

氏 名 (本籍)	さ 佐	とう 藤	ひろし 博
学 位 の 種 類	薬	学	博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第	9 4	号
学位授与年月日	昭和 5 4 年 3 月 2 7 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当		
研究科専門課程	東北大学大学院薬学研究科 (博士課程) 製薬化学専攻		
学位論文題目	附子および aconitine 系アルカロイド に関する薬理学的研究		

(主 査)

論文審査委員 教授 曳 野 宏 教授 鶴 藤 丞
教授 橋 本 嘉 幸

論文内容要旨

漢薬附子は中国、日本産のキンポウゲ科トリカブト属 (*Aconitum*) 植物の塊根から得られる生薬で、古来漢方の薬物療法においては虚寒証の患者の衰えた新陳代謝機能を回復させる効があるとされ、疼痛、厥冷、麻痺、弛緩などの症候に選択的に用いられる重要な薬物である。

一般にトリカブト根は猛毒性の aconitine 系アルカロイドを含むが原植物の種類、産地、採集時期などによってその質的、量的変化が著しいため、生薬の毒性にも大きな変動がある。しかも附子は漢方の特徴である証にしたがって処方を決定するという原則が最も厳しく要求される薬物であって、患者の体質、病態によって奏効が異なるばかりでなく、生附子を使用して適用を誤まった場合には不測の急性中毒を起こすことが経験的に知られている。そこで日本および中国においては生附子に種々の修治を施して減毒することにより治療効果を発揮させる一方事故を防ぐようにされてきている。

附子は漢方の臨床上広く用いられている薬物であるから、附子の薬効およびその有効成分、修治による成分の変化ならびにその薬効の変化との関連性などの解明はいずれもその治療的応用に当たっての極めて重要な問題である。ところが附子の薬理作用についての研究は数少なく、附子の漢方上でいわれている薬効のうちで薬理学的に裏付けられているものはほとんどないといっても過言ではない。

Alkaloid	R ₁	R ₂	R ₃
Aconitine (AC)	C ₂ H ₅	OH	CH ₃ CO
Mesaconitine (MA)	CH ₃	OH	CH ₃ CO
Hypaconitine (HA)	CH ₃	H	CH ₃ CO
Benzoylaconine (BA)	C ₂ H ₅	OH	H
Benzoylmesaconine (BM)	CH ₃	OH	H
Benzoylhypaconine (BH)	CH ₃	H	H

また aconitine 系アルカロイドの薬理学的、毒性学的研究は多くの研究者たちによって行なわれ、その薬理作用、毒性はかなり明らかとなっているが、現在までのところそれらが一般にいわれている附子の薬効にどのように寄与しているかはつまびらかでない。

筆者はこの生薬の治療効果を評価するためいくつかの生附子およびそれらから製した加工附子の品質（アルカロイド含量と組成ならびにその毒性）について検討し、修治によるそれらの成分

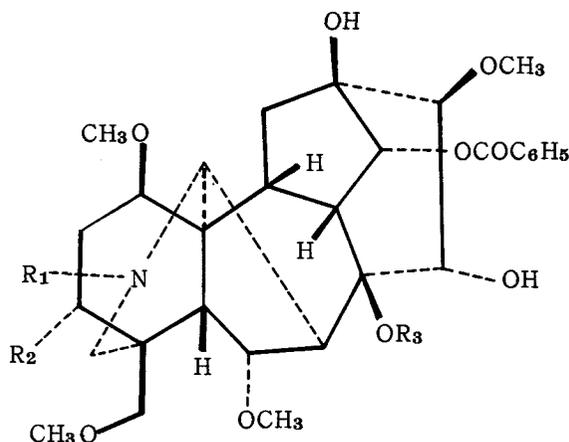


Chart 1 Structure of *Aconitum* alkaloids

ならびに毒性の変化を明らかにすることを試みた。また附子の薬効を再評価する基礎研究の一部としていくつかの生附子およびそれを修治して得た加工附子、またそれぞれの主成分である aconitine 系アルカロイドの、主として中枢神経および自律神経に対する薬理作用の検討を試みた。

その過程で附子の鎮痛活性について検討したところ、鎮痛作用が認められたのでその活性成分の検索およびその鎮痛活性に対する詳細な検討を試みた。

また aconitine 系アルカロイドのうちで、aconitine 類は心筋および骨格筋に対して細動および粗動を引き起こすなど顕著な作用を示すことはよく知られている。これに反し、平滑筋に対する作用はほとんど検討されていない。筆者はモルモット摘出輸精管および摘出回腸において aconitine 類が顕著な収縮作用を示すことを見出し、この収縮作用機序を明らかにするために詳細な検討を試みた。

以上本研究は附子および aconitine 系アルカロイドの薬効の再評価を目的として、附子のアルカロイド含量と組成およびその毒性について検討し、ついでそれら薬物の一般薬理作用、特に中枢神経（鎮痛作用を含む）および自律神経に対する作用について検討したものである。

