

研究回顧

三橋博教授 退官記念業績集

昭和60年 春

北海道大学薬学部
生薬学教室



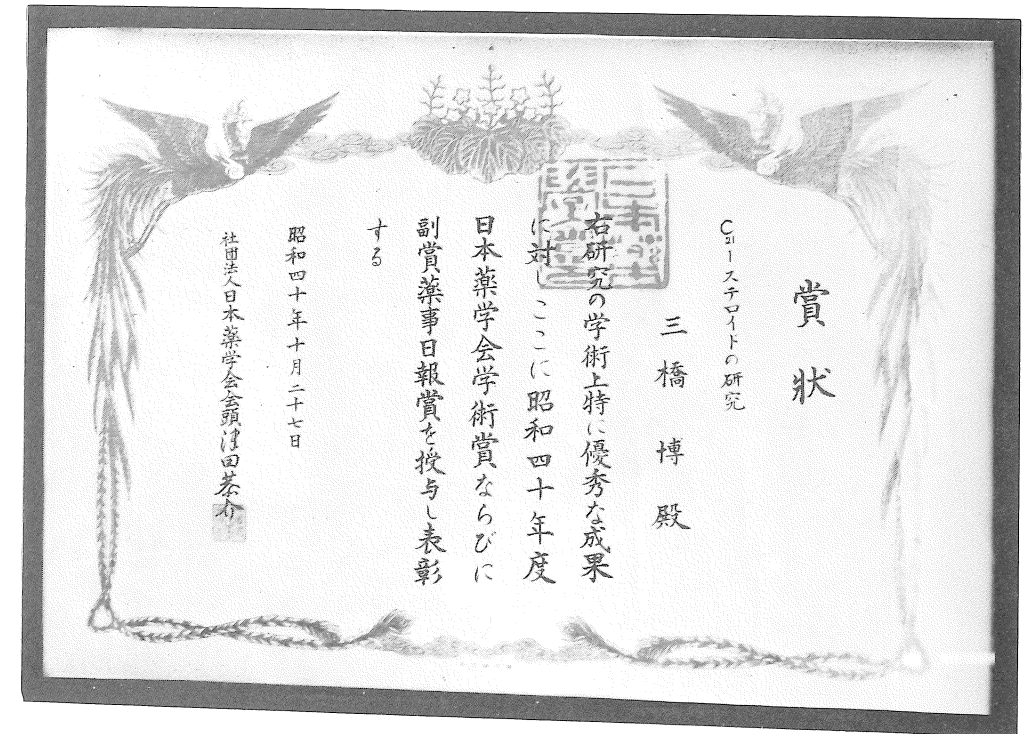


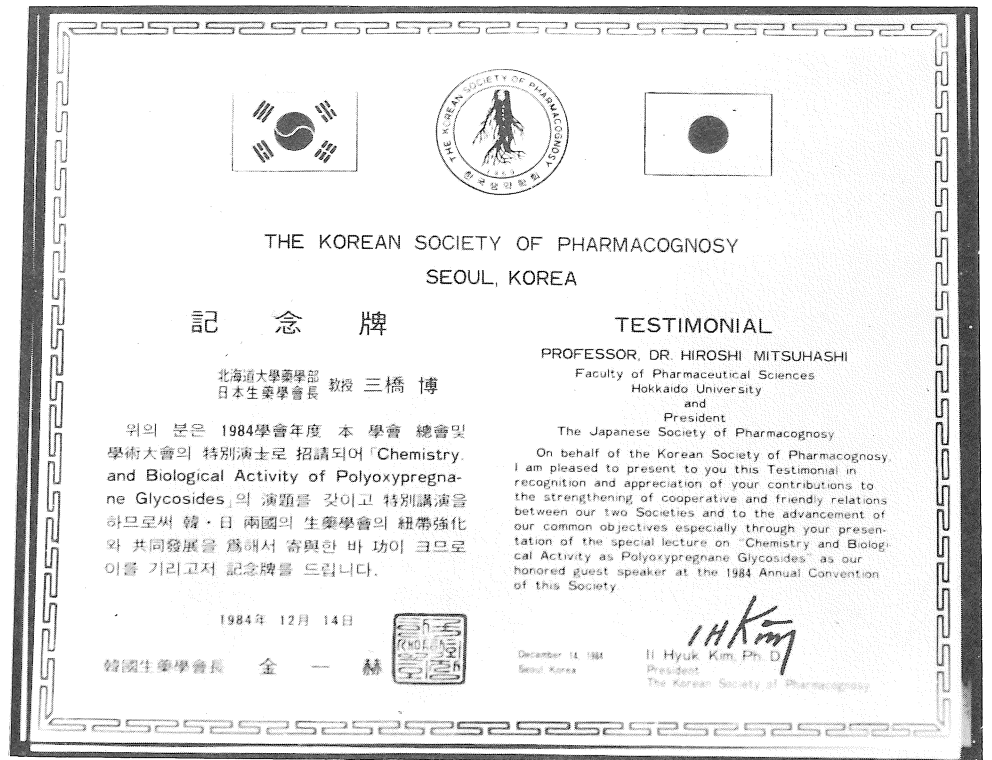
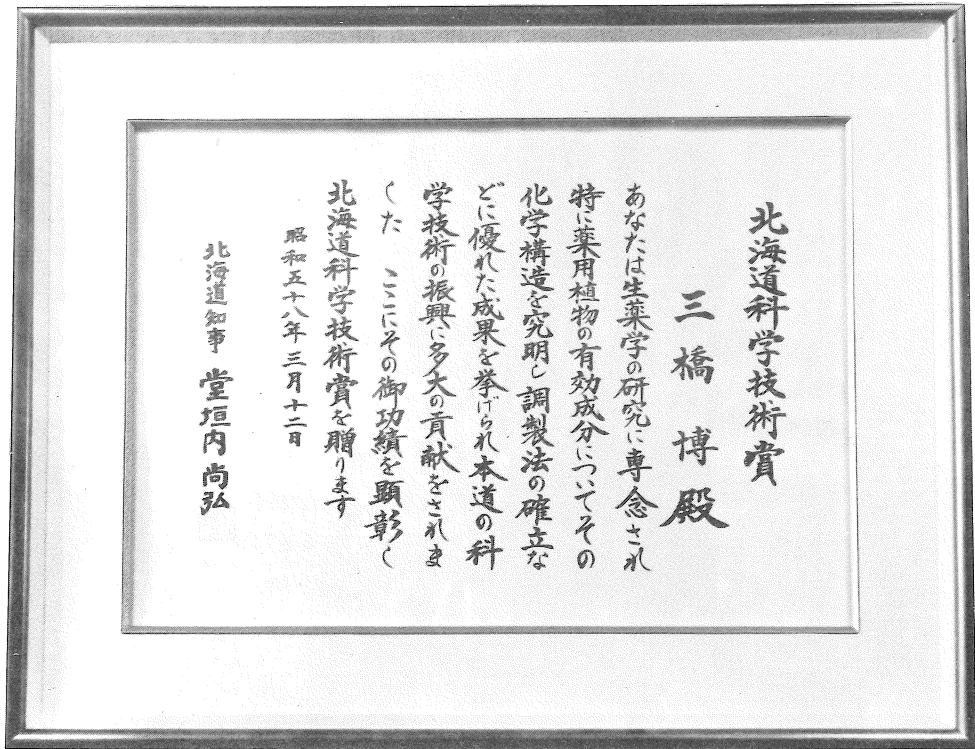
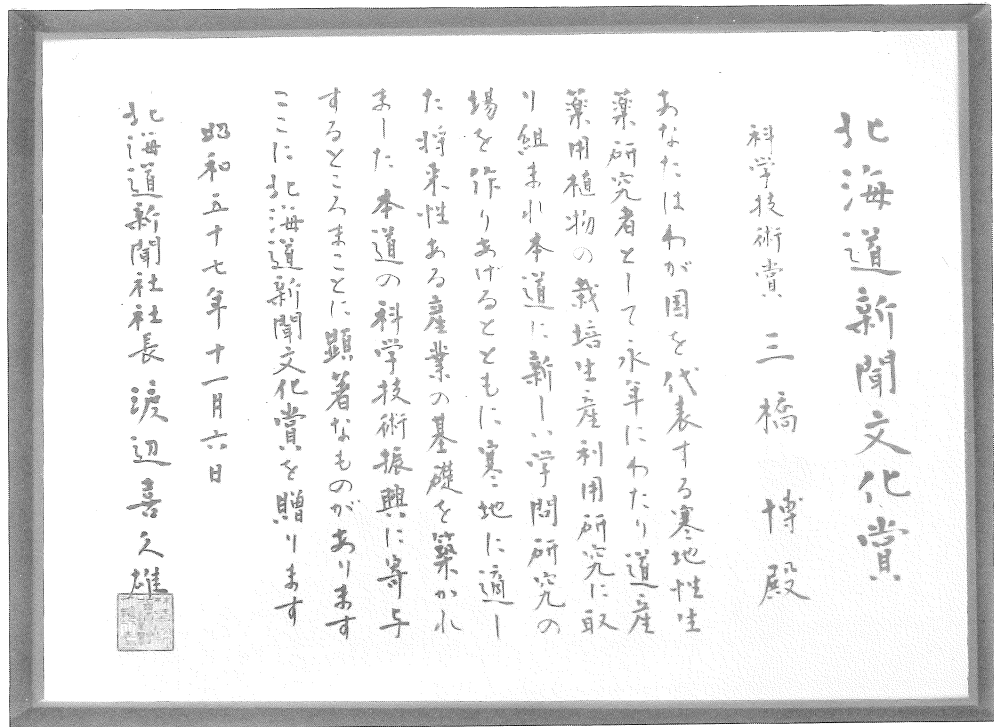
三橋 博 教授 (昭和60年撮影)

Hiroshi Mitubashi

三橋 博教授履歴

- 生年月日 大正11年1月9日
- 昭和17年 仙台第二高等学校理科乙類卒業
- 昭和17年 東京帝国大学医学部薬学科入学
- 昭和19年 東京帝国大学医学部薬学科卒業
- 昭和19年 海軍医学校入校
- 昭和20年 加茂海軍病院勤務
- 昭和21年 東京帝国大学医学部副手
- 昭和25年 東京帝国大学医学部助手
- 昭和28年 薬学博士
- 昭和28年～30年 米国ワシントン大学留学
- 昭和30年 北海道大学医学部薬学科助教授
- 昭和31年 北海道医学部薬学科教授（生薬学講座担当）
- 昭和40年 日本薬学会術賞（C₂₁ステロイドの研究）
- 昭和41年 4月～7月 米国ロードアイランド大学交換教授
- 昭和44年 インド薬学大会 招待講演
- 昭和50年 北海道大学評議員並びに放射性同位元素管理委員会、
施設計画専門委員会等の委員長歴任
- 昭和51年 薬学部植物園園長
- 昭和53年 日本薬学会副会頭
- 昭和54年 日本薬学会第99年会（札幌）組織委員長
- 昭和54年～55年 インド、パキスタン、タイ、並びにブラジル、
エクアドル等へ研究材料収集調査
- 昭和56年 日本生薬学会第29年会組織委員長
- 昭和57年 北海道新聞文化賞受賞 北海道科学技術賞受賞
- 昭和59年 日本生薬学会会長、日中天然薬物討論会 特別講演
韓国薬学大会招待講演
- 昭和60年 北海道大学薬学部退官、現津村研究所所長
北海道大学名誉教授





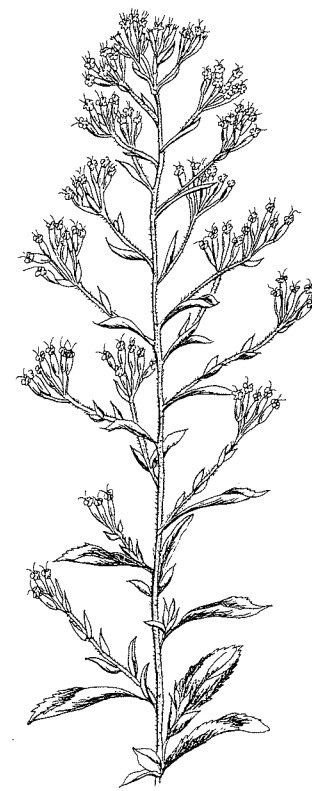


三橋 博教授 退官記念業績集

目 次

三 橋 博 教授 近影	3
三 橋 博 教授 履歴	4
研究回顧	11
I ガガイモ科植物成分の研究	13
II C-ノル，D-ホモステロイドの合成	28
III セリ科植物成分の研究	29
IV 生理活性天然有機化合物の生合成研究	35
V 海産生物のステロイドとジテルペンの研究	52
VI その他の植物成分の研究	59
VII 薬用植物の栽培	61
業績目録	63

研究回顧



ステビア

I. ガガイモ科植物成分の研究

北大・医学部薬学科に生薬学講座を開設するにあたり、当地の先住民民族であるアイヌの人たちの生活に関連した植物を研究する事は意義ある事と考え、それらの中でも、とりわけ重要な扱いを受けているイケマ *Cynanchum caudatum* をとりあげる事にした。本学文学部教授であった故知里真志保博士の名著「アイヌ語辞典・植物篇」¹⁾を見ると5頁にわたりイケマの項が設けられており彼等の中に占める位置の大きさがうかがえる。この植物をとり上げた事がその後の約30年にわたるガガイモ科植物成分研究の端緒となった。

イケマが有毒な事から、成分研究はかなり以前から試みられ、国友がアルカロイド様物質の存在を報告し²⁾、岩川はエーテル可溶、石油エーテル不溶部にピクロトキシン様作用を認めチナンコトキシンと命名した³⁾がいずれも未解決であった。我々も、研究当初はアルカロイドの存在を予想したが、認められなかった。しかし、偶然行った Keller-Kiliani 反応から、強心配糖体様の呈色を示すが、カルデノライドの反応は示さないという配糖体の存在を知る事ができた。これから強心配糖体の構成糖として知られる 2-6 dideoxy 糖の cymarose が認められたが、アグリコンは全く異ったエステル結合を有する物質の混合物である事が判明し、主成分として、cynanchogenin (1) $C_{27}H_{40}O_6$ が単離された⁴⁾。更にそれをアルカリ水解することで lineolon (2) $C_{21}H_{32}O_5$ と炭素7個の不飽和脂肪酸のエステルである事を知り、これがイケマ酸と命名した 3,4-dimethyl-2-pentenoic acid (3) である事を決定した⁵⁾。

一方、我々はこの奇妙な取り合せの配糖体がスイスの Reichstein 教授によって報告されていた東南アジア産同科植物 *Dregea volubilis* の配糖体 drevoside⁶⁾ に類似している事を見出したが、彼等はそのアグリコンに対し、 C_{22} の分子式を与えていた事に少々戸惑いを感じた。しかし、これは後に C_{21} に改められた。drevogenin は Se 脱水素すると Jacobs の炭化

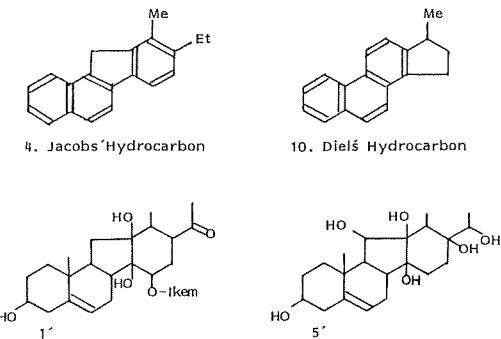


Chart. 1

水素(4)が得られた事から C-ノル D-ホモステロイド骨格を有する事が予想されていた。我々の cynanchogenin (2) も Se 脱水素により 4 が得られた事から、官能基の位置を同骨格上に推定し、構造式 1' を発表した⁷⁾。同時期に、Cornforth が、やはりオーストラリア産の同科植物から得た sarcostin (5) C₂₁H₃₄O₆ に対し、同じく C-ノル D-ホモプレグナン骨格を持つ構造式 5' を発表した⁸⁾。しかし lineolon (2) と sarcostin (5) の化学的性質を比較したところ、非常に類似しており両者のちがいは、側鎖が 2 ではメチルケトンで、5 はグリコールであるだけであり、その他の部分は同一の構造ではないかという疑いが生じた。その後、イケマから得た penupogenin (6) が 5 の桂皮酸エステルである事が判明し⁹⁾、生合成の観点から益々その疑いを深くし、最終的には sarcostin の triacetate (7) を Serini 反応にかける事により lineolon へ変換できた事から、この問題が解決した¹⁰⁾。又、通常ステロイドの12位に酸素置

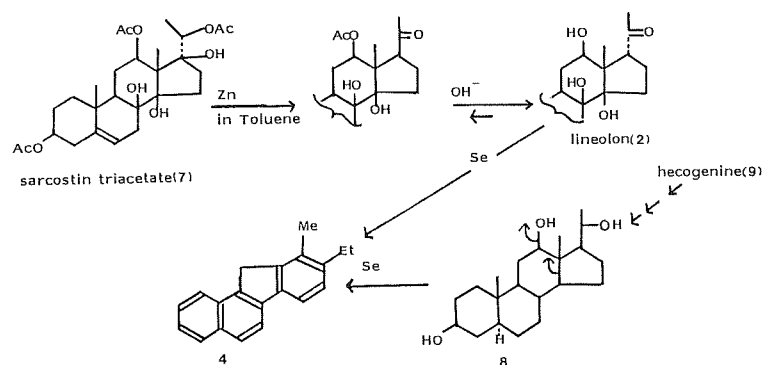


Chart. 2

換のあるステロイドは脱水素の際、環の変換を起し、Jacobs の炭化水素 (4) を与える可能性もあると考え、12β 水酸基のあるモデル化合物 (8) を hecogenin (9) から誘導し脱水素したところ、Diels の炭化水素 (10) は得られず、予想通り 4 が好収量で得られた¹⁰⁾。これらの事や、クロム酸酸化等の化学反応又、当時ようやく実用化されはじめた NMR 等を再検討する事により、1963年、正常ステロイド骨格の新推定構造式に達した¹¹⁾。一方、Reichstein らも物理データと我々の化学データから同様の推定式を発表した¹²⁾。両者共に骨格、置換基の位置に関し、決定的証明を欠いていたが、1968年 hecogenin (9) から誘導した化合物と lineolon (2) からの誘導体を関連させる事に成功した¹⁰⁾。これとともにガガイモ科植物の成分研究は横に発展し、国内外産約20種以上の成分を検索し、アグリコンとして30種以上の新 C₂₁ステロイドエステル成分を構造決定できた。ramanone (11)、はこれらの中で最初に既知ステロイドと相互関連ができたものである¹³⁾。又、tomentogenin (17) も hecogenin (9) から導く事ができ¹⁴⁾、この事から utendin (13)、pergularin (14) のコリレーションも完成で

