

良質の医薬資源を求めて

金子光教授退官記念業績集

平成元年 春

北海道大学薬学部生薬学教室



金子 光教授近影

Kô Kaneko

金子 光教授履歴

生年月日 大正14年10月20日生

昭和26年3月 北海道大学理学部植物学科卒

昭和26年4月 同上大学において植物生理学専攻

昭和30年8月 北海道大学医学部薬学科生薬学講座助手

昭和31年4月 同 上 講師

昭和35年7月 同 上 助教授

昭和36年2月 理学博士（北海道大学）

昭和36年9月～38年9月 米国コロンビア大学医学部微生物学科へ留学

昭和40年4月 北海道大学薬学部配置換え

昭和50年4月 日本薬学会奨励賞受賞

“バイケイソウアルカロイドの生合成研究”

昭和57年4月～平成元年3月 北海道大学薬学部附属薬用植物園園長

昭和60年4月 北海道大学薬学部教授（生薬学講座担当）

昭和61年4月～63年3月 日本生薬学会北海道支部長

昭和61年9月 伊藤セミナー「生薬の栽培から臨床まで」を主宰

昭和62年8月 第29回天然有機化合物討論会準備委員長

昭和63年7月 日韓天然資源調査学術研究会を主宰

昭和63年11月 日中天然薬物討論会（北京、西安）日本生薬学会代表として参加

昭和63年11月 中国薬科大学（南京）学位評定委員会委員

平成元年3月 北海道大学定年退官

平成元年4月 日本生薬学会副会長就任

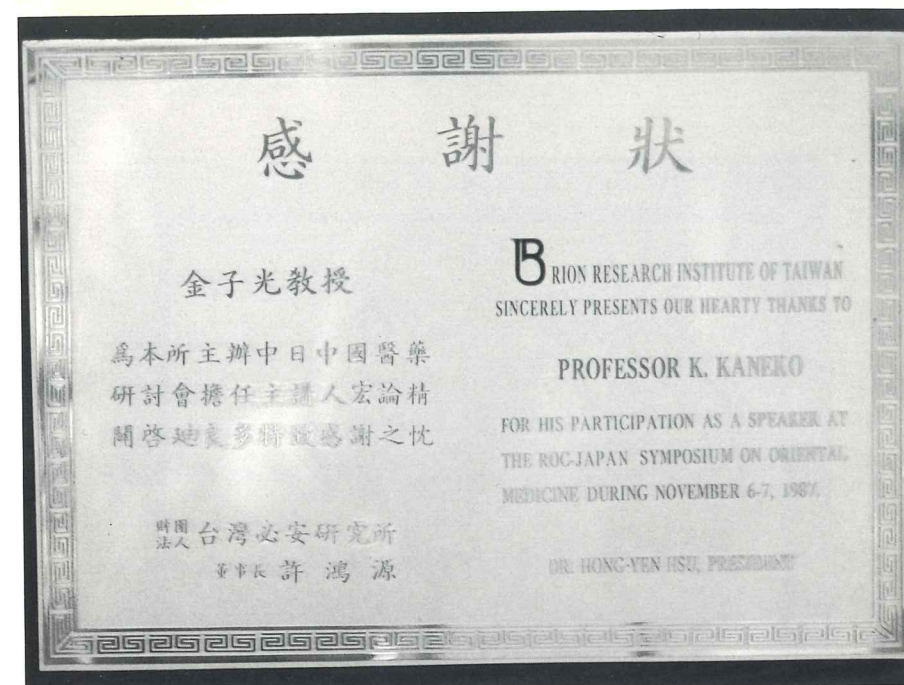


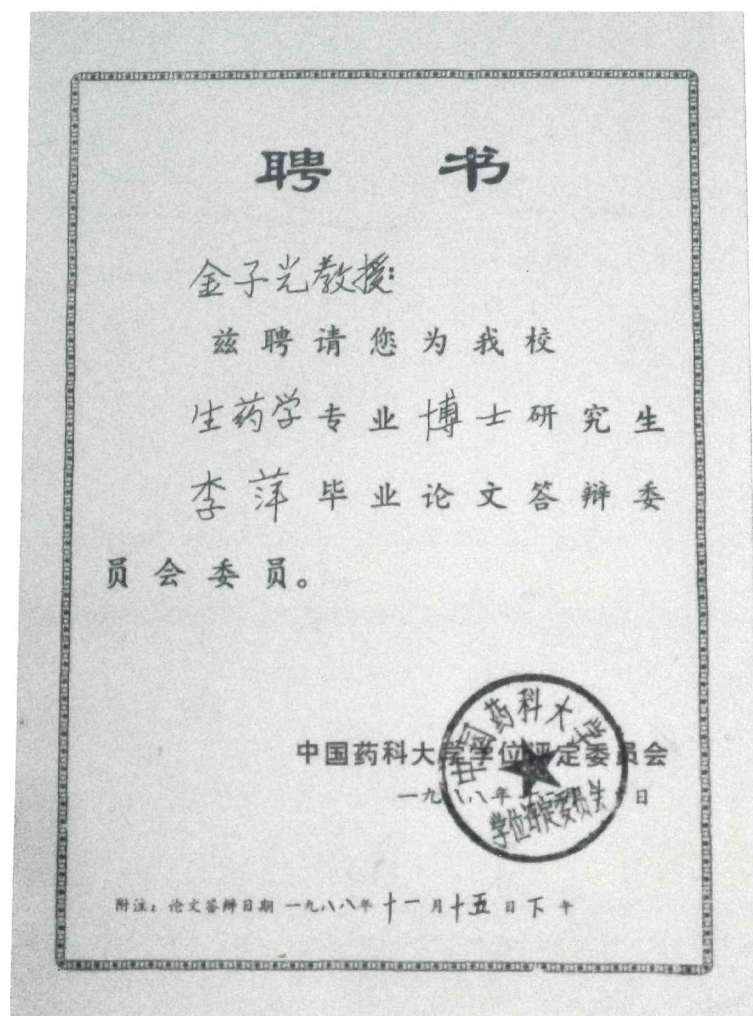
北海大黄 *Rheum palmatum* 北大薬学部薬用植物園



王冠ユリ *Fritillaria imperialis* var. *rubra*

原産地：トルコ，ヒマラヤ西部 北大薬学部薬用植物園





金子 光教授 退官記念業績集

目 次

金子 光 教授 近影	
金子 光 教授 履歴	(写真カラー2枚, 白黒2枚)
金子先生の思い出	3
良質の医薬資源を求めて	9
30年余の薬学部における研究回顧	11
Veratrum Alkaloid の生合成研究	12
バイケイソウにおける solanidine 生合成研究	16
Solanidine から C-Nor D-Homo Steroidal Alkaloid の生合成研究	19
Fritillaria Alkaloid の研究	26
1) 浙貝 <i>Fritillaria thunbergii</i> の成分	26
2) クロユリ <i>Fritillaria camtschaticensis</i> の成分	28
3) 中国産貝母の成分研究	29
寒冷地農業の一環としての生薬生産	41
謝 辞	46
業績目録	47
編集後記	55

金子先生の思い出

清水 讓

金子先生との最初のお会いは、我々一期生が企画した自主セミナーで、ボナーの「植物生化学」を指導して下さった時です。その後、生化学の講義などの張りのある講義は、今でも耳に残っています。その講義は、サムナーの「酵素学」が何かを、テキストに用いたもので、我々カケ出しの連中には甚だ難解の上に、どんどん進めるので、我々も一計を案じ、皆が質問を沃ふして、スローダウンさせる戦術に出たのは、先生は他分、御存知ない事と思います。とにかく、その頃は、皆血氣盛んで、活力が溢れていると云う感じでした。お仕事の上では、植物生理の御専門なので、化学一本やりの学生とは違って、ホモジネートだのアセトンパラグーだの違った事を教えていただきました。私も学生生活の時は、ミヅモギを採った、サントニンの生合成研究のお手伝いをして、いろいろ勉強させていただきました。サントニンの生合成は高く行きますが、先生はアネトールの生合成を完成し、順位を取られたのと思っております。

先生は永遠の若者と云う感じで、今後も増々御活躍になられる事を期待しております。

三十路越えても

附属華用植物園 吉田尚利

“野の花がどうして育っているかを考えて見ようよ”。薬学科が創設されて間もない昭和31年5月、華草園業務担当者として発令され、挨拶に伺った研究室の金子先生の言葉が今日でも鮮やかに思い出される。私はいつのまにか薬用植物とともに30数年を過ごしてしまった。ただ、見たままこの道一筋に歩いて来ただけである。しかし顧みると私の歩いた平凡な道にも、私なりに、起伏あり波瀾があった。だがいつも相談にのり、指針を与えて下さったのは先生であった。近年、わが国ばかりでなく、欧米においても漢方が見なおされブームとさえなっている。漢方医薬原料の85%は中国に依存している現在、中国産生薬の品質低下が問題となっている。先生は生薬の品質向上のため、生命工学を応用した大蓼の茎頂培養、川芎の無ウイルス種苗増産法などの技術開発も行っており、中国生薬の原種導入なども計画されている。これら研究は本道農業に今後広く役立つものと思われる。薬学を去られても健康に留意され増々の研究発展と尚一層の御指導をお願い申し上げます。ありがとうございます御座居ました。感謝。

先生は大正から昭和に改元された年の生まれで、奇しくも平成への新元号まで北大教授を勤められたことになる。先生の研究での功績は薬学会奨励賞に蒙徴されることでもあり、私が言及するまでもないように思う。もう20数年も前のことながら、先生との思い出には強く記憶に刻まれていることが幾つかある。私の大学院時代、先生は2年間アメリカ留学された。当時のアメリカ留学は円ドル為替レート一つとっても大変な時代であったが、学究の傍、先生はアメリカ大陸を車で横断される程のカーキタとなって帰国された。多くの日本人にとって自家用車など夢のまた夢の時代である。先生は帰国されると直ぐにピンクのブルーバードを買われた。先生は大陸横断の運転技能を披露すべく私共教室員数名を乗せて旧札幌国道を制限速度一杯で走った。前方の鈍い車は追越さねば。アメリカで免許を取得された先生は黄色いセンターラインの意味を存知なかった。ラインを越えたとき不運にもそこは交番の直前でもあった。通信工芸学専攻の先生は現在を予測して、当時DNAの知識を最初に与えて下さったのも先生である。先生が退官されることで、私と生薬学教室との繋がりもぶつりと切れてしまいそうな気がしてならない。

金子先生には、学部学生時から現在まで大変お世話になっております。
「金子先生」といわれて私が思い浮かべるのは、まずその1. 研究に対する情熱のものごと、その2. やたらに落ちる雷、その3. 愛妻弁当、です。
先生の御研究に対する情熱は、常に新鮮で、熱く燃えており、決して衰えることがなく、御一緒に仕事をさせて頂いた私には、唯々頭のさめる毎日でした。いつも新しいアイディア、新しいテクニックがあふれており、実験するのが最高に楽しい、という感じでした。
その実験大好き人間の先生の趣味(?) が「雷」です。破れ鐘のような大声での叱咤激励……これは強烈でした。出来の悪い私はしょっちゅうこの雷の直撃を受けていました。しかしこの雷は無差別攻撃の感があり、不謹慎にも自分の至らなさを棚にあげて、これはもう先生の趣味なのだと思っていたりしました。
愛妻弁当は、「うらやましい」の一言、私達の羨望の的でありました。
以上、20数年の歳月に免じて頂き、失礼も顧みず勝手なことを書かせて頂きましたが、先生の御研究に対する情熱には心底尊敬の念を禁じ得ません。これからの怒々自適の御仕事の増々の御発展をお祈りしてやみません。

先生に初めてお目にかかったのは、昭和42年ですからもう20年以上も前になってしまふ訳ですが、爾来、不肖の弟子として私達夫婦の仲人をお願いしたり、色々相談にのっていただいたりで、今だにご迷惑をおかけするばかりです。元来、私が生薬学を専攻し、先生のお部屋に入れていただいたのは、高校時代は生物クラブ、大学4年間は自然保護研究会、というサークルを主催していて植物に非常に興味があったからですが、それ以上に教養のマンモス講義にうんざりして、薬学部へ移行し先生の講義を受けた際、先ず、スーツに赤い蝶タイの颯爽とした立ち姿に、グラツときたからでもあります。
ともあれ、可の多かった私の成績簿の中で、先生の講義は意地でも優を取って、教室へ入れていただきました。当時、実験の材料を採集に、ブルーバードの新車に乗せていただいて銭函の海岸へ出かけた事など思い出します。

私にとって先生は学問の師と同時に、社会人として第一歩を踏み出した際の師でもありまだまだ色々と相談にのっていただくつもりであります。私は、先生が今後も第一線で活躍される事については確信をしており、益々のご発展をお祈りする次第です。

「ユリ科 *Veratrum* 属に属しますバイケイソウは北海道に広く自生・繁茂し……」と何度も復唱したこの文章が北大を出て十年たった今でもよどみなく口から出てきます。バイケイソウとの初めての出会いは *C-nor-D-homo steroid* が何なるかも知らなかつた大学三年の夏休み前のこと、私の体力を見込んで金子先生からバイケイソウ採集の手伝いを頼まれ、一方、私の方は採集の後の酒宴を期待して採集に参加した時のことでした。函館本線の手稲と銭函間の防雪林の中で、先輩に教わりながら朽ちた地上部を頼りにバイケイソウを捜しました。その以来七年間、早春の融けかけた雪を掘り起しながら、真夏にほうほうそうたる雑草の中でやぶ蚊と戦いながら、そして晩秋は雪降る直前、凍える手で枯葉をかき分けながらと毎年三回バイケイソウを求めて防雪林に入りました。この六年間のバイケイソウの研究で学位も取得でき、バイケイソウとは本当にいい付き合いをさせてもらいました。バイケイソウは私にとって今でも、そしてこれからも特別な意味を持ち続けていくことと思います。

最後に、金子先生、長い間御指導下さりありがとうございました。今後とも健康に留意され、益々の御活躍をお祈り申し上げます。

私が金子先生のもとで御指導を受けたのは昭和49年から52年で、ケシからカルスを誘導し、アルカロイド成分を探索するという組織培養がテーマでありました。このテーマは、講座移行後に選択を求められた中の一つであります。迷うことなく選んだと覚えています。生薬の講座選択の理由の一つに、学部での先生の熱っぽい講義に引かれたことがありましたので、移行後は先生の元でと考えておりましたし、またテーマも組織培養という非常に興味の有るものであったためであります。学生時代にカルス培養を行っていたというのは、私個人にとっての大切な履歴となっております。金子先生が一貫して生合成ルートの探究という動的な対象をテーマとして持たれ、常に生命現象との関わり合いの中で研究されているのを見ています。理学部という御出身学部の伝統なるものが生きているのではないかと感じることがあります。生命現象を調べるのに生を外れてはいけないうことでしょうか。私が先生の御研究ぶりを思うとロマンを感じるの、時を離れているということだけではなく、研究者としての一つの典型が見えるということなのかもしれません。退官されるのはまだ早うと感じますが、どうぞ何時までも研究者で有り続けて頂きたいと思ひます。

