンの構造を確立した⁶⁾。このうち chikusetsusaponin I は人参の ginsenoside-Rg₂, V は ginsenoside-Ro に一致する。

我国で人参の代用薬として用いられてきた竹節人参に, 人参と同じサポニンを含んでいることは極めて興味深い。

次にアメリカ人参のサポニン成分の研究を行ったが, アメリカ人参は人参に比較し, panaxadiol 系

図2 人参サポニンの薄層クラマトグラム

のサポニン含量が高く、ginsenoside-Rg₁は少ないがginsenoside-Reの含量が顕著である。これまで報告されているアメリカ人参のサポニンはginsenoside-Ro, -Rb₁, -Rb₂, -Rb₃, -Rc, -Rd, -Re, -F₂, -Rg₁, -Rg₂, gypenoside-XVII, quinque-noside-R₁で構造は図3・4に示す⁶⁸⁾⁷⁷⁾。

三七人参の止血成分については静岡薬大小菅教授らにより dencichine が報告されている。サポニン成分は ginsenoside-Rb₁, -Rd, -Re, 20-glucoside-

ginsenoside-Rf, -Rg₁, -Rg₂, -Rh₁, gypenoside XVII, notoginsenoside-R₁, -R₂, -R₃, -R₄, -R₅などで ginsenoside-Rb₁, -Rd, -Re, -Rg₁の量が顕著である⁶⁸⁾⁸⁾。以上のサポニンの構造式を図3・4に示す。

次いでヒマラヤ産人参の主サポニンの研究を行い、竹節人参の主成分 chikusetsusaponinⅣ, Ⅴ, 人参の主成分 ginsenoside-Rb₁を主成分とすることを明らかにした。これまで報告されたサポニンは

図3

	R ₁	R ₂	R ₃
Ginsenoside-Ra ₁	Glc ² -Glc	H	Glc ⁶ -Ara(p) ⁴ -Xyl
Ginsenoside-Ra ₂	Glc ² -Glc	H	Glc ⁶ -Ara(f) ² -Xyl
Ginsenoside-Ra ₃	Glc ² -Glc	H	Glc ⁶ -Glc ³ -Xyl
Ginsenoside-Rb ₁	Glc ² -Glc	H	Glc ⁶ -Glc
Ginsenoside-Rb ₂	Glc ² -Glc	H	Glc ⁶ -Ara(p)
Ginsenoside-Rb ₃	Glc ² -Glc	H	Glc ⁶ -Xyl
Ginsenoside-Rc	Glc ² -Glc	H	Glc ⁶ -Ara(f)
Ginsenoside-Rd	Glc ² -Glc	H	Glc
Ginsenoside-Re	H	O-Glc ² -Rha	Glc
Ginsenoside-Rf	H	O-Glc ² -Glc	H: 20(S)
20-Glucoginsenoside-Rf	H	O-Glc ² -Glc	Glc
Ginsenoside-Rg ₁	H	O-Glc	Glc
Ginsenoside-Rg ₂	H	O-Glc ² -Rha	H: 20(S)
20(R)-Ginsenoside-Rg ₂	H	O-Glc ² -Rha	H: 20(R)
Ginsenoside-Rg ₃	Glc ² -Glc	H	H: 20(R)
20(S)-Ginsenoside-Rg ₃	Glc ² -Glc	H	H: 20(S)
Ginsenoside-Rh ₁	H	O-Glc	H: 20(S)
20(R)-Ginsenoside-Rh ₁	H	O-Glc	H: 20(R)
Ginsenoside-Rh ₂	Glc	H	H: 20(S)
Notoginsenoside-R ₁	H	O-Glc ² -Xyl	Glc
Ginsenoside-Rs ₁	Glc ² -Glc ⁶ -Ac	H	Glc ⁶ -Ara(p)
Ginsenoside-Rs ₂	Glc ² -Glc ⁶ -Ac	H	Glc ⁶ -Ara(f)
Malonyl-ginsenoside-Rb ₁	Glc ² -Glc ⁶ -malonyl	H	Glc ⁶ -Glc
Malonyl-ginsenoside-Rb ₂	Glc ² -Glc ⁶ -malonyl	H	Glc ⁶ -Ara(p)
Malonyl-ginsenoside-Rc	Glc ² -Glc ⁶ -malonyl	H	Glc ⁶ -Ara(f)
Malonyl-ginsenoside-Rd	Glc ² -Glc ⁶ -malonyl	H	Glc
Quinquenoside-R ₁	Glc ² -Glc ⁶ -Ac	H	Glc ⁶ -Glc
Chikusetsusaponin III	Glc ² -Glc	H	H: (S)
	Xyl		
Chikusetsusaponin Ia	Glc ⁶ -Xyl	H	H: 20(S)
Ginsenoside-F ₂	Glc	H	Glc
Gypenoside-XVII	Glc	H	Glc ⁶ -Glc
Notoginsenoside-R ₂	H	O-Glc ² -Xyl	H: (S)
Notoginsenoside-R ₃	H	O-Glc	Glc ⁶ - ^β Glc
Notoginsenoside-R ₄	Glc ² -Glc	H	Glc ⁶ - ^α Glc ⁶ -Xyl
Notoginsenoside-R ₆	H	O-Glc	Glc ⁶ -Glc
Pseudoginsenoside-RT ₃	H	O-Xyl	Glc

図 4

	R ₁	R ₂
Chikusetsusaponin V(Ginsenoside-Ro)	GlcA ² —Glc	Glc
Chikusetsusaponin IV	GlcA ⁴ —Ara(f)	Glc
Chikusetsusaponin IVa	GlcA	Glc
Chikusetsusaponin Ib	GlcA ⁴ —Ara(f) COOGlc	H 6
Pseudoginsenoside-RT ₁	GlcA ² —Xyl	Glc
Pseudoginsenoside-RP ₁	GlcA ² —Xyl	H
Oleanolic acid 3-O-glucuronide	GlcA	H

		C ₂₄
Pseudoginsenoside-F ₁₁	Glc ² —Rha	(R)
Pseudoginsenoside-RT ₂	Glc ² —Xyl	(R)
Pseudoginsenoside-RT ₄	Glc	(S)
Pseudoginsenoside-RT ₅	Glc	(R)

次の通りで構造式は図3・4に示す。Khosa, Bhutan (1600m) 産⁹⁾: chikusetsusaponin V, IV, Va, ginsenoside-Rb₁. Tzatogang (3100m) 産¹⁰⁾: chikusetsusaponin V, IV, ginsenoside-Rb₁, -Rd, -Rg₁, pseudoginsenoside-F₁₁, -RT₁, -RT₂, -RT₃, -RT₄, -RT₅. Pari-la (3100m) 産¹⁰⁾: chikusetsusaponin V, Va, ginsenoside-Rb₁, -Rd, -F₂, -Re, -Rg₁, pseudoginsenoside-RP₁, -RT₁, -RT₃, -RT₄, gypenoside-XVII, oleanolic acid 3-O-glucuronide.