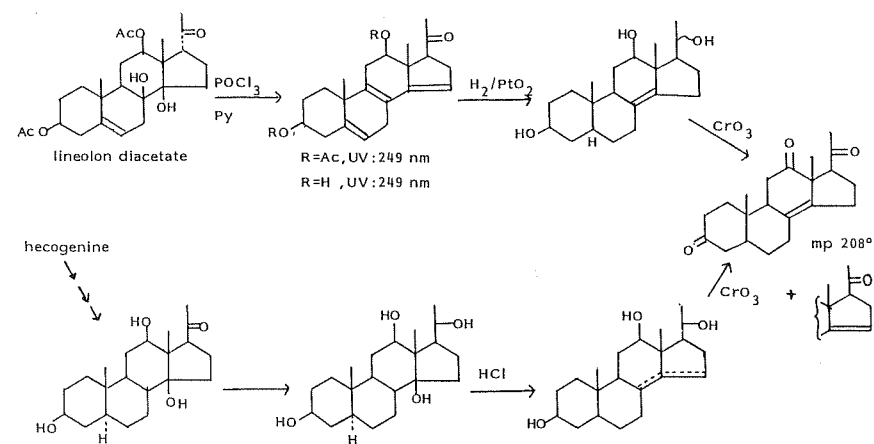
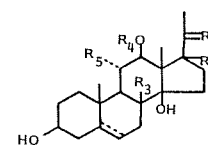


Chart. 3

きた事になる。

これらアグリコンの研究中、次々と現われた旋光分散 (ORD)、質量分析、核磁気共鳴 (NMR)、FT-NMR 等の物理機器を効果的に用いる事ができ、その時々の問題を解決する事ができた。代表的なアグリコンを Chart4 に示めた。



Ac: CH₃CO-, Bz: C₆H₅CO-, Cin: C₆H₅CH=CHCO-
Ikem: (CH₃)₂CHC(CH₃)=CHCO-
Isoval: (CH₃)CHCH₂CO-, Nic: nicotinoyl

	C-5, 6	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
1. cynanchogenin	Δ5	=O	β-H	OH	Ikem	H
2. lineolon	Δ5	=O	β-H	OH	H	H
5. sarcostin	Δ5		β-OH	OH	H	H
6. penupogenin	Δ5		β-OH	OH	Cin	H
10. metaplexigenin	Δ5	=O	β-OH	OH	Ac	H
12. caudatin	Δ5	=O	β-OH	OH	Ikem	H
15. deacylmetaplexigenin	Δ5	=O	β-OH	OH	H	H
16. siberigenin	Δ5	=O	α-H	OH	Ikem	H
18. ikemagenin	Δ5	=O	β-H	OH	Cin	H
19. gagaminin	Δ5		β-OH	OH	Cin	H
13. utendin	Δ5		β-OH	H	H	H
17. tomentogenin	5αH		β-OH	H	H	H
14. pergularin	Δ5	=O	β-OH	H	H	H
20. benzoylisoramanon	Δ5	=O	α-H	H	Bz	H
11. ramanone	Δ5	=O	β-H	H	H	H

	C-5,6	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
21. boucerin	Δ5		α-H	H	H	H
22. deacylcondurangogenin C (=dihydrodrevogenin D)	5αH		α-H	H	H	OH
23. marsdenin	Δ5	=O	β-H	OH	H	OH
24. dihydrosarcostin	5αH		β-OH	OH	H	H
25. drevogenin C	Δ5	=O	α-H	H	Ac	OCin
26. deacylcondurangogenin A	5αH	=O	α-H	H	H	OH
27. drevogenin D	Δ5		α-H	H	H	OH
28. condurangogenin A	5αH	=O	α-H	H	Ac	OCin
29. condurangogenin C	5αH		α-H	H	Ac	OCin
30. 11-O-cinnamoyl-12-O-acetyl-17H-marsdenin	Δ5	=O	α-H	OH	Ac	OCin
31. drevogenin A	Δ5	=O	α-H	H	isoval	OAc
32. drebyssogenin K ₂	Δ5		α-H	H	H	OH

Chart. 4

配糖体の研究

このようにして lineolon (2), sarcostin (5) に始るアグリコンの研究は、次への発展を迎える事になった。即ち、近年、サポニン生薬の成分研究が著るしく発展し、日本の生薬学、天然物化学の中に確固としたひとつの流れが築かれてきた。この様な事に刺激され、我々はそれまでも時折試みられてあまり好結果の得られなかった、ガガイモ科配糖体の分離研究に本格的に着手した。

ガガイモ科植物には世界各地においても、種々薬用とされるものも多く、その活性本体の解明の上でも配糖体研究は欠かせないと思われた。当初は、プレパラティブ TLC, シリカゲルカラムクロマトグラフィー, あるいは、ポリアクリルアミド等の新しいタイプのゲルによる分離を試み一定の成果を上げる事ができたが、HPLC 分離システムの開発が進んだ現在では、配糖体をオープンカラム等による大まかなフラクショネーションの次に、粒度の揃ったシリカゲルを用いた中圧カラムクロマトグラフィーをたんねんに繰り返し、逆相、順相の HPTLC で check し、更には、RP-8, ODS-18 系の中圧カラムクロマトグラフィー等で分離すると、ほぼ満足すべき結果が得られる事がわかった。この段階で単離できないものは、HPLC にかけるが、これでも分離困難な複雑なものもある。

配糖体の構造研究は、¹³C-NMR に依存するところが非常に大きい。アグリコン、糖へ加水分解した後、夫々の成分を徹底的に分離し、¹³C-NMR データを確実に掌握する。配糖体のアグリコン部分は、¹³C-NMR を測定し、グリコシドーションシフトを考慮すれば、容易に推定できる。従って、問題は糖の組成と、その配列の決定にほぼ帰着する事ができる。というのは、ガガイモ科配糖体を構成する単糖は、天然には比較的まれな、2,6-dideoxy 糖

を主としており、その種類も多岐にわたっているため、特にその配列順の決定には注意が必要である。又、これには、2-deoxy 糖の持つ化学的性質、特に酸に対する不安定性も逆に糖鎖決定に有効な情報を与える。即ち、同一糖鎖中に 2 deoxy 糖部分があると、そこがまず優先的に開裂し、その結果、糖鎖配列を示唆するオリゴ糖が得られ、¹³C-並びに¹H-NMR 等により決定しうる。糖鎖末端は、¹³C-NMR を夫々の単糖のメチルグリコサイドの¹³C-NMR と比較する事又 PRFT 測定等により推定しうる。又、アノメリックの構造は、¹H-NMR により α, β 結合の存在が認められ、¹³C-NMR でも各糖のアノメリックの配位を裏づける事ができる。又、ある種の配糖体では、FD-MS (電解脱離質量分析) において末端から単糖が順に切断して行くフラグメントを見る事ができる。又、末端にグルコースを持つものでは、β-glucosidase により deglycosyl 体が得られ、これはしばしば、低極性配糖体フラクションに共存しており、又、弱い酸加水分解により得られる glucose を含むオリゴ糖を与える。これらを順次決定すると配糖体の全構造がわかる。

Chart. 5 にガガイモ科配糖体より得られた単糖並びにオリゴ糖を示した。

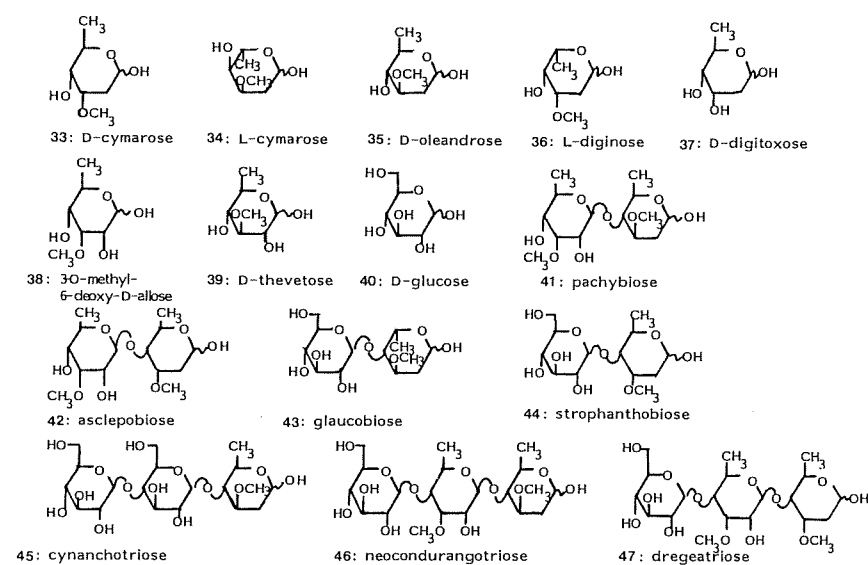


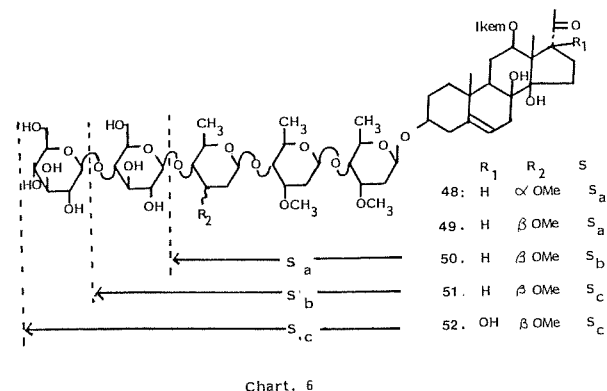
Chart. 5 Sugars from Asclepidaceae Plants

イケマ配糖体の研究

イケマ配糖体は、乾燥根茎に対し約 4% の含量がある。加水分解して得られるアグリコンは、約 15 種以上にもものぼるため、複雑な配糖体混合物である事が予想され、分離はむずかかった。20 年前頃から色々分離を試みたが、満足すべき結果は得られなかった。又、

種々生物活性を調べる事も同時に行っていたが、ついに、粗配糖体分画に強い免疫増強活性、(細胞性免疫, マクロファージ貪食能)が存在する事がわかった。これを目標に配糖体分離に何度目かの挑戦をする事となった。この配糖体を TLC 上 8 つに分画し、溶媒沈殿、ポリアミドカラム、シリカゲルカラム、プレパラティブ TLC 等により、まず極性の最も小さい 2 種を単離できた。両者はいずれも cynanchogenin (1) をアグリコンとし、ひとつは, cymarose 3 分子, 今ひとつは cymarose 2 分子と oleandrose 1 分子からなるトリグリコサイドであり、後者は末端に oleandrose がある事が決定できた。夫々を cynanchoside-C₁ (48), 及び C₂ (49) と命名した¹⁵⁾。この研究は、それ以後の配糖体構造決定の出発点となった。

次に、より極性の高いフラクションから、cynanchoside-D₂ (50), -E₂ (51), caudatinoside -E₂ (52) が困難な過程を経て分離できた。これらの糖鎖の末端は cynanchoside-C₂ (49) に glucose が 1~2 分子結合したものに相当し、酵素加水分解, 酸加水分解により得られた各フラグメントの解析から構造決定できた¹⁶⁾。

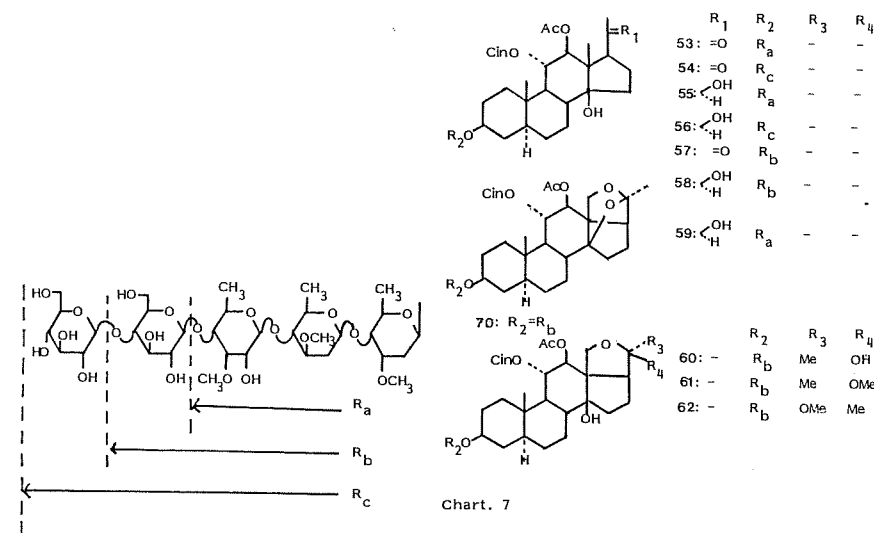


コンズランゴ皮の配糖体

コンズランゴは南米エクアドル, ペルー, コロンビア等に自生する蔓性藤本で、この皮部を集めたものがコンズランゴ皮として、胃癌に特効ありとされたり、又、慢性胃病に健胃薬として19世紀後半から主に欧米で広く用いられてきた。自生地は、交通不便のアンデス山中でありまた原植物の成育状態は不明であり、文献の記述もまちまちである。1980年5月、自生地に赴く機会があり、集荷システムも合せ見聞する事ができた。主産地はエクアドル南部ロハ市を中心にした山岳地帯である。現地では根、茎をともに煎じたものを胃癌に使用したり、皮を傷つけたときに生じる乳液を皮膚病に利用したりする由であった。年間約50~90トン前後がヨーロッパ等に輸出されている。

コンズランゴ皮の成分研究はKorteらにより手がけられ、Tschesche がその後をひきつぎ、新しいアグリコン condurangogenin-A (28), -C (29) を決定し、さらに 4 種の配糖体 condurangoglycoside A (53), A₁ (54), C (55), C₁ (56) を分離決定していた¹⁷⁾。我々も、アグリコンの分離を行い marsdenin (23) 等を単離決定した¹⁸⁾。

コンズランゴ皮のエタノールエキスは NIH のプロジェクトによる抗腫瘍活性アッセイにおいて殆ど活性なし、と評価されていたが、我々は粗配糖体分画をシリカゲルカラムで、粗分画し、それらの Ehrlich carcinoma に対する活性を調べたところ、非常に強い活性が見出された。そこでこの活性本体の解明に着手した。これには、当時あらわれた大量分取可能な HPLC システムやセミ分取システムにより効率的に行われ condurangoglycoside-Ao (57), -Co (58), -Bo (59), -Do (60), -20-O-methyl-Do (61), -20-iso-O-methyl-Do (62) を単離する事ができた。これらは¹³C-NMR により同一糖鎖構造を持つ事が予想され、各種加水分解の結果もこれを裏づけた。-Ao, -Co は夫々のアグリコンが確認されて決定できた¹⁹⁾。



-Bo, -Do, -20-O-methyl-Do, -20-iso-O-methyl-Do は、酸加水分解すると同一の反応混合物を与えた。-Bo 以外のものを benzene 中塩化亜鉛存在下加熱すると -Bo になり、又酢酸メタノール, 希鉍酸等により相互変換する事がわかり、又¹³C-NMR において C/D 環以外の炭素の chemical shift が同一である事もわかり、更に C-18oxy 体である事は各 NMR で推定できたので、これらは C/D 環部分の 20 位を中心にした ketal 構造のバリエーションであると推定した。又、Bo のアグリコン (70) が単離でき、これと、condurangogenin A (28) とコリレートできたので構造が確認できた²⁰⁾。

Dregea volubilis の配糖体

東南アジア原産の *Dregea volubilis* は解熱剤、吐剤として用いられている。この植物の成分については Reichstein らにより詳細に研究され、drevogenin と呼ばれる一群のアグリコンが決定されていた²¹⁾。これらはいずれも 11 α , 12 β に酸素官能基を持つ事から、抗腫瘍性配糖体の存在を予想した。事実、assay の結果活性が認められたのでこの本体分離に着手した。その結果 dregeoside-A_{p1} (63), -A_{o1} (64), -A_{a1} (65), -A₁₁ (66), -C₁₁ (67), -K_{p1} (68), -K_{a1} (69) という配糖体を単離決定できた²²⁾。これらの持つ糖鎖は、コンズランゴ配糖体に類似しているが、抗腫瘍活性を示めすのは A_{p1} と A_{o1} であり、oleandrose の存在の有無が活性発現に影響していると推察され興味深い。

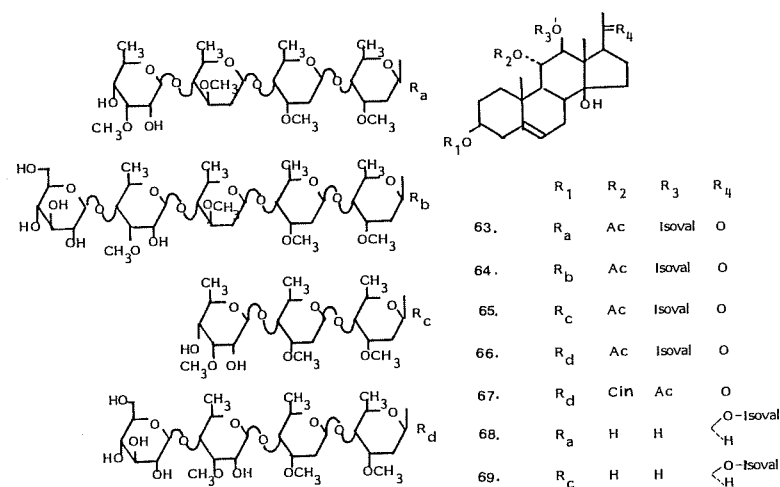


Chart. 8

白前と白薇の配糖体

白前と白薇は中国の生薬で、古くから前者は鎮咳、去痰に、後者は清熱、解熱に応用されている。しかし、両者は、形態的にきわめて類似しており、いずれも *Cynanchum* 属植物を基原としている。このため、現在なお中国各地において両者が入れ代っていたり、様々な偽品、代用品がある等、混乱が指摘されている²³⁾。

我々は、一連のガガイモ科植物成分の研究中、とく *Cynanchum* 属植物の中で、それまでの結果から予想されるような C₂₁ポリオキシプレグナン型アグリコンが得られない(しかしデオキシ糖は含有されている)植物があり、それらが白前、白薇に関連した植物である事を知った。又、イケマの様なプレグナンアグリコンの得られるものと、白前、白薇系のも

のとの間には、根茎の外部形態が前者は肥厚しており、後者はひげ根状である事にも興味をおぼえた。

一方、Reichstein らは、欧州産の、*Cynanchum* 属に近縁の *Vincetoxicum hirundinaria* より、プレグナンが更に酸化解裂した hirundigenin (71) を得て構造決定したが²⁴⁾、我々はツルガシワ *C. grandifolium* から、同一物を単離同定できた²⁵⁾。これは、酸に不安定で、我々が行ってきたアグリコン混合物を得て分離する方法では解決困難である事を示めている。又、白前、白薇系植物では、通常の配糖体としては考えにくい低極性のフラクションに Keller-Kiliani 反応が認められたのでこれを手掛りに配糖体の分離を試みた。

白前配糖体の分離

白前には正品として2種の基原植物、芫花葉白前 (*C. glaucescens*) と柳葉白前 (*C. stauntoni*) があるとされており、許鴻源博士の尽力により、台湾市場の白前(芫花葉白前)を入手し、成分研究を行った。

配糖体の分離に先立ち、常法通り、アグリコンと糖に分離してみた。条件をより一層緩和(75%メタノール, 0.05N H₂SO₄, 50°以下, 30分以内)に行う事によりほぼ満足すべき結果が得られた。即ちアグリコンとしては、glaucogenin-A (72), -B (73), -C-mono-thevetoside (75) が得られた²⁶⁾。化学反応並びに詳細な ¹H-NMR の検討の結果、骨格が18-oxy-13, 14:14, 15 diseco-pregnanelactone 型である事がわかり、又、glaucogenin-C-mono-thevetoside (75) の diacetate の X線解析により絶対構造も明らかとなった。これは Chart. 10 に示め