新津 和明・宇多子

私が、高校の先輩である金子先生を頼りて、生薬学講座に移行したのは昭和51年のことでした。以来約6年間、先生から「先輩だから楽ができると思、たのだから、甘か、たな。」と言われ続け、尻を叩かれて実験をする毎日でした。当時、金子先生は終日実験台に向われ、私の様な不肖の弟子には及ばなかつたほどの実験をこなされておりました。また自称「カミナリ族」の先生は、愛車に学生を詰め込み、バイケイソウの採掘をはじめ植物採集にも先頭に立ち、走り廻り、おられました。そんなバイナリティーあふれる先生の研究姿勢を目標とし、一歩でも先生の様な研究者に近づけるよう努力していました。(K)

金子先生の定年退官に際し、改めて十数年前のことを思い起こしてみました。先生の第一印象は「厳しい先生」というものでしたが、その熱心な講義に感れ、講座移行では生薬、その上指導教官も金子先生を選みました。教室での先生は始終実験台に向われ、私たち学生を自らの行動で指導して下さいました。その先生が教室を去られるのは私にとっても、これから薬学を志す方にとっても残念なことですが、今後は大学という枠を離れ、より一層の御活躍を夫婦そろって祈念致します。(U)

物凄く速く書かれては消されてゆくスロイドの骨格……お世辞にもきれいとは言えないあの構造式を必死の思いで書き写したのは私だけではないはずです。講義が終るともう鉛筆など持たない。いつもの生薬の時間だ。たぶん気がいらします。そんな私が再試を受けたいにもかかわらず生薬学教室への配属を希望したのは、切でも血を出ない植物を扱い、且つそれを採集しに行くことが出来るという楽しみに惹かれたという単純な理由からでした。ある日私は自分の不注意から皿の中にギョウリを刺してしまいそれが取れなくなりとうとう「ふもっか」とおすおす先生へ参りました。先生は即座に「早く病院へ行くように」と適切な指示を下されました。その先生はほとんどが負傷部位を避けていようとします。また先生も血を見るのがあまりお好きではなく、天然物の道へ進まれた理由も実はここにあるのでは……と一人でニヤニヤと考えたものです。

先生のお好きなのは蘭の花とドライフ……。車に乗り込み私は先生のお花にまつわる話をひとつひとつ……。当時薬草園の園長と兼務されていた先生は、研究、園の管理等に関する諸々の御用事で薬草園に足繁く通われておりました。ある日突然「吉田くんかしてきて!!」とおっしゃって一週間程行かれなかったこともありまして、その時何となく寂しそうにお見送りの時は、本当は吉田さんと御一緒にかわいい花たちを觀賞でいられたせいかも知れません。そう言いつつ薬草園に行かれる時、先生は決してコロン長靴をはいでいらしたのかと印象的です。

結婚後、横浜に来たからは教室に伺うこともできず、先生の活気あふれるお姿からは御退官とお聞かしてもとて来ず、とても残念でなりません。先生にいつか頂いてシビシウムは、すでに5つにも採り分けられ、今も美しく咲いております。夫に話したばかり書き綴り、まいりました。先生、いつまでもお元気で。

北村 有希恵

金子先生の退官までの最後の三年間を先生の下で学ぶ事が出来、とても幸せに思っています。貝母の成分研究という研究テーマをいただき、右も左もわからなかった学生が、何とか修士課程を終える事が出来るのも、私のごるのような記憶力と、1を聞いて0.5を知る応用力に、先生が呆れることなく御指導下さったおかげです。修士論文を書き終えた今、本当に良いテーマと良い材料を与えて下さったと、感謝の気持ちで一杯です。その御恩に対して私はどれだけのお返しをさせて頂いたか、と振り返ってみますと、全く身の縮む思いです。わがままと愚痴ばかり言う不勉強な院生にもかかわらず、先生はいつも暖かい励ましの言葉をかけて下さいました。本当にありがとうございました。これからはもうこんな人の相手をしなくてもすみますから、先生はもっと若返られるにちがいありません。

1988年の奈良・シルクロード博でシルクロードの地図を見ながら、いつかFritillaria属植物を追いかけてこの地域を旅してみたいとおっしゃった先生。必ずその夢を実現して下さい。そして私はその後ろに鞆持ちでいいから御一緒出来たら、などと思っているのです。

良質の医薬資源を求めて

30年余の薬学部における研究回顧

昭和30年代初頭私が薬学部に移った時代の天然物化学の領域では、天然有機化合物の生合成研究が新しい研究領域として関心をもたれ始めた時代であった。Sir Robinson は天然に存在する多数の天然有機化合物も、生合成的観点に立って再編成してみると比較的整然と整理され、且つ生合成研究の発展は新しい有用な反応を有機化学に示唆しうると提案した。理学部で植物を研究していた私にはやりがいのある研究領域であり、米国留学、帰国後の30年を通じて私の研究課題となった。

私自身で発想し、企画し、発展してきた研究を纏めてみた。尚、本稿は平成元年2月18日薬学部主催で行われた、最終講義の内容に沿って記述した。

「Veratrum alkaloid の生合成研究」

バイケイソウ *Veratrum grandiflorum* Loesenfil は北海道全域、東北地方、本州中央部山岳地帯に広く分布しているユリ科植物で、有毒植物とされている。融雪時最も早く発芽し、急速な生長を示す植物で、札幌近郊においては春を告げる植物のひとつである。

1930年代、杉野目（北大理）は、北海道産有毒植物研究の一環として、バイケイソウをとりあげ、地下茎部から jervine, veratramine を分離し構造を推定している。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、rubijervine ならびに isorubijervine 等が同定された。Wisconsin の Kupchan は *Veratrum* 属に含まれる alkaloid 群が極めて多様であり、これらの alkaloid 中には当時植物中に見出されていた sterol 或は steroidal sapogenin とは著しく性状の異なる alkaloid の存在を指摘し、ユリ科植物の中で *Zygadenus*, *Fritillaria* 属植物にも同種の alkaloid の存在を見出すと同時に、これらの alkaloid 群が血圧降下、鎮痛、鎮静作用を示すことから、強力に研究が推進され天然に稀な C-nor-D-homo steroid 骨格で構成されていること、ならびに薬理作用の本体は C-nor-D-homo steroid 骨格であること等を見出した。北米に分布する *Veratrum viride* は初期のトランキライザーとして使用され、米国薬局方に現在も収載されている。

現在 IUPAC 命名法では Kupchan 等の研究に基づき、jervanine (jervine 等), veratranine (veratramine 等) ならびに cevanine (cevine, veratroyl zygadenine, verticine) alkaloid に大別され、初期の jerveratrum, ceveratrum alkaloid も使われている (図 1)。

1961年にいたり、インドの Narayanan は、C-nor-D-homo 骨格の生成は図 1 に示す如く正常 steroid の C-12 に β -水酸基が置換され脱離基となるか、あるいは C-12 の carbonium ion から転換すると提案した。この仮説は、当時活発に行われていた cortisone 等の化学合成で steroid の C-11 に水酸基を導入する試みの内で、Kirk, Hirshman 等により、天然資源である hecogenin の C-12 位の酸素を利用した実験から C-nor-D-homo steroid が生成した機構に準拠したものであった。

米国留学を終え、今後の研究を思考していた時期でもあり、材料植物である前述のバイケイソウは札幌近郊で容易に入手可能であること等から取り上げた。

研究開始にあたって考慮した点は、C-nor-D-homo steroid 骨格を成分としている植物は、前述の如く *Veratrum*, *Zygadenus* ならびに *Fritillaria* 三属のユリ科植物のみで、今日に至るまで他の科の植物からは見出されていないし、また steroidal alkaloid 以外の steroid 化合物にも存在していない。天然有機化合物の生合成を考える際、ユリ科の該当三属に特

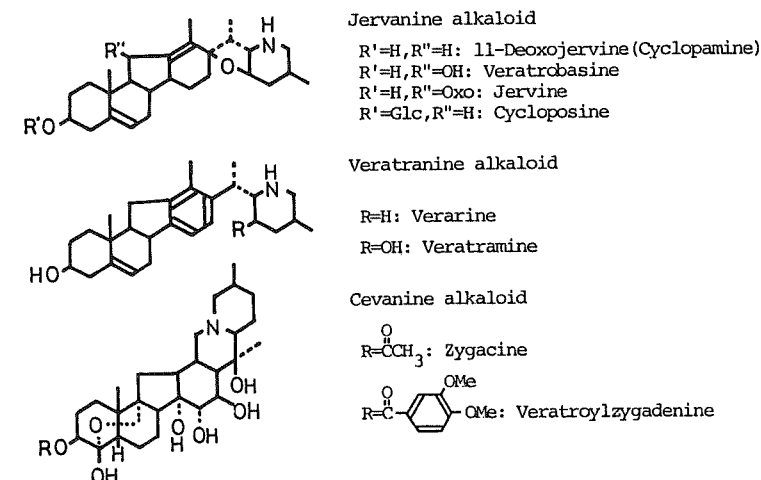


図 1

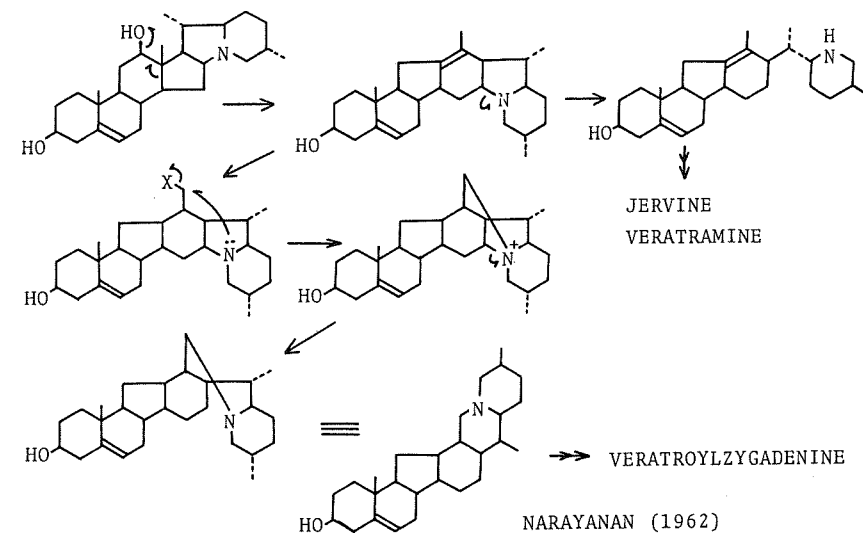


図 2

異の生合成系が独立して存在するとは考えられないので、通常の sterol あるいは steroidal sapogenin 類と共通な生合成系から該当三属に特有の代謝系の存在により分枝して、転換反応が起るものと予測した。

同時期、Bonn 大学の Tschesche は spirostane, spirosolane ならびに solanidine 等の生合成研究を開始し、cholesterol の 27 個の炭素が炭素鎖の切断あるいは転位等の変化を受けることなく、上記三種の化合物群の炭素骨格を形成していると報告し注目された。通常 steroid 類と共通の生合成系により、C-nor-D-homo steroidal alkaloid が生合成され则认为

と, acetate, cholesterol が jervine とか veratramine に取込まれると予想され, $[1-^{14}\text{C}]$ -acetate, $[4-^{14}\text{C}]$ -cholesterol, $[26-^{14}\text{C}]$ -cholesterol をバイケイソウに Cotton-wick 法で投与し, 水耕栽培した後分離した jervine, veratramine が標識化されていることが判明した。特に標識部位の異なる cholesterol が同一の取込み率を示したことは jervine, veratramine 等の C-nor-D-homo steroidal alkaloid の炭素骨格は cholesterol の骨格がそのまま取込まれていることを示唆している。

材料植物について常に同一生育期の植物を用いることが研究結果の再現性を高めるため重要な条件であると考え, 秋期地上部が消失した休眠期の地下部を手稲 JR 防雪林帯(現在の星置駅周辺)で採集し水洗後水苔にくるみ低温室内で低温処理した。翌年 3 月中旬には一斉に発芽した。又発芽期植物は 4 月上旬の融雪時採集し, 低温処理した植物と一緒に実験材料とし, 水耕栽培した。バイケイソウの研究の最盛期には春秋の採集では材料不足となり地上部の消失した盛夏採集を行なわざるを得なかったが, 研究室の院生学生諸君の協力によって行われ夏中苦行の一つであったことを思い出す。以上の方法で, 1 月初旬から発芽期の植物を使用出来たわけで, 発芽植物を低温室に冷蔵することにより 6 月下旬まで約半年間研究材料が確保された。

次に上記発芽期の植物を用いて前述の cholesterol から C-nor-D-homo steroidal alkaloid への生合成中間体の捕捉を検討した。栽培条件について最重要点として配慮したことは通常栽培にもどした際, 自然界で行われると同様な植物の生育に復元しうるか否かである。例えば高濃度の硫酸マグネシウムを植物体に注入すると, 光照射下においても植物は緑化せず且つ地上部は直立出来ず重力の方向に伸長した。これはエチレン過剰生産によるものと判断されるが, 先の前提条件を満たし得なかったため実験条件としては検討を行わなかった。一方植物体は暗所栽培した場合, 黄化し植物は軟弱徒長するが, 一旦光照射すると数時間後にはクロロフィル生成が開始されて緑化が始まり数日後には正常の生育に復元する。この現象は植物生理学的に既に説明されている事実である。暗所栽培 etiolation を中心に栽培法と alkaloid の変化を追跡した。

先ず暗所栽培した黄化植物と明所栽培した緑化植物の夫々地上部を塩酸加水分解して TLC 上で比較してみたところ, 黄化植物中に大量の solanidine の存在が認められたが緑化植物には微量成分としてのみ存在した。黄化植物中には図 3 に示すごとく, solanidine は配糖体として存在していた。

バイケイソウ中に solanidine が存在することは正宗(北大理)によりすでに証明されていたが成育期の植物中では微量成分である。

この点を考慮すると, solanidine と C-nor-D-homo steroidal alkaloid の生合成は何等かの関連があると推定されたため, 暗栽培中 $[1-^{14}\text{C}]$ -acetate を投与して栽培したバイケ

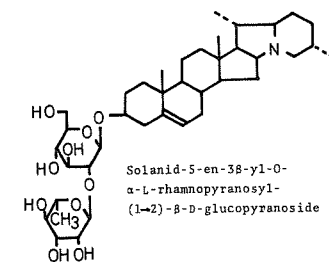


図 3

イソウを光照射栽培し, 各種の alkaloid の放射活性を経時的に追跡してみた。暗所栽培 10 日後の植物体に含まれる solanidine は高い放射活性を示したが, jervine, veratramine は殆ど放射活性を示さなかった。この時点で明所栽培を開始すると solanidine の比放射能は急激に減少し, 明所栽培開始後 10 日目には solanidine は微量成分となり, 単離することも出来なかった。一方 jervine, veratramine の比放射活性は明栽培開始直後から漸増し, 明栽培開始 2 日後には, solanidine の示した放射活性の最高値に達していた。この実験からバイケイソウの C-nor-D-homo steroidal alkaloid の前駆体は solanidine であることを推定し得た。この時点でバイケイソウにおける C-nor-D-homo steroidal alkaloid の生合成研究法として, 暗所栽培による solanidine 生合成と明所栽培による solanidine からの C-nor-D-homo 転換機構の解明法に分けて研究することが可能となった(図 4)。