以上、人参ならびに関連生薬のサポニン研究の結果はヒマラヤから中国、北朝鮮、韓国、日本、さらにはアメリカに分布する *Panax* 属植物の類縁関係を考察する上できわめて興味深い知見が得られた。

人参のサポニン ginsenoside 類の定量

人参の ginsenoside 類は、後に述べるように、それぞれ特異的な生理活性を示すことから、薬用人参中の個々の ginsenoside 含量を明確にすることは意義あることである。薬用人参のサポニン定量法として例えば人参抽出エキスを希硫酸で加水分解し、生成する panaxadiol, panaxatriol をガスクロマトグラフィーで定量し、ginsenoside-Rb₁, c と -Rg₁ に換算してサポニン量を算出する方法が報告されている¹¹⁾が、この方法では生理活性の異なる個々の ginsenoside 含量は算出できない。また、人参の粗サポニンを棒状薄層クロマトグラフィーで展開後、水素炎イオン検出法により定量する方法も報告されている¹²⁾が、この方法は分離も十分でなく、サポニン以外の成分が定量値に加算される欠点がある。さら

に粗サポニンを液滴向流分配クロマトグラフィーにより分離し、フェノール硫酸で呈色させ比色定量する方法を報告している¹³⁾。

この方法も ginsenoside-Rb₂, Rc, Re の分離と、Rd と Rg₁ の分離が十分でなく、また定量に長時間を要する難点がある。

一方、最近、高速液体クロマトグラフィー (HLC) により分離し、屈折率 (RI), 紫外外部吸収 (UV) により定量したり、サポニンをベンゾエートとした後、HLCで分離し、UVで検出、定量する方法などが報告されている¹⁴⁾。著者らは薄層クロマトグラフィー (TLC) により展開した ginsenoside 類を10%硫酸で加熱呈色させた後、二波長TLCスキャナーで定量し、簡便で迅速な定量法を開発し、現在、広く応用されている¹⁵⁾。

TLC上に展開、発色されたスポットの面積強度を2波長ジグザグスキャナーで積算し、対照の標準品と比較して各種人参の ginsenoside 類を定量した結果の一例を表に示す(表1)。

人参、白参、紅参より人参周皮、ひげ人参のほうが高い ginsenoside 含量を示すことから、サポニンは周皮または周皮に近い皮部に分布するものと思われる。アメリカ人参、三七人参では ginsenoside-Rb₁ に比して Rb₂, Rc の量が少なく、三七人参は Ro の存在が全く認められないということが明らかになった。

人参の薬理作用¹⁶⁾

人参は東洋薬物として数千年の歴史を誇る生薬である。神農本草経をはじめとする薬物古典の記載か

表1 Contents of Ginsenosides in Ginseng and Its Congeners

Samples	Place harvested	Ginsenoside-(%)								
		Ro	Rb ₁	Rb ₂	Rc	Rd	Re	Rf	Rg ₁	Rg ₂
Ginseng	Commercial	0.1	0.4	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	—
White ginseng	Commercial	0.2	0.4	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	—
Red ginseng	Nagano	0.2	0.6	0.4	0.5	0.1	0.2	0.1	0.3	—
Ginseng peelings	Nagano	0.1	1.0	0.5	0.5	0.6	0.8	—	0.2	0.1
Lateral root of ginseng	Nagano	0.6	3.3	2.3	2.5	0.9	1.5	0.3	0.9	0.1
American ginseng	Commercial	0.1	1.5	—	—	0.3	0.4	—	0.4	—
American ginseng	Nagano	0.1	1.6	0.1	0.1	0.1	0.4	—	—	—
San-chi ginseng	Commercial	—	1.7	—	—	0.4	0.7	—	2.1	—

ら人参の薬効として(1)中枢作用：精神を安んじ、魂魄を定め、驚悸を止め、邪気を除き、目を明らかに、心を開き、智を益す、(2)全身状態の改善：五臓を補う。身を軽くし、年を延ばす、(3)呼吸器作用、(4)消化器作用、(5)血液、循環器作用、(6)泌尿・生殖器作用、(7)皮膚、粘膜症状、感染症、炎症などに対する作用、(8)その他が挙げられている¹⁷⁾。

ginsenoside-Rb₁を主サポニンとする20(S)-protopanaxadiol系サポニンは中枢神経抑制作用特に精神作用が認められ、20(S)-protopanaxatriol系の主サポニンであるRg₁は中枢神経系に対して覚醒剤やカフェインとは異なった興奮作用を示し、Y字迷路の弁別学習、逆転学習の促進、振とう疲労試験による抗疲労効果を認めている。伝統的薬効と科学的に証明された薬理効果を対比して考察するときわめて興味深い一致が見られる。また、高木、斉藤両博士らにより行われた人参と竹節人参エキスの薬理作用¹⁸⁾—緩和な中枢興奮作用、中枢抑制作用、鎮静作用、コリン様作用、抗コリン様作用、ヒスタミン様作用、抗ヒスタミン様作用、ババベリン様作用、血圧上昇作用、血圧下降作用、抗疲労活性、抗ストレス潰瘍、ストレス潰瘍悪化、胃液分泌抑制、解熱

作用、鎮咳作用、去痰作用、腸管推力の促進等—を対比して表2に示した。作用の強弱はあるが両者にはかなり共通した効果がみられ、胃液分泌抑制、鎮咳、去痰作用は竹節人参のみに効果がみられ、抗疲労作用、弱い中枢興奮作用は竹節人参には見られない。

次に ginsenoside 類および chikusetsusaponin 類の単味の効果 (a. ヘキソバルビタールの睡眠延長効果, b. 水浸漬ストレス潰瘍の防止効果, c. 腸管内炭末の移動促進効果, d. 酢酸誘起による writhing 抑制効果) を比較した結果を表に示した^{16C)}。効果の強弱は LD₅₀ に対する有効投与量で 0~4 の点数で示されている。ginsenoside-Rb₁ はこれらの薬理作用に対して高度の活性を有することが示されており、oleanolic acid をアグリコンとする chikusetsusaponin IV にも活性が示された (表3)。さらに chikusetsusaponin III, IV, V 単独の薬理試験が行われ、chikusetsusaponin III に精神安定作用、抗コリン様作用、抗ヒスタミン様作用、抗ニコチン作用、血圧上昇および下降作用、解熱作用、鎮咳作用、去痰作用、抗浮腫作用、腸管運動の亢進、ストレス潰瘍抑制効果、chikusetsusa-

表2 Pharmacological Activities of Panacis Japonici Rhizoma and Panax Ginseng Root

Actions	Panacis Japonici Rhizoma	Panax Ginseng Root
Mild CNS Stimulant Action	—	+
CNS Depressant Action	+	<
Tranquillizing Action	+	<
Cholinergic Action	+	<
Anticholinergic Action	+	>
Histamine-like Action	+	+
Antihistamine-like Action	+	+
Papaverine-like Action	+	+
Blood Pressure Elevation	+	+
Blood Pressure Fall	+	+
Antifatigue Activity	—	+
Prevention of Stress Ulcer	+	+
Aggravation of Stress Ulcer	±	<
Inhibition of Gastric Secretion	+	—
Antipyretic Action	+	+
Antitussive Action	+	+
Expectorant Action	+	+
Acceleration of Intestinal Population	+	+

表3 Pharmacological Properties of Ginsenoside Rb₁ and Ginsenoside Rg₁

Ginsenoside Rb ₁	Ginsenoside Rg ₁
CNS-depressant action	A weak CNS-stimulant action
Anticonvulsant action	A slight Increase of Motor Activity
Analgesic action	Potentiation of DB-Performance (Y-maze test)
Antipyretic action	Behavioral Effect
Antipsychotic action	Acceleration of Acquisition of CAR & DB (Pole climbing and Y-maze tests), Reversal Learning (Y-maze tests)& One Trial Passive Avoidance Learning (Step down method)
Inhibition of Conditioned Avoidance Response (Pole climbing and Shuttle box tests)	Antifatigue action
Protection of Stress Ulcer (Antistress action)	Aggravation of Stress Ulcer
Increase of Gastrointestinal Motility	
A weak Antiinflammatory action	
Potentiation of the NGF-mediated Fiber Production in Chicken Embryonic DRG & SympG.	