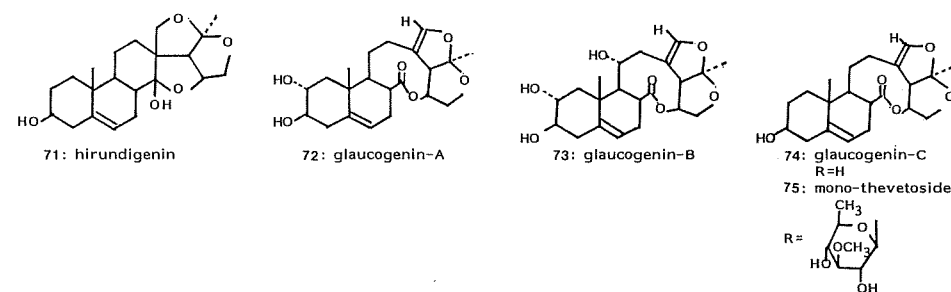


Chart. 9

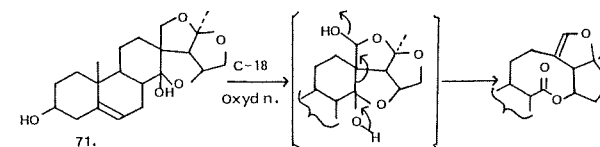


Chart. 10

した様な生合成過程を経ると推定される。又、糖部としては天然にはまれな L-cymarose (34)²⁷⁾ が、この β -D-glucosyl 体の新 2 糖 glaucobiose (43) とともに得られ、その他、D-oleandrose (35), D-digitoxose (37) も得られた。

配糖体 glaucoside-A (76), -B (77), -C (78), -D (79), -E (80), -F (81), -G (82), -H (83), -I (84), -J (85) が分離された²⁸⁾。決定されたアグリコンの構造に基づき、糖鎖は¹³C-NMR, 加水分解結果の解析等により決定できた。又 FD-MS もフラグメントがあらわれ糖鎖決定に寄与した。又殆どの場合アグリコンから 3 番目の糖が α -L-cymaroside である事が特徴である。

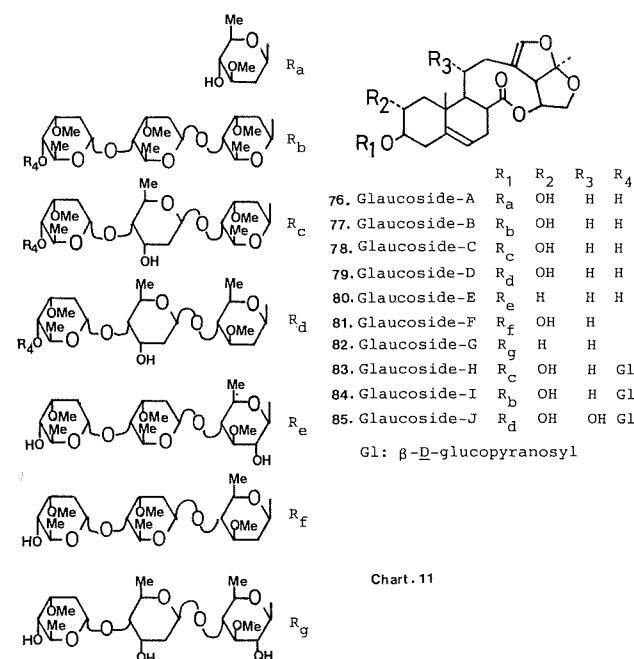


Chart. 11

白薇配糖体の研究

白前配糖体の研究が一段落した頃、中国雲南省、昆明市の雲南植物研究所の周所長との共同研究構想がまとまり、その第一歩として同研究所の張壯鑫氏を留学生としてむかえた。同氏はそれまでもガガイモ科 *Cynanchum wallichii* の成分研究を行っているなどの経験があり、昆明市販の白薇の成分研究を担当してもらう事にした。白薇は *C. atratum* と *C. biscoler* の 2 種が基原植物として云われているが、謝宗万の研究によれば雲南地方の白薇は前者から成る事が明らかにされている²³⁾。市販の生薬を粉碎し、熱メタノール抽出し、エキスを水とクロロホルムで分配すると有機層に配糖体に移項する。これも常法により緩和に加水分

解し、主アグリコンとして glaucogenin-C (74), マイナーなものとして glaucogenin A (72) が得られ、又不完全加水分解生成物として mono β -D-oleandropyranosyl glaucogenin-C (86) を得、cynatratoside A と命名した。又、糖として cymarose, diginose, oleandrose, digitoxose が得られた。粗配糖体画分を benzene に可溶の部分と不溶の部分に分けて各々を種々のクロマト分離し、前者から cynatratoside-B (87), -C (88) が、後者から -D (89) と -E (90) が得られた。-B は D の、又 -C は -E の deglucosyl 体である。これらは、全て glaucogenin C (74) をアグリコンとしており、部分酸水解により cynatratoside-A (78) が得られる。又 -B からは D-oleandrose, D-digitoxose, L-cymarose が、-C からは D-oleandrose, D-digitoxose が得られる事、さらに PRFT, FD-MS フラグメンテーションにより糖鎖を決定できた²⁸⁾。その後の研究により、これらのもの以外に、cynatratoside F (91) と命名したものを単離し、glaucogenin-C 3-O- β -D-cymaropyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -L-diginopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-cymaropyranoside と決定できた²⁹⁾。この糖鎖は、コイケマ *C. wilfordii* から得られ先に決定された wilfoside CIN³⁰⁾のそれに一致しており cynatratoside-B, -D にある L-cymarose とは旋光度が逆の D-cymarose が含まれている事は興味深い。又、最近、14, 15-seco から 15, 20 でフラン環を形成した atratogenin (92) が分離決定され、その配糖体 atratroside-A (93), -B (94) も決定できた³¹⁾。

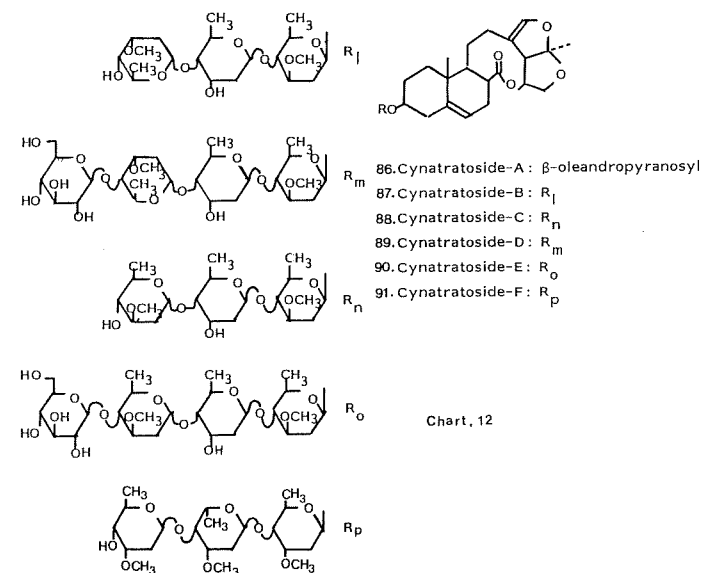


Chart. 12

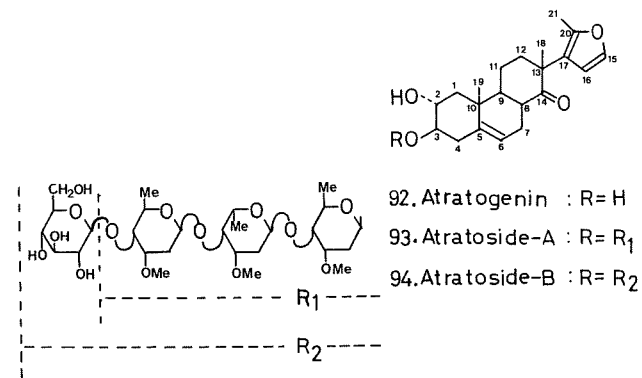


Chart. 13

以上の様に、白前と白薇の成分の差は微妙であり、用法上の差を反映しているか否かは、各々の成分の薬理活性が明確になっていない現在、結論を出すに至っていない。

コイケマの配糖体

コイケマ *C. wilfordi* HEMSLEY は朝鮮半島において強壯薬何首烏の代用品として用いられている由である。我々はすでにそのアグリコン成分について研究を行ってきた³²⁾。本植物は、*Cynanchum* 属中肥厚した根茎を持つ、イケマ系 group に属すると考えられる。アグリコン部分はかなり明らかになってきたが、糖については全く不明であった。又、*Cynanchum* 属植物中イケマ系と白前系で cymarose の旋光度に差があるかどうか、つまり前者の系では D-cymarose、後者は L-cymarose があるのではないかを確認する事に興味があったので、一連の同属植物中の cymarose について調べたところ、コイケマのそれは、比旋光度が、入念な測定の結果、+23.4°を示めた。これは D 体を過剰に含む D, L 体の混合物として存在していると推定すると説明できる様に思われ、大変興味をひかれた。この他、L-diginose, D-digitoxose, glaucobiose が認められた他、全く新規な、分子中に 1,4-dioxane 構造を持つ wilforibiose (95) もみつけた³³⁾。

配糖体のうち主なものは 6 種 wilfoside C3N (96), B3G (97), C1N (93), C1G (99), C2N (100), C2G (101) はいずれも candatin (12) をアグリコンとし、N は G の末端 de-glucosyl 体である。C1N と C1G の酸水解糖生成物を調べたところ、前者からは L-diginose, glaucobiose (43) の他得られた cymarose の比旋光度は +55.3°と明らかに D 系であったが、glaucobiose は明らかに L-cymarose を含むものであり、糖鎖中に D 及び L-cymarose が共存する事になる。C1G の deglucosyl 体である C1N は ¹³C-NMR から 1 α-cymarose (1 → 4) -β-cymarose- (1 → 4) -α-diginose- (1 → 4) -β-cymarose の糖鎖がわかったが、末端は L

-cymarose という事になり、それ以外の 2 つの cymarose は D 体である。事実、これを水解して得た cymarose の比旋光度は +25.9°を示し、他のデータと総合して考えると D : L = 2 : 1 の混合物に相当する。C2N と C2G は C1N と C1G のアグリコンに直結する D-cymarose が D-digitoxose におき代わったものに一致し、C2N からの cymarose の比旋光度は +0.5°と、D : L = 1 : 1 に相当した。

この様にひとつの配糖体糖鎖中、糖対掌体が存在する事は、類例がなく興味ある事実である。

ガガイモ科植物配糖体の研究はようやく、緒につき出したところであるがこれまでの就中、*Cynanchum* 属の成分研究は chemotaxonomy の観点からも、興味深い。

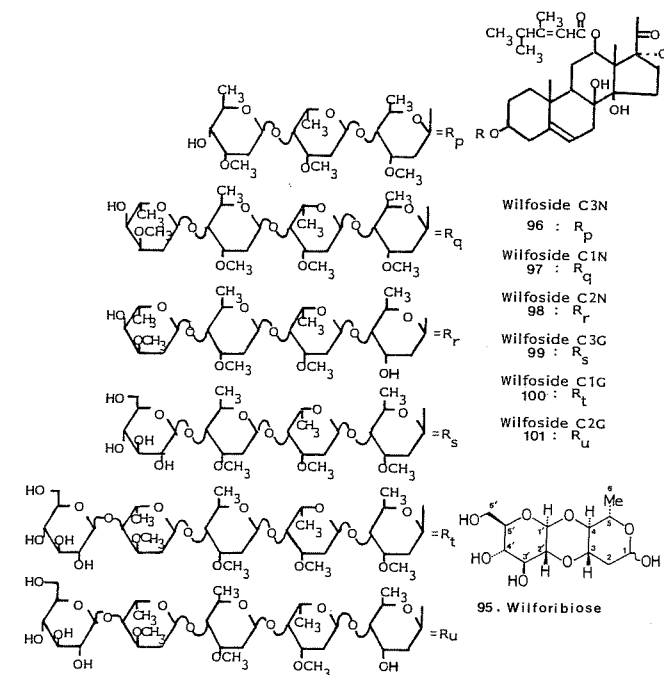
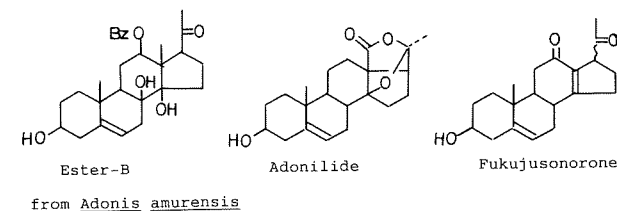


Chart. 14

又、カルデノライドとプレグナン化合物との生合成的関連性から、カルデノライド含有の知られていたフクジュソウ (*Adonis amurensis*) の成分研究を行い、lineolon のエステ



ル体の他 C-18 が酸素化された adonilide³⁴⁾, 天然には希な 18-Nor 型の fukujusonorone 等が見出された³⁵⁾。

REFERENCES

- 1) 知里真志保, 「アイヌ語辞典・植物篇」.
- 2) Y. Kunitomo, *Yakugaku Zasshi*, **18**, 653 (1898).
- 3) K. Iwakawa, *Tokyo J. Med.*, **26**, 359 (1912).
- 4) H. Mitsuhashi, Y. Shimizu, *Chem. Pharm. Bull.*, **7**, 949 (1959).
- 5) H. Mitsuhashi, Y. Shimizu, *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 318 (1960).
- 6) T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 743 (1954).
- 7) H. Mitsuhashi, Y. Shimizu, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 719 (1962).
- 8) J. W. Cornforth, *Chem. and Ind. (London)*, **1959**, 602.
- 9) H. Mitsuhashi, Y. Shimizu, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 725 (1962).
- 10) Y. Shimizu, H. Mitsuhashi, *Tetrahedron*, **24**, 4143 (1968).
- 11) H. Mitsuhashi, Y. Shimizu, *Steroids*, **1963**, 373.
- 12) K. A. Jaeggi, *Ek. Weiss, T. Reichstein*, **46**, 694 (1963).
- 13) H. Mitsuhashi, T. Nomura, *Steroids*, **1964**, 271.
- 14) M. Fukuoka, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1634 (1968).
- 15) K. Wada, K. Hayashi, H. Mitsuhashi, H. Bando, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3500 (1982).
- 16) K. Wada, *Dissertation. Hokkaido Univ.* 1981.
- 17) a) R. Tschesche, H. Kohl, P. Welzel, *Tetrahedron*, **23**, 1461 (1967). b) R. Tschesche, P. Welzel, G. Snatzke, *ibid.*, **21**, 1777 (1965), c) R. Tschesche, P. Welzel, H. W. Felhaber, *ibid.*, **21**, 1797 (1965). d) R. Tschesche, H. Kohl, *ibid.*, **24**, 4359 (1968).
- 18) K. Hayashi, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 2522 (1968).
- 19) K. Hayashi, K. Wada, H. Mitsuhashi, H. Bando, M. Takase, S. Terada, Y. Koide, T. Aiba, T. Narita, D. Mizuno, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1954 (1980).
- 20) K. Hayashi, K. Wada, H. Mitsuhashi, H. Bando, M. Takase, S. Terada, Y. Koide, T. Aiba, T. Narita, D. Mizuno, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2725 (1981).
- 21) H. H. Sauer, *Ek. Weiss, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta*, **49**, 1655 (1966).
- 22) S. Yoshimura, H. Narita, K. Hayashi, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3971 (1983).
- 23) T. Shie, M. Liee, T. Ruo, *Acta Pharm. Sinica*, **7**, 175 (1959).
- 24) O. Kennard, J. K. Fancell, D. G. Watson, K. A. Kerr, K. Stöckel, W. Stöcklin, T. Reichstein, *Tetrahedron Lett.*, 3799 (1968).
- 25) H. Mitsuhashi, K. Hayashi, H. Sawada, Y. Shimizu, *Phytochemistry*, **9**, 2403 (1970).
- 26) T. Nakagawa, K. Hayashi, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 879 (1983).
- 27) A. F. Krasso, *Ek. Weiss, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta*, **46**, 1691 (1963).
- 28) Z. Zhang, J. Zhou, K. Hayashi, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, No. 5 (1985).
- 29) Z. Zhang, J. Zhou, K. Hayashi, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, submitted.
- 30) S. Tsukamoto, K. Hayashi, H. Mitsuhashi, *Tetrahedron*, **41**, 927 (1985).
- 31) Z. Zhang, J. Zhou, K. Hayashi, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, submitted.
- 32) K. Hayashi, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 139 (1975).
- 33) S. Tsukamoto, K. Hayashi, H. Mitsuhashi, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3595 (1984).
- 34) a) Y. Shimizu, Y. Sato, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 2005 (1967). b) *ibid.*, *idem.*, **17**, 2391 (1969).
- 35) Y. Shimizu, Y. Sato, H. Mitsuhashi, *Experientia*, **25**, 1129 (1969).



ホッカイトウキ

II. C-ノルD-ホモステロイドの合成

ガガイモ科植物の配糖体アグリコンの研究において当初は Se 脱水素の結果から C-ノル D-ホモステロイド骨格が予想された。当時知られていた C-ノル D-ホモステロイドとしては, jervine, veratramine, 等の Veratrum アルカロイドがあったが, 骨格上の立体化学的な問題に不明確な点があり, この解明を試みた。即ち清水は hecogenin から誘導した 12-oxy 型プレグナン化合物の C-ノル D-ホモ転換を行い, jervine の N-free 分解物へと導いた¹⁾。この結果 jervine の C-8, 9, 14位並びに veratramine の C-8, 9 位の立体化学が確定した。これに関連し, veratramine の N-free 誘導体の合成²⁾, さらに, アンドロジェン, 胆汁酸, カルデノライド等についても反応機構を含め C-ノル D-ホモステロイド転換の研究を行った。

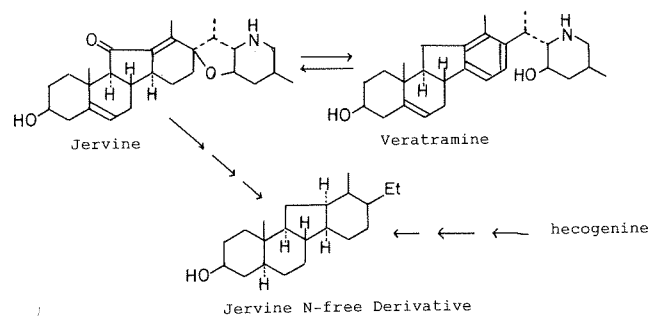


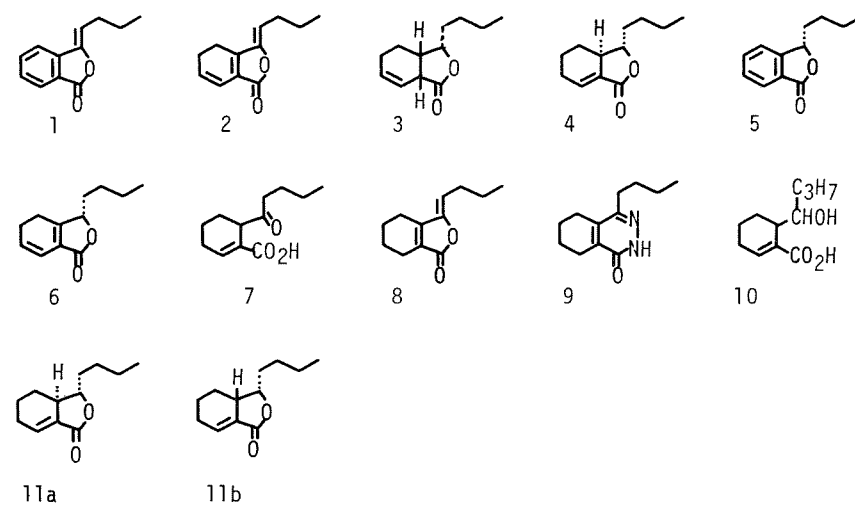
Chart. 15

- 1) H. Mitsuhashi, Y. Shimizu, Tetrahedron, **19**, 1027 (1963).
- 2) H. Mitsuhashi, K. Shibata, Chem. Pharm. Bull., **16**, 814 (1968).