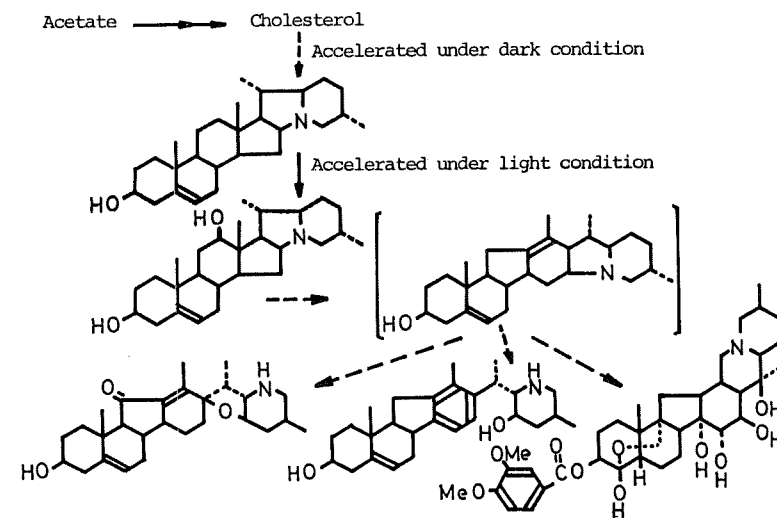
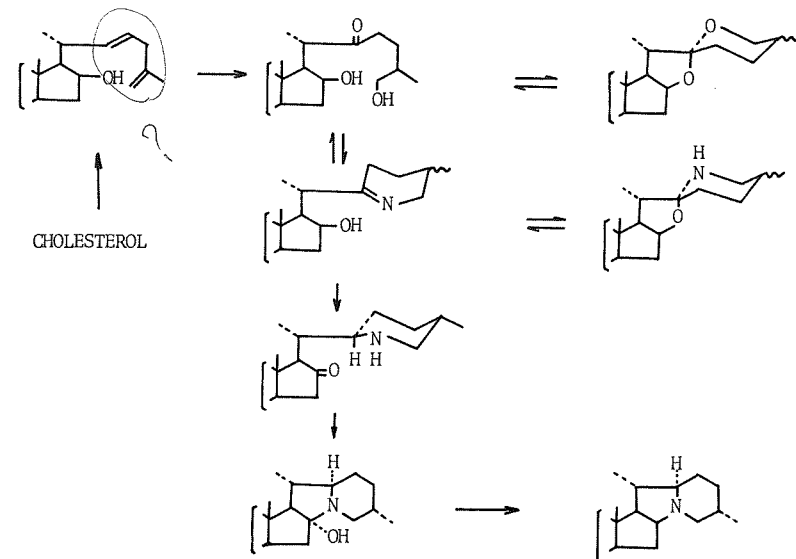


図 4

「バイケイソウにおける solanidine 生合成研究」

Solanidine の生合成については Schreiber (図 5) によって提案されていたが, sterol 類の化学的反応例を基準としたもので, 実験的な証明は伴っていない。バイケイソウは, 発芽期植物中に大量の solanidine を含み, 暗栽培を行うとさらに増加する。そこで solanidine 生合成中間体を捕捉するには発芽期植物が適切と考え, 発芽期バイケイソウ地上部の alkaloid



K. SCHREIBER (1968)

図 5

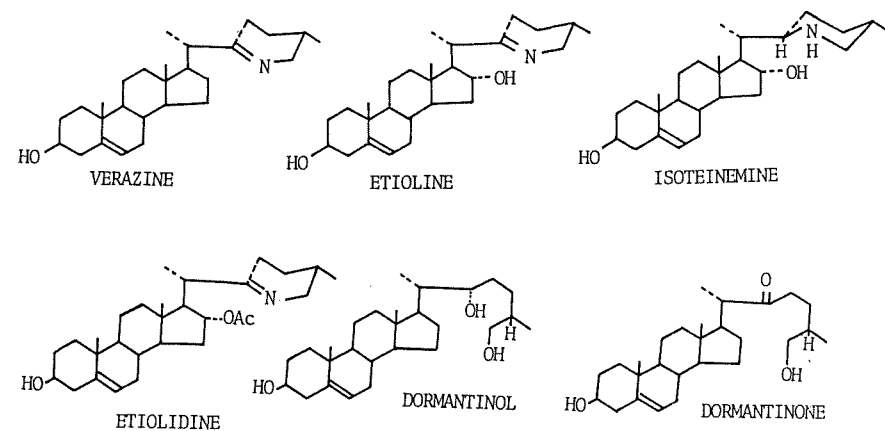


図 6

の分離を行った。前述の如く発芽期地上部の solanidine は配糖体として主に存在するため, MeOH 抽出物を塩酸メタノールで加水分解し分離を行った。その結果, 大量の solanidine 以外に verazine, etioline, etiolidine, isoteinemine を分離同定した。又中性部からは β -sitosterol の他に dormantinol, dormantinone と命名した sterol を分離同定した (図 6)。verazine は Schreiber, Tomko により欧州産 *Veratrum album* var. *lobertianum* 中から既に分離され, C-25 の配位が veratrum alkaloid と一致するところから生合成に関連する化合物として指摘されていた。etioline は solanidine に次いで発芽期地上部の主 alkaloid で生育に伴って減少が見られる。etiolidine は塩酸加水分解物質中には見出されていないが, MeOH 抽出物を土壌菌あるいは β -glucosidase で処理した場合に分離され, solanidine 生合成が活性化するまで, 植物体中で etioline のプールとして存在するものと推定した。

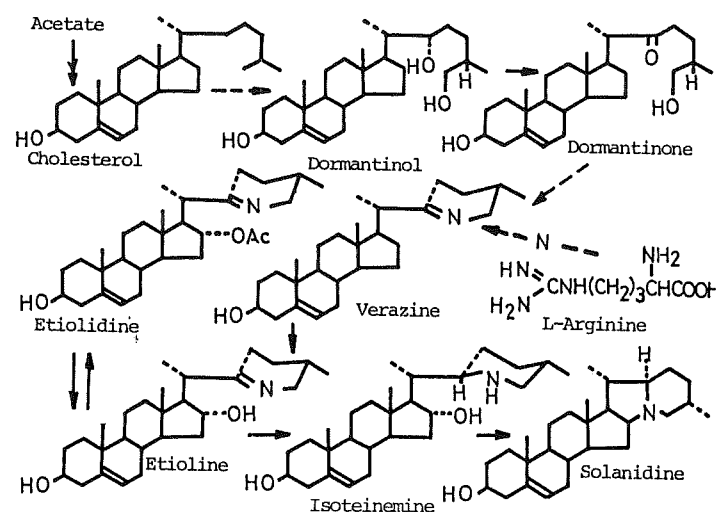
これらの化合物を配列すると solanidine 生合成を図 7 の如くよく説明することが出来る。dormantinol, dormantinone, etioline, etiolidine, isoteinemine は新規化合物である。

次の課題は窒素供給源を探ることである。Steroidal alkaloid の窒素源を探る試みは多くあるが, 明確に証明された例は殆どない。solanidine 生合成における窒素源を探索するにあたり発芽期の地上部にはすでに solanidine, etioline が蓄積していることから, 窒素の取込まれる反応を適確に把握するためには発芽前の休眠期中の alkaloid ならびに窒素源の変動を調べる必要性を感じた。前述の如くバイケイソウは約 5 カ月の休眠期を経過した後発芽する。休眠期間中の steroidal alkaloid と遊離アミノ酸, ならび無機アンモニアの消長を検討した。特徴的变化は verazine の経時変化で, 低温処理開始 3 カ月後急激に蓄積し, 漸時減少しつつ発芽期を迎え再び増加を示した。一方窒素源と考えられるアミノ酸中では, arginine が低温処理開始 2 カ月後に大量に蓄積し 3 カ月後に著しく減少し, 発芽期に再び増加を示した。発芽期の verazine の増加は solanidine 生合成の活発化によるものと推定され, arginine の増加は蛋白合成の開始によると判断される。ここで低温処理 2~3 カ月後に見られた arginine と verazine の消長の関連に着目すると, arginine を窒素源の有力な候補として推定することができる。そこで, 標識実験を計画した。しかし, この現象を見出した休眠期は地上部は休眠芽の状態で全く活動していないため, 蒸散作用が行われていない。かかる植物体に外部から標識物を投与することは殆ど不可能の状態であり発芽期植物を利用した。

[^{15}N]-arginine ならびに [^{15}N]- NH_4Cl に, 夫々取込み率の標準として [$4\text{-}^{14}\text{C}$]-cholesterol を加え, 発芽期植物体に投与し 10 日間水耕栽培した。投与植物体から夫々 solanidine を分離し, 放射活性と分解後回収した硫酸アンモニアについて質量分析法により重窒素分析を行い, $^{15}\text{N}/^{14}\text{C}$ を求めた。 $^{15}\text{N}/^{14}\text{C}$ 比は arginine 投与の場合アンモニア塩の場合の 10 倍に相当した。しかし, 発芽期は蛋白合成が活発であり, 素材のアミノ酸は豊富に存在し且つアミノ基転位により, 窒素源を規定することは困難であるが, アンモニアから作られたアミノ

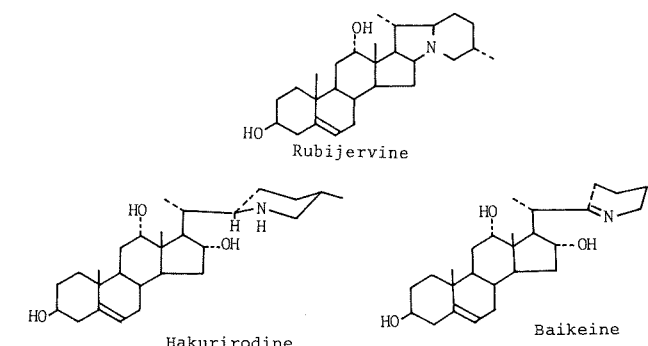
表 1

62.5 μ C OF [4- 14 C]-CHOLESTEROL
DARK CULTURED FOR 14 DAYS



④ 7

投与により得られた alkaloid 中の rubijervine の比放射能を測定したところ、放射活性が認められず solanidine から酸素化される可能性はないと判断されたので休眠期地下茎で生成するものと推定し、休眠期の地下茎に含まれる alkaloid の分離を行い hakurirodine (12 α , 16 α -dihydroxy verazine) ならびに baikeine (22, 26-dehydro-hakurirodine) を分離同定した。なお baikeine は伊東(東北大理)により分離され、X線構造解析により立体構造が決定されている(図8)。



8

以上の結果から rubijervine ならびに solanidine 生合成の分岐点を明確にする目的で、 $[1-^{14}\text{C}]$ -acetate 投与実験で得られた放射活性の verazine, etioline を休眠期のバイケイソウ地下茎の切片に添加し24時間反応させたところ、verazine 添加区から得られた rubijervine のみが放射活性を示し、両生合成系の分岐点は verazine であり rubijervine の生合成は休眠期地下茎で行われ発芽後 solanidine 生合成が開始されることが説明された。この結果から rubijervine は C-nor-D-home 転換とは無関係であることが説明される。

「Solanidine から C-nor-D-homo steroidal alkaloid
の生合成研究」

前述の如く暗栽培した黄化植物に光照射を行うと, jervine, veratramine の生成することが確認されているので照明時間と alkaloid 群の経時変化を地上部, 地下部について, TLC で追跡した。特徴的 TLC 像を示したのは比較的短時間照射区 2 日ないし 3 日目で明確なスポットを TLC 上示し以後不鮮明となる特徴的な挙動を示す alkaloid の存在が認められた。この現象は照射の初期には生合成系が十分機能し得ないため, 中間体が蓄積したものと推定し同様に処理した大量の植物体を調製し, 該当する alkaloid の分離同定を行った(図 9)。このうちひとつは, バイケイソウの和名シノノメソウになみに shinonomenine と命名し機

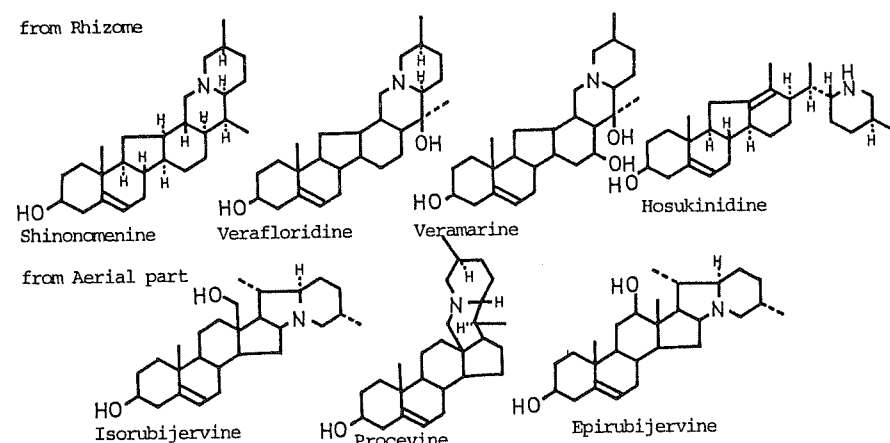


図 9

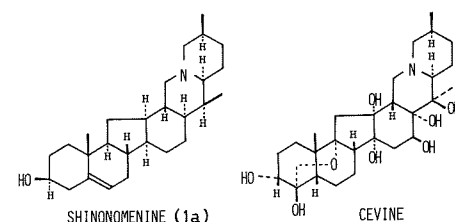


図 10

器恒数から構造を推定し、ヨウ化水素酸塩としてX線解析により構造を確定した(図10)。Cevanine alkaloid として最も酸素化度の低い化合物であり、Me₂₁はβ配置で、cevanine alkaloid の逆配置となるが、solanidine の EF 環が反転する機構を加味すると生合成の中間体として注目される。次に hosukinidine(バイケイソウのアイヌ名ホスキーから命名した)は精製に苦労したが、機器恒数から推定された構造は塩酸塩のX線構造解析で確証された(図11)。shinonomenine が cevanine alkaloid の前駆体と推定されることと同様に hosu-