Pharmacological Properties of Saponins

Origin	Charactor	Aglycone	a	b	c	d
Panax Ginseng	Crude Saponins	20S-protopanaxadiol	4	4	2	2
		20S-protopanaxatriol				
	Neutral saponins	20S-protopanaxadiol	3	3	0	3
	Ginsenoside Rb ₁	20S-protopanaxadiol	3	4	4	3
	Ginsenoside Rb ₂	20S-protopanaxadiol	4	4	0	3
	Ginsenoside Rc	20S-protopanaxadiol	3	3	3	2
	Ginsenoside Re	20S-protopanaxatriol	0	1	4	0
	Ginsenoside Rg ₁	20S-protopanaxatriol	0	-3(1)	1	0
Panax pseudoginseng var. japonicum	Ginsenoside Ro	Oleanolic Acid	1	2	0	3
	Crude saponins	20S-protopanaxadiol	2	2	0.5	1
		Oleanolic Acid				
	Chikusetsusaponin III	20S-protopanaxadiol	2	2	2	1
	Chikusetsusaponin IV	Oleanolic Acid	1	2	2	2
	Chikusetsusaponin V	Oleanolic Acid	1	2	0	3

a : Potentiation of Hexobarbital (Mice, i.p.)
b : Protection of Water Immersion Stress Ulcer (Mice, i.p.)
c : Acceleration of Traverse of Carbon Black (Mice, p.o.)
d : Inhibition of Writhing Induced by Acetic Acid (Mice, p.o.)

Score 0 : No Effect
0.5 : 1/2 LD₅₀ < Dose (p < 0.10)
1 : 1/2 LD₅₀ < Dose (p < 0.05)
2 : 1/5 LD₅₀ < Dose < 1/2 LD₅₀ (p < 0.05)
3 : 1/10 LD₅₀ < Dose < 1/5 LD₅₀ (p < 0.05)
4 : Dose < 1/10 LD₅₀ (p < 0.05)

ponin IV に去痰作用とストレス潰瘍予防、腸管運動の亢進、chikusetsusaponin V に抗浮腫作用が認められた¹⁸⁾。

人參の生化学的活性

まず ginsenoside 類のコレステロール代謝に及ぼす作用を述べる。本研究は本学において東教授（現筑波大）ならびに協力者によって行われたものである^{2a)19)}。ginsenoside 5mg/100g, をラット

の腹腔内に投与し、3.5時間後に ¹⁴C-acetate を注射、30分後に血清ならびに肝臓のコレステロール濃度と血清ならびに肝コレステロールへの ¹⁴C-acetate の取り込みを定量したものである。

ginsenoside 投与により血清、肝ともにコレステロール総量に変化はみられないが、Rb₁は血清コレステロールの turnover を7～8倍、肝コレステロールのそれを3倍促進していることを示した。また、肝切片を用いてコレステロール合成に対する

表4 Effect of Various Ginsenosides on Cholesterol Metabolism

Ginsenoside			Rb ₁	Rc	Rg ₁	Rd	Re
Serum cholesterol	amount	total	114	114	96	86	94
		free	123	75	83	62	62
		F/T ^{a)}	109	67	86	73	66
	biosynthesis		773	433	133	201	79
Liver cholesterol	amount	total	90	81	86	95	108
		free	100	79	96	123	47
		F/T ^{a)}	113	98	112	130	44
	biosynthesis		309	155	132	111	176

Synthesis of Cholesterol by Liver Slices

	Normal	Rb ₁	Rc	Rg ₁	Rd	Re
Specific radioactivity (c.p.m./mg cholesterol)	5740	21811	6314	8244	7128	8424
	4828	23659	4346	7886	6888	7216
	6480	25272	5184	7776	5311	6138
Average %	5683	23581	5281	7969	6442	7259
	100	415	93	140	113	128

ginsenoside 類の効果を検討した。ginsenoside-Rb₁, Rc, Rd, Re, およびRg₁各5mg/100gを腹腔内投与し, 2.5時間後に肝切片を調製し, これと¹⁴C-acetateをincubateしたところ, ginsenosideで前処置したラット肝切片は殆んどものがコレステロール合成の増強を示したが, Rb₁は約4倍促進することが示された。この結果は, 肝および血清コレステロール中に¹⁴C-acetateの取り込みを促進するginsenosideの活性を明らかにした*in vivo*の前の研究の結論を確実にしたものといえる。一方, ginsenosideを未処置の肝切片と共に培養液に加えてもコレステロール合成に何らの効果も示さなかった(表4)。

次にginsenoside類の血清タンパク合成に対する増強効果について述べる²⁰⁾。ginsenoside-Rb₁およびRcを5mg/100gラットに投与後2時間に¹⁴C-leucineをさらに投与して, 1時間(ginsenoside投与後3時間)に血清タンパクに取り込まれるアミノ酸量から増強効果を検討した。コントロールに比べRb₁およびRcは約2倍増強したが, Rg₁には効果が認められなかった。また, 血清中の如何なるタンパクに取り込まれたかを寒天-ゲル電気泳動によ

って分画された血清タンパクのタンパク量と放射能活性の測定により検討された。各フラクション中のタンパク濃度に関してはginsenoside処理によって意義ある結果は見られなかった。しかしながらginsenoside処理をしたグループには比放射能活性は2~3倍の増強が認められ, 正常な血清中においてturnoverの早い α および β -globulinはRb₁, Rcの処置によって合成は高度の促進をうけた。促進率(処置とコントロールの比放射能活性比)は α -globulinで約2.5倍, β -globulinで2.0以上である。 γ -globulinにおいては3倍の増加が観察されたが, このもののタンパク含量が低いので有意な差異とは結論し難く, Rg₁は全ての分画中のタンパクの生合成に対する影響は殆んど見られなかった(表5)。

次にラット肝の核RNA合成におよぼすginsenosideの増強効果を検討した²¹⁾。5mg/100gのginsenoside-Rb₁, Rc, Rg₁をラット腹腔内に投与し, 肝摘出20分前に³H-orotic acidを投与, ginsenoside投与後4時間後の肝の核RNA中への³H-orotic acidの取込みを測定した。ginsenoside類はそれぞれ異なる活性を示し, Rb₁は促進, Rc