III. セリ科植物成分の研究

当帰, 川芎の化学

当帰, 川芎はともに漢方の要薬の一つで神農本草経の中薬の部に載せられている生薬である。漢方中繁用な処方165をえらんでみると, 当帰はその47処方に, 川芎は29処方に, また両者がともに処方されているものは23に達し, 両者が相須の関係にあることが数字的にもうなづける。当帰, 川芎ともにセリ科に属し, 寒冷な気候を好み, その根(当帰), 根茎(川芎)が薬用部分となる。当帰 (*Angelica actiloba* Kitagawa) と北海道当帰 (*A. actiloba* var. *sugiyamae* Hikino) との植物分類学上の関係は十分解明されてはいないが, 西岡らの細胞遺伝的研究による当帰の変種とみなされるとの推論が妥当と考えられる^{1,2)}。川芎の学名についても問題があり, 牧野富太郎博士による *Cnidium officinale* Makino が今も一般に用いられているが *Ligusticum officinale* Kitagawa とされることもある。古くから鎮痛, 鎮静, 通経等の目的で広く使用されているためすでに多くの報告があった。酒井は各種動物における薬理効果を調べ, その生理作用は精油によるもので主成分はラクトン体であろうとし³⁾, また村山⁴⁾, 刈米⁵⁾, 野口ら⁶⁾はラクトン体およびその加水分解産物数種を明らかにしていた。筆者らはまず当帰が本邦や諸外国で伝統的に応用の対象としている諸症状を考慮し, 平滑筋およびその神経系に作用するものと推定した。ラット小腸を用いてアトロピンを基準とし, アセチルコリン Br による収縮を阻止する作用を示す成分を検索した。その結果活性が無極性画分に存在する揮発性物質であることがわかった。精製するとその活

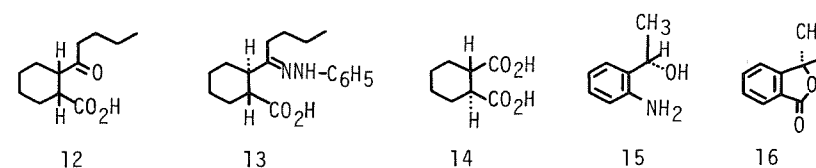


性は既知の 3-butylidenephthalide (1) とともにより強く未知物質(2)に存することを認め、これに対し当帰の当時の学名から ligustilide と名づけた⁷⁾。川芎はフタライド含量が乾燥生薬の0.8%と当帰のそれ(0.03%)よりも高く, ligustilide (2) とともに cnidilide (3), neocnidilide (4), (-)-3-butylphthalide (5) および substance δ と名づけた未知物質を得たが、これらには活性が殆どなかった^{8,9)}。

ligustilide は旋光性のない低分子ラクトン化合物であるが、その構造を決めるのは当時としては簡単なことではない。還元しアルカリ性加水分解すると一部 sedanonic acid (7) が得られたためこれを基に UV や IR の値を考慮していくつかの構造を考えたが確実なものではなかった¹⁰⁾。後条件を改良すると当帰にも少量存在するジヒドロ体 (8, sedanonic acid lactone) が得られ、そのオゾン酸化により adipic acid, butyric acid が得られること、およびその他の事実から 8 の構造が導かれ、また 2 のマレイン酸付加物とその加水分解体の諸性質ならびに後者のオゾン酸化によって得られる ketotetracarboxylic acid の構造から残る一個の 2 重結合の位置を定めた⁸⁾。

cnidilide (3) は 2 の tetrahydro 体に相当し、還元すると当時 Barton らが絶対構造不明の (-)-3-butylphthalide (5) から得た hexahydro 体を与えた。3 をアルカリ処理し、次いで再閉環すると α, β 不飽和ラクトン (isocnidilide) を与えること、およびそのオゾン酸化成績体に succinic acid が得られ adipic acid が得られぬこと其他の事実から 3 の構造を 6, 7-dehydro 型と推定した⁹⁾。

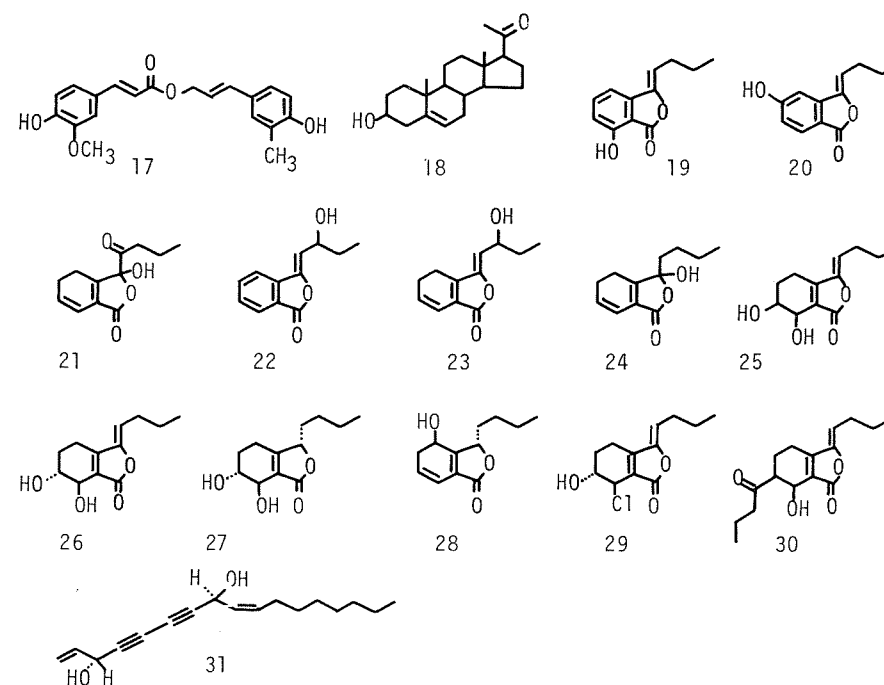
neocnidilide (4) は isocnidilide の異性体でその水解、酸化によって得られるケト酸は同一のフタラゾン(9)を与える。また 4 からの hydroxy acid は isocnidilide からのそれに較べ速やかに閉環する⁹⁾。両者については 4 種の異性体即ち 2 種のラセミ体を考えることが出来るが 8 から導いた sedanonic acid (*dl*-7) を還元し酸処理すると、hydroxy acid (10) とラクトン (11a) が得られた。11a と、10 を加熱閉環して得られる 11b は 2 種のラセミ体にあたりその諸性質は 4 が 11a に、また isocnidilide が 11b に相当した。5 員環と exocyclic double bond のため 3,3a-シス型では側鎖と C-4 との障害が大きく、ラクトン化に際しても同じことが言えるから以上を考慮して 4 は 3, 3a-トランス型と推定した。cnidilide (3) についてはそのジヒドロ体の諸性質を 5, 8 その他から得られる 3, 3a-および 3a, 7a-シス型の還元体と比較することにより 3a, 7a シス型と推定した¹¹⁾。またこれらの絶対配置に関しては dihydrocnidilide から得られるケト酸(12)を異性化してトランス型とし、その 2,4-dinitrophenyl hydrazone (13) が(+)-*trans*-hexahydrophthalic acid (14) から誘導されるその対掌体であること、および *S* 型の *o*-aminophenyl methyl carbinol (15) を合成しこれを(-)-3-methylphthalide (16) とすると (-)-3-butylphthalide (5) と ORD で同一の negative plain curve を示したことおよびその他の事実から 5 は 3*S*, 3 は 3*S*, 3a*S*, 7a*R* と定まった¹²⁾。



4 についても生合成的関連から 3*S* と考えている。substance δ は後に当教室出身の山岸らにより 5 への誘導等を行って構造が定まり、senkyunolide (6) と名づけられた¹³⁾。

これらの生合成について Barton らは 6 個のアセテート単位の head-tail 結合またはマロン酸由来と推定していた¹⁴⁾。筆者らは *Levistcum officinale* に 1-¹⁴C 酢酸を投与して放射性の ligustilide を得た。sedanonic acid (7) に導いて分解実験の結果 C-1, 11 は放射能を有するのに対し、C-12 には微弱であることを認め、このことよりアセテートの C-C 単位はそのまま ligustilide 中に取り込まれるものと結論し Barton らの仮説を実証し得た¹⁵⁾。

このようにして当帰、川芎の研究は 1 段落し概ね昭和40年ころから中断していた。最近独仏のグループによりセリ科植物から数種の ligustilide 2 量体が分離され X 線結晶構造解析により構造が決定された¹⁶⁾。当帰についてはそれほどではないが、川芎ではその後その非揮発性、極性成分に関する報告が殆どなかったこともあり、ほぼ18年ぶりに改めて川芎成



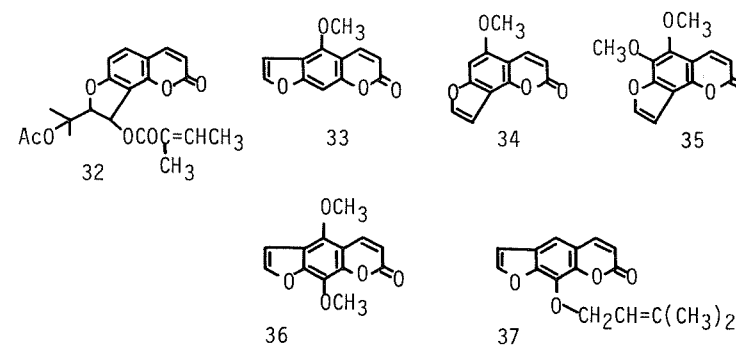
分の再検討を行うことにした。その結果市販の川芎中には副成分としてフェルラ酸やかなり多量の coniferyl ferulate (17), farcarindiol (31), pregnenolone (18) と共に多数の酸化型フタライドが含まれていることを認めた¹⁷⁾。

ここで先の senkyunolide (6) を senkyunolide A と改名してもらい、19~27 を senkyunolide B~J と名づけた。これらの酸化型フタライドは川芎収穫後乾燥保存中に生成するものであって新鮮な川芎中には存在しない¹⁾。フェルラ酸についても同様に、新鮮な川芎には微量であるが水解されやすい 17 から徐々に生ずる。酸化型フタライドの量は揮発性フタライド類の 1 割程になる。これ以前、川芎中の 2 は光により側鎖はシス \leftrightarrow トランス型へと平衡化が起り、また 6 \rightarrow 5, 2 \rightarrow 1 \rightarrow phthalic acid へと変化することが山岸らにより明らかにされていた¹⁹⁾。このように川芎の成分は保存状態とその期間により大きな変化を示す。このことが生薬学的に如何なる意味を持つか興味深い。中国産の川芎 (*Ligusticum wallichii* Franch.) についても検討したが、全く同様の結果が得られ 28~30 のような微量成分も認められた²⁰⁾。これら 2 次的生成物を含め、両者間に成分上の相違は実質的にはない。ただし含量については中国産川芎が優っている。成分間の相対的な量の差について言えば同一植物の異った strain による見られる程度の差とみて差しつかえないであろう。当帰の場合はフタライド含量自体が少ないので、酸化型フタライドも少く、また pregnenolone は確認できなかった。

ガガイモ科植物をはじめ、C₂₁-ステロイドを有す植物は数多い。しかし殆どのステロイドホルモンの前駆体である pregnenolone が確認された例はキョウチクトウ科の数種の植物を除けば例がなく、我々の知るかぎり、セリ科からははじめてである。その含量は湯通し直後の川芎 1 例では乾燥品に換算して 21 $\mu\text{g/g}$ であり、市場品では 14 $\mu\text{g/g}$ であった。これに対し中国産川芎市場品 2 例では 39 $\mu\text{g/g}$, 48 $\mu\text{g/g}$ とかなり高含量である²⁰⁾。経口的には川芎を服用しても、その pregnenolone は大部分腸肝循環しつつ排泄されるが、マウスの例ではその一部が各種臓器に移行する事実もあり、川芎を長期にわたって服用する場合生理的に如何なる影響があるか、今後の課題になる。

その他のセリ科植物について

当帰、川芎の成分研究に並行して、初期にアマニウ (*Angelica edulis* Miyabe) から新物質 edultin (32)²¹⁾、マルバトウキ (*Ligusticum scotium* L.) から myristicin²²⁾、またオオハナウド (*Heracleum lanatum* var. *asiaticum* Hara) から bergapten (33), isobergapten (34), pimpinellin (35), isopimpinellin (36), imperatorin (37) 等²³⁾のフロクマリン類の分離を行った。セリ科植物は現在本邦、中国で関心が高い。カフェイン酸やある種のクマリン類にロイコトリエン生成阻害作用が認められたり、柴田らの前胡フロクマリンのパパペリン様 Ca²⁺流入抑制作用、血小板凝集抑制作用等興味ある知見が知られている²⁴⁾。



REFERENCES

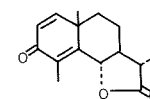
- 1) 秦野一彦, 西岡五夫, 岩佐正一, 生薬学雑誌, 28, 51, 65 (1974).
- 2) H. Mitsuhashi, T. Muramatsu, U. Nagai, T. Nakano and Koji Ueno, Chem. Pharm. Bull., 11, 1317 (1963).
- 3) W. Sakai, Tokyo Igaku Zasshi, 30, 1943 (1916).
- 4) 村山義温ら, 薬誌, 41, 951 (1921); 43, 143 (1923).
- 5) 刈米達夫ら, 薬誌, 56, 662, 668 (1936); 57, 1493 (1937).
- 6) 野口敬身ら, 薬誌, 54, 913 (1934); 57, 769, 783 (1937).
- 7) H. Mitsuhashi, U. Nagai, T. Muramatsu and H. Tashiro, Chem. Pharm. Bull., 8, 243 (1960).
- 8) H. Mitsuhashi and U. Nagai, Tetrahedron, 19, 1277 (1963).
- 9) H. Mitsuhashi and T. Muramatsu, Tetrahedron, 20, 1971 (1964).
- 10) H. Mitsuhashi, U. Nagai and T. Muramatsu, Chem. Pharm. Bull., 9, 115 (1961).
- 11) U. Nagai and H. Mitsuhashi, Tetrahedron, 21, 1433 (1965).
- 12) U. Nagai, T. Shishido, R. Chiba and H. Mitsuhashi, Tetrahedron, 21, 1701 (1965).
- 13) 山岸喬, 金島弘恭, 薬誌, 97, 237 (1977).
- 14) D. H. R. Barton and J. X. Devries, J. Chem. Soc., 1916 (1963).
- 15) H. Mitsuhashi and M. Nomura, Chem. Pharm. Bull., 14, 777 (1966).
- 16) S.K. Banerjee, B.D. Gupta, W. S. Sheldrick and G. Höfle, Liebig's Ann. Chem., 699 (1982); M. Kaouadji, H. Reutenauer, A. J. Chulia and A. Marsura, Tetrahedron Letters, 24, 4677 (1983); M. Cichy, V. Wray and G. Höfle, Liebig's Ann. Chem., 397 (1984); S. K. Banerjee, B.D. Gupta, W. S. Sheldrick and G. Höfle, Liebig's Ann. Chem., 888 (1984).
- 17) M. Hobayashi, M. Fujita and H. Mitsuhashi, Chem. Pharm. Bull., 32, 3770 (1984).
- 18) M. Kobayashi and H. Mitsuhashi, unpublished.
- 19) T. Yamagishi, unpublished.
- 20) M. Kobayashi and H. Mitsuhashi, unpublished.
- 21) H. Mitsuhashi and T. Itoh, Chem. Pharm. Bull., 10, 511 (1961); H. Mitsuhashi and T. Itoh, Chem. Pharm. Bull., 9, 170 (1961); H. Mitsuhashi and T. Itoh, Chem. Pharm. Bull., 10, 514 (1962).

- 22) 三橋博, 永井右近, 西郁子, 薬誌, 79, 106 (1959).
 23) 三橋博, 野村太郎, 永井右近, 村松敏夫, 徳田都美, 薬誌, 81, 464 (1961).
 24) 柴田承二, 日中天然薬物シンポジウム, 要旨集 p. 5 (1984).