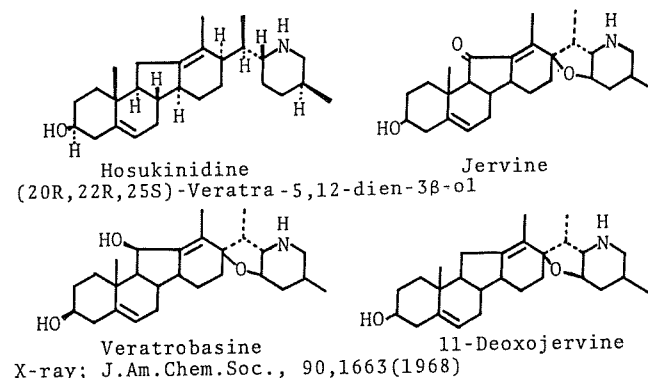


図 11

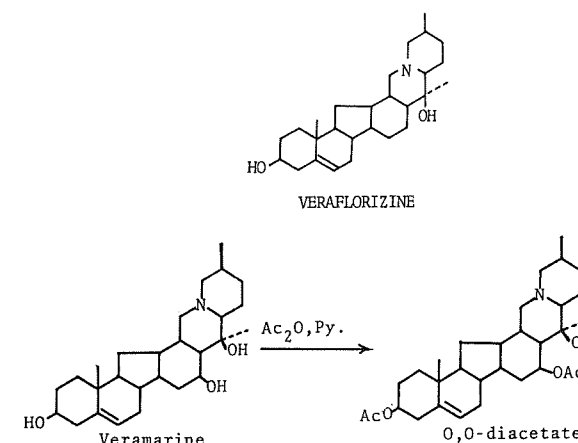


図 12

kinidine は jervanine, veratranine alkaloid の前駆体と推定される。植物地下茎を更に詳細に検討し, verafloridine, veramarine を分離した(図12)。verafloridine は shinonomenine の C-20 位で酸素化され, Me₂₁がβ-axial から α-equatorial に反転した構造である。一方 veramarine は verafloridine の 16-β-hydroxy 体である。この alkaloid は既に伊東(東北大理)と Tomko (Czechoslovak. Comenius 大)により *V. album* var. *loberianum* より分離され, 化学的反応性から 16α-hydroxy 体と推定され, cevanine alkaloid 生合成の枝分れた系の産物と当初考えられていた。しかし, バイケイソウから単離した veramarine の PMR を詳細に検討したところ16位の methine proton の半値巾は 8Hz であって, Tomko の推定した 16α-hydroxy 即ち 16β-H では説明出来ず, 16β-hydroxy 即ち 16α-H によく符合することが判明した。もし veramarine が 16β-hydroxy 体とすると, その 3, 16-diacetate を, methanol 中に溶解放置すれば 16-O-acetyl は 20-hydroxyl と 1,3-diaxial であるため, 水素結合し acetyl carbonyl 基は electron 不足となる。この際分子内 3 級塩基が自己触媒となり methanol が活性化され, acetyl carbonyl を攻撃し, 脱アセチル化されるはずである(図13)。そこで veramarine diacetate を methanol 中に放置したところ veramarine-3

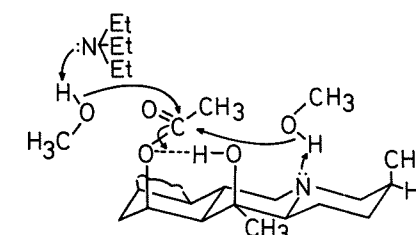


図 13

-acetate が得られ、この反応に triethyl amine の如き 3 級塩基の添加は反応速度を促進する結果も得られ veramarine の16位の水酸基の配置を β -axial と修正した。同時期 Tomko から veramarine-3-acetate の X 線構造解析を行い同様の結果を得た旨の連絡があり共同で修正論文を作成した。veramarine が 16 β -hydroxy 体修正されたことにより veramarine は天然に存在する cevanine alkaloid の生合成中間体と考えられるようになった。以上の如く cevanine alkaloid 生合成を説明する化合物が得られたが、solanidine から始まる初期反応を示唆する化合物は地下茎からは得られなかったため、同様処理した植物の地上部に含まれる alkaloid の検索を続行した。この研究から新たに 12-epirubijervine, isorubijervine, procevine を夫々同定した。前二者は Jacobs, Pelletier により既に分離同定されている(図 14)。procevine と命名したこの alkaloid は次の方法でその新骨格が同定された。Pelletier

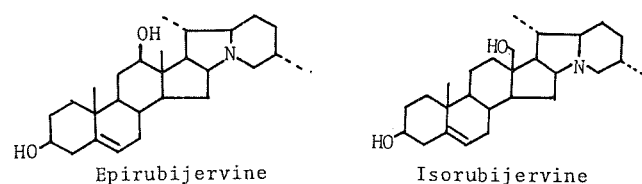


図 14

は isorubijervine の構造証明にあたって、18位の水酸基を直接 Ts 化により methyl 基に変換することを試みたが、予想に反し Ts 化と同時に 4 級塩基が生成した。このため alcohol 中金属 Na で還元的に開環すると二種の産物を与え、微量成分は solanidine に一致したため、Ts 化により C-18 位の tosylate が脱離基となり、窒素の lone pair が攻撃して 4 級塩基を生成したもので、開環により solanidine が得られたことは isorubijervine は C-18 位を除き solanidine と同一の absolute configuration をもつと説明している。一方主産物は pseudo-solanidine と命名されたが、その後構造証明がなされ、さきの 4 級塩基が C₁₆-N で開環した化合物で(図 15), steroid の A B C D 環は正常 steroid 骨格でこれに *trans*-quinolizidine が結合した新しい骨格であるとし、両者を折衷した cevandane 化合物と命名したが天然から分離された例は報告されていない。バイケイソウから得られた化合物の諸恒数を Pelletier の得た pseudo-solanidine の恒数と比較すると完全に一致したので、Pelletier の方法により isorubijervine から合成し、比較したところよく一致した。これは cevandane 骨格として天然から初めて得られた化合物であり、cevanine alkaloid 生合成を説明する上で極めて重要な化合物と予測されたので procevine と命名した。

これらの光照射下で蓄積する alkaloid について、光の波長との関連を探る目的で白色蛍光灯と赤色蛍光灯(最大エネルギー 660nm)を夫々黄化植物に照射し alkaloid 生成に及ぼす影響を検討してみた。前述の照射植物体中の alkaloid の変化ならびに新 alkaloid の分離

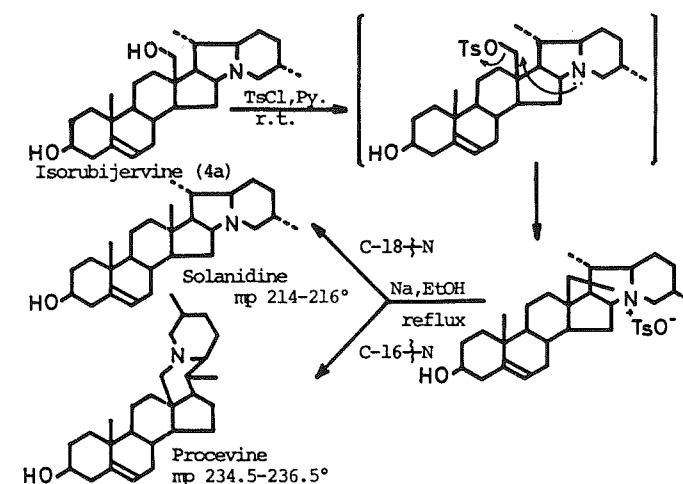


図 15

同定に調製した植物は赤色光照射植物について行ったもので、白色光照射植物中の alkaloid の変化に比較して顕著であった。680nm の長波長の光を利用する点から、植物体中光の acceptor として、C-nor-D-homo 転換に phytochrome が関与することが推定される。

以上得られた alkaloid 群の性状から cevanine alkaloid の生合成は図 16 の如く提案される。

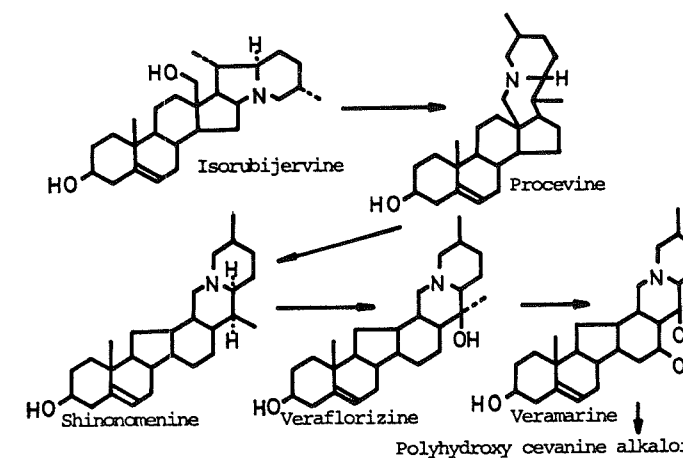


図 16

次に jervanine, veratranine alkaloid 生合成系については、初期の研究で、[1-¹⁴C]-acetate 投与により得られた [¹⁴C]-jervine を Wolff-Kischner 還元し得られた 11-deoxojervine を生育中のバイケイソウに投与したところ、jervine には取込まれたが veratramine に

は取込まれず C-nor-D-homo 転換後両 alkaloid の生合成は分岐するものと推定され両 alkaloid 群の相互転換は考えられなくなった。veratramine の生合成中間体としては、バイケイソウ中から分離される verarine が相当している (図17)。

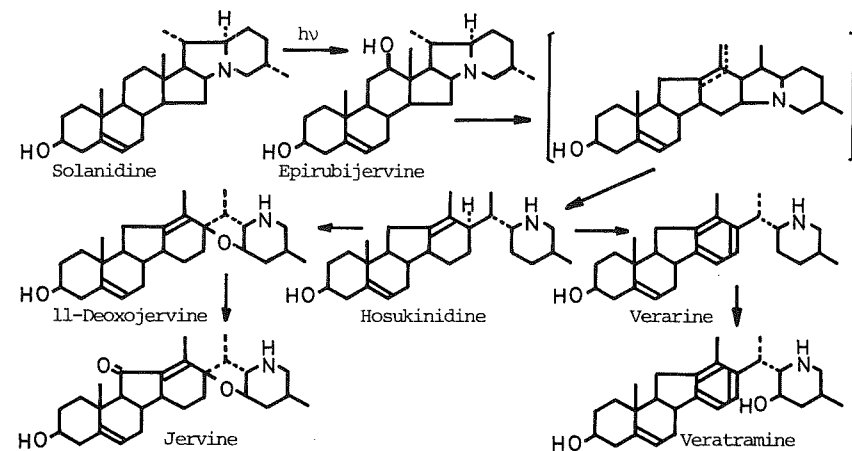


図 17

以上の結果をまとめると、図17に示す如くに光により誘導された酵素系により 12-epirubijervine が solanidine から生成し、 β -equatorial 水酸基が脱離基となり C-nor-D-homo 転換を起し、C-16-N 結合が解裂して hosukinidine を生成しこれが分岐点となって一方は jervine へ、又もう一方は veratramine へ転換するものと推定される。

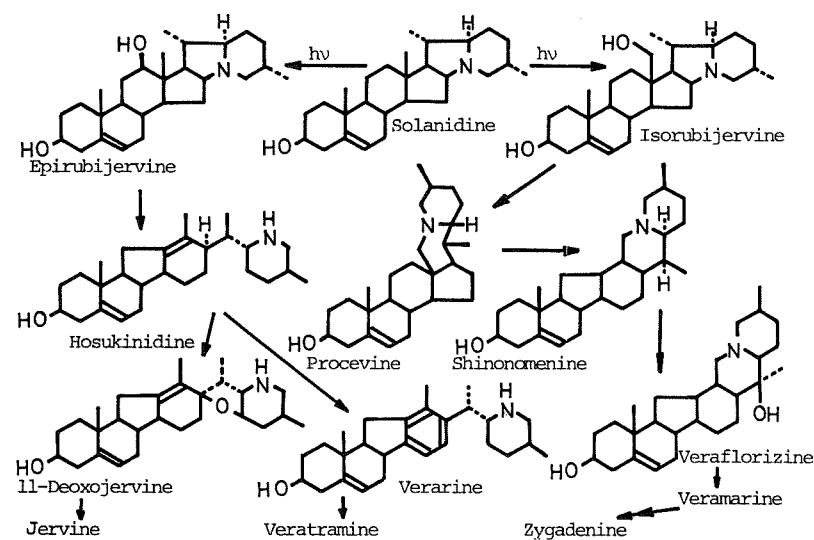


図 18

上述の結果を総合すると、バイケイソウにおける C-nor-D-homo steroidal alkaloid 生合成は図18の如く提案される。

この仮説には立体化学の上から、2~3の問題点がある。cevanine alkaloid の生合成は図19の如く、isorubijervine の EF 環が反転して procevine を生成すると推定したが

HYPOTHETICAL BIOGENETIC PATHWAY OF CEVANE ALKALOIDS

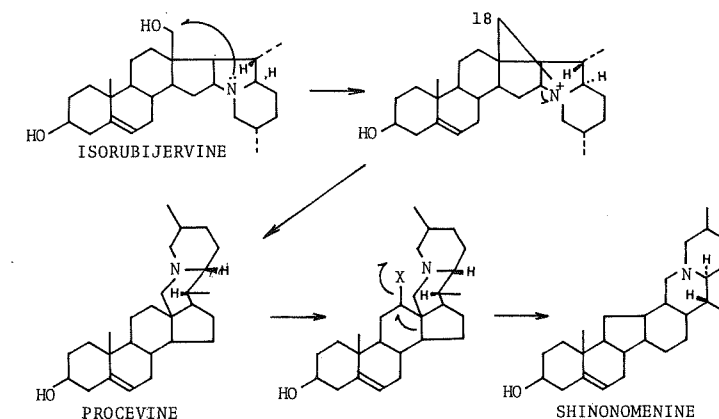


図 19

solanidane の Me_{21} , 22-H は α 配置であるから、EF 環の反転した procevine では Me_{21} と 22-H が β 配置となりよく説明される。しかし cevanine alkaloid の Me_{21} と 22-H は α 配置であって両者は procevine の逆配置となる。ただし procevine から生じると推定される shinonomenine は Me_{21} が β -配置であって20位の酸素化に伴って反転したと推定出来るが、22位に関しては反転を説明しうる化合物は得られていない。

しかし、後述の如く最近貝母の成分研究においてこの問題に示唆を与える化合物が分離同定された。即ち川貝の一種 *F. delavayi* から chuanbeinone (22R, $\text{Me}_{21}\alpha$), *F. tortifolia* から tortifoline (22R, $\text{Me}_{21}\beta$) (図20) が証明され、両貝母の主 alkaloid が 5 α -cevanine

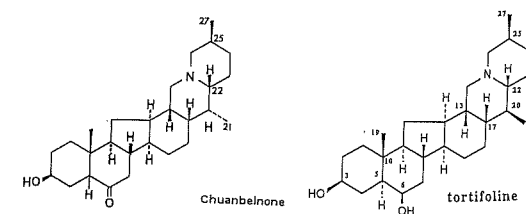


図 20

alkaloid であることから生合成過程において20, 22位の配置の反転を伴うことは予測され、前記構造上の矛盾点は解決される。

「Fritillaria Alkaloid の研究」

1) 浙貝 *Fritillaria thunbergii* の成分

Veratrum alkaloid の生合成研究が見通しの立った時点で、関連化合物を含む生薬として現在使われている植物成分の研究を行うことを思考しはじめた。Veratrum alkaloid は強い血圧降下作用を示すが毒性が強く催奇性を示す化合物等も含まれているため、殆ど医療には使われていないこともあり貝母をとりあげることにした。