表 5

Protein Content and Incorporated Radioactivity of Sera
in Ginsenoside Treated Rats

		Protein content (mg/ml)	Radioactivity (cpm/ml)	Specific activity (cpm/mg)
Control		56.0±1.4	31400±2470	560±42
Treated with Ginsenoside	Rb ₁	56.9±1.2	68900±2680	1210±123
	Rc	52.1±1.5	54100±9800	1040±170
	Rg ₁	49.9	27300	545

Protein Amount and Radioactivity of Serum Proteins
Fractionated by Agar-Gel Electrophoresis

		Control	Treated with Ginsenoside		
			Rb ₁	Rc	Rg ₁
Albumin	protein (mg)	5.6	5.7	5.3	4.1
	radioactivity (cpm)	2720	5410	4720	1880
	specific activity (cpm/mg)	485	950	890	460
α -Globulin	protein (mg)	0.89	0.91	0.90	1.29
	radioactivity (cpm)	710	2120	1770	930
	specific activity (cpm/mg)	795	2340	1970	725
β -Globulin	protein (mg)	0.98	0.98	1.00	0.44
	radioactivity (cpm)	535	1130	1145	270
	specific activity (cpm/mg)	545	1155	1145	600
γ -Globulin	protein (mg)	0.84	1.05	0.60	1.05
	radioactivity (cpm)	160	750	345	340
	specific activity (cpm/mg)	190	750	575	325

表 6

Effect of Ginsenoside-Rb₁, -Rc and -Rg₁ on Incorporation
of ³H-orotic acid into Liver Nuclear RNA

Rats	³ H-orotic acid incorporated	
	cpm/unit of OD ₂₆₀ (mean ± S.E.)	%
Control (8)	4666.9±366	100.0
Rb ₁ -treated (6)	5484.6±416	117.5
Rc-treated (6)	3999.7±459	85.7
Rg ₁ -treated (5)	4882.7±535	104.6

Figures in parentheses indicate the number of animals.

は抑制, Rg₁ は影響が見られなかった。さらに ginsenoside の腹腔内投与後3時間の RNA polymerase 活性におよぼす効果を検討したところ, Rb₁ は酵素活性を増強し, Rc は抑制した。この結果は取り込み研究についての結果と一致する。

また, 精製した ginsenoside-Rb₁, Rc は共に *in vitro* で加えられた時, RNA polymerase 活

性に何らの効果もおよぼさなかった(表6)。

次に東京大学薬学部齊藤洋博士らのNGF介在神経繊維の生長促進効果について述べる^{16C)22)}。鶏胚脊髄後根神経節(知覚神経節 chicken embryonic dorsal root)および交感神経節(sympathetic ganglia)の器官培養における ginsenoside 類のNGF介在神経繊維の生長促進効果の測定は, 30μM

Potentiation of the NGF-mediated nerve fiber production by ginseng saponins in organ cultures of chicken embryonic dorsal root ganglia

Saponins tested (30uM)	R ₁	R ₂	R ₃	Ratio
20S-protopanaxadiol glycosides				
ginsenoside Ra ₁	Glc-Glc	H	Xyl-Ara(f)-Glc	3.8
ginsenoside Rb ₁	Glc-Glc	H	Glc-Glc	6.2
ginsenoside Rb ₂	Glc-Glc	H	Ara(f)-Glc	1.8
ginsenoside Rb ₃	Glc-Glc	H	Xyl-Glc	1.0
ginsenoside Rc	Glc-Glc	H	Ara(p)-Glc	1.3
ginsenoside Rd	Glc-Glc	H	Glc	5.8
ginsenoside F ₂	Glc	H	Glc	4.3
20S-prosapogenin of Rb,c	Glc-Glc	H	H	1.3
20R-prosapogenin of Rb,c	Glc-Glc	H	H	1.5
chikusetsusaponin III	Xyl > Glc Glc > Glc	H	H	2.2
20S-protopanaxatriol glycosides				
ginsenoside Re	H	Rha-Glc-O	Glc	1.2
ginsenoside Rf	H	Glc-Glc-O	H	1.5
ginsenoside Rg ₁	H	Glc-O	Glc	2.5
20S-ginsenoside Rg ₂	H	Rha-Glc-O	H	1.5
20R-ginsenoside Rg ₂	H	Rha-Glc-O	H	1.5
20S-ginsenoside Rh ₁	H	Glc-O	H	2.6
20R-ginsenoside Rh ₁	H	Glc-O	H	1.4
	R ₄		R ₅	Ratio
Oleanolic acid glycosides				
ginsenoside Ro		Glc-GlcA	Glc	1.9
chikusetsusaponin IV		Ara(f)-GlcA	Glc	1.8

図5-1

のサポニンと種々の濃度のNGFを含む培養液を調製し、Index⁴ (20ng/ml NGF) の生長を示すNGF量を活性の指標とした。なお、NGFはマウス顎下腺より得られ amino acid 118, 分子量13,500である。知覚神経節に対して Rb₁(6.2), Rd(5.8), 交感神経節に対し, Rb₁(6.4), Rd(6.3) と強い活性が認められた。サポニンの増強効果と構造との関連も検討され、アグリコンである20(S)-protopanaxadiol も2.5~2.7の増強がみられるが、糖の結合数の増加と共に作用も増強し、糖3~4個結合する ginsenoside Rd~Rb₁ は最高の増強効果が見られた。

また、F₆-a, F₆-bc は glucose の数は Rd と同じ3個であるが、アグリコン部の構造の変化により活性の低下がみられた (図5)。

次に本学、河西教授らにより行われたカンニンガム法による免疫増強効果 (adjuvant 効果) について述べる²³⁾。動物は ddY および ICR マウス(雄) 4週令を用いた。ginsenoside は生理食塩水に溶解し、LD₅₀ を基礎に投与量を決定した。

1群3匹のマウスに抗原として4×10⁸個の羊赤血球(SE)を静注し、3時間後にサポニンを静注し、control には生理食塩水を投与した。抗SE抗体産生細胞(PFC)の検出はカンニンガムの直接法により行い、SE投与後4日目にIgM抗体産生細胞のpeakが得られるので、この時期にadjuvant効果を検討した。まず、脾臓を摘出し、その重量を測定した後に、脾臓細胞をほぐしてリンパ球の数をカウントし、1×10⁶または5×10⁵/mlに調整した。この細胞浮遊液0.8mlに50%SEおよび補体

Potential of the NGF-mediated nerve fiber production by 20 (S)-protopanaxadiol glycosides with a few glucoses in their branches in organ cultures of chicken embryonic dorsal root ganglia and sympathetic ganglia