IV. 生理活性天然有機化合物の生合成研究

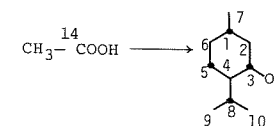
多くの天然化合物の構造が明らかになるにしたがって, これらの化合物の中には, 構造間に法則性が成立つ群に類別出来る化合物群が見出され注目されるようになった。これらの個々の化合物群については, 夫々生体内における生成機構 (生合成機構) が次第に考察されるようになり, 最も有名な法則の一つは "イソプレン法則" であって, Ruzika (1938) によって広くテルペン類一般に適用されるに至った。すなわちすべてのテルペン類はイソプレン C₅単位 $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ >\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$ が先端と末端で結合し C₁₀-モノテルペン, C₁₅-セスキテルペン, C₂₀-ジテルペン, C₃₀-トリテルペン, C_n-弾性ゴムが夫々生合成されると云う考え方である。この考え方はその後, ¹⁴C-トレーサーの応用により Bloch, Cornforth, Popjak 等により確められ, Woodward, Bloch は, 標識実験の結果に基づいて, 酢酸→スクワレン→ラノステロール→コレステロールの生合成経路を提案するに至った。

薬用植物成分にはイソプレン則で説明出来る成分が多く存在するが, 当時駆虫薬として広く利用されていた santonin (C₁₅ H₁₈ O₃) の生合成を採り上げた。ミブヨモギ (*Artemisia*



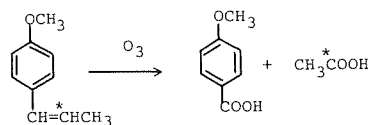
maritima L.) を水耕栽培し, 生長した植物に [1-¹⁴C] -酢酸ソーダを投与した。しかし根からは全く取込みが見られず, santonin を指標としたイソプレン則の証明は不可能であった^{1,2)}。

次により炭素鎖の短い, 薄荷の主成分 menthol の生合成を採り上げた。薄荷 *Mentha arvensis* L. var. *piperascens* Holmes の地上部に [1-¹⁴C] -酢酸ソーダを投与し, 得られた menthol は放射活性を示した。分解反応により menthol の各炭素の活性を測定した結果, イソプレン則が成立することが認められた³⁾。



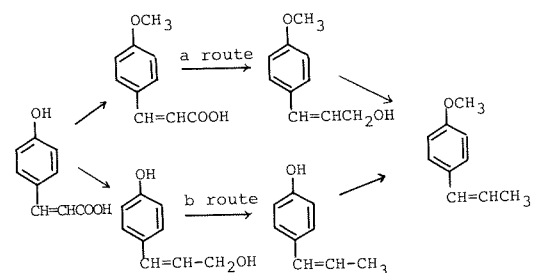
次に, 生体成分中芳香族化合物の生合成は shikimic acid 経路とポリケチド経路によることが実証され始めていた。そこで芳香性健胃剤として用いられる茴香 *Foeniculum vulgare* の主成分 anethole の生合成を採り上げて見た。この領域の研究としてはカナダの Neish 等

により flavone の生合成は phenylalanine と 3 分子の酢酸から生成し phenylalanine の phenylpropane 骨格は flavone 分子内に側鎖の転位が行われずに入込まれると報告した。又柴田は麻黄の主成分 ephedrine は phenylalanine から生合成されることを報告した。以上の報告を考慮すると anethole の phenylpropane 骨格は phenylalanine 等の植物構成要素から由来すると考えられ、[2-¹⁴C]-*dl*-phenylalanine を茴香に投与し、水蒸気蒸留により得られた油状物をクロマトグラフィーにより精製し anethole を得た。標識 phenylalanine の取込みを示したので、放射活性 anethole をオゾン分解し、生じた酢酸の carboxyl 炭素に全放



射活性が見出され、phenylalanine は側鎖の切断なしに anethole に転換したことが証明された⁴⁾。植物体内における phenylalanine の代謝は、lignin 生合成に見られる cinnamic acid, *p*-coumaric acid を経由する場合と同様 anethole の生合成においても同一経路が予測されるため、*p*-hydroxybenzaldehyde と [carbonyl-¹⁴C]-acetic anhydride を Perkin 反応により [carbonyl-¹⁴C]-*p*-coumaric acid に導き、茴香に投与した。

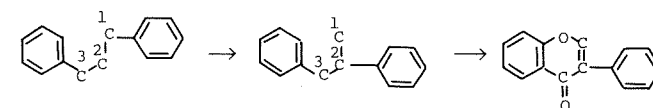
分離精製した anethole は放射活性を示し、接触還元して得られる phloretic acid を Schmidt 反応で脱炭酸すると、放射活性は methylamine に局在し再度 phenylpropane 骨格の側鎖の再編成が行われず、直接 anethole に取込まれたことを示した^{5,6)}。次に *p*-coumaric acid から anethole への経路について水酸基の methyl 化と carboxyl 基の還元される過程を



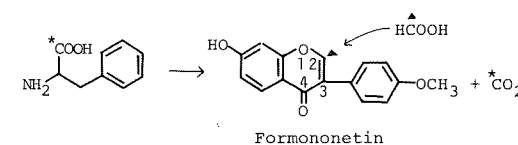
明確にする目的で、茴香地上部をミキサーで蔗糖溶液中で破碎し、遠心分離で得られた cell free 標本に [1-¹⁴C]-*p*-coumaric acid を ATP, methionine 存在下反応し、anethole を生成する系を用い、cinnamyl alcohol, 4-methoxy cinnamic acid, 4-methoxy cinnamyl alcohol の ¹⁴C の取込み阻害から、*p*-coumaric acid は methionine の存在下先ず methyl 化が先行し、引続いて carboxyl 基が順次還元され、anethole が生成することが示された。天然有機化合

物の生合成研究において、cell free 酵素標本を用いた実験例としては最も初期の研究である⁸⁾。

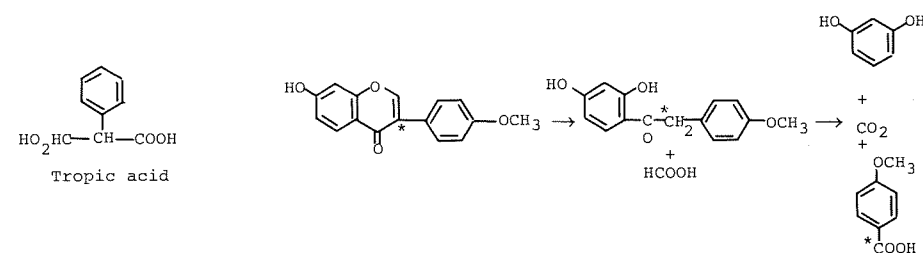
anethole の生合成研究が終り近づいた時期、Geissman により興味ある報告がなされた。天然には flavone 類が多種類存在するが、isoflavone の生合成について、Geissman は



図の如くアリール転位により flavone 生合成経路から枝分れた経路と考えたわけである。しかるに Geissman 自身クロロバを用いて実験した所予想に反し phenylalanine は脱炭酸し、



isoflavone (formononetin) の C₂ は C-1 単位即ちギ酸から取込まれると報告した。しかし初めに Geissman の提案したアリール転位即ち Wagner-Meerwein 転位による phenylpropane 側鎖の転位による isoflavone 生成は、tropare アルカロイドに含まれる tropic acid の生成にも関連するとも考えら、red clover (*Trifolium pratense*) を用い再検討を行った。



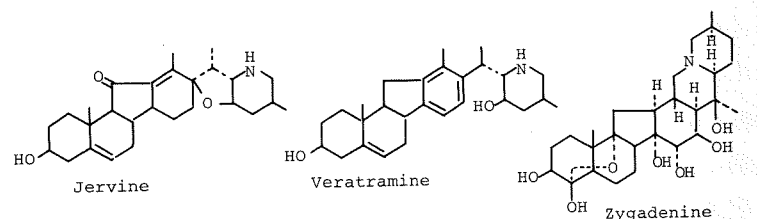
北大農場から収穫した red clover を [2-¹⁴C]-phenylalanine を含む水耕液中で栽培した。分離精製した formononetin は放射活性を示し分解反応による、分解物中 anisic acid にのみ ¹⁴C の分布が見られ、ギ酸中には分布が見られなかった。実験的に isoflavone の生合成は phenylpropane 化合物の側鎖において Wagner-Meerwein 転位により生合成されることが証明された⁷⁾。Griseback も同一機構を証明している。後日 Geissman は先の報告について、実験上の誤りを認めている。

その後数年間研究担当者金子の海外留学のため、生合成研究は中断した。

Veratrum alkaloid の生合成研究

1930年代, 杉野目(北大理)は北海道における有毒植物の研究からバイケイソウ *Veratrum grandiflorum* 地下茎中に有毒物質 jervine を見出し, 構造を推定していた。その後 Rockefeller 研究所の Jacobs, Pelletier 等により Veratrum 属植物に含まれる alkaloid 類の構造解析が進められ, Wisconsin の Kupchan により強力に推進された。Kupchan は *Veratrum* 属に含まれる alkaloid 群は, 基本骨格が当時天然から得られていた steroid 化合物とは異なり C-nor-D-homo steroid 骨格で構成され, いずれも血圧降下鎮痛鎮静作用を示し, その作用は C-nor-D-homo 骨格に起因すること等を明らかにした。更に C-nor-D-homo steroidal alkaloid はユリ科 *Veratrum*, *Fritillaria*, *Zygadenus* 三属にのみ見出される特異な天然物であることを報告した。

生薬学講座発足時とり上げたガガイモ科イケマの主成分 cynanchogenin の構造を C-nor-D-homo 骨格と初め推定していたこともあって Veratrum alkaloid の生合成には興味を持っていたこともあり, 生合成研究として採り上げてみた。



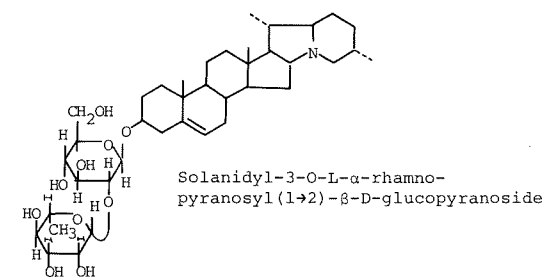
Veratrum alkaloid は jervine (Jervanine alkaloid), veratramine (Veratranine alkaloid) ならびに Cevanine alkaloid の三群に大別され, 前三者は Jerveratrum alkaloid. 後者は Ceveratrum alkaloid とも呼ばれる。

前述の如く, 上記 alkaloid 群はユリ科の特に *Veratrum*, *Fritillaria*, *Zygadenus* 三属にのみ存在すること, 同様の骨格が sterol, steroidal sapogenin (spirostan 類) には見出されないこと等を考慮すると, 上記三属の植物に特有な C-nor-D-homo sterol の存在を予測することは不適當であって, 正常 steroid 骨格の化合物から C-nor-D-homo 転換するものと予測した。当時, Bonn 大学 Tschesche により spirostan, spirosolane, ならびに solanidine の生合成研究が展開され, cholesterol の27ヶの炭素がそのまま取込まれ, 即ちこれらの化合物の27ヶの炭素は cholesterol の各炭素から由来することが報告された。

この報告に基づいて, バイケイソウ *Veratrum grandiflorum* Max. Losen fil. に $[1-^{14}\text{C}]$ -酢酸, $[4-^{14}\text{C}]$ -cholesterol, $[26-^{14}\text{C}]$ -cholesterol を投与した所, いずれも jervine, veratramine に取込まれ, 特に標識部位の異なる cholesterol が同程度の取込みを示したこ

とは, Tschesche の結果と同じく Veratrum alkaloid の C-nor-D-homo 骨格は cholesterol の炭素骨格がそのまま取込まれたことを示している¹⁰⁾¹¹⁾。次に, C-nor-D-homo 転換反応の機構を明らかにするため各種栽培条件下のバイケイソウについて, steroidal alkaloid の変動を詳細に検討した。

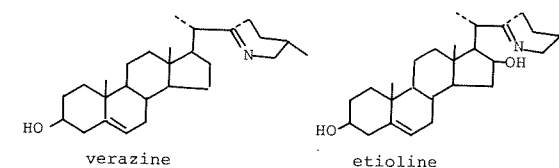
発芽直後のバイケイソウ地上部には solanidine が蓄積していることが見出されたが,

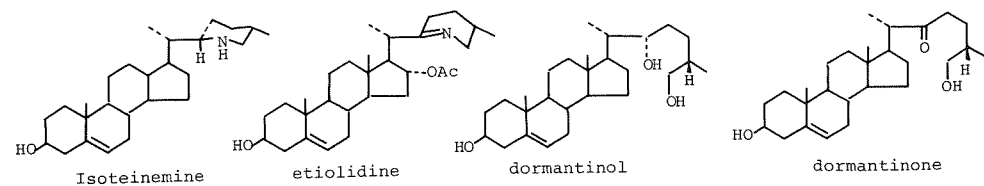


暗栽培して黄化した地上部には大量の solanidine が検出された。生育中のバイケイソウから solanidine は微量成分として正宗(北大理)により同定されている点を考慮すると, 発芽時大量に含まれる solanidine が C-nor-D-homo 転換に関係するものと推定し, 投与実験を計画した。

暗栽培中のバイケイソウに $[1-^{14}\text{C}]$ -酢酸ソーダを投与暗栽培を続けると, solanidine 配糖体に酢酸ソーダの取込みが見られたが, これに反し, jervine veratramine は放射活性を示さなかった。そこで放射活性の solanidine 配糖体を含有した黄化植物に光照射を行い放射活性の変化を経時的に調べると, solanidine は放射活性ならびに量共に漸減したが, これに反し jervine veratramine の放射活性は漸増し, 照射2日後には jervine, veratramine の放射活性は solanidine の示した放射活性の最高値を示した。この実験から solanidine はバイケイソウにおける C-nor-D-homo steroidal alkaloid の前駆体であることが証明された¹³⁾。

次に solanidine の生合成機構は Schreiber により提案されていたが, 実験的証明はなされていなかったため, solanidine 蓄積の顕著な発芽期バイケイソウ中に蓄積している steroid 化合物を検索した。その結果, verazine, etioline, isoteinimine, etiolidine, dormantinol,

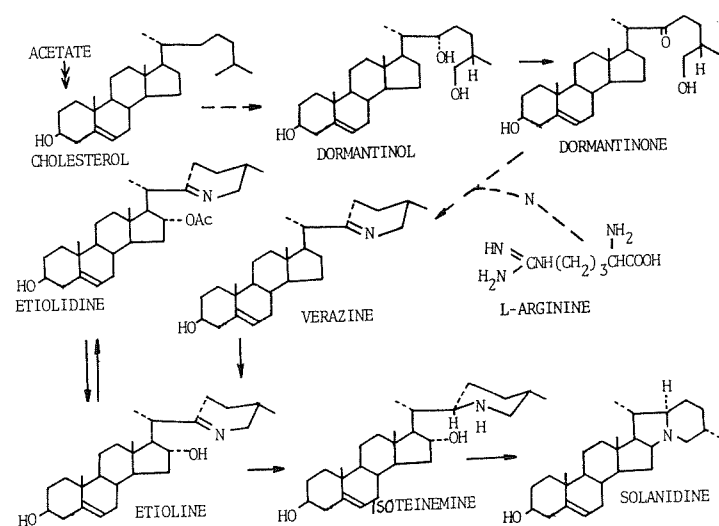




dormantinone 等が単離同定され^{12,16,17,18)}バイケイソウの solanidine 生合成が次図の如く提案されるに致った。

次に検討した点は窒素の供給源を見出すことである。この点を解明する糸口は, verazine が休眠期根茎部に多く存在することを見出したことである。夏期地上部が腐敗消失したバイケイソウ地下部を採集し, 5°Cで貯蔵すると, 5カ月間の低温処理によりバイケイソウは発芽生長する。この低温期間中の verazine の量的変化を調べると, 低温処理3カ月後に顕著な蓄積が観察された。そこで, 低温処理中の地下茎部に窒素供与体の存在を予測し, アミノ酸類アンモニア等の経時変化を調べると, 低温処理2カ月後の地下茎内で L-arginine が2月後に急激に増加し, 3月後には急激に減少を示し, verazine の蓄積と対照的消長を示した。この結果から L-arginine が有力な steroidal alkaloid の窒素源と推定されたため, [4-¹⁴C]-cholesterol を標準として¹⁵N-arginine, ¹⁵N-NH₄Cl をバイケイソウに投与し, 暗栽培した後, 単離した solanidine について¹⁵N/¹⁴C を求めた結果, L-arginine 投与区からの solanidine は NH₄Cl 投与区の10倍の値を示し, solanidine 生合成において L-arginine が最も有力な窒素源と結論された¹⁶⁾。ただし, アミノ酸は相互にアミノ転移を行うため, 単一の窒素供給源を決定することは, 生体を用いる範囲内では困難である。

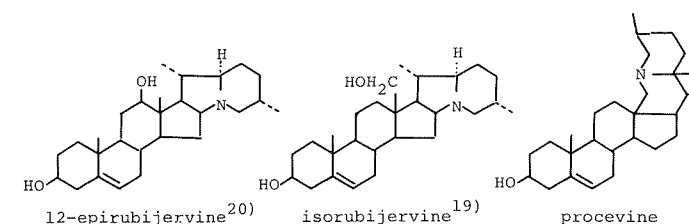
以上の結果からバイケイソウにおける solanidine 生合成は次の如く提案される。



次に solanidine から C-nor-D-homo steroidal alkaloid の生合成機構について述べる。

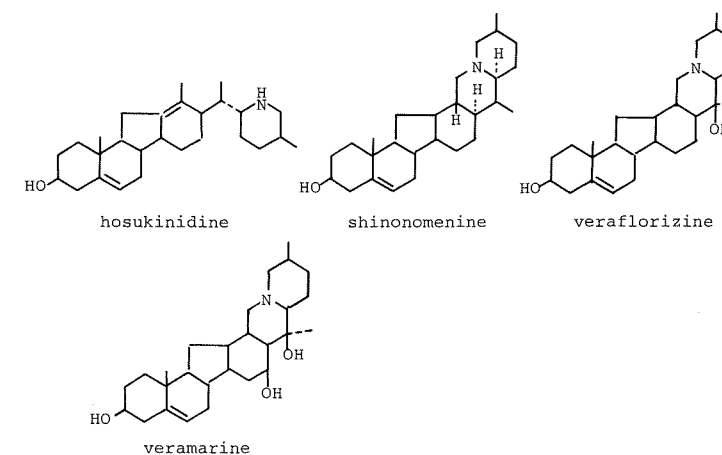
前述の如く, 暗栽培した黄化植物に光照射を行うと, jervine, veratramine の生成が見られるから, 照射後の alkaloid 群の経時変化を調べたところ, 短時間照射後の植物に新しい alkaloid の存在が TLC 上確認され, 大量栽培を行い, 以下の化合物群を単離同定した。

地上部から得られた alkaloid 群:

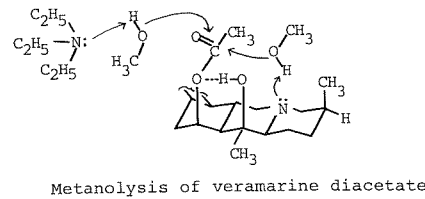


12-epirubijervine, isorubijervine は Jacobs ならびに Pelletier により同定されている。procevine は新 alkaloid であって, isorubijervine から合成証明され, 絶対配置も同時に決定された。

地下部から得られた alkaloid 群:

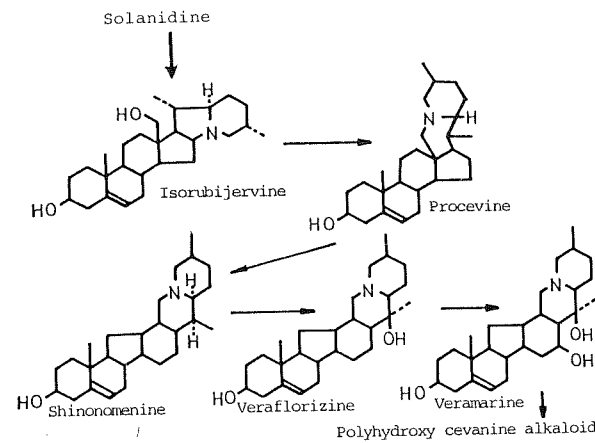


hosukinidine は塩酸塩として²⁰⁾, shinonomenine はヨウ化水素塩として¹⁹⁾, X線結晶構造解析により, 絶対配置が決定され, veraflorizine は貝母から得られた verticinone から合成証明された。veramarine は Tomko により同定された alkaloid で16位の水酸基は α -equatorial と推定されていたが, 16位の proton-NMR Spectrum における shift 値ならびに, diacetate の methanolysis の結果から Tomko と協同で 16- β -axial 水酸基と水酸基の配置を修正した²¹⁾。