1) 附子の修治に伴うアルカロイド組成と急性毒性の変化

日本で広く用いられている加工附子の基源植物であるヤマトリカブト *Aconitum japonicum* およびカラトリカブト *A. carmichaeli* の塊根（生附子）は主たる有毒成分として mesaconitine または hypaconitine を含み、極めて有毒であるが、これを 120° で 40 分間湿熱処理して得た加工附子においては、aconitine 類はかなり加水分解されて benzoyleaconitine 類に変化し、aconitine 類の毒性を減弱すると推定される物質の共存もあって、十分無毒化されている

ことが明らかとなった。この加熱処理方法では成分の物理的損失はかなり防がれているが、他の有効成分のうち熱に不安定なものがあれば分解をうけている可能性はある。また一般に白河附子の調製法といわれている生附子の塩水浸漬および消石灰処理では若干の減毒が行なわれているに過ぎないこと、市販の白河附子の一種も、さらに加熱処理が施されているようであるがなおかなり毒性の強いものであったことなどから判断すると、いわゆる白河附子は通説のとおり品質の一定しないものであって、その実用に当たっては十分な配慮が必要と考えられる。炮附子では修治中の加熱処理により有毒成分である *hypaconitine* などの部分加水分解は同様に起こっているが、別に浸漬処理も行なわれているためアルカロイドとともに他の有効成分もかなりの部分が損失されていると考えられる。従って炮附子は確かに無毒化されているがその有効性には疑問が残る。塩附子は *aconitine* 類の化学的減毒は施されておらず単に浸漬によって調製されたものであるから有毒成分の除去と同時に他の有効成分も減少している可能性が強く、有効性に問題があると考えられる。

2) 附子の薬理作用

新潟県産、北海道産および中国産生附子とそれらの加工附子、また主成分の代表として *aconitine* および *benzoylaconine* を用い一般薬理作用を検討した。

生附子はいずれも強い薬理活性を示した。産地の違いによる各生附子間の薬理効果の相違に関して、自律神経系（ラット血圧および心拍数、モルモット摘出右心房、摘出回腸、および輸精管、ウサギ摘出空腸）に対する作用においては一般に顕著な差は認められなかったが、中枢神経系（鎮痛、睡眠延長、自発運動量、体温）に対する作用においては、投与量の差を考慮すると、新潟県産生附子の薬理効果が最も強く、北海道産がこれにつぎ、中国産は最も弱いことが認められた。また生附子中の *aconitine* 系アルカロイド含量にほぼ相当する投与量の *aconitine* はラットでの血圧上昇作用、モルモット右心房収縮力増強作用、マウスでの鎮痛作用および抗ストレス潰瘍作用を除いて、生附子のそれと極めて類似した薬理活性を示し、従って各生附子によるラットでの血圧下降作用、心拍数減少作用、モルモット右心房における陰性変力作用、モルモット回腸における収縮作用、またモルモット下腹神経-輸精管、ウサギ空腸-腸間膜神経筋およびラット横隔膜神経筋などの神経筋標本における神経の電気刺激による収縮の抑制作用、さらに自発運動量の抑制作用、体温下降作用などは、生附子中に含まれている *aconitine* 系アルカロイドに基づくものと推定された。神経筋標本における実験結果は生附子および *aconitine* が神経遮断作用を有することを示唆した。

つぎに加工附子においては、生附子に対応する投与量では、ラットでの血圧上昇作用を除けば生附子で認められたすべての薬理活性が減弱してしまっていることが観察された。また *benzoylaconine* は *aconitine* に対応する投与量では薬理活性を示さなかったことから、生附子に含有

されている aconitine 系アルカロイドの大部分が修治に伴って加水分解されたために、その含量が薬理活性を示す閾値以下になってしまい。従って加工附子では薬理活性を示さなくなったものと考えられる。

3) Aconitine 系アルカロイドの薬理作用

附子の主成分である aconitine 類 (aconitine (AC), mesaconitine (MA) および hypaconitine (HA)) および benzoyleaconine 類 (benzoyleaconine (BA), benzoylmesaconine (BM) および benzoylhypaconine (BH)) を用い一般薬理作用を検討した。

Aconitine 類はいずれも強い薬理活性を示した。自律神経系における実験において、モルモット右心房の場合を除いて 3 種の aconitine 類の薬理活性に本質的な差は認められなかったが、中枢神経およびモルモット右心房の実験において、作用強度は質的には同一であるが量的には若干の変化がみられ、 $MA > AC > HA$ の順に活性は弱く、その毒性の強さに比例していた。この事実は 3 α 位の水酸基の導入および N-メチル基の N-エチル基との置換は薬理的な効果の増強をもたらすが、aconitine 分子における R₁ と R₂ の修飾は薬理活性に本質的な変化を引き起こさないことを示している。一方 8 β 位のアセチル基 (R₃=Ac) を加水分解して水酸基 (R₃=H) にすること (aconitine 類から benzoyleaconine 類への変換) により毒性を含めた薬理活性は著しく減弱し、このことから 8 β 位のアセチル基の存在が強い作用の発現に必須であると認められた。

Aconitine 類はヘキソバルビタールによる睡眠時間の延長、自発運動の抑制、直腸温度の下降を引き起こした。このことから中枢神経抑制作用を有することが推定された。