貝母は神農本草経の中薬に収載されている生薬で本邦では奈良県等で *Fritillaria thunbergii* 浙江貝母が栽培され、漢方に処方され、鎮咳、去痰、鎮静等の目的に使われている。中国市場では大別して浙江貝母、川貝母に分けられ、浙貝は熱があり強い咳に、川貝は弱咳に使うともいわれている。いずれも栽培品である。

貝母の成分研究は伊東（東北大理）により行われ、浙貝から verticine, verticinone が同定されたことで天然物化学の上でのトピックスになり fritillaria alkaloid と総称されるようになった(図21)。後日伊東は verticinone ならびに *F. imperialis* から単離された imper-

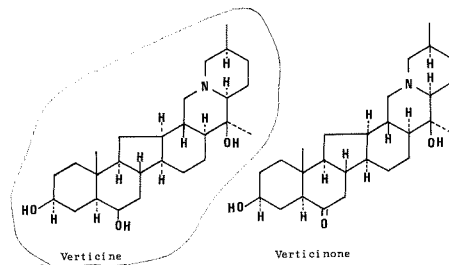


図 21

ialine のX線構造解析を行い立体構造を確定したが、verticinone, imperialine は、D/E 結合の異なる異性体として証明された。

その後中国あるいはソ連の研究者により中薬貝母を含めて、fritillaria alkaloid の研究が数多くなされているが、verticine, verticinone 以外に構造が確定した例は殆どない状態であった。

浙貝についての伊東等の研究は主 alkaloid の verticine, verticinone の分離にとどまっていたので、微量成分検索も含め浙貝をとりあげた。幸い薬用植物園の吉田助手が系統維持してくれていたため、fritillaria alkaloid の生合成も含めて研究を開始した。

本学部薬用植物園に保存されている貝母は浙貝 *Fritillaria thunbergii* (以前は *F. verticillata* 或は *F. thunbergii* var. *verticillata* が使われていたが、最近中国薬科大学徐国鈞教授は *F. thunbergii* に統一し、*F. verticillata* は新疆省産黄花貝母（多輪貝母）をこれにあて

ているため、浙貝に *F. thunbergii* を使用することにした。浙江省東陽県地方から東貝 *F. thunbergii* var. *chekiangensis* が生産されているが、鱗茎部の形態は浙貝とは著しく異なる）であって古い時代に中国から我国の大和地方に伝来したとされ和名アミガサユリである。

薬用植物園に生育中の浙貝について、地上部と地下部に含まれる alkaloid を TLC 上比較してみると、夫々に著しい差が見られ、地上部 alkaloid に verticine, verticinone に相当する alkaloid が見られなかったので、薬用植物園で栽培量を増して戴き、乾燥地上部 5 kg について成分検索を行った。新 alkaloid として baimonidine, isobaimonidine が分離され、verticine と同様な cevanine alkaloid であるが天然 steroid 化合物としては稀な 3 α -水酸基を持つ化合物と推定されたので、verticinone および verticine から合成証明した(図22)。更

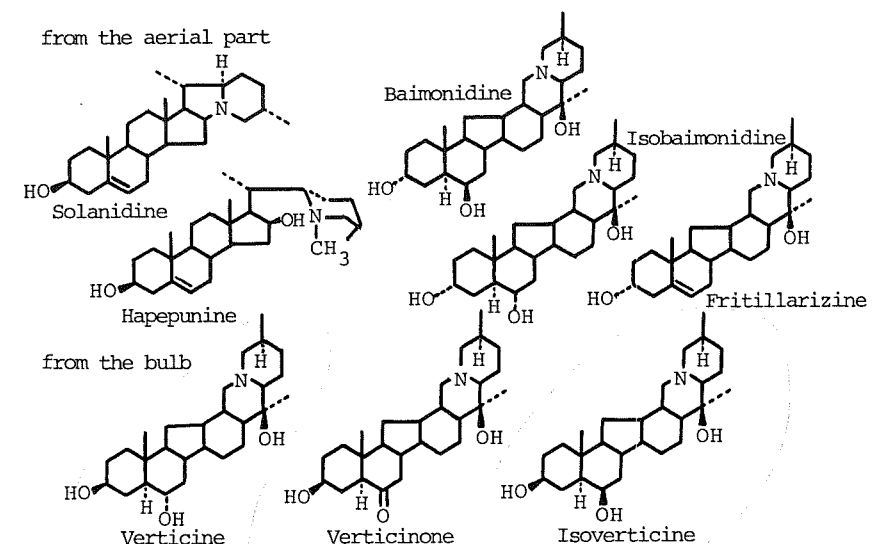


図 22

に fritillaria alkaloid として初めて cev-5-ene 構造の fritillarizine が同定され貝母地上部における solanidine からの生合成系を示唆し得ることになった。なお同時に分離された hapepunine は黒ユリの項で述べるがユリ科 *Lilium* 属には見られないが *Fritillaria* 属には共通の成分である。

次に地下部 alkaloid を検索したところ、verticine, verticinone の他に verticine の 6 β -水酸化体に相当する isovetidine, 微量成分としてバイケイソウから得られている shinonomenine, verafloridine が得られ、図23に示す如く地上部と地下部における生合成系のちがいを示唆することが出来た。

貝母 alkaloid 成分について特筆すべきは地上部には verticine, verticinone が見出されず、逆に地下部には baimonidine, isobaimonidine は存在せず、地上部と地下部成分がお互に夾

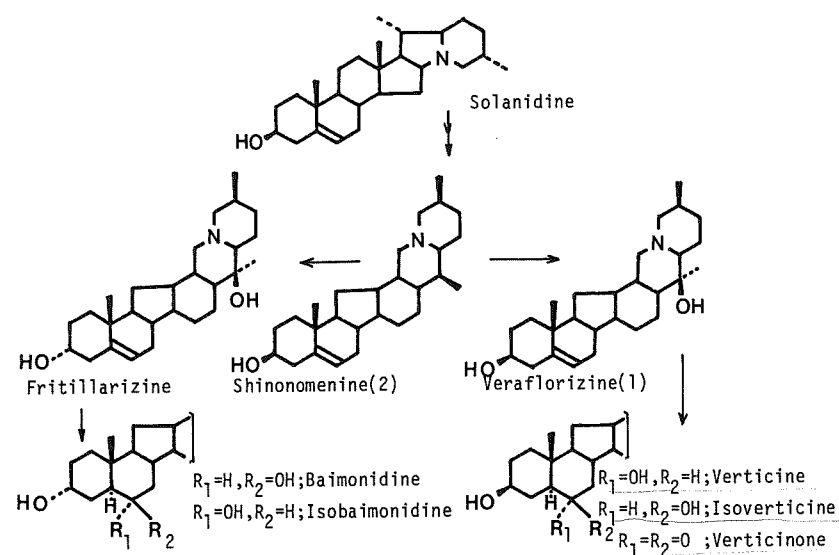


図 23

雑していない点は注目に値する。

2) クロユリ *Fritillaria camtschatscensis* の成分

黒ユリは本邦東北部に自生する代表的 *Fritillaria* 属植物である。牧野富太郎博士は日本植物図鑑の黒ユリの項に、形態から *Fritillaria* 属植物に該当しないが、近縁の属がないため *Fritillaria* 属に分類したと述べているが、Royal Botanic Garden の腊葉館長 Brian Mathew は *Fritillaria* 属植物を 7 亜節に分類し、黒ユリを *Lilioryza* 亜節に入れている。*Lilioryza* 亜節はシベリア沿海州、日本東北部、カムチャッカ、アラスカを経て、カリフォルニアに至る広い分布を示すと記載している。

アイヌ民族の重要な食糧とされ水に晒した後、食したとあり、特に賓客用に用いた貴重な資源であったと記載されている。昭和30年代には北大構内でも見られたが、乱獲のため現在は山岳地以外はオホーツク沿岸に多くの自生を見るにすぎない。

黒ユリ成分に天然物化学の面で興味を持たれたのは伊東により貝母から verticine, verticinone が同定された時期で、三橋、永井により取上げられ、solanidine が分離同定されている。前述の如き chemotaxonomy 上の興味もあって、再度 verticine 系化合物の存否を中心に取扱ってみた。

幸いこれも薬用植物園に吉田助手が栽培していたため、休眠期鱗茎、生育期の各試料が得られ、分離を行い得た。同定された alkaloid は図24に示す如く、solanidine, tomatidenol (25 S), hapepunine, anrakorinine の如き、solanidine, (25 S) spiro-solane 類を同定するとどまり cevanine alkaloid は分離同定されなかった。この点 chemotaxonomy 上 *Lilioryza*

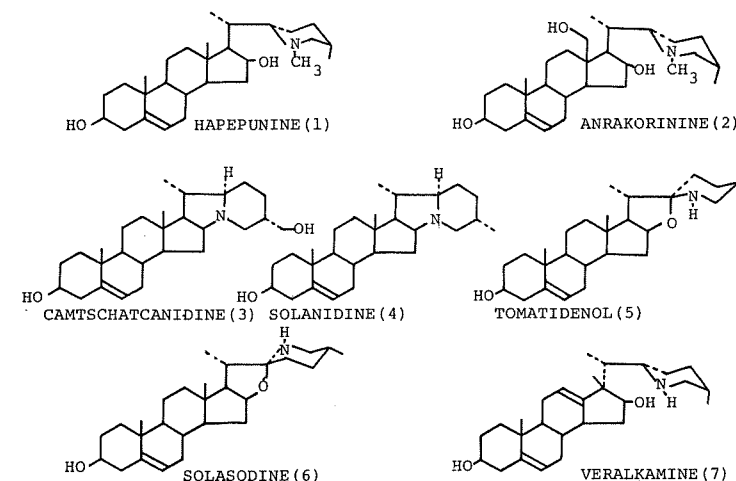


図 24

3) 中国産貝母の成分研究。

丁度この頃、台北市の台湾必安研究所理事長許鴻源教授から、中国で去痰鎮咳薬として貝母が重要な役割を果しているが、沢山の種類の貝母が中国本土で生産されるため処方上困っているし又混乱が見られるので成分と薬理作用から夫々の貝母を区別して、処方上の規準を作りたいので、成分分析を担当して欲しい旨の御申出があった。早速同教授から御恵与戴いた川貝から成分研究を開始した。川貝は四川省産貝母の総称で、chuanbei-mu であるが、私達が検索した種類は主に梭砂貝母 *F. delavayi* であり香港市場品である。浙貝母とは著しく異なり20位が酸素化されていない 5 α -cevanine alkaloid, delavine, delavinone を単離した。20-deoxy-5 α -cevanine alkaloid はソ連の Yunusov 等により十数種類報告されてきたが、質量分析法と PMR における methyl 基の shift 値から構造を推定しているにすぎなかったため delavinone の塩酸塩の X 線構造解析により、D/E cis 結合、ならびに立体構造を含め全構造を明かにした。delavinone の NaBH₄還元により delavine を与えることから両者の構造の類似性も明らかとなった(図25)。同時に imperialine も分離され、3 種の alkaloid 基本構造は verticine, verticinone (D/E trans) と異なり D/E cis 構造である(imperialine の立体構造は伊東により、X 線構造解析により決定されている)。D/E cis と D/E trans cevanine alkaloid は CMR 上の差により区別しうる。すなわち D/E cis の場

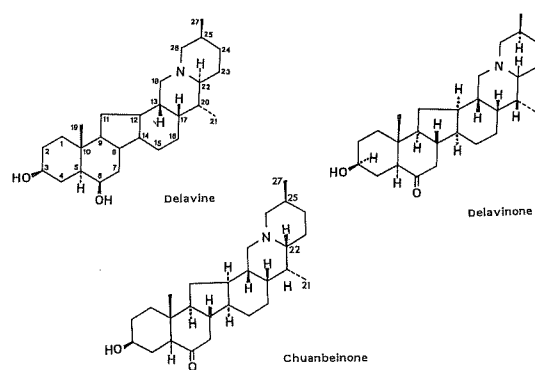


図 25

合、窒素に隣接する C-18, C-22 に置換する水素は、C-16, C-17 結合に対し 1,3-diaxial となり、これに反し D/E *trans* では 18-H, 22-H は 1,3-diaxial 構造をとり得ない。このため D/E *cis* では C-18, C-22 の炭素のケミカルシフトは D/E *trans* に比較して高磁場に現れる。verticinone と imperialine, verticine と delavine について比較するとよく説明される。Cevanine alkaloid の D/E 結合を議論する際この方法が最近よく利用されるようになった (図26)。

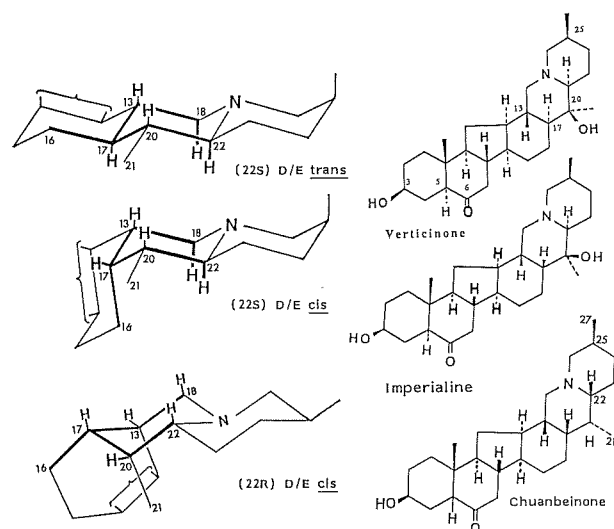


図 26

両 alkaloid の構造は決定出来たが、薬理試験の試料が不足していたので、許先生に再度お送り戴いた。市販名は川炉貝母あるいは蘆貝で基原植物は *F. delavayi* であるとのことであった。分離を行うと delavine は得られたが、delavinone に相当すると思われた物質は PMR spectrum が一致しなかった。delavinone では Me₂₇ は窒素の lone pair に対し 1,3-diaxial

となるから低磁場 shift して δ 1.10 附近に見られるが、この化合物では δ 0.82 に見られる。新化合物と判断され川貝 Chuanbei-mu から chuanbeinone と命名した。Me₂₇ の shift 値からは 25 R 即ち Me₂₇ α -equatorial と判断されるが、delavine と共に主 alkaloid であるにもかかわらず CMR の結果からは D/E *trans* と判断されるため、ヨウ化水素酸塩として X 線構造解析を行って確証を試みた。結果は予測に反し 22 R 即ち 22 位の proton は β -axial で窒素の lone pair は α -axial となり、delavinone の EF 環に関し鏡像となるため、Me₂₇ は β -equatorial と決定された。D/E 結合は *cis* であるが D 環が chair 型をとれず boat 型となり、CMR の結果がよく説明された。この化合物は、前述の如く、veratrum alkaloid の生合成において説明し得なかった procevine から shinonomenine 生成過程の 22 位の反転を示唆する化合物である。