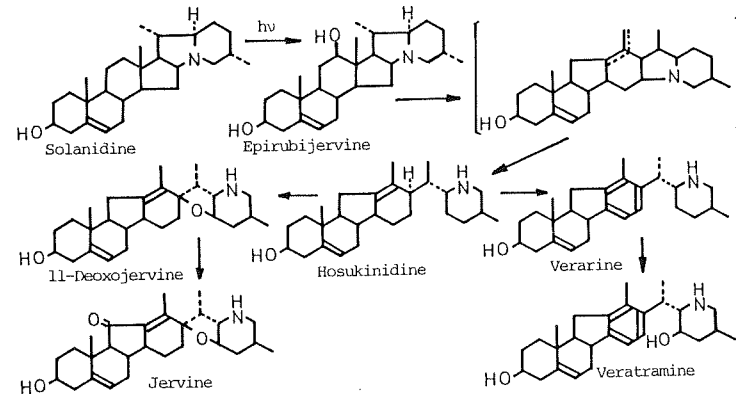


修正された veramarine の構造は高度に酸素化された zygadenine 等の生合成中間体と推定される。

以上の結果を総合すると cevanine alkaloid の生合成は次の如く推定される。

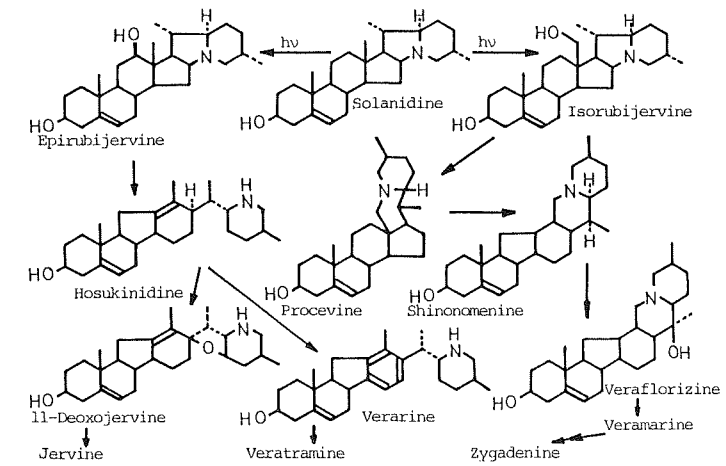


次に jervanine alkaloid, veratranine alkaloid の生合成は



の如く推定される。

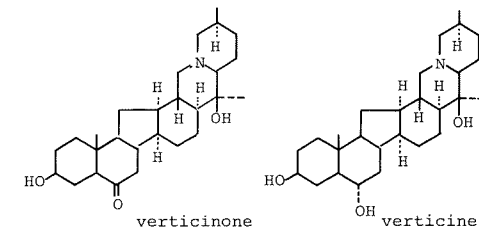
以上 veratrum alkaloid の生合成経路は



上図の如く提案される。

貝母の有効成分の分離と薬理作用について

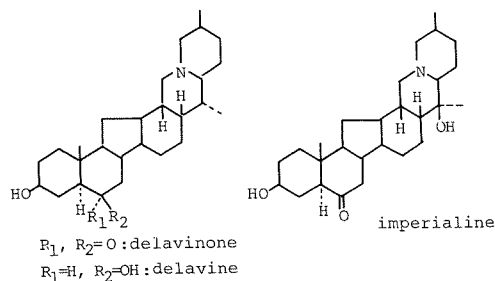
貝母は神農本草経中薬に収載されている生薬であって、鎮咳、去痰、解熱鎮静、血圧降下等に用いられている。中国市場においては主として浙貝 (*Fritillaria verticillata*) ならびに川貝母として棱砂貝母 (*F. delavayi*), 松潘貝母 (*F. cirrhosa*) 川炉貝母 (*F. delavayi* の一種と推定される) 等が最も多く取扱われる。浙貝は栽培品であるが後三者は四川省周辺における天然品である。浙貝の成分は、伊東 (東北大) により verticine, verticinone が同定されている。



台湾必安研究所許鴻源博士から、中国市場において取扱われる貝母が混乱しているため、薬理作用と有効成分を明確にし、正確な処方規準を作るため、協力を要請され、成分分離と同定を分担することになった。

貝母中川貝三種の成分検索を行った。中国市場から入手した棱砂貝母 (*Fritillaria dela-*

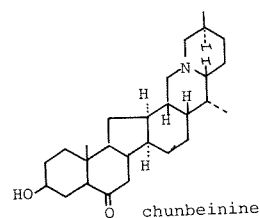
vayi, 四川省産であって、川貝として取扱われている)のアルカロイドの分離同定を行い、3種のアルカロイドを分離同定した。



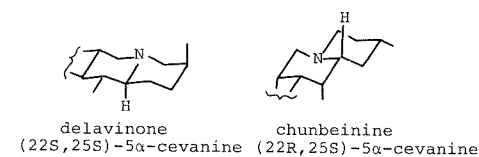
imperialine は伊東により X 線結晶構造解析により決定されているもので、D/E *cis* 5 α -cevanine alkaloid として初めて証明された³³⁾。

delavine, delavinone は¹³C-NMR spectrum を verticine, verticinone の spectrum と比較したところ、C₁₈, C₂₂の shift 値が verticine, verticinone に比べ高磁場に見られ、C₁₈, C₂₂に置換する水素が C₁₆-C₁₇結合と 1:3-diaxial と考えると、即ち D/E *cis* 結合の場合に説明されることから、delavinone 塩酸塩について X 線構造解析を行い、delavinone が D/E *cis* 構造であることが証明された。同時に¹³C-NMR が構造解析上有効な手段であることが再確認された。なお delavinone を NaBH₄で還元すると delavine を与える。

次に川炉貝母(市場において稜砂貝母として扱われているが、別名川炉貝母或は炉貝とも称し、基源植物は現在上海科学院ならびに南京医学院に依頼し検討中である)の成分検索を行い、imperialine と共に主成分の一つとして chunbeinine を単離同定した³⁴⁾。



CMR spectrum から D/E *cis* と推定され、且つ PMR spectrum から 27-H が δ 0.82 に見られることから 25- α -CH₃即ち (25R)-5 α -cevanine と推定された。しかし chunbeinine のヨウ化水素酸塩の X 線結晶構造解析は、上の推定を否定した。即ち chunbeinine は D/E *cis*-(22R, 25S)-5 α -cevanin-3 β -ol-6-one と決定された。現在まで報告されている cevanine alkaloid は (22S, 25S)-5 α -cevanine であって (22R)-cevanine alkaloid として天然から得



られた最初の例である。25位の絶対配置については 22R のため窒素の lone pair は α -axial, C₂₅-Me は β -equatorial のため PMR spectrum において高磁場 shift していることで説明される。逆に C₂₀-Me は窒素の lone pair と 1,3-diaxial のため低磁場 shift していると推定され、実証された。

生合成から考察すると D/E *cis* の imperialine が得られていることならびにバイケイソウの生合成研究で得られた solanidane と cevarine alkaloid の中間に位置に存在すると推定される cevanidane 化合物の proceivine と transquinolizidine 部分が同一配座を示すこと等から、cevanine alkaloid 生合成上興味深い。

各種貝母の薬理作用について

浙貝(本学薬学部薬用植物園栽培品)稜砂貝母川炉貝母の MeOH 抽出物、粗アルカロイドについて、台湾必安研究所において mice, rat, guinea pig, bacteria, fungi, trichomonas を用い69種の薬理試験を行った。

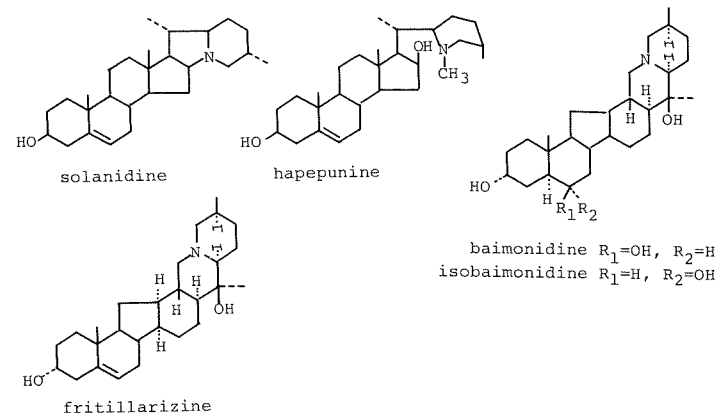
毒性は浙貝が最も強く po 1000 mg/kg, ip 300 mg/kg で、川貝稜砂貝母は毒性を示さなかった。

薬理作用としては、上記3種の貝母の MeOH 抽出物に抗潰瘍性、抗不斉脈、利尿、解熱鎮痛、心臓血管拡張作用、平滑筋賦活作用等が認められ、粗アルカロイドはいずれの場合も粗抽出物に比べ10倍ないし100倍以上顕著な増進を示し、貝母の示す薬理作用は含有アルカロイドに起因することが示されるに至っている。現在上述の各貝母から単離したアルカロイドの薬理試験を続行中である。特に注目される点は、稜砂貝母抽出物の示す、解熱鎮痛作用であって粗アルカロイドは標準に用いた phenylbutazone を凌駕する結果が得られ delavine, delavinone, imperialine の作用が注目され且つ活性構造相関を検討しようと期待される。

Fritillaria alkaloid の生合成研究

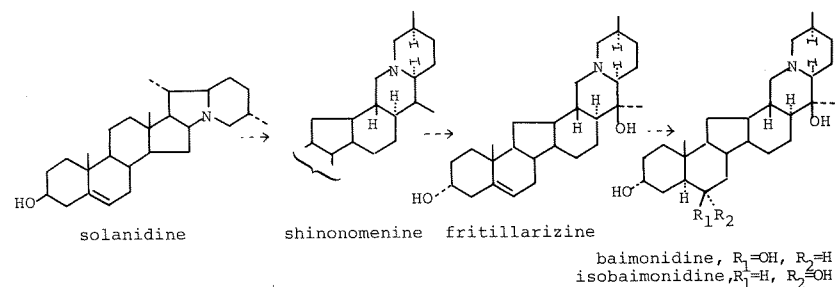
バイケイソウアルカロイドの生合成研究に引続き、浙貝(*Fritillaria verticillata*)を用い、Fritillaria alkaloid の生合成研究を行った。本学薬用植物園に生育中の浙貝を用いた。

浙貝地上部から得られたアルカロイド:



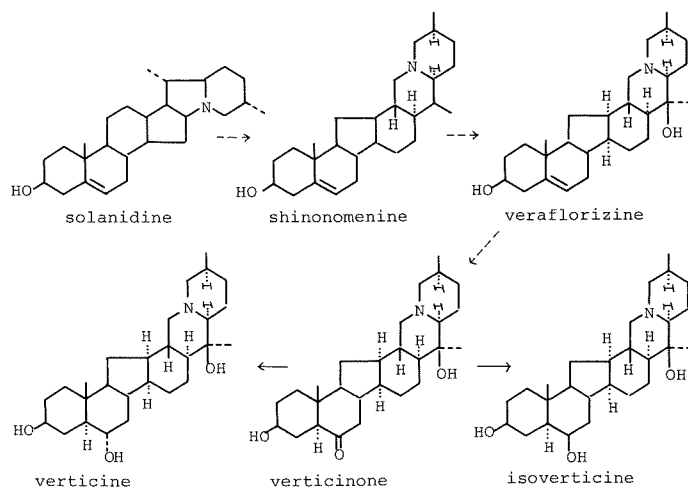
baimonidine³⁰⁾, isobaimonidine³¹⁾ならびに fritillarizine³²⁾は夫々 verticinone, verticine から合成証明された。

この3種のアルカロイドは浙貝地上部にのみ存在し、地下部には全く見出されなかった。



以上から地上部における baimonidine, isobaimonidine は上の生合成経路が予測される。

浙貝鱗莖部から得られたアルカロイド：



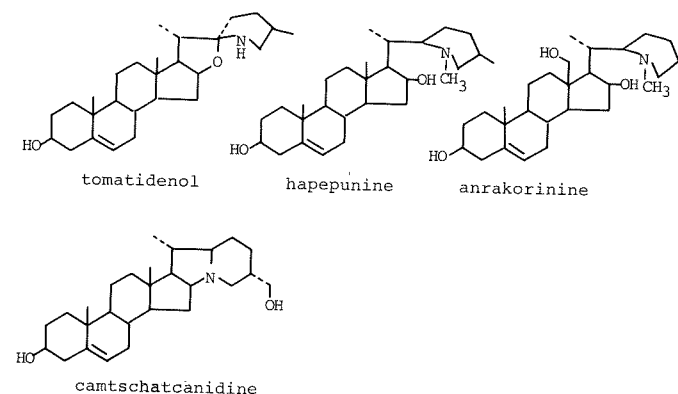
isovorticine は天然からは初めて同定され、verticinone から合成証明された。又生合成経路は図に示す如く推定される。

D/E *cis*-5 α -cevanineの生合成については、成分検索を行った貝母は市場品のため研究遂行不可能であったが、最近D/E *cis*-5 α -cevanineアルカロイドである imperialine を大量に含有する王冠ユリ *Fritillaria imperialis* を入手し、薬用植物園にて栽培中で、今後検討することが可能となった。

Solanidane, Spirostan, Spirosolane, ならびに関連化合物の研究

1. 黒ユリの成分研究

黒ユリ (*Fritillaria camtschatscensis*) は本邦自生の代表的 *Fritillaria* 属植物であって、アイヌ民族の貴重な食糧とされていた。本植物の成分が注目を集めたのは、伊東により、貝母成分として、verticine verticinone の構造が提案された時点であった。アルカロイドとして、solanidine が同定され、引続き次のアルカロイド群が単離同定された。



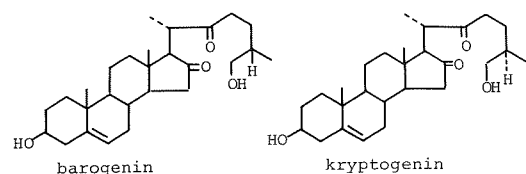
hapepunine は tomatidenol から合成し、(22S, 25S)-N-methyl-22, 26-epiminocholest-5-ene-3 β , 16 β -diol と決定した。又 anrakorinine は還元的に脱水し hapepunine に誘導した^{24,26)}。又 camtschatcanidine は solanidine に誘導した²⁷⁾。

研究を開始するにあたり cevanine alkaloid の存在を予測したが、分離するには至らなかった。牧野富太郎博士は日本植物図鑑の黒ユリの項に、*Fritillaria* 属に置くべき植物でないけれども、該当する植物属がないため、仮りに *Fritillaria* 属として分類せざるを得ないと述べているが、chemotaxonomy 上からも説明しうると考えられた。しかし最近英国キュー植物園舘長 Brian Mathew は *Fritillaria* Plants なる総説中に百数種にのぼる世界各地に生育する *Fritillaria* 属植物を6節に分類し、前述の貝母群は *Fritillaria* 節に属するが、クロユリは *Liliorhiza* 節に分類し、極東から米大陸西岸に分布するとしており、より *Lilium*

に近縁な植物と考えられ, chemotaxonomy 上興味ある植物といえる。

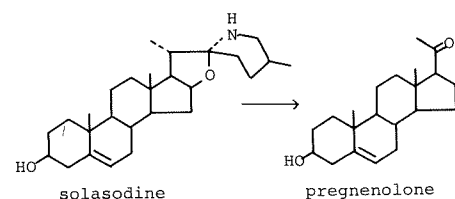
2. ナス科植物の成分研究

ナス科 Solanaceae 植物は Solanidane, Spirosolane alkaloid を含有する植物が多く, 有害性が古くから有名であったが, 一方食糧として例えば馬鈴薯 *S. tuberosum* は世界中で利用されるが, 発芽期には solanin (solanidine 配糖体) の含有量が高く毒化している場合もあり, 又世界各地で民間薬として利用されるナス科植物も多い現状である。ナス科アルカロイドの生合成研究も含め, 数種のナス科植物成分の検索を行った。*S. tuberosum* からは steroidal alkaloid の前駆体と推定される。barogenin (25S) が同定され²³⁾, kryptogenin

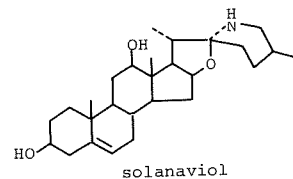


(25R) が (25R)-spirostan ならびに spirosolane の前駆体と推定されることに對し, (25S) -series のアルカロイドの前駆体に相当する化合物が同定されたことになる。

Solanum aviculare は東欧圏においてステロイド資源として重要視されている植物であつ

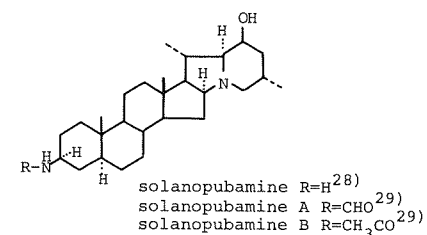


て欧州から種子交換により得られ, 薬用植物園において栽培され, 天然物化学実習の教材として使用されてきたが, 年々 solasodine 含量が低下し, 使用不可能となった。植物自体の生育は全く変化がないため, 成分を検索したところ solasodine の C₁₂ が水酸化された solanaviol が同定され, 生育環境の変化による適応の一種と見做される²⁵⁾一種の chemical race に変化したことを示し, 外来種栽培上の注意点を指摘している。



又印度 Nagarjuna 大学 Prakasa の協力要請を受け, 印度の民間薬 *Solanum pubescens*

から分離された solanidane alkaloid 類の構造解明を行った。



カルタッタ大学 Pakrashi が中西(コロンビア大)の協力を得て, 構造解析を行った Solanogantime, solanogantimine とは stereoisomer である, solanopubamide A, B は天然ステロイドアルカロイドとして formyl 或は acetyl 化されたアルカロイドとして珍しい化合物である。

Biogenetic Studies of Natural Products

1. H. Mitsuhashi, K. Kaneko, and S. Eguchi: The Biosynthesis of Santonin. I. On the Hydroponic Culture of *Artemisia maritima* L. *Yakugaku Zashi*, **78**, 460 (1958).
2. H. Mitsuhashi, K. Kaneko, S. Eguchi, and N. Yoshida: The Biosynthesis of Santonin. II. The Uptake of ¹⁴C from Carboxy-labeled Sodium Acetate by *Artemisia maritima* L. *Yakugaku Zashi*, **79**, 1244 (1959).
3. H. Mitsuhashi, K. Kaneko, S. Eguchi, and M. Otsu: Biosynthesis of Menthol. *Yakugaku Zashi*, **80**, 268 (1960).
4. K. Kaneko: Biogenetic Studies of Natural Products. IV. Biosynthesis of Anethole by *Foeniculum vulgare*. (1). *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 611 (1960).
5. K. Kaneko: Biogenetic Studies of Natural Products. V. Biosynthesis of Anethole by *Foeniculum vulgare*. (2). *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 875 (1960).
6. K. Kaneko: Biogenetic Studies of Natural Products. VI. Biosynthesis of Anethole by *Foeniculum vulgare*. (3). *Chem. Pharm. Bull.*, **9**, 108 (1961).
7. H. Mitsuhashi, K. Kaneko, and M. Sasaki: Biogenetic Studies of Natural Products. VII. Biosynthesis of Isoflavone in Red Clover. *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 1120 (1962).
8. K. Kaneko: Biogenetic Studies of Natural Products. VIII. Biosynthesis of Anethole by *Foeniculum vulgare*. 4. *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 1085 (1962).
9. K. Kaneko, H. Mitsuhashi, and K. Hirayama: Microbial Transformation of Steroid. I. Microbial Hydroxylation of Diosgenin. *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 2031 (1969).
10. K. Kaneko, H. Mitsuhashi, K. Hirayama, and N. Yoshida: Biosynthesis of C-Nor-D-Homo-Steroidal Alkaloids from Acetate-1-¹⁴C, Cholesterol-4-¹⁴C, and Cholesterol-26-¹⁴C in *Veratrum grandiflorum*. *Phytochemistry*, **9**, 2489 (1970).
11. K. Kaneko, H. Mitsuhashi, K. Hirayama, and S. Ohmori: 11-Deoxojervine as a P precursor for Jervine Biosynthesis in *Veratrum grandiflorum*. *Phytochemistry*, **9**, 2489 (1970).