Saponins and related compounds tested (30 μ M)	R	R ₁	R ₂	R ₃	Ratio	
					DRG	SymG
20(S)-protopanaxadiol	I		H	H	1.1	0.9
compound K	I		H	glc	2.2	1.6
12-keto-compound K	I	=O	H	glc	1.8	
dammarenediol-1-3- α - β -glucoside	II		glc	H	2.4	2.3
20(S)-ginsenoside-Rg ₃	I		glc $\rightarrow$ glc	H	1.3	
20(R)-ginsenoside-Rg ₃	II		glc $\rightarrow$ glc	H	1.5	
ginsenoside-F ₂	I		glc	glc	4.3	3.2
ginsenoside-Rd	I		glc $\rightarrow$ glc	glc	5.8	6.3
ginsenoside-Rb ₁	I		glc $\rightarrow$ glc	glc $\rightarrow$ glc	6.2	6.4
ginsenoside-M _{a-a}	III		glc $\rightarrow$ glc	glc	4.6	4.3
ginsenoside-M _{a-bc}	IV		glc $\rightarrow$ glc	glc	1.8	2.2

図5-2

0.1mlずつを加え、この混合物0.1mlを Cunningham Chamber に入れ、37℃、1時間 incubation の後に PFC の数をカウントした。control と比較して ginsenoside-Rb₁ では 5 μ g 投与で約4.5倍、Rc では5 μ g で約6倍、50 μ g で約3倍の PFC の増加を示し、強い adjuvant 活性がみられた。

一方、ginsenoside-Rb₂ および Rg₁ においては adjuvant 作用は認められず、Rd および chikusaponin III では、むしろ PFC の減少が認められた。これらのサポニンの効果は、いずれも 5 μ g 付近が適用量と考えられ、用量-反応関係が認められた。

次いで adjuvant 効果と脾臓重量および脾臓細胞数との関係を考察したところ、ginsenoside-Rb₁、-Rc は 5 μ g 投与で前述のように著明な PFC の増加がみられたが、脾臓重量、細胞数においては明瞭な増加は認められなかった。サポニンの構造と ad-

juvant 活性との関係について結論を引き出すことは困難である。PFC の増減と脾臓重量および脾臓の細胞数との間に相関関係が認められなかったことより、これらのサポニンは adjuvant 物質として知られている endotoxin の LPS や lipid A とは異なり、抗体産生細胞に特異的に働いている可能性が考えられている(図6)。

次に細胞寿命の延長効果について東京都老人研松尾光芳博士の研究を述べる²⁴⁾。ロンドン大の Fulder は、人参エキスが細胞寿命の延長効果を有することを報告した²⁵⁾。松尾らは、ginsenoside 類のヒト胎児由来正常の2倍体線維芽細胞(IMR-90, WI-38)の継代培養時の試験管内寿命の延長を観察した。20代細胞(IMR-90)、27代細胞(WI-38)に ginsenoside-Rb₁、1 μ M で IMR-90 は7~%, WI-38 無効、10 μ M で3.5%の延長効果が見られ、他は無効であった。

図6

次に国立がんセンター研究所博谷, 星博士らにより TPCV 法によりテストされた ginsenoside 類の抗腫瘍活性について述べる²⁶⁾。結果は protopanaxadiol 系の ginsenoside が活性を示し, ginsenoside-Rb₂ T/C 56%(+), Rc 39%(+), Rd 41%(+), chikusetsusaponin Ia, 60%(+) で triol 系 ginsenoside は Rf に49%(+) の活性が見られ, oleanolic acid 系の chikusetsusaponin-IV, V はいずれも無効であった。

東京大学三川博士, 東邦大学大本, 二階堂博士らは, 酵素作用阻害活性をテストすることにより生薬の有効成分スクリーニングの指標として利用している。ATP→cAMP→AMP の酵素による変換過程において, PDE 酵素の阻害活性を有する薬物の投与により cAMP の濃度が高められ, その結果, 何らかの薬効の発現を期待する方法である。表7は50%阻止濃度を示したもので, ginsenoside-Ra₁, Rb₃, Rd, 20(S)-Rg₃, notoginsenoside-Fc, Fe, gypenoside-IX に効果が認められた。また, 表示したように竹節人參のサポニンの活性で chikusetsusaponin III, IV, IVa, V に強い活性が認められた。

最近, 富山医科薬科大和漢薬研大浦, 日合博士らは, 人參総サポニンがラット副腎皮質 cAMP 含量を増加し, この現象は下垂体摘除ラットで消失すること, 血漿 ACTH 値, 血漿コルチコステロン値は人參サポニンの投与で増加するが, デキサメサゾン (視床下部-下垂体系抑制) で総サポニンの血漿コルチコステロン増加作用は消失することを報告した。コルチコステロン分泌に対する ED₅₀ (μmol/kg) と, cAMP-PDE に対する IC₅₀ (×10⁻⁵mol/l) の測定値を対比したところ, 表7に示したような興味深い両者の相関性が示された²⁷⁾。

ginsenoside 類の吸収と代謝

以上, 人參サポニンの生物活性の中から, その一部について述べた。しかし, 次の研究テーマとして重要なことは, 人參が古来, 経口投与によって顕著な効果を発現していることから, 経口投与時の人參サポニンの吸収, 分布, 排泄について考察することであろう。この生体内変化の追跡は, 上述の ginsenoside 類の生物活性を評価する上でも必要欠くべからざる研究である。

東京大学三川教授らは, 生体内の微量 ginseno-

表 7

Effect of Ginseng saponins and their Sapogenins and Prosapogenins
for Corticosterone Secretion-inducing Activity and cyclic AMP
Phosphodiesterase

Compound	ED ₅₀ (μmol/kg) to corticosterone secre- tion	IC ₅₀ (×10 ⁻⁵ mol/l) to cAMP PDE
Ginsenoside-Rd	7.1	8.4
" -Rb ₂	20	19.9
" -Rc	44	26.4
" -Rb ₁	112	13.7
Ginsenoside-Re	107	>100
" -Rg ₁	>160	43.1
20(S)-Ginsenoside-Rg ₃	<28	2.4
20(R)- " -Rg ₃	<26	0.5
20(S)-Protopanaxadiol	<42	9.2
20(R)- "	<32	12.1
20(S) and (R)-Panaxadiol	>80	24.6

Inhibitory Effect of Chikusetsusaponins to cAMP PDE

Chikusetsusaponin	IC ₅₀ (×10 ⁻⁵ M)	Sapogenin
I	>100	20(S)-protopanaxatriol
Ia	32.5	20(S)-protopanaxadiol
III	11.5	"
IV	1.2	oleanolic acid
IVa	9.7	"
V	5.8	"

side-Rg₁ を捕捉, 定量する目的で radio-immuno-assay 法を確立した²⁸⁾。即ち図7示した方法で ginsenoside-Rg₁ 抗原ならびに標識抗原を作成し, Rg₁-BSA を Freund's complete adjuvant と共にウサギに注射する方法で抗血清を得た。これら標識抗原, 抗体などを用いて生体中の ginsenoside-Rg₁ を定量すると 500pg~10ng の量まで測定可能である。ラットを用い ginsenoside-Rg₁ のプラズマ中の濃度を測定した結果, 吸収率は約10%で, 胃, 腸管からの吸収率は悪く, 長時間にわたって吸収されることが判った。