丁度その頃、一度お話をしたことのある中国国家医薬管理局外事部副所長刘美云女史から、中国では貝母の生産を重点項目の一つとして増産を図っているが、この点私の研究が参考になるので中国では貝母研究の第一人者である南京薬学院（現在は中国薬科大学と改めている）徐国鈞教授が講演を切望しているので是非南京を訪問して欲しい旨云って来られた。1985年には上海で IUPAC の天然薬物討論会があり、討論会出席のため訪中したが、この機会に南京で 5 時間貝母の研究或は生産に携わる 200 人近い人達に講演をした。その後の研究打合せで徐教授から言われたのは、市販品は市場で混合再選別されているものが多く、出来たら分類のなされている種の成分研究をやって欲しい旨と中国本土に 100 種以上の種が存在し、同教授により 28 種が同定されているので (表 2)、種の決ったものを提供してもよいとお申出があった。

表 2

The Typical Chinese Traditional Medicine "Bei-Mu" (*Fritillaria*) From Professor Xu (Chinese Pharmaceutical University, at Nanjin)

Botanical Name	Chinese Name	Harvesting Station
<i>Fritillaria hupehensis</i>	湖北貝母	湖北省建始県
<i>Fritillaria puquensis</i>	蒲圻貝母	湖北省蒲圻県
<i>Fritillaria ebeiensis</i>	鄂北貝母	湖北省随州市
<i>Fritillaria ebeiensis</i> var. <i>purpurea</i>	紫花鄂北貝母	湖北省随州市
<i>Fritillaria lichuanensis</i>	利川貝母	湖北省利川県
<i>Fritillaria anhuiensis</i>	安徽省貝母	安徽省霍山県
<i>Fritillaria thunbergii</i> var. <i>chekiangensis</i>	東貝母	浙江省東陽県
<i>Fritillaria taipaiensis</i>	太白貝母	陝西省太白県

<i>Fritillaria unibracteata</i>	暗紫貝母.....	1) 四川省小金県 2) 四川省松潘
<i>Fritillaria przewalskii</i>	甘肅貝母.....	四川省小金県
<i>Fritillaria delavayi</i>	梭砂貝母.....	四川省
<i>Fritillaria cirrhosa</i>	川貝母.....	四川省
<i>Fritillaria pallidiflora</i>	伊貝母.....	新疆霍城县
<i>Fritillaria walujiwii</i>	新疆貝母.....	1) 新疆新源县 2) 新疆庫尔勒
<i>Fritillaria karelinii</i>	灘貝母.....	新疆
<i>Fritillaria yuminensis</i>	裕民貝母.....	新疆裕民県
<i>Fritillaria meleagroides</i>	額敏貝母.....	新疆裕民県
<i>Fritillaria verticillata</i>	黄花貝母(多輪貝母).....	新疆裕民県
<i>Fritillaria ussuriensis</i>	平貝母.....	黒龍江省
<i>Fritillaria maximowiczii</i>	一輪貝母.....	河北省承德
<i>Fritillaria davidii</i>	米貝母.....	四川
<i>Fritillaria tortifolia</i>	托里貝母.....	新疆裕民県
<i>Fritillaria thunbergii</i> (<i>F. verticillata</i>)	浙貝母.....	浙江省

徐教授から教え戴いた内容を表3に主要な貝母商品の組成として示した。日本では単一と思っていた浙貝にも混り物があることが示されている。川貝に致っては非常に多種類の貝母が混合されている可能性が強く、この表で単一な種類で構成されているものは平貝母、炉貝ならびに川貝中種類の明示されたもの5種の単品が得られる場合のみで、市販貝母を研究材料とする危険性は徐教授の言われる通りである。

表 3

商品貝母規格較多，主要有。

浙貝：分大貝和浙貝片兩種，珠貝罕見。

川貝：植物来源有暗紫貝母，甘肅貝母，川貝母，梭砂貝母，太白貝母等。有時見到伊貝母，新疆貝母等，偶有将平貝母，東貝母，輪叶貝母的鱗茎称做“川貝”。

松貝：植物来源主要有暗紫貝母和甘肅貝母。

青貝：植物来源一般為暗紫貝母，甘肅貝母和潭県貝母。

炉貝：植物来源主要為梭砂貝母。

岷貝：主要為岷県商品，植物来源一般為甘肅貝母和暗紫貝母。

平貝：主為平貝母

伊貝，新疆貝或生貝：主要為新疆產伊貝母，新疆貝母和托里貝母等。

帰国後許教授とも連絡をとり徐教授の申入れをお受けすることにしたが、現在の中国から大量の生薬をお送り戴くことは仲々困難であった。幸いにして、徐教授を翌年お招きすることが出来、具体的なお話し合いが出来た。徐先生は南京においても成分化学の研究に従事する人材を養成したい考えを持っておられ、私に教育を依頼され、貝母の分類を今日まで続けてきた修士を終了した李萍君を推薦され、翌年（昭和62年）夏に李君を研究生として迎えた。李君は2種の新品種を修士の仕事として同定すると共にすでに成分検索も手掛け、優秀な研究者であったので僅か6カ月の留学期間であったが成果をあげた。李君は徐教授が湖北省産貝母に強い興味を持っておられたため、湖北省産貝母の分類に力を入れ紫花鄂北貝母 *F. ebeiensis* var. *purpurea* を新品種として同定している。従来は鄂北貝母 *F. ebeiensis* が知られていた。この二種の貝母の特徴は alkaloid 含有率が高く、乾重あたり1%に近いことである。一般には貝母の alkaloid 含量は0.1~0.2%前後である。主 alkaloid は verticine, verticinone, isovericine であったが、微量成分として ebeienine, ebeiedine, ebeiedinone が新化合物として同定された（図27）。昨年（昭和63年）訪中の機会があり、

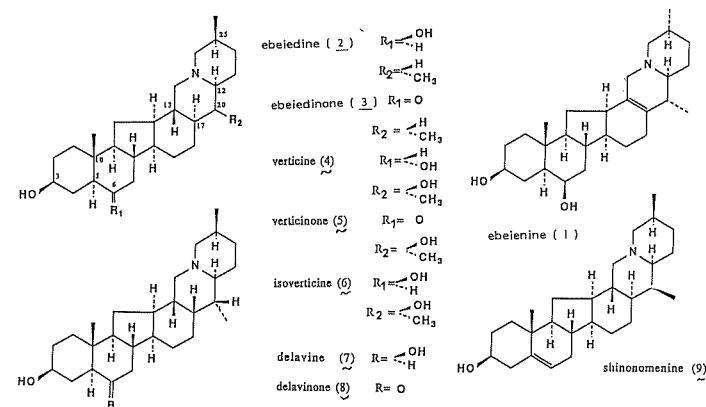


図 27

同時に南京の中国薬科大学から御招待を戴き李君の学位審査会（正確には博士研究生卒業論文答辞会）の委員を委嘱され一票を投ずる光栄に浴した。

李君が持参してくれた貝母の一つに托里貝母 *F. tortifolia* がある。この種も李君により同定された新品種である。成分としては solanidine, imperialine, delavinone の三種の既知 alkaloid と共に tortifoline を新化合物として単離同定した。この alkaloid の構造は前述の如く、生成系の procevine から cevanine alkaloid が生成する際の20位、22位の反転を示唆しうる化合物として重要な化合物である（図28）。次に新疆産の代表的貝母伊貝母 (*F.*

pallidiflora) の成分研究を行った。既知の imperialine, delavinone, ebeiedinone, hape-punine を得るにとどまったが特徴的には imperialine が高含量であり, *F. imperialis* (王冠ユリ) に匹敵していた。

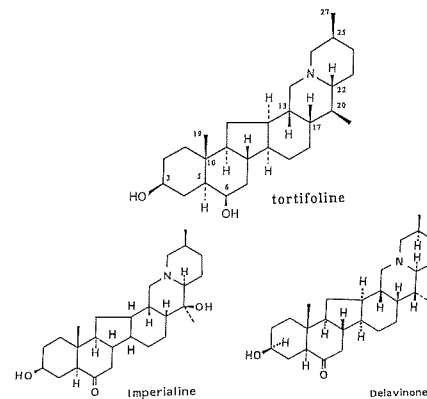
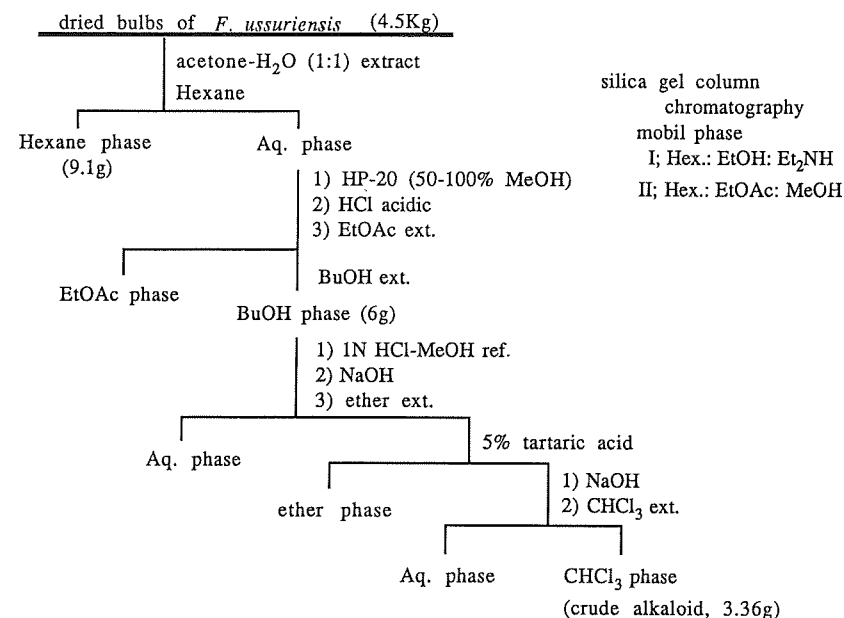


図 28

次に平貝母 *F. ussuriensis* をとりあげた。平貝母は中国東北部で生産されるが、徐教授の表によれば東北部に生育している貝母類は平貝母一種類で、混同の可能性が殆どなく哈爾濱の黒龍江省商学院薬学系の台教授の御好意で入手した。以前から抽出法に改良を考慮していたが、表 4 に示す如く、操作を簡便化すると共に alkaloid 以外の成分検索ならびに薬理作用の検討を可能とした。

表 4



配糖体部を MeOH 中塩酸で加水分解して得られる粗アルカロイドから ussuriene, ussuriene と命名した 2 種の新 alkaloid が得られた。ussuriene について構造解析を試みた(図 29)。MS から C₂₈H₃₉NO₃を与え, PMR, CMR, UV スペクトルから芳香環の存在と methoxyl 基の存在が示唆された。しかし, cevanine alkaloid から予想される 2 級 methyl の signal が 1 ケ不足していた。¹H, ¹H-2D-COSY ならびに ¹H, ¹³C-2D-COSY を測定したところ, 図 30 に示した実線部分の炭素間の結合を推定し得たが, 構造は推定出来なかった。そこで X

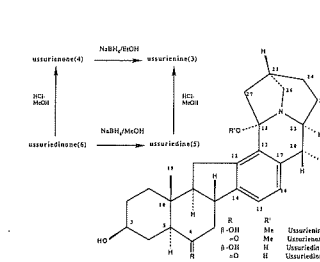


図 29

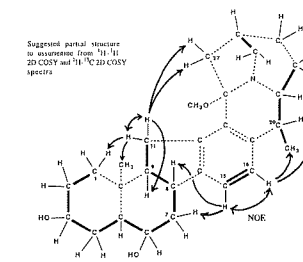
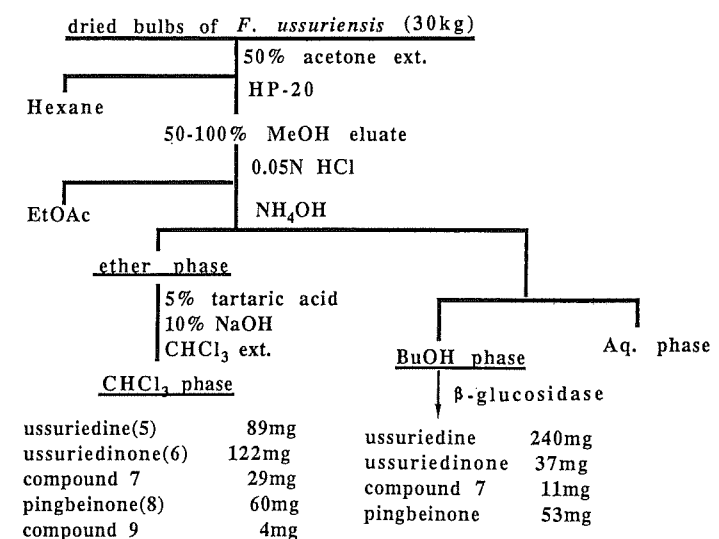


図 30

線構造解析を行い, ussuriene は図 29 に示す構造で基本構造は 5 α -cevanine であるが, D-環が芳香化し C18—C27 結合が生じて七環性となった新骨格の化合物である。構造が確定した後, CH-relayed COSY, COLOC 法により全炭素の結合, 総ての ¹H の帰属が決定された。一方 ussuriene と命名した化合物は ussuriene の 6-keto 体で, これを還元して ussuriene に導いて説明した。両者について OMe 基に疑問がもたれ, 18-OMe は塩酸メタノール処理中に二次的に生成した可能性があるため, 配糖体部を EtOH-HCl で加水分解

表 5



したところ、18-OEt が得られた。ussurienine に相当する植物体内の真正 alkaloid を分離同定するため、表 5 に示す方法で、alkaloid 含有区分を再分画し、遊離 alkaloid と配糖体に分け、遊離部の分離を行い真正 alkaloid, ussuriadine, ussuriadinone を同定した。いずれも 18-OH 体であり、塩酸メタノール処理により ussuriene, ussuriene を夫々与える。この事実から、C18-C27 結合により出来た新しい五員環は天然にもともと存在していたものであることが立証された (図31)。更に ussuriadine, ussuriadinone の生合成に興味を持

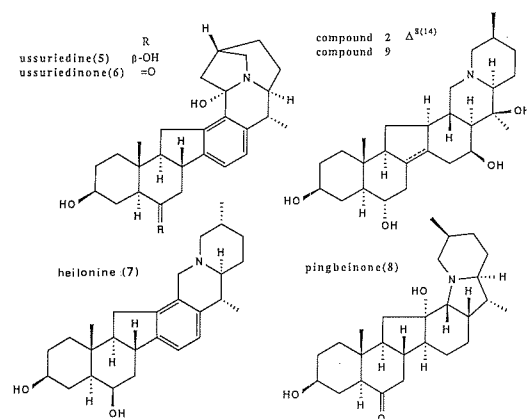


図 31

たれたので、遊離部 alkaloid の検索を続行した。その結果二種の新規アルカロイドを分離同定した。heilonine は 5 α -cevanine alkaloid であるが D-環が芳香化した構造である。22S 配置であるから、直接 ussuriadine の precursor とは考えられないが ussuriadine 生合成において、5 α -cevanine の D 環の芳香化が先行することを示唆する。次に pingbeinone (平貝母の中薬名 "Ping Bei-mu" から命名した) は C₂₆骨格の alkaloid で、A,B,C,D 環は 5 α -cevanine alkaloid に類似するが、C-18 が欠落した E 環は五員環である (図32)。