12. K. Kaneko, M. Watanabe, Y. Kawakoshi, and H. Mitsuhashi: Etioline as Important Precursor in Solanidine Biosynthesis in *Veratrum grandiflorum*: (25S)-22, 26-Iminocholesta-5, 22 (N)-diene-3 β , 16 α -diol. *Tetrahedron Letters*, 4251 (1971).
13. K. Kaneko, M. Watanabe, S. Taira, and H. Mitsuhashi: Conversion of Solanidine to Jerveratrum Alkaloids in *Veratrum grandiflorum*. *Phytochemistry*, **11**, 3199 (1972).
14. K. Kaneko, M. Watanabe, and H. Mitsuhashi: 3 β -Hydroxy- $\Delta^{5,16}$ -Pregnadien-20-one from *Veratrum grandiflorum*.
15. K. Kaneko, H. Seto, C. Motoki, and H. Mitsuhashi: Biosynthesis of Rubijervine in *Veratrum grandiflorum*. *Phytochemistry*, **14**, 1295 (1975).
16. K. Kaneko, M. W. Tanaka, and H. Mitsuhashi: Origin of Nitrogen in the Biosynthesis of Solanidine by *Veratrum grandiflorum*. *Phytochemistry*, **15**, 1391 (1976).
17. K. Kaneko, M. W. Tanaka, and H. Mitsuhashi: Dormantinol, a Possible Precursor in Solanidine Biosynthesis, from Budding *Veratrum grandiflorum*. *Phytochemistry*, **16**, 1247 (1977).
18. K. Kaneko, M. W. Tanaka, and E. Takahashi, and H. Mitsuhashi: Teinemine and Isoteinemine, Two New Alkaloids from *Veratrum grandiflorum*. *Phytochemistry*, **16**, 1620 (1977).
19. K. Kaneko, N. Kawamura, T. Kuribayashi, M. W. Tanaka, and H. Mitsuhashi, and H. Koyama: Structures of Two Cevanine Alkaloids, Shinonomenine and Veraflorizine, and a Cevanidane Alkaloid, Procevine, isolated from Illuminated *Veratrum*. *Tetrahedron Letters*, 4801 (1978).
20. K. Kaneko, N. Kawamura, H. Mitsuhashi, and K. Ohsaki: Two New *Veratrum* Alkaloids, Hosukinidine and Epirubijervine from *Veratrum* Plant. *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2543 (1979).
21. K. Kaneko, M. W. Tanaka, T. Kuribayashi, H. Mitsuhashi, and J. Tomko: Reexamination of the Structure of Veramarine. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, **48**, 2840 (1983).

Solanidane, Spirosolane, Spirostan, and the Related Compounds

22. H. Mitsuhashi, U. Nagai, and T. Endo: Studies on Constituents of *Fritillaria camtschaticensis* Ker-Gawler. *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 2370 (1969).
23. K. Kaneko, S. Terada, N. Yoshida, and H. Mitsuhashi: Structure of Barogenin from *Solanum tuberosum*. *Phytochemistry*, **16**, 791 (1977).
24. K. Kaneko, U. Nakaoka, M. W. Tanaka, N. Yoshida, and H. Mitsuhashi: The Structure of Hapepunine from *Fritillaria camtschaticensis*: A New N-Methyl-22, 26-epiminocholestene. *Tetrahedron Letters*, 2099 (1978).
25. K. Kaneko, K. Niitsu, N. Yoshida, and H. Mitsuhashi: Structure of Solanaviol, a New Steroidal Alkaloid from *Solanum aviculare*. *Phytochemistry*, **19**, 299 (1980).
26. Kaneko, U. Nakaoka, M. W. Tanaka, N. Yoshida, and H. Mitsuhashi: Two Steroidal Alkaloids, Hapepunine and Anrakorinine, from the Mature *Fritillaria camtschaticensis*. *Phytochemistry*, **20**, 157 (1981).

27. K. Kaneko, M. W. Tanaka, U. Nakaoka, Y. Tanaka, N. Yoshida, and H. Mitsuhashi: Camtschatcanidine, An Alkaloid from *Fritillaria camtschaticensis*. *Phytochemistry*, **20**, 327 (1981).
28. G. N. Krishna Kumari, L. Jagan Mohan Rao, K. V. Raja Rao, and K. V. Prakasa Rao, K. Kaneko, and H. Mitsuhashi: Solanopubamine, A Novel Steroidal Alkaloid from *Solanum pubescens* Willd. *Phytochemistry*, **24**, 1369 (1985).
29. G. N. Krishna Kumari, L. Jagan Mohan Rao, K. V. Raja Rao, S. S. Prakasa Rao, K. Kaneko, and H. Mitsuhashi: Solanopubamides-a and B, Two More Steroidal Alkaloids from *Solanum pubescens*. *Phytochemistry*, 1985, in press.

Fritillaria Alkaloids and the Related Compounds

30. K. Kaneko, M. W. Tanaka, K. Haruki, N. Naruse and H. Mitsuhashi: ¹³C-NMR Studies on the Cevanine Alkaloids: The Application of ¹³C-NMR Spectrum for Structure Elucidation of New Alkaloids, Baimonidine and Isobaimonidine. *Tetrahedron Letters*, 3737 (1979).
31. K. Kaneko, N. Naruse, K. Haruki, and H. Mitsuhashi: Isobaimonidine, a New *Fritillaria* Alkaloid from the Airal Part of *Fritillaria verticillata*. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1345 (1980).
32. K. Kaneko, N. Naruse, M. W. Tanaka, N. Yoshida, and H. Mitsuhashi: Fritillarizine, a new *Fritillaria* Alkaloid Isolated from the Airal Part of Mature *Fritillaria verticillata*. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 3711 (1980).

V. 海産生物のステロイドとジテルペンの研究

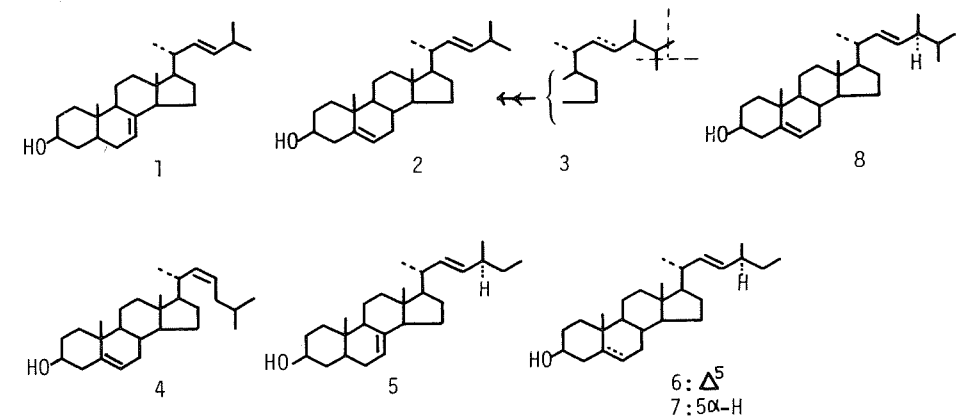
多様な海産生物のなかでも海産動物の種類と現存量は陸上動物のそれを上まわるとされている。多くの底生、漂泳生物の生息する大陸棚の面積は全海面の約2割、従って全陸地の半分に相当する。垂直方向への圧力の増加、光と溶存酸素の減少、陸水注入による栄養塩類の補給を受ける海浜域と外洋域との差、干満、波浪による環境の激しい変化等は陸上生物の遭遇せぬ環境を造り出す。体全体が塩分を含む海水で密に閉ざされ温度が比較的一定している一方海水に溶存する化合物や浮遊、着生する生物および生物の破片をとり込むことによる複雑な食物連鎖、また共生生物を有す場合も多いことなどの際だった相違もある。このように異質な環境に生きる海産の、特に下等生物には陸上動植物に見られない化合物が含まれることが珍しくなく、テルペンやステロイド類もその一つである。

海産動植物のステロイド

海産無脊椎動物のステロールが脊椎動物と異って複雑な混合物であることは戦前からよく認識されていた¹⁾。当時はこれを系統発生と関連づけ、その組成は下等動物になるほど複雑となり、脊椎動物に至って cholesterol に収斂するとみなされていた。しかしながらステロール類は諸性質の均質な化合物の代表的なものであって50以上の混合物でも良い結晶となり、個々の成分を分離するのは極度に困難であったし、分離出来ても cholesterol の例に見る通り、分子式の決定自体が困難な作業であった。従って GLC で検証できる以前の報告は大底その純度を疑ってみる必要があり、実際現在から見て単一であるはずのない物質に対して多数の trivial name が与えられている²⁾。逆に言えばこのような困難を克服して正しい結果を導いた人々の仕事は驚嘆に値すると言える。

ホタテ貝などの養殖に被害を与えるヒトデ類のサポニン検索のさい多量のステロール画分が得られた。GLC によれば少なくとも13種の混合物で、かなり手間がかかったが硝酸銀含浸のカラムで分離した。ヒトデ類のステロールは圧倒的に Δ^7 -型から成っているが、このうち GLC 上相対保持時間が非常に小さい成分(1)があり機器分析と部分合成の結果 C_{26} ステロール(2)の Δ^7 異性体と判明し、ヒトデ綱(Asteroids)から asterosterol (1)と名づけた³⁾。2は Idler らがカナダ産のホタテ *Placopecten magellanicus* 中の微量成分としてその8年程前に発見し生合成的には異常であるが C_{26} 型のステロールと推定し⁴⁾、構造の確認はその6年後になされていた⁵⁾。

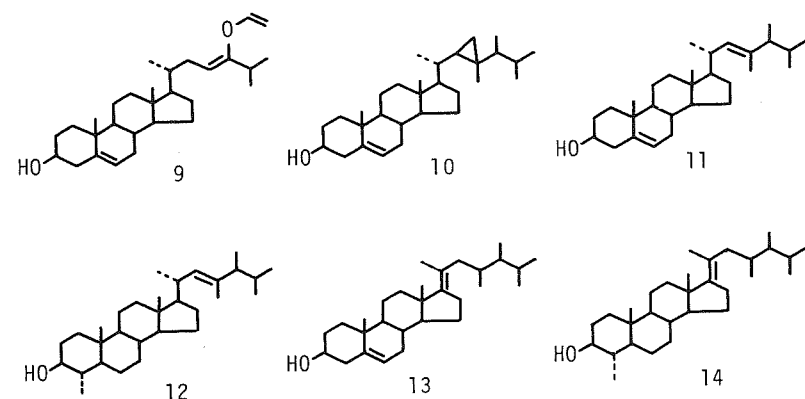
すでに確立しているステロール類の生合成ルートによれば cholestane 骨格が一たん生成し、側鎖のアルキル基は C-24 位に対する S-adenosyl-methionine によるメチル化が順次起っ



て形成されるから1や2のような形になるためには24-メチルコレスタン型(3)から2個のメチル基が除去される経路以外にはかなり突飛な経路を考えねばならない。asterosterol 分離の際 Δ^7 -cholestenol に対して GLC 上 0.88 の相対保持時間を示す微量成分(5)が得られた。天然の Δ^{22} -ステロールは全て22-トランス型であるが、Idler は *p. magellanicus* 中に 22-cis-cholesta-5, 22-dien-3 β -ol (4) が存在し、4は海産無脊椎動物の Δ^5 -ステロール類の一般的な微量成分であるとしていた⁶⁾。このことは何度も発表され、我々も環形動物エラコ(*Pseudopotamilla ocellata*)中に存在することにふれたことがあったが微量のため分離はしていなかった⁷⁾。5と Δ^7 -cholestenol との関係は4と cholesterol との関係に等しく、またヒトデ類のステロールは専ら摂取した Δ^5 -ステロールを 5α 体に飽和させた後 Δ^7 -体へ変換することによるものなので⁸⁾、5は当然4の Δ^7 -異性体のはずであった。しかし実際にはスペクトルデータから22-trans-27-nor型である事が判明し、合成的にも確認された⁹⁾。この事は同時に4が誤りで6であることを示す。そこでエラコから再度この成分を分離し、機器分析と合成により6の構造を確認できた¹⁰⁾。6とそのジヒドロ体はホタテ *Patinopecten yessoensis* 中にも見出され¹¹⁾、また内外の各種海産無脊椎動物からも報告されるようになった¹²⁾。この27-nor-24-methylcholestane型ステロール(5: amuresterol, 6: ocellasterol, 7: patinosterol)は3と1,2間のmissing ringに相当すると言える。海洋のbiomassの主たるものは珪藻類であり、その主ステロールは24-epibrassicasterol(8)で食物連鎖のprimary sourceになる¹³⁾。6はこの24-epibrassicasterolの27-ノル型にあたり、珪藻ステロールから2に至る変換と蓄積の過程がどこかに存在すると考えている。

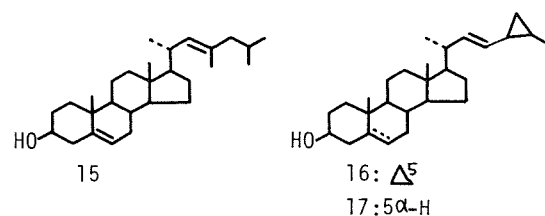
海藻類のステロールは混合物であるが生合成的には通常のものである。褐藻ウミトラノオ *Sargassum thumbergii* は fucosterol を主とし、cholesterol, 24-methylenecholesterol 等の他微量の9を有すことがわかった¹⁴⁾。

腔腸動物のウミトサカ類(Soft coral)は多く共生鞭毛藻を有し、そのステロールは全て *de*



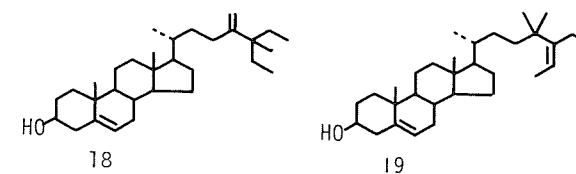
novo synthesis によるとみなされる。24-メチルステロールが多く C-24 位の配位は brassicasterol 型である。沖縄産ウミトサカ、オオウミキノコ *Sarcophyton glaucum* のステロールの大半は 22, 23-dihydrobrassicasterol で gorgosterol (10) が20%ほど含まれている。10は1943年 Bergmann がヤギ類 (Gorgonian) から分離したもので構造は1970年 Djerassi らにより決定された^{15,16)}。この前駆体にあたるものとして金沢らは 11 をヒラウミキノコ *S. elegans* から単離している¹⁷⁾。また当教室出身の清水は赤潮研究の際培養した鞭毛藻が 11 と同様の側鎖を有す化合物 (dinosterol, 12) を主ステロールとすることを見出した¹⁸⁾。

金沢はまた 11 の Δ^{23} 異性体を報告していたが記載されているデータからでは説明が困難だった¹⁹⁾。*S. glaucum* と *S. elegans* のステロールのパターンは殆ど同一なので、そこで *S. glaucum* から該当する成分を分離してみると実際には 13 であると判明し、sarcosterol と名づけた²⁰⁾。13 も新しいタイプの化合物であるがその翌年 Djerassi らは鞭毛藻 *Peridinium foliaceum* から peridinosterol (14) を分離している²¹⁾。



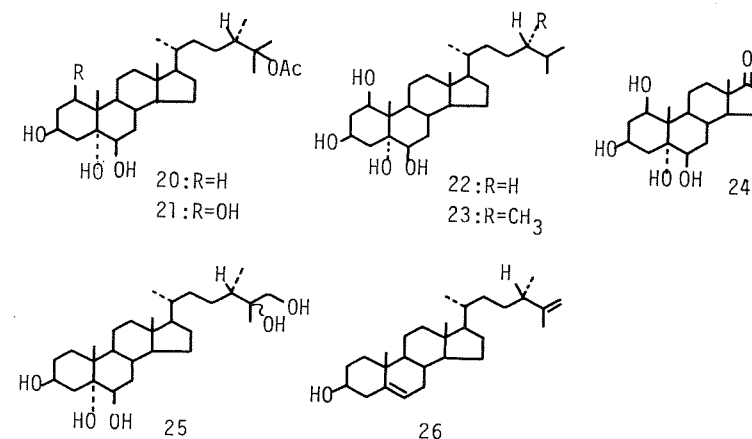
このように陸上生物にはみられない23-アルキル型ステロールを有すことが腔腸動物やその共生藻の特徴で、*S. glaucum* からは 10, 11, 13 の他に 15 が得られている²²⁾。15 はかつてアサリ貝から分離され、誤って 22-*cis*-brassicasterol と報告されていた²³⁾。また変った化合物として 16, 17 が分離された^{24,25)}。池川らは合成により 16 (glaucasterol) の側鎖3員環が 24*S*, 25*S* であることを決定した²⁶⁾。*S. glaucum* が1例を示すように海綿類や腔腸動物の

ような下等生物のあるものはステロイド骨格に対して特殊なアルキル化、脱アルキル化能力を持つようである。これらは複雑な食物連鎖を経て各種の生物に分布する。ある種の海綿類は74種のステロールを含んでいる²⁷⁾。生合成的に変形したステロールは gorgosterol の発見に始まり C_{26} -ステロール、27-ノルステロール、19-ノルステロール、 3β -ヒドロキシメチル-A-ノルステロール、アレンを有すステロール、シクロプロパン基を持つステロール、多数のホモ型ステロール (例 18, 19)²⁸⁾ 等際限なく増え、ステロイドリング中の variation も多いので、現在のところ300種近くの所謂マリンステロールが知られるようになっている。



ヤギ類、ウミトサカ類ともにポリオキシステロイドを含有する例が多く、*S. glaucum* の脂質中にもその2%程度含有されている。主成分の 20 はすでに Djerassi らにより *S. elegans* から分離されていた²⁹⁾。