一方, 三川教授らは ginsenoside-Rb₁, Re, Rg₁ の胃液による変換を考察し²⁹⁾, 37℃, 0.1N 塩酸で処理した経時変化を追跡した結果, 20位の糖の離脱と epimer の形成, 25位の水酸化を報告した。静岡薬大小谷博士らは³⁰⁾, ラットに経口投与された Rg₁ は投与量の 1.9% が上部消化管より吸収され, 血中の Rg₁ の濃度は経口投与後 30~60 分でピークに達し, 以下, 比較的速やかに減少することを見出した。また, 臓器中の Rg₁ の濃度は, 経口投与後 90 分でピークに達したが, 特定臓器への特異な分布は認められず, 吸収された Rg₁ は胆汁および尿中へ未変化のまま排泄され, その重量比は約 5:2 であった。投与後 24 時間の尿中への総排泄量は投与量の 0.5% で, 一方, 未吸収の Rg₁ は胃および腸で一部分解されるが, 投与量の約 40% が未変化体として糞中へ排泄されることを明らかにした。一方, ラットに経口投与された Rb₁ は, 投与量の 0.1% が吸収され, Rg₁ に比べ明らかに低い吸収率を示した。したがって血清および臓器中の濃度は定量限界以下であって, 経口投与後吸収された Rb₁ は, Rg₁ と異なり, 主として尿中へ投与量の 0.05% が排泄され, 胆汁への排泄は定量限界以下の濃度であった。

未吸収の Rb₁ は一部胃において分解され, 残りの大部分は大腸内で分解され, 糞へは投与量の約 10% が排泄されることを明らかにした。Rg₁ は胃液により一部分解されるが, この分解物は三川らの 0.1N 塩酸処理による生成物と同一であった。

水溶液中の ginsenoside 類の加熱変化³¹⁾

古来, 人参は湯液として加熱抽出したものを経口

的に服用してきたのであるから湯液調製中の ginsenoside 類の安定性を調査することは意義のあることである。大阪大学北川教授らは紅参と白参のサポニン類を比較し, 紅参には白参に見られない 20(R)-ginsenoside-Rg₂, Rg₃, Rh₁ などが存在すること^{5d)}, 水溶性サポニンとして最近分離された ginsenoside-Rb₁, Rb₂, Rc, Rd のマロン酸エステル(総量 1.65%) は, 紅参では殆んど損失していることを指摘している^{5f)}。紅参と白参は, その修治法が異なることから, その薬効の差異も考えなければならない。以上のことから人参サポニンは加熱により変化が起きていると考えるのが妥当であろう。人参, 紅参ともに水エキスを加熱し, 経時変化を TLC で追跡すると bisdesmoside 類が減少し, monodesmoside 類(分解物)の増加が明らかに認められる。さらにこの加熱分解を定量的に追跡するとともに, エキス中の分解生成物を単離し構造を明らかにした。試料 10 倍量の水と加熱した抽出液の pH は, 紅参, 呉茱萸湯, 呉茱萸湯去人参, 炙甘草湯, 炙甘草湯去人参, 四君子湯, 四君子湯去人参の場合, 5.14, 5.3, 5.3, 4.9, 4.9, 4.9, 4.8 で, 明らかに酸性を示すことから, ginsenoside 類の C-20 位の水酸基に結合する糖の脱離と, C-20 位のエピメリゼーションが促進されると思われる。人参湯液中に生成した物質が経口投与時に吸収あるいは薬効に関与することも期待し得るものと考えられ, 薬理作用の検討が進められている(図8)。

以上, 人参ならびにその関連生薬の活性成分の一部と考えられるサポニン成分について述べた。人参は世界的に知名度の高い伝統薬物であり, その有効成分, 品質評価法に関し少なくともサポニンに関する知見は, 今後の人参解明の上で, 何らかの指標となるものと期待している。伝統薬物の科学的解明の一例として, 他の生薬についても同様な積極的な検討が加えられることを期待したい。

五加皮関連生薬の研究³²⁾

演者らは, これ迄五加皮関連生薬の研究を行ってきたが, 本研究開始に当って五加皮の基原植物を調査したところ 15 種記載され, このうち 14 種は Araliaceae (ウコギ科), 1 種が Asclepiadaceae (ガ

図 8

表8 The Original Plants "Wujiapi"

A. Araliaceae

1. *Acanthopanax aculeatus* SEEM. (三加皮)
2. *A. giraldii* HARMS. (紀氏五加, 刺五加, 紅毛五加→紅毛五加皮)
3. *A. gracilistylus* W.W.SMITH. (細柱五加, 刺五加, 五加→南五加皮)
4. *A. henryi* (OLIV.) HARMS. (*Eleutherococcus henryi* OLIV.) (糙叶五加)
5. *A. leucorrhizus* (OLIV.) HARMS. (*E. leucorrhizus* OLIV.) (藤五加)
6. *A. senticosus* (MAXIM.) HARMS. (*E. senticosus* MAXIM.) (刺五加)
7. *A. sessiliflorus* (RUPR. & MAXIM.) SEEM. (短梗五加, マンシュウウコギ)
8. *A. setchuenensis* HARMS. (蜀五加)
9. *A. sieboldianus* MAK. (ヒメウコギ)
10. *A. spinosus* MIQ. (ウコギ)
11. *A. nipponicus* MIQ. (オカウコギ)
12. *A. divaricatus* SEEM. (オニウコギ)
13. *A. trifolius* (L.) VOSS. (白筋)
14. *Aralia palmata* TATARINOV.

B. Aselcpadiaceae

1. *Periploca sepium* BGE. (紅柳, 羊奶藤, クロバナカズラ→北五加皮)

ガイモ科)に属していることを知った(表8)。生薬成分の研究には多量の原料を必要とすることから市販の輸入品を用いてまず生薬の形態学的研究を行った。比較のため香港市場より紅毛五加, 南五加を入手し, また各種ウコギ科植物やガガイモ科植物を採集し, その内部形態を剖見した結果, ガガイモ科植物は乳管, ウコギ科植物は乳管は存在せず樹脂道の存在が特色となり, 当時の我国市場品は中国文献記載の北五加皮 *Periploca sepium* BUNGE の形態によく一致することを明らかにした。ついで成分研究を行い5種のステロイド配糖体を単離し, その構造を決定した(図9)。北五加皮は強心配糖体 periplocin やプレグナン系ステロイド配糖体を含有することからも, 本生薬がガガイモ科に属することが推定された。

北五加皮の配糖体は強心配糖体である periplocin 以外は顕著な活性を示す物質はなかったが, 先に述べたNGF介在神経繊維の生長に対して glycoside H₁, H₂ に強度の増強作用が示された。

先に表示した五加皮基原植物の中に, 今日, 欧米で喧伝され, 日本でも注目されるに至った刺五加 *Eleutherococcus senticosus* MAXIM. (*Acanthopanax senticosus* (MAXIM.) HARMS. が含まれている。本植物はシベリア, 中国に分布し, 我国では北海道に自生しエゾウコギの名で知られている。これまで有効成分として報告されたものに

phenylpropanoid に属する syringin, クマリン誘導体の isofraxidin とその配糖体, リグナン誘導体の syringaresinol bisglucoside などがあるが(図10), サポニン類は地上部葉以外には含まれていない点, ウコギ科植物として興味深い。