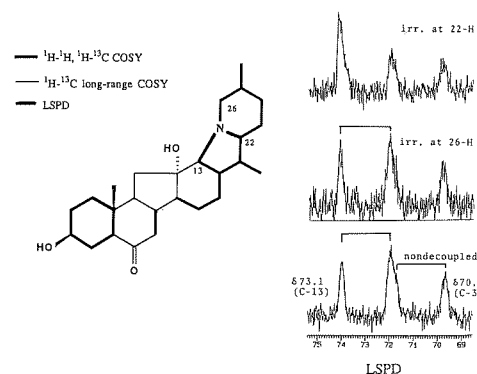


図 32

heilonine と ussuriadine の構造を比較すると、C-18 位における置換反応等が予測される。生合成中間体の分離には至らなかったが、材料植物平貝母は収穫された時期が地上部の枯死した 8~10月であるから、alkaloid の生成が休止した状態と考慮すれば最終産物中から中間体の捕捉は困難であろう。

Fritillaria alkaloid として C₂₆骨格の alkaloid は既に数種分離され、元素分析の結果 C₂₆化合物として記載されているが構造の確定した化合物は pingbeinone が最初の例である。平貝母に含まれる ussuriadine の構造は天然物化学の上で新規の骨格並びに構造であって、特に C-18, C-27 間の炭素-炭素結合の生成機構は新しい有機化学反応を示唆していると考えられ、Fritillaria 属植物中同種化合物の分布を HPLC を用いて検討した。徐教授から提供された分類学的に同定された 19 種の貝母から前述の酸加水分解法で粗 alkaloid を得、図 33 に示した方法で 3,4-dichloro phenyl carbamate とし分離した。ussuriene は平貝母以外からは検出されていない。

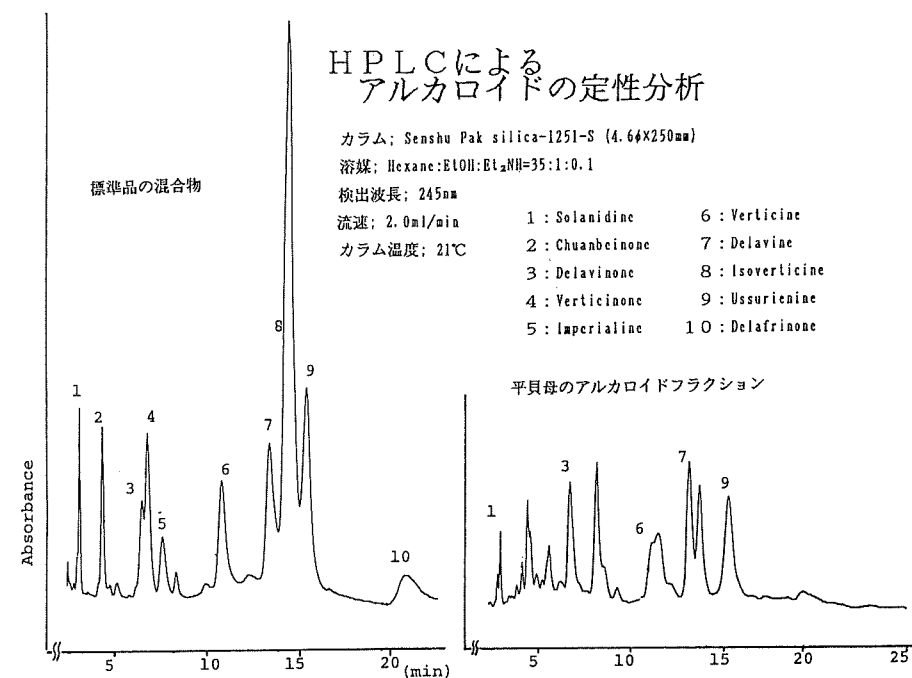


図 33

ussuriene 即ち ussuriadine 類の Fritillaria 属中の分布は平貝母に限定されていることは大変興味のあるところであって、貝母類の中国大陆での植物生態を示唆している。

前述の Mathew の報告を基に Fritillaria 属植物の地球規模での分布を考察すると興味ある推定があたえられる。Fritillaria 属が最も多種類分布する地帯は中近東地方であって、ト

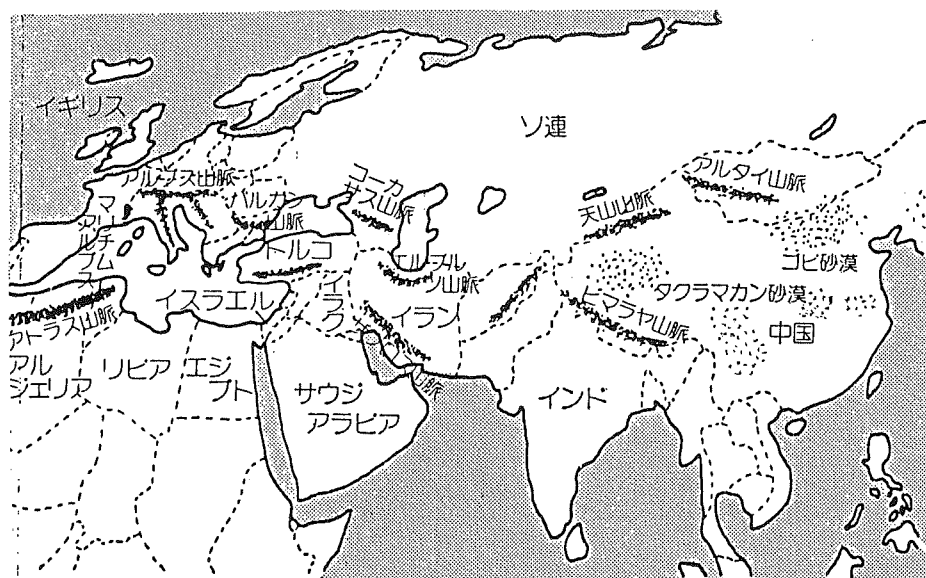


図 34

ルコ、イラン地方は種類が特に多い。この属は山岳性の植物で、西は北アフリカ、アトラス山脈地帯からアルプス山系を経て一部は北欧にまで達している。よい例として *F. meleagrifolia* はスウェーデンの Uppsala 地方の州花であり一般的観賞用植物である。南に延びる分布はバルカン半島を経てイラン、アフガニスタンにも見られ、ここで二分して一部は天山、アルタイ山脈を経て一部は新疆省一帯に展開し、北上したものはシベリア、沿海州、北部日本、アラスカ、カナダを経てカリフォルニアに達している。アフガニスタンで二分して南下した群はヒマラヤ山系を経て雲南、四川省に見られ、北上して中国東北部に至っている。新疆省、雲南省、四川省等中国本土に見られる貝母は100種以上と言われ、徐教授により、28種が分類同定されている。これら中国本土の貝母は、*Trichostylae* 亜節（花柱に毛があり、花は大型で鐘形）に属している。一方シベリアからカリフォルニアに至る群は *Liliorrhiza* 節（球根は多数の鱗片から成る）で黒ユリで述べた如く、C-nor-D-homo 骨格の steroidal alkaloid を含有していないと考えられる。シベリア、米大陸には *Liliorrhiza* 以外の節の植物は存在していない。新疆、四川から中国本土に拡った *Trichostylae* 亜節は北上し、東北部に達したと推定される。湖北省附近までは多くの種が見られるが、北上に伴って次第に種類が減少し、河北省では一輪貝母 *F. maximowiczii* のみ、東北部では平貝母 *F. ussuriensis* 一種のみが見出される。かく推理すると、平貝母は中国産貝母の北限を示し大興安嶺、小興安嶺を越え得ず、永久凍土に閉ざされ、その環境に順応した結果として ussuriadine, ussuriadine の如き産物を作る二次代謝が進行したと推定されるのではなかろうか。この点植物生態学あるいは chemotaxonomy 上に問題を提起していると思う。

貝母 alkaloid の各種薬理試験は台湾必安研究所で行った。数種の貝母の粗アルカロイドについての代表的結果は表 6 に示した。腸管弛緩 (Intest. Relax.), 副交感神経抑制, 抗セロトニン作用等は貝母の示す去痰, 鎮咳作用を示唆しうる作用と推定される。浙貝の結果は省略したが、ほぼ川貝 *F. cirrhosa* と同程度であり、中国で頻用される浙貝 *F. thunbergii*, 川貝 *F. cirrhosa* はこの表の結果からも、優良品種と云うことが出来る。同時に鄂北貝母 *E. ebeiensis* は上記作用がさらに強いことを示している。

表 6 Pharmacological Activities of Several crude Alkaloids

		<i>F. ussuriensis</i>	<i>F. cirrhosa</i>	<i>F. ebeiensis</i> var. <i>purpurea</i>	Ref.	Compounds
Intest. Rx.	vit.	10 + MEC	—	2.5 + MEC	1	papaverine
Local Ane.	top	—	0.25%	0.25%	—	debucaïne
Antichol.	vit.	25 + MED	50 + MEC	5 + MEC	2.5 + MEC	0.1 atropine
Antiserot.	vit.	10 + MEC	100 + MEC	5 + MEC	2.5 + MEC	2 promethazene
Coronary Dil.	vit.	25	+	MEC	25 + MEC	25 + MEC 10 + MEC
0.01 isoproterenol						
Cardiotropic	vit.	25	ID + / - 10	ID + / - 10	ID + / - 10	0.01 isoproterenol
		MEC	MEC	MEC	MEC	
Antitwisting	SC.	50 MED	25 MED	50 MED	—	100 phenbutazone

Remarks: All *in vivo* doses are in mg/Kg; All *in vitro* concentration are in mcg/ml; top, topical; po, per os; vit, *in vitro*; sc, subcutaneous; ID, negative inotropy; IS, positive inotropy; MEC, minimal effective concentration; MED, minimal effective doses. "—" denotes no effect; "+" denotes weak to moderate effect; "+" denotes significant effect.

去年11月訪中の際、前もって劉美云女史と徐国鈞教授を通じ中国国家医薬管理局に対し中国産生薬の品質向上についての質問をしていたところ、私の訪中の機会に徐教授を含め、外事局副局長聶氏、科学研究所所長頤氏等5～6名の要人と一堂に会してお話しをする機会を作ってくれた。この席で聶副局長は私の質問に答え、中国産生薬の品質が劣化していることは事実で日本の生薬製造メーカーから苦情のあることも承知しているが、現在の中国政府の基本方針は各省に施策の自主性を持たせることに努力していて、生薬生産につい

表 7

Botanical Name	Chinese Name	Alkaloid %
<i>Fritillaria hupehensis</i>	湖北貝母	0.52
<i>Fritillaria puquensis</i>	蒲圻貝母	0.42
<i>Fritillaria ebeiensis</i>	鄂北貝母	0.72
<i>Fritillaria ebeiensis</i> var. <i>purpurea</i>	紫花鄂北貝母	0.55
<i>Fritillaria lichuanensis</i>	利川貝母	0.41
<i>Fritillaria thunbergii</i> (<i>F. verticillata</i>)	浙貝母	0.21
<i>Fritillaria unibracteata</i>	暗紫貝母	0.21
<i>Fritillaria przewalskii</i>	甘肅貝母	0.09

でも例外ではない。このためかつての優良生薬と同名のあるいは同名異種の各省産生薬が市場で混乱して劣化をきたしている。中央権力でこれを是正することは困難であるが、中央としては学会の権威に依頼して優良品種選抜に努力し、一年目は6種、さらに累年増加され、60種に近い薬用植物を奨励品種として全国に栽培普及を図っている。貝母については、徐教授の協力で、湖北省貝母を選定した。理由は湖北省貝母の alkaloid 含量が他の貝母に比較して極めて高いこと（表7）と、北大で成分を明確にした上、薬理作用も他の貝母に比較して優れていることを証明してくれたからである、とのことであった。恐らく数年後には、中国市場で鄂北貝母が貝母の主流となることが期待される。貝母研究を行って十年近くなるが、中国産生薬の新しい品質評価に化学的手法が採用され、その基礎となる情報を提供し得たことは誠に欣快にたえない。

エキス
→ 製剤

「寒冷地農業の一環としての生薬生産」

次に生薬資源に関係した仕事について述べる。本邦における生薬関連産業は昭和51年漢方方剤が国民健康保険の適用を受けたこともあって急速に発展し、総医薬品生産額の約2%～十億円産業に発展している。しかし漢方原料生薬の需要の85%は中国を中心とする海外から供給され、国内での生産は10～15%とされている。しかし主供給国の中国では前述の如く政治改革による諸制度の変革に伴い生薬の生産規準が各省或は各県単位に移行した結果、市場における生薬自体の品質は劣化し日本国内の生薬産業も極めて深刻な問題とされている。生薬学を専攻する²私共にとっても捨てることは出来ない問題であって国内で少しでも多くの且つ品質のよい生薬生産を検討すべき時期にきている。本学部薬用植物園においても開設以来寒冷地の栽培に適した薬用植物の栽培研究が行われ、地域社会に成果を還元してきているが、園としての研究の中での問題と市場での緊急度を加味して検討を重ねた。先ず最初には大黃をとりあげてみた。大黃は神農本草経下薬に収載され、一般には緩下剤として広く利用されてきた古今を通じて極めて重要な生薬である。最近の大浦（富山医科薬科大）、西岡（九大薬）の共同研究から、大黃に含まれる rhatannin には蛋白核酸合成を促進し腎不全患者の人工透析軽減作用が認められる等の成果が報告されている。大黃はタデ科に属するが薬用に供せられる種類は中国大陆に自生する *Rheum palmatum*（掌叶大黃）、*R. tangutchicum*（唐古特大黃）、*R. officinale*（药用大黃）、ならびに *R. coreanum*（朝鮮大黃）の四種である。本邦の漢方では *R. officinale* を主に使用している。本学部薬用植物園には、*R. palmatum* が系統保存され、栽培法、調製法も確立されていたため、これを研究材料とした。大黃栽培の一番の問題点は、大黃属植物が親和不合性が高く、且つ種間属間雑種を作りやすいことで均一形質の大黃を作るためには栄養繁殖に頼らざるを得ないことで、需要に応じた大量栽培が不可能なことである。2種類の交配種を用いた種子繁殖も行われてはいるが、一定品質の F₁ とは言いがたい面もあり、栄養繁殖法の一つである茎頂培養法を利用して、大量育苗法を検討した。欧米では、大黃は嗜好食品として大量に消費されているため、既に茎頂培養法が試みられている。しかし食用大黃は *R. rhaponticum* 円葉大黃であって薬用成分の anthraquinone 系の化合物は殆ど含まれてはいない。Matheus（1979）は *R. rhaponticum* の茎頂培養を試み、Murashige-Skoog 基本培地に indoleacetic acid と kinetin の2種の植物生長ホルモンの添加により、2週間で2.8倍の苗条（shoot）の増殖がみられたことから、年間100万本の育苗に成功したと報告した。当初は Matheus 法に準拠して、北海大黃と命名されている *R. palmatum* の生育植物体の根頭部形成層からの無菌切片の培養を繰返し行ったが、苗条の増殖は見られなかった。これは種による生産ホ

ルモン要求の差によるものと推定されるので、表8に示す如く、各種生長ホルモンの組合せの Murashige-Skoog 培地の水溶液を調製し、沱紙架橋上で無菌的に摘出し根頭部形成層

表 8

Exp. No.		mg/l		mg/l	No. of shoots
A-1	Kin.	2.5	NAA	8	—
A-2	Kin.	2.5	IAA	8	—
A-3	Kin.	2.5	IBA	8	—
A-4	Kin.	2.5	GA	8	—
A-5	BAP	2.5	2,4-D	1	—
B-1	BAP	2.5	NAA	8	++++
B-2	BAP	2.5	IAA	8	++
B-3	BAP	2.5	IBA	8	—
B-4	BAP	2.5	GA	8	—
B-5	BAP	2.5	2,4-D	1	—

Standard medium: Murashige-Skoog mineral salt medium (thiamine-HCl 0.1mg/l, inositol 100mg/l, sucrose 30g/l)

Kin.: Kinetin, BAP: benzylaminopurin (benzyladenine), IAA: β -indoleacetic acid, NAA: Naphthaleneacetic acid, IBA: β -indolebutyric acid, GA: gibberellin A₃, 2,4-dinitrophenoxyacetic acid, pH5.60, filter paper bridge, 22°C

表 9

The Effect of Hormonal Concentration of the Profieration of Shoot

Exp. No	Concentration of		No. of Shoot	Comments
	BAP mg/l	NAAmg/l		
1.	25.6	8	1-2	
2.	12.8	8	3-5	
3.	10.24	8	3-5	
4.	7.68	8	4-6	
5.	5.12	8	4-5	
6.	2.56	8	3-1	
7.	1.28	8	2-1	
8.	7.68	32	0-1	yellowsis
9.	7.68	24	1-2	yellowsis
10.	7.68	16	1-3	yellowsis
11.	7.68	8	4-6	
12.	7.68	4	8-10	
13.	7.68	2	3-5	
14.	7.68	1	1-2	

Experimental conditions were described in Table 8.