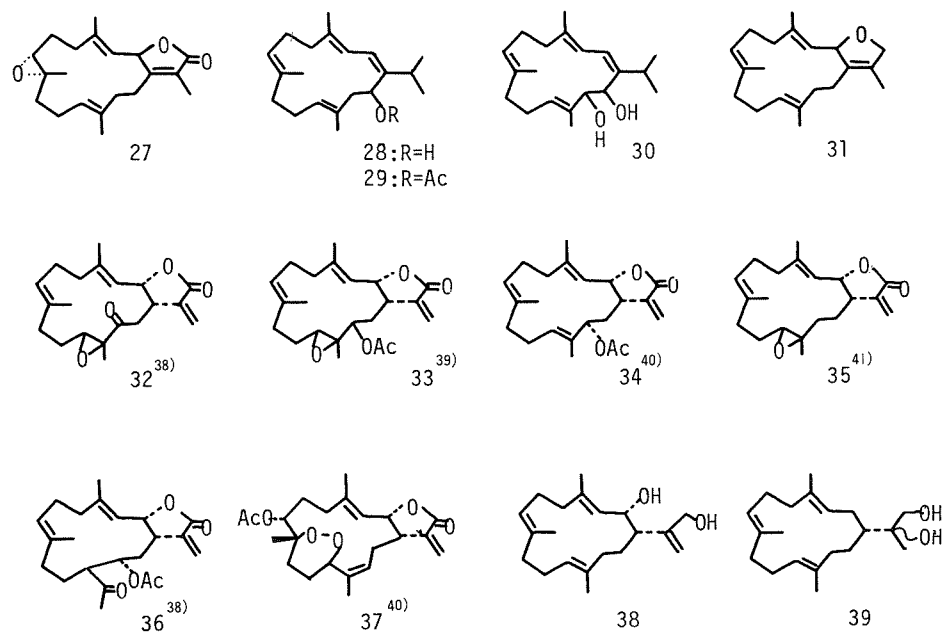
Djerassi はその後に 20 の 12β 水酸化体を同じウミトサカから分離したとしているが、標品の 12α -水酸化体と一致しないことを根拠の一つにしており、 1β -水酸化体の可能性を検討していない³⁰⁾。機器恒数その他から同一と考えられる化合物が *S. glaucum* から得られた。 1β , 3β -dihydroxy Δ^5 -ステロイド骨格を持つサボゲニン ruscogenin を酸化して得られる 5α , 6β -グリコール体と比較することにより本化合物が実際 20 の 1β -水酸化体 (21) であることを確認した³¹⁾。また、側鎖に水酸基のない 22, 23 およびアンドロスタン型化合物 24 なども分離され、22 と 24 は各々 ruscogenin を出発原料として合成確認を行った^{32,33)}。25 のように 25, 26 グリコール型の化合物もあり、*S. glaucum* の25種のモノオキシステロール中に存在



した codisterol (26) を酸化して合わせることが出来た^{34,35)}。

軟体サンゴ類のセンプラン型ジテルペン

センプラン型のジテルペンは陸上生物にはマツ科植物、タバコ、シロアリ等に散見されるがあまり例は多くない。ウミトサカ、ヤギなどの腔腸動物はこれを特に豊富に含有する。オオウミキノコ (*S. glaucum*) はインド、太平洋のサンゴ礁に分布する代表的なウミトサカで、紅海産 *S. glaucum* から sarcophine (27) をはじめ数種のセンプラン類が知られている³⁶⁾。これらには魚毒性があり、サンゴへの他生物の着生を妨ぐ役割があるとされている。また抗腫瘍性を示す化合物もある。これらの生物の常として採集時期や地域により、おそらく共生藻の相違により成分は一定しない。沖縄産の *S. glaucum* には紅海産の *S. glaucum* に見出される化合物は認められず、その代りに sarcophytol A~E, sarcophytonin A (31) と名づけたセンプラン型ジテルペンが見出された³⁷⁾。特に sarcophytol-A (28) の含量は多く、それだけで総脂質の3割程度になる。また α -メチレン- γ -ラクトン類は全く見出されない。同じ沖縄産の軟体サンゴハケカトサカ *Sinularia mayii* はステロイドに関しては *S. glaucum* となら異なる点はないが、ジテルペンに関しては様相が異り、*S. glaucum* に見出される 28~31 は全く認められぬ一方多種の α -メチレン- γ -ラクトン類 (32~37 etc) が得られた。これらは殆どその数年前に内外のグループが報告済みのものである^{38~41)}。微量ながら cembrane diol (38, 39) が得られた⁴²⁾。38などはラクトンへ至る前駆体とみなすことができる。



REFERENCES

- 1) W. Bergmann, "Evolutionary Aspects of Sterols", P. R. Cooked, Press, 1958 p. 435
- 2) J. Austin, "Advances in Steroid Biochemistry and Pharmacology", M. H. Briggs ed., Academic Press, Vol. 1, p. 73 (1970)
- 3) M. Kobayashi, R. Tsuru, K. Todo and H. Misuhashi, Tetrahedron Letters, 2935 (1972); M. Kobayashi, R. Tsuru, K. Todo and H. Mitsuhashi, Tetrahedron, **29**, 1193 (1973)
- 4) T. Wainai, T. Tamura, B. Truscott and D. R. Idler, J. Fish. Res. Bd. Canada, **21**, 1543 (1964)
- 5) D. R. Idler, P. M. Wiseman and L. H. Safe, Steroids, **16**, 451 (1970).
- 6) D. R. Idler and P. M. Wiseman, Comp. Biochem. Physiol., **38A**, 581 (1971).
- 7) M. Kobayashi, M. Nishizawa, K. Todo and H. Mitsuhashi, Chem. Pharm. Bull., **21**, 323 (1973).
- 8) L. J. Goad, I. Rubinstein and A. G. Smith, Proc. Roy. Soc. Sci. **180B**, 223 (1972).
- 9) M. Kobayashi and H. Mitsuhashi, Tetrahedron, **30**, 2147 (1974).
- 10) M. Kobayashi and H. Mitsuhashi, Steroids, **24**, 399 (1974).
- 11) M. Kobayashi and H. Mitsuhashi, Steroids, **26**, 605 (1975).
- 12) F. J. Schmitz, in "Marine Natural Products", Vol. 1, ed. by P. J. Scheuer, Pergamon Press, 1978, p. 241; L. J. Goad, ibid, Vol. 2, 1978, p. 75.
- 13) I. Rubinstein and L. J. Goad, Phytochemistry, **13**, 481 (1974).
- 14) M. Kobayashi and H. Mitsuhashi, Chem. Pharm. Bull., in press.
- 15) W. Bergmann, M. J. McLean, and D. J. Lester, J. Org. Chem., **8**, 271 (1943).
- 16) R. H. Hale, J. LecLercg, B. Tursch, C. Djerassi, R. Gross, A. J. Weinheimer, K. Gupta and P. J. Scheuer, J. Am. Chem. Soc., **92**, 2174 (1970).
- 17) A. Kanazawa, S. Teshima, T. Ando, and S. Tomita, Bull. Japan Soc. Sci. Fish., **40**, 729 (1974).
- 18) Y. Shimizu, M. Alam and A. Kobayashi, J. Am. Chem. Soc., **98**, 1059 (1976).
- 19) A. Kanazawa, T. Ando, and S. Teshima, Bull. Japan Soc. Sci. Fish., **43**, 83 (1977).
- 20) M. Kobayashi, A. Tomioka and H. Mitsuhashi, Steroids, **34**, 273 (1979).
- 21) W. Swenson, B. Tagle, J. Clardy, N. W. Withers, W. C. M. C. Kokke, W. Fenical and C. Djerassi, Tetrahedron Letters, **21**, 4663 (1980).
- 22) M. Kobayashi, A. Tomioka, T. Hayashi, and H. Mitsuhashi, Chem. Pharm. Bull., **27**, 1951 (1979).
- 23) S. Teshima, A. Kanazawa and T. Ando, Comp. Biochem. Physiol., **47B**, 507 (1974).
- 24) M. Kobayashi and H. Mitsuhashi, Steroids, **40**, 665 (1982).
- 25) M. Kobayashi, T. Ishizaka and H. Mitsuhashi, Chem. Pharm. Bull., **31**, 1803 (1983).
- 26) Y. Fujimoto, M. Kimura, T. Terasawa, F. A. M. Khalifa and N. Ikekawa, Tetrahedron Letters, **25**, 1805 (1984).
- 27) T. Itoh, D. Sica and C. Djerassi, J. Chem. Soc. Perkin-1, 147 (1983).
- 28) L. N. Li, U. Sjostrand and C. Djerassi, J. Org. Chem., **46**, 3867 (1981).
- 29) J. M. Moldwan, B. M. Tursch and C. Djerassi, Steroids, **24**, 387 (1974).

- 30) J. M. Moldwan, W. S. Tan and C. Djerassi, *Steroids*, **26**, 107 (1975).
 31) M. Kobayashi, T. Hayashi, F. Nakajima and H. Mitsuhashi, *Steroids*, **34**, 285 (1979).
 32) M. Kobayashi, T. Hayashi, K. Hayashi, M. Tanabe, T. Nakagawa and H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1848 (1983).
 33) M. Kobayashi and H. Mitsuhashi, *Steroids*, **40**, 673 (1982).
 34) M. Kobayashi, T. Ishizaka and H. Mitsuhashi, *Steroids*, **40**, 209 (1982).
 35) M. Kobayashi and H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4127 (1983).
 36) J. Bernstein, U. Shmueli, E. Zadock, Y. Kashman and I. Neeman, *Tetrahedron*, **30**, 2817 (1974); Y. Kashman, E. Zadock and I. Neeman, *Tetrahedron*, **30**, 3615 (1974).
 37) M. Kobayashi, T. Nakagawa and H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2382 (1979); T. Nakagawa, M. Kobayashi, K. Hayashi and H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 82 (1981).
 38) B. F. Bowden, J. C. Coll, S. J. Mitchell and G. T. Stokie, *Aust. J. Chem.*, **31**, 1303 (1978).
 39) Y. Yamada, S. Suzuki, K. Iguchi, H. Hikuchi, T. Tsukitani and H. Horiai, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2035 (1980).
 40) Y. Uchio, Hiroshima University, personal communication.
 41) Revised structure of that reported in Ref. 39 (K. Iguchi, personal communication).
 42) M. Kobayashi, N. Miura, and H. Mitsuhashi, unpublished.

VI. その他の植物成分の研究

Lonicera 属植物成分の研究

キンギンボク *Lonicera morrowii* は、北海道に広く分布する灌木で赤い双球の果実をつける。この実は強い苦味を有する事から、その苦味成分に興味を引かれ、分離研究した。morroniside, kingside と命名した2つの新イリドイド配糖体が得られた¹⁾。又 secologanin, sweroside 等も共存し、これらは、インドールアルカロイドの非トリプトファン部を構成する C₁₀unit のプリカーサーとなる事が知られており、morroniside と 2-hydroxytryptamine との縮合から oxindole アルカロイド全合成の試みが伴教授のもとで行われた²⁾。

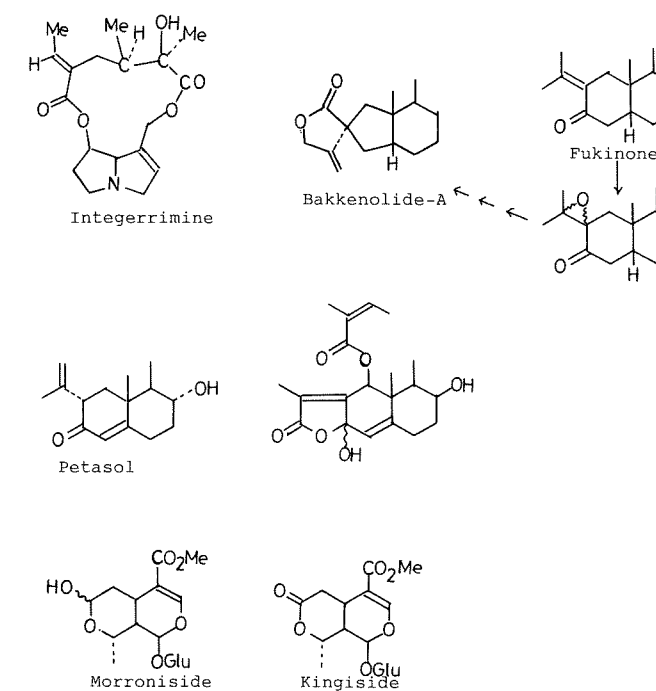


Chart. 16

キク科 *Senecio* 族植物の成分研究

本道さら東北にかけて山菜として利用されるヨブスマソウ (*Cacalia hastata*) はキク科 *Senecio* 族に属し、この族の植物には肝臓毒、発癌性等で知られるピロリチザンアルカロイドが含有される例が多く知られていた³⁾。そこで、ヨブスマソウの山菜利用の点からみて、その様なアルカロイドが含有されているのかどうか調べてみたところ、よく知られている

Integerrimineが見出された⁴⁾。しかし、ヨブスマソウには、精油成分を多く含む事がわかり、これから、フキノトウから見出された bakkenolide Aが見出された⁵⁾。bakkenolide Aは後に、抗腫瘍性が見出されるなど興味ある化合物であり、ピロリチジンアルカロイドと bakkenolide Aの相互的生理活性の解明は興味深い。又、ニオイブキ (*Petasites fragrans*) や本道自生のアキタブキ (*Petasites gigantes*) のトウから多種のエレモフィレンノライドも見出された⁶⁾がこのタイプのもは抗腫瘍活性は弱いとされている。

又、ヨブスマソウ中に共存していた fukinone から Favorski 転位を経て、bakkenolide Aへ変換でき、生合成的にもこれと類似の反応が起きている事が推測される⁷⁾。

- 1) a) I. Souzu, H. Mitsuhashi, Tetrahedron Lett., 2725 (1969). b) *ibid.*, *idem.*, 191 (1970).
- 2) M. Seto, T. Oishi, H. Mitsuhashi, Y. Ban, Chem. Pharm. Bull., 24, 1393 (1976).
- 3) L. B. Bull, C. C. J. Culvenor, A. T. Dick, "The Pyrrolizidine Alkaloids" North-Holland Pub. Company, Amsterdam, 1968.
- 4) K. Hayashi, A. Natorigawa, H. Mitsuhashi, Chem. Pharm. Bull., 20, 201 (1972).
- 5) K. Hayashi, H. Nakamura, H. Mitsuhashi, Phytochemistry, 12, 2931 (1973).
- 6) K. Sugama, K. Hayashi, H. Mitsuhashi, Phytochemistry, 22, 1619 (1983).
- 7) K. Hayashi, H. Nakamura, H. Mitsuhashi, Chem. Pharm. Bull., 21, 2806 (1973).

VII. 薬用植物の栽培

北海道では、気候、地質条件が恵まれない中で、明治以来、開拓が進められ、現在ではこれらを克服した農業が進められているが、明治以来、農家経営の一環として、種々の特用、薬用作物が取りあげられて来た。

ハッカ、除虫菊、ミブヨモギ、カノコソウ、当帰、川芎、ラベンダー等々であり、中には情勢の変化で、姿を消したものもあり、現在も相当に栽培されているものもある。

1955年(昭30)、北大、生薬学教室が設立されて以来、厚生省衛生試験所北海道薬用植物栽培試験場が新たに設立され、又従来からの北海道庁衛生部薬務課、農水省農業試験場作物部等の諸機関との相互協力の研究を進めて来たが、その後日本生薬学会北海道支部が、1976年設立されるに及んで、その前後に創立された北海道薬科大学、東日本学園大学薬学部の生薬関係の方々と協力した各種の行事が活発化した。

1955~60年にかけての問題点としては、

1. 価格の変動—従来、ある薬草の価格があがると、競ってそれを栽培する傾向があり、これにより直ちに生産過剰をまねき市場価格を下げるので安定換金作物として薬草を農業経営にとり入れることの困難。
2. わが国の生薬の生産量、需要量の調査による生産量の調節、価格の安定化。
3. 品質の優良なものの生産。
4. 生薬取引改善、道産生薬の規格作製。
5. 適地適作主義をとり、条件のよい地域に生産団地を形成する。

以上のような問題点をかかえていたのでこれからの研究の方向として次の諸点が考えられた。

1. 現在まで栽培されている薬用植物については広く国の内外より多くの品種をあつめ、北海道に適した種類を検討する。
2. 栽培法を施肥、病虫害防除、輪作体系の面から調査する。
3. 有効成分の定量法、規格作りの面から簡単な検定法の確立。
4. 従来栽培されていない薬用植物の導入。
5. 野生品の利用及びこの栽培化。
6. 未利用の医療資源の開発。

このような方針に基づいて昭和30年来、私達が試みて来た事をまとめてみる。

1. 大黄

気候及び土質等より本道は大黄の栽培に適していると思われた。1927~1928年当時の富

業績目録

山薬専（現富山大学）高橋隆造博士がミュンヘン植物園より入手した大黄が北大植物園に残っていたので、この増殖を試みた。この大黄は *Rheum palmatum* L. と一応定めたが、栽培、栄養繁殖、管理、収穫、調整法等苦心が多く、水谷次郎、吉田尚利氏等の努力で見通しがついた。しかし、増殖にやや問題が残っている。

2. 甘草

当時、勇払原野の利用に薬草をとったことから住田哲也、彦坂貞子（現広重）両氏と協力し、適応性、特性調査、品種改良、栽培法の改善、glycyrrhizinの定量を行った。種子の入手に清水讓氏がスペインのサラゴサに出かけエプロ川流域で目的をとげてくれたことがある。

3. ソラーヌムアヴィクラール

性ホルモン等の原料としてサポゲニンを利用することが広く行われているが、ナス科 *Solanum aviculare* L. は栽培が容易なのでこの導入の可能性を東独ザールより入手した種子で行った。

4. ゲンチアナ

苦味健胃薬としてすぐれているゲムチアナ根 *Gentiana lutea* L. の導入は水谷次郎氏の努力で播種後5年にして開花結実にいたり、その後の各種試験が軌道に乗った。

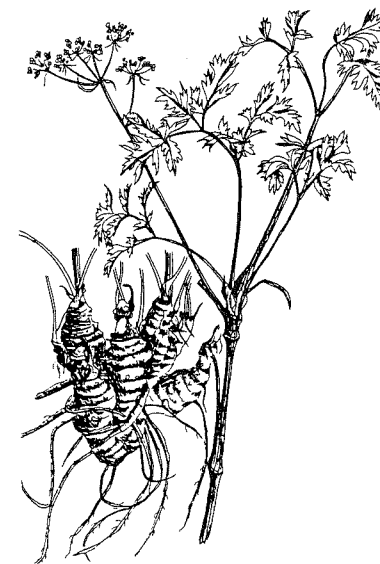
5. ケシの全草抽出

医療上重要なモルヒネ、コデイン等の原料アヘンはほとんど輸入に依存しているので、その安定供給と、寒地性薬用植物の一つとしてケシの栽培、特に寒地に適する品種の選定、アルカロイド類の直接抽出製造のための実験を1971年度より3カ年厚生省医療研究助成補助をうけて名寄の北薬試と協同で行った。その結果寒地に適した品種として p. 5814 がモルヒネ0.43%、コデイン0.12%と良好な含量を示し、又、開花から3週間以後にアルカロイド含量が最高に達し、全草抽出法も見通しを得た。

6. *Stevia rebaudiana* Bertoni の栽培

食品添加物の安全性、低カロリー天然甘味の開発を目標とし、農林水産業特別試験研究費を受けて、住田哲也博士と協同で1971年、種子の導入、優良品種の選定、収穫適期の決定、栽培適地の選定、ステビオサイドの定量法等試験を行った。これは現在、わが国の暖地、韓国、中国に広く普及した。

以上極めて簡単に薬用植物の栽培について記したが、1976年医療に漢方処方が採用され生薬の需要も大きくのびて、栽培研究も非常に活発化している。



センキュウ