演者らは, 本植物成分の分離を行い, 単一成分についての薬理効果の検討が, 東京大学斉藤洋博士らによって行われた³³⁾。すなわち, 慢性ストレス負荷(hanging stress)マウスの性行動低下, 記憶減退, 副腎肥大, 体温低下に対する効果を人参サポニンである ginsenoside-Rb₁, -Rg₁, エゾウコギ成分である syringin, syringaresinol bisglucoside, 杜仲(*Eucommia ulmoides* OLIVER)の成分 DZB-705, pinoresinol bisglucoside, 山梔子の成分 geniposide などと比較検討した結果, 人参サポニンと *E. senticosus* のリグナン, フェニルプロパノイドは類似の薬理活性を示すことが明らかになった。

最近, *Eleutherococcus senticosus*, 刺五加, エゾウコギの名とともに, ソ連の薬理学者 I. I. Brekhman (1958) のいう "Adaptogen"³⁴⁾ という魅力的な薬物が話題となっている。"Adaptogen" と称せられる薬物は, 生物の生理的機能に全く無害で, 最小限の不調が認められるのみで, 物理的, 化学的あるいは生化学的要因の広汎な逆影響に対して抵抗を増大するという非特異的な作用を有し, 前述

図 9

Structures of Eleutherosides and Their Aglycones Present in *Eleutherococcus senticosus* Roots.

の病理学的変化の方向にかかわらず、正常化する作用を有するものである。このような理想的薬物を伝統薬物の中に求めることは容易なことではないにせよ“薬”を考える上で最高に重要なことと思われ、今後、薬物の研究を行う上でも常に理想として研究者の心に留めておくべき価値ある概念といえよう。

おわりに

以上、演者が多数の協同研究者の方々と行って来た研究について紹介した。しかしながらこれらの生薬について科学的に解明された部分は、まだ、ほんの一部に過ぎないと思われる。最後に「くすりの研究は生薬に始まり、生薬に帰る」といわれた近代薬学の大先達、朝比奈泰彦先生の教訓を生かし、伝統薬物の基礎的研究成果が個々の薬物から漢方処方の解析へ、そして臨床の場で結実することを期待したい。

終わりに第34回日本東洋医学会学術総会におきまして名誉ある講演の機会をお与え下さった寺師会長先生、座長をしていただきました西岡先生はじめ、準備委員会の諸先生方に心より御礼を申し上げます。また、本講演の資料をご提供下さった諸先生に感謝致します。

文 献

- 1) a) 西本和光：現代東洋医学，3，70 (1982)；
b) 木村康一：代謝，10，臨時増刊号，和漢薬，545 (1973)
- 2) a) 大浦彦吉，柴田承二，熊谷朗，高木敬次郎編“薬用人参”，共立出版社 (1981)；b) 柴田承二：現代東洋医学，3，62 (1982)；c) 田中治，代謝，10，臨時増刊号，和漢薬，86 (1973)
- 3) 庄司順三：“天然有機化合物実験法—生体活性物質の抽出と分離”名取信策，池川信夫，鈴木真言編，p.346，講談社サイエンティフィク (1977)
- 4) a) S.Sanada, N.Kondo, J.Shoji, O.Tanaka, S.Shibata : Chem. Pharm. Bull., 22, 421 (1974)；
b) S.Sanada, N.Kondo, J.Shoji, O.Tanaka, S.Shibata : Chem. Pharm. Bull., 22, 2407 (1974)；
c) S.Sanada, J.Shoji : Chem. Pharm. Bull., 26, 1694 (1978)
- 5) a) H.Koizumi, S.Sanada, Y.Iida, J.Shoji :

- Chem. Pharm. Bull., 30, 2380 (1982)；b) 松浦広道，猿渡雄一郎，国弘和雄，不破亨，笠井良次，田中治，周俊，日本薬学会第103年年会，東京，要旨集 p.248, (1983)；c) T.Kaku, Y.Kawashima : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 30, 936 (1980)；
d) 北川勲，吉川雅之，吉原実，林輝明，谷山登志男：薬誌，103, 612 (1983)；e) R.Kasai, H.Besso, O.Tanaka, Y.Saruwatari, T.Fuwa : Chem. Pharm. Bull., 31, 2120 (1983)；
f) I.Kitagawa, T.Taniyama, T.Hayashi, M.Yoshikawa : Chem. Pharm. Bull., 31, 3353 (1983)；
g) H.Besso, R.Kasai, J.Wei, J. Wei, J.-F.Wang, Y.Saruwatari, T.Fuwa, O.Tanaka : Chem. Pharm. Bull., 30, 4534 (1982)；
h) Y.Iida, O.Tanaka, S.Shibata : Tetrahedron Lett., 1968, 5449；
i) S.Yahara, K.Kaji, O.Tanaka : Chem. Pharm. Bull., 27, 88 (1979)
- 6) a) N.Kondo, Y.Marumoto, J.Shoji : Chem. Pharm. Bull., 19, 1103 (1971)；
b) 近藤紀子，庄司順三，南雲昇，小松信彦：薬誌，89, 846 (1969)；
c) T.D.Lin, N.Kondo, J.Shoji : Chem. Pharm. Bull., 24, 253 (1976)；
d) N.Kondo, K.Aoki, H.Ogawa, R.Kasai, J.Shoji : Chem. Pharm. Bull., 18, 1558 (1970)
 - 7) 真田修一，庄司順三：生薬，32, 96 (1978)
 - 8) a) J.Zhou, M.-Z.Wu, S.Taniyama, H.Besso, O.Tanaka, Y.Saruwatari, T.Fuwa : Chem. Pharm. Bull., 29, 2844 (1981)；
b) M.-Z.Wu : Acta Botanica, Yunnanica, 1, 119 (1979)；
c) J.X.Wei, J.F.Wang, L.Y.C.Du : Acta Pharmaceutica Sinica, 15, 359 (1980)；
d) H.Matsuura, R.Kasai, O.Tanaka, Y.Saruwatari, T.Fuwa, J.Zhou : Chem. Pharm. Bull., 31, 2281 (1983)
 - 9) a) N.Kondo, J.Shoji, O.Tanaka : Chem. Pharm. Bull., 21, 2702 (1973)；
b) N.Kondo, J.Shoji : Chem. Pharm. Bull., 23, 3282 (1975)
 - 10) 田中治，森田俊信，笠井良次，木野内順子，真田修一，伊田喜光，庄司順三，日本生薬学会第30年会，徳島，要旨集，p.47 (1983)
 - 11) 坂本征則，森本一義，田中治：薬誌，95, 1456 (1975)
 - 12) 難波恒雄，寺崎正雄，富森毅，小橋恭一，三井健一郎，長谷純一：薬誌，94, 252 (1974)
 - 13) H.Otsuka, Y.Morita, Y.Ogiwara, S.Shibata :