また aconitine 類は各種神経筋標本において、電気刺激による反応を顕著に抑制したことから、強い神経遮断作用を有することが確かめられた。

さらに aconitine 類はモルモット摘出回腸および摘出輸精管に対し顕著な収縮作用を引き起こし、それぞれムスカリニックな機序および α 作用を介する機序が考えられる。

4) 附子の鎮痛成分

漢方において附子の治療効果の一つに鎮痛作用があるといわれ、また 2) においては生附子が鎮痛活性を示したことから、マウスの尾根部加圧法を指標にして生附子の鎮痛成分の単離を試み、それが aconitine 類の混合物であることを見い出した。つぎに 3 種の aconitine 類 (AC, MA および HA) の鎮痛活性を検討し、また附子中の含量をも考え併せると、生附子の鎮痛活性はその成分である aconitine 類、その中でも mesaconitine が最も大きく寄与していると結論された。

5) モルモット輸精管の mesaconitine による収縮作用機序

Mesaconitine (MA) は濃度依存的 ($3 \times 10^{-6} - 10^{-4}$ g/ml) にモルモット摘出輸精管の収縮を引き起こし、さらに norepinephrine, acetylcholine, histamine および tyramine の

収縮を非特異的に増強した。MAによる収縮は phentolamine, phenoxybenzamine, procaine, bretylium または tetrodotoxin により, また reserpine, 6-hydroxydopamine の前処理により, そして除神経により抑制された。Atropine および hexamethonium は MA の収縮を抑制せず, MA の作用部位がムスカリニックおよびニコチニック受容体である可能性は除外される。また MA は濃度依存的な norepinephrine の遊離を引き起こし, それは tetrodotoxin や reserpine の前処理, あるいは栄養液中からのカルシウムイオンの除去により抑制された。

従って MA による収縮は輸精管の下腹神経の前シナプス部位からの norepinephrine の遊離およびシナプス後膜の興奮により引き起こされると結論された。

6) モルモット回腸の mesaconitine による収縮作用機序

Mesaconitine (MA) はモルモット摘出回腸を濃度依存的 (10^{-8} - 10^{-5} g/ml) に収縮させ, acetylcholine (ACh) および histamine による収縮を僅かに増強させた。また MA (10^{-8} - 10^{-6} g/ml) は電気刺激による収縮を増強させた。MA (10^{-5} g/ml) の連続投与によりタキフィラキシーが起きた。Atropine は低濃度の MA (3×10^{-7} g/ml) による収縮を抑制したが, 高濃度の MA (10^{-5} g/ml) による収縮を完全に抑制できなかった。Morphine, strychnine や hemicholinium-3 も atropine と同様の結果を示した。Hexamethonium は MA による収縮を抑制しなかった。Cocaine, tetrodotoxin や norepinephrine, また回腸の冷却によって MA による収縮は完全に抑制された。高濃度の MA による atropine 抵抗性収縮は, indomethacin によりやや抑制された。

MA (3×10^{-7} - 10^{-5} g/ml) は摘出回腸から ACh を濃度依存的に遊離した。それは tetrodotoxin, cocaine や栄養液中からのカルシウムイオンの除去などにより抑制された。

従って MA の低濃度による収縮は副交感神経節後線維からの ACh の遊離により引き起こされ, MA の高濃度による収縮は主に低濃度の MA と同様の機序によって, 一部は prostaglandin の遊離により引き起こされると結論された。

審査結果の要旨

漢薬附子は古来漢方の湯液療法においては不可欠の薬物であるが、実用に供されている生薬の品質、薬理作用については種々の問題があったにもかかわらず、その系統的な研究に欠けていた。

本論文においてはまず各種附子の品質を検討し、アルカロイドの組成、含量および毒性を明らかにした。

また各種附子および aconitine 系アルカロイドについて、その主として中枢神経および自律神経に対する薬理作用の系統的な検索を行ない、各種生薬およびアルカロイドにおける異同を明らかにした。

その過程において各種生附子に鎮痛作用のあることを見出し、その有効成分の検索を行なった結果、主有効成分が mesaconitine であることを認めると共に、各種 aconitine 系アルカロイドについて各鎮痛検定法における活性を明らかにした。

また mesaconitine がモルモット輸精管の収縮を引き起こすことを見出し、種々検討の結果それが下腹神経の前シナプス部位からの norepinephrine の遊離およびシナプス後膜の興奮によるものと結論した。

さらに mesaconitine がモルモット回腸の収縮をも引き起こすことを認め、種々検討の結果、低濃度のアルカロイドによるそれは副交感神経節後線維からの acetylcholine によって引き起こされ、高濃度のアルカロイドによるそれは上述の機構の他に一部は prostaglandin の遊離により引き起こされると推定した。

以上本論文は、附子および aconitine 系アルカロイドの薬理作用を系統的に検索し、その過程で見出された鎮痛作用の活性本体を明らかにすると共に、mesaconitine の輸精管および回腸に対する収縮作用の機構を解明したもので、学位論文に値すると認める。