The results were observed at 14 days culture.

切片を培養した。苗条の形成された試験区は BAP+NAA ならびに BAP+IAA のみであった。IAA は中性溶液中で短時間に分解することを考慮し、NAA, BAP の至適濃度を検討した(表9)。NAA は 4mg/l, BAP は 7.68mg/l で 8~10 倍の増殖率を 2 週間培養で示したので、増殖用培地とした。以上の結果は寒天固化培地を用いたが、最近組織培養に好結果を与えるとして使用されてきた gellan gum (細菌産生多糖類) を使用したところ、寒天培地使用の場合の 2 倍以上の増殖を示した。

次に発根は増殖用培養 2 週間の苗条を、増殖用培地から BAP を欠いた培地上で培養し、3 週間で発根した。

固化剤として、寒天と gellan gum を比較すると、発根数ならびに発育は寒天が優っていた。以上から苗条の増殖には BAP 7.7mg/l, NAA 4mg/l を含む gellan gum 上で、2 週間培養し、発根には、増殖培地から BAP を除去し、寒天培地上、3 週間培養することにより種苗の生産が可能となった。

次に温室に幼植物を移動し、vermiculite (一般発芽用地、岩石の熱分解物) 中で 3 週間栽培して発根を促した後、市販培養土中で肥培管理した。生育は良好で、6 カ月後には草丈は 30cm に達し且つ活着率は 95%~100% であった。

上記の大黄幼苗は電子顕微鏡で観察したところ、ウイルス様顆粒は認められず、無菌無ウイルス苗条作製技術が確立された。

五月下旬 (晩霜終了時)、上記大黄苗を 10 アール当り、1,800 本の割合で、直接圃場に定植した。肥培管理はおおむね馬鈴薯に順じて行ったが、生育は良好であって、10 月上旬には平均草丈 120~130cm に達し、根頭部の生育はよく、生重 1 kg に達し、この段階で通常栽培の 3 年の生育植物に匹敵している。

以上の如き生育は無菌無ウイルスの幼苗を用いた栽培に大きく由来する。このようなことはユリ等の栄養増殖に依存する植物ですでに報告されている。この結果は又農業の一環として考えた際農地の利用の見地から大黄の播種栽培と比較して興味ある事実を提供する。大黄の場合播種栽培を行うと育苗に一年を要し、定植して 4 年後、根頭部 3.5~5 kg の収穫となるが、茎頂培養の育苗法では育苗期間を含め 3 年で収穫可能であり、農地の輪作形式を加味すれば農業経営上すこぶる有利であって、特に寒冷地農法として、地域経済に寄与しうると考えられる。

尚、大量栽培は株式会社ホシ伊藤の栗山農園で行われた。

次に川芎を取り上げた。神農本草経には芎藭として中薬に収載され、*Ligusticum chuanxiong* (以前は *L. wallichii* が使われていた) が現在あてられている。漢方では貧血、冷え症、月経不順などの婦人病に頻用される。本邦では中国からの帰化植物 *Cnidium officinale* が該当し、川芎と呼ばれるが芎藭とは植物が異なる。川芎の生産は北海道北見地方が中心

で国内需要を賄うと同時に海外にも輸出されている。川芎も大黃属と同様開花するが結実しないため栄養繁殖に頼らざるを得ない。川芎の成分は、当教室小林優博士の研究によると、成分の質的な差は認められないが芎藭は各成分が川芎の五倍以上に達すると報告されている。主な原因は川芎は個体差が大きく、平均として劣るものと考えられる。川芎は古く日本に導入され起原植物を現在中国に見出し得ないとされているが、長年の栄養繁殖によりウイルス汚染が進み個体差の要因として考えられている。茎頂培養法により、無菌無ウイルス植物体を作製しうるのは川芎栽培にとっては福音であり、先ずウイルス汚染の僅少な芎藭を厚生省筑波薬用植物栽培試験場から分与を受け茎頂培養と合わせて栽培法を検討した。

実験法は大黃に準ずるが、未抽苔株の根頭部生長点を用いて苗条の誘導を試みた。表10に示した Murashige-Skoog 基本培地に各種の生長ホルモンの組合せ培地を用いた。苗条の誘導に対する生長ホルモンの選択性は比較的小さく、IBA, 2,4-D を除き苗条を誘導した。表10の、良好な苗条誘導率を示した NAA+BAP について至適濃度を検討した。BAP の低濃度区は苗条の増殖と発根が同時に行われ増殖率を低下しているため、表11に示す如く BAP の各種濃度について検討したところ 1mg/l までの BAP 区では発根も見られ、2.5~5.0mg/l 区のみ苗条のみの良好な増殖が認められたので BAP 5.0mg/l, NAA 4mg/l を含む gellan gum 培地を増殖用培地とした。

表 10

The Effect of the Plant Homons on the Induction from the Meristem Tips of *Ligusticum wallichii*

EXP. No.	mg/l	mg/l	No. of Shoots/10 Meristem Tips
A-1	Kin.	4 IAA	4 2 (rooting)
A-2	Kin.	4 IBA	4 ±
A-3	Kin.	4 NAA	4 2
A-4	Kin.	4 GA	4 ±
A-5	Kin.	4 2,4-D	1 —
B-1	BAP	4 IAA	4 3
B-2	BAP	4 IBA	4 ±
B-3	BAP	4 NAA	4 9
B-4	BAP	4 GA	4 4
B-5	BAP	4 2,4-D	4 —

Standard medium : Murashige-Skoog mineral salt medium, thiamine -HCl 0.1mg/l, inositol 100mg/l, sucrose 30g/l, pH 5.60, filter paper bridge, 22°C.

表 11

The Effect of the BAP Concentration on the Multiple Proliferation from the Meristem Tips of *Ligusticum wallichii*

Exp. No.	BAPmg/l	Multiplication Rate after three weeks
1.	0.1	(rooting)
2.	0.5	(rooting)
3.	0.75	(rooting)
4.	1.0	(rooting)
5.	2.5	3-4
6.	5.0	6-8
7.	7.5	4-5 (yellowsis)
8.	10.0	3-2 (yellowsis)

Standard medium : Murashige-Skoog mineral salt medium, thiamine -HCl 0.1mg/l, inositol 100mg/l, sucrose 30g/l, pH5.60, gellan gum 0.18%, 22°C.

次に既に述べた如く発根は低濃度の BAP 添加培地中でも観察されたが、主根の生育と NAA 濃度に差が見られたため、BAP 1mg/l を含む培地中に各種濃度の NAA を添加して培養したところ表12に示す結果を得た。即ち、多数の主根を誘導しうる NAA 濃度範囲は 0.75~2.5mg/l で、低濃度では細根が多く発根用培地として NAA 1mg/l, BAP 1mg/l 添加培地とした。

表 12

The Effect of the Concentration of Naphthalene Acetic Acid on the Induction of the Root from the Multiple Shoot of *L. wallichii*

Exp. No.	NAA mg/l	Numbers of Root, after three weeks
		thick middle fine
1.	0	- - ca. 20
2.	0.1	- - 12-16
3.	0.25	- 1-3 10-15
4.	0.50	1-3 3-5 10-15
5.	0.75	8-10 - -
6.	1.0	7-8 - -
7.	2.5	5-7 - -
8.	5.0	3-5 (short) - -
9.	7.5	5-7 (short) - -

Standard medium : Murashige-Skoog mineral salt medium, thiamine-HCl 0.1mg/l, inositol 100mg/l, sucrose 30g/l, BAP 1.0mg/l, pH 5.60, 0.18% gellan gum, 22°C

業績目録

次に発根した幼植物は vemiculite 中で根部の発達を促し、次いで培養土中で育苗し、中国の文献に沿って7月定植し、よい活着とよい生育を認めた。9月下旬には一部抽苔し開花した。

次に川芎 *Cnidium officinale* についても検討したが、芍薬と同一条件で増殖ならびに発育が見られ、両川芎の増殖育苗法が確立された。

今後の課題としては、両川芎間ならびに、通常増殖法と培養法の成分比を検討しなければならないが、生薬類の良質の系統保持と、大量生産による需要量の確保に貢献しうるものとする。

以上述べた2例以外にも大量育苗に茎頂培養等のバイオテクノロジーの利用の待たれる薬用植物が多くある。例えば芍薬、白朮、蒼朮、半夏、紅花、黄芩等重要生薬があり国民医療の上から重要生薬類の生産法を改善することは、重要な課題と考えられる。

謝 辞

本研究に御協力戴いた下記の諸氏に深甚なる感謝の意を表する。

吉田尚利、田中美香子、西澤 信、佐々木希吉、平山耕一郎、松本泰和、松本祐子、山本英雄、大森 尚、横田秀章、平 重徳、川越雄介、米川 賢、瀬戸秀夫、古田千代子、寺田澄男、赤坂光三、山際恵利子、川村紀明、鈴木義教、河村公太郎、川村多恵子、春木公明、市橋さえみ、新津和明、新津宇田子、鈴木康裕、猪爪真樹子、菅原嘉都恵、杉山美恵子、平山京子、諏訪田優美、成瀬庸彰、大石文子、松村良子、斉藤裕之、高山洋子、石井泰子、児玉典江、三ッ橋敦、長谷川美恵子、石原島栄二、甲野裕之、石倉尚代、大久保陽子、勝原孝雄、野崎和吉、上田かおり、大岡徹彦、林 禎子、中川 優、村田 純、北村有希恵、佐々木朋子、山田美樹、津田正史、上田達生

- v 54. Sachiko Tsukamoto, Koh Kaneko, and Koji Hayashi:

A Method to Identify the Absolute Configuration of Rhamnose, Lyxose and 2, 6-Dideoxy Sugars, Cymarose, Oleandrose, Diginose, Digitoxose, using a Chiral High Pressure Liquid Chromatography Column. *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 637-641 (1989).

55. Yukie Kitamura, Makoto Nishizawa, Koh Kaneko, Yu-Pan Chen, Hong-Yen Hsu, and Motoo Shiro:

Four Novel 5 α -Cevanine Alkaloids from *Fritillaria ussuriensis*, *Tetrahedron*, contributed at Dec. 1988.

56. Yukie Kitamura, Makoto Nishizawa, Koh Kaneko, Yu-Pan Chen, Hong-Yen Hsu, and Motoo Shiro:

Structure Elucidation of Pingbeinone, a Novel 18-nor-5 α -Cevanin Alkaloid from *Fritillaria ussuriensis*. *Chem. Pharm. Bull.* in preparation.

57. Yukie Kitamura, Tomoko Sasaki, Koh Kaneko, Yu-Pang Chen, Hong-Yen Hsu, Ping Lee, and Guo-Jun Xu:

5 α -Cevanine Alkaloids from *Fritillaria pallidiflora*. *Phytochemistry*, contributed at Dec. 1988.

総説論文

1. 金子 光: 重要生薬類の生産とバイオテクノロジー, 化学と生物, **25**, 644-654 (1987).
2. 金子 光: 寒冷地農業の一環としての薬用植物の栽培並びに生薬の生産, 北大時報 **404**, 18-24 (1987).
3. 金子 光: 漢薬貝母と取組んで10年, Nagakura Kampo Digest, **19**, 2-11 (1988).
4. 金子 光: 重要生薬類の生物工学を応用した生産法について, 日本東洋医学雑誌, **39**, 23-28 (1988).

編集後記

平成元年3月31日をもちまして、北海道大学薬学部金子 光教授は34年にわたる本学での研究教育を全うされ、退官されました。

これに先立って、2月18日に行われた最終講義では、情熱を傾注された、C-ノル D-ホモステロイドアルカロイドの生合成、構造決定研究、バイオテクノロジーを駆使した薬用植物の育苗、栽培研究について、2時間にわたって熱弁をふるわれ、聴衆の深い感銘をよびました。又、その後、クラーク会館で行われた記念祝賀会には先生ゆかりの人達が140名余が集い盛会のうちに終了致しました。午後6時から、北大薬学部生薬会の集いにも、90名近い人の参加で、先生の御退官を祝いかつ惜しみ、各人の心に遺る一日となりました。

先生の研究に対する態度には、常に尊敬の念を禁じ得ないものであり、御指導を受けた門下生一同衷心より感謝の意を捧げます。

本業績集は先生の長年にわたる御研究について、最終講義の内容に従ってまとめられたものであります。又、編集にあたり、生薬学講座出身者で、直接先生の御指導を受けた方々を中心に寄稿をお願いし、金子先生の思い出として一節を設けました。

企画した諸行事も無事終了し、又本業績集を皆様にお届けできる事になりました。御協力を頂きました皆様に厚く御礼申し上げます。

先生は、御退官後も生薬資源の確保に御尽力されたと伺っており、新たな道を力強く歩まれる先生には、いつまでも御健康で御活躍されますよう深く祈念する次第であります。

おわりにあたり、皆々様の益々の御発展を祈念し、御挨拶と致します。

平成元年 春

北海道大学薬学部生薬会

平成元年 5 月 18 日

研 究 回 顧

金子光教授 退官記念業績集

編集発行 北海道大学薬学部生薬学講座

印刷 山藤印刷株式会社