- Planta Med., 32, 9 (1977)
- 14) Y. Saruwatari, H. Besso, K. Futamura, T. Fuwa, O. Tanaka: Chem. Pharm. Bull., 27, 147 (1979)
- 15) 真田修一, 庄司順三, 柴田承二: 薬誌, 98, 1048 (1978)
- 16) a) 高木敬次郎: 現代東洋医学, 3, 47 (1982); b) K. Takagi: Proceedings of International Ginseng Symposium, pp.119~127 (1975); c) 斉藤洋: 薬用人参セミナー, 広島, p.15 (1979); d) 斉藤洋: 代謝, 10, 臨時増刊号, 和漢薬, 94 (1973); e) S. Shibata: "New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity", H. Wagner, P. Wolff, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York, pp.177~196 (1977); f) 庄司順三: 化学の領域, 35, 18 (1981)
- 17) 大塚恭男: 現代東洋医学, 3, 43 (1982)
- 18) a) H. Saito, Y.M. Lee, K. Takagi, S. Shibata, J. Shoji, N. Kondo: Chem. Pharm. Bull., 25, 1017 (1977); b) *idem.*, *ibid.*, 25, 1391 (1977)
- 19) a) K. Sakakibara, Y. Shibata, T. Higashi, S. Sanada, J. Shoji: Chem. Pharm. Bull., 23, 1009 (1975); b) K. Gommori, F. Miyamoto, Y. Shibata, T. Higashi, S. Sanada, J. Shoji: Chem. Pharm. Bull., 24, 2985 (1976); c) M. Ikehara, Y. Shibata, T. Higashi, S. Sanada, J. Shoji: Chem. Pharm. Bull., 26, 2844 (1978)
- 20) a) 大浦彦吉, 横沢隆子: 現代東洋医学, 3, 55 (1982); b) Y. Shibata, T. Nozaki, T. Higashi, S. Sanada, J. Shoji: Chem. Pharm. Bull., 24, 2818 (1976); c) Y. Shibata, Y. Natsuno, T. Higashi: Chem. Pharm. Bull., 26, 3832 (1978)
- 21) a) M. Iijima, T. Higashi, S. Sanada, J. Shoji: Chem. Pharm. Bull., 24, 2400 (1976); b) M. Iijima, T. Higashi: Chem. Pharm. Bull., 27, 2130 (1979)
- 22) a) H. Saito, Y. Lee, Y. Kasuya: Japan J. Pharmacol., 27, 114 (Supplement) (1977); b) H. Saito, K. Suda, M. Schwab, H. Thoenen: Japan J. Pharmacol., 27, 445 (1977); c) 斉藤洋, 第22回唾液腺シンポジウム, p.22 (1978); d) Y. Takemoto, T. Ueyama, H. Saito, S. Horio, S. Sanada, J. Shoji, S. Yahara, O. Tanaka, S. Shibata: Chem. Pharm. Bull., (in press)
- 23) A. Mita, R. Shida, N. Kasai, J. Shoji: Biomedicine, 31, 223 (1979)
- 24) 松尾光芳, 加治和彦, 庄司順三, 真田修一, 日本薬学会第98年年会, 岡山, 要旨集, p.420 (1978)
- 25) S. J. Fulder: Exp. Geront., 12, 125 (1977)
- 26) 平井康昭, 小泉治代, 小西天二, 真田修一, 佐久間聖一, 多田晶寛, 伊田喜光, 庄司順三, 飯郷正明, 星昭夫, 樽谷和男: 日本生薬学会第27回年会(名古屋), 要旨集, p.36 (1980)
- 27) 二階堂保, 大本太一, 三川潮, 真田修一, 庄司順三, 笠井良次, 田中治, 日合奨, 横山弘臣, 大浦彦吉, 川島祐次: 日本生薬学会第29回年会(札幌)要旨集, p.34 (1982)
- 28) U. Sankawa, C. K. Sung, B. H. Han, T. Akiyama, K. Kawashima: Chem. Pharm. Bull., 30, 1907 (1982)
- 29) B. H. Han, M. H. Park, Y. N. Han, L. K. Woo, U. Sankawa, S. Yahara, O. Tanaka: Planta Med., 44, 146 (1982)
- 30) a) Y. Takino, T. Odani, H. Tanizawa, T. Hayashi: Chem. Pharm. Bull., 30, 2196 (1982); b) T. Odani, H. Tanizawa, Y. Takino: Chem. Pharm. Bull., 31, 292 (1983); c) T. Odani, H. Tanizawa, Y. Takino: Chem. Pharm. Bull., 31, 1059 (1983)
- 31) 真田修一, 木野内順子, 石田明恵, 伊田喜光, 庄司順三, 日本薬学会第103年会, 東京, 要旨集, p.248 (1983)
- 32) a) J. Shoji, S. Kawanishi, S. Sakuma, S. Shibata: Chem. Pharm. Bull., 15, 720 (1967); b) S. Sakuma, S. Kawanishi, J. Shoji, S. Shibata: Chem. Pharm. Bull., 16, 326 (1968); c) 佐久間聖一, 川西幸子, 庄司順三: 生薬, 22, 23 (1968); d) J. Shoji, S. Kawanishi, S. Sakuma, H. Okino, M. Sano: Chem. Pharm. Bull., 16, 2308 (1968); e) 川西幸子, 御手洗安弘, 庄司順三: 薬誌, 89, 972 (1969); f) 佐久間聖一, 川西幸子, 庄司順三: 薬誌, 89, 979 (1969); g) S. Sakuma, H. Ishizone, R. Kasai, S. Kawanishi, J. Shoji: Chem. Pharm. Bull., 17, 2183 (1959); h) S. Sakuma, H. Ishizone, R. Kasai, S. Kawanishi, J. Shoji: Chem. Pharm. Bull., 19, 52 (1971); i) S. Kawanishi, S. Sakuma, H. Okino, J. Shoji: Chem. Pharm. Bull., 20, 93 (1972); j) S. Kawanishi,

S.Sakuma, J.Shoji: Chem. Pharm. Bull., 20, 469 (1972); k) R.Kasai, S.Sakuma, S.Kawanishi, J.Shoji: Chem. Pharm. Bull., 20, 1869 (1972); l) H.Ishizone, S.Sakuma, S.Kawanishi, J.Shoji: Chem. Pharm. Bull., 20, 2402 (1972); m) S.Kawanishi, R.Kasai, S.Sakuma, J.Shoji: Chem. Pharm. Bull., 25, 2055 (1977); n) S.Sakuma, S.Kawanishi, J.Shoji: Chem. Pharm. Bull., 28, 163 (1980)

33) a) 高杉直之, 守口 徹, 不破 亨, 斉藤 洋, 真田 修一, 伊田喜光, 庄司順三: 日本薬学会第103年会, 東京, 要旨集, p.270 (1983); b) 斉藤洋, 亀ヶ谷俊彦, 志賀洋, 加藤由紀子, 西山信好, 真田修一, 伊田喜光, 庄司順三: a) と同じ; c) 斉藤洋, 亀ヶ谷俊彦, 西山信好, 松山稻子, 奥山徹, 柴田承二, 藤岡章二, 今井俊司, 貴志豊和: a) と同じ
34) I.I.Brekhan, I.V.Dardymov: Ann.Rev. Pharmacol., 9, 419 (1969)