OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 生薬熊胆に関する研究 |
| Author(s) | 宇治, 昭 |
| Citation | 大阪大学, 1975, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/31310 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【12】

| | |
|---|---|
| 氏名・(本籍) | 宇治(うじ)　昭(あきら) |
| 学位の種類 | 薬学博士 |
| 学位記番号 | 第3387号 |
| 学位授与の日付 | 昭和50年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当 |
| 学位論文題目 | **生薬熊胆に関する研究** |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 滝浦　潔<br>(副査) 教授 吉岡　一郎　教授 近藤　雅臣　教授 鎌田　皎 |

## 論文内容の要旨

### 第1章 緒　論

熊胆（ユウタン）は，哺乳類クマ科(Ursidae)の動物の胆汁を乾燥し，固型にしたもので，貴重な動物性生薬として珍重され，鎮痙，鎮痛，利胆や脂肪の消化吸収促進の目的で，古くから家庭薬に配合されている。

主要含有成分として，ursodeoxycholic acid などの胆汁酸が，通常 glycine または taurine と結合した抱合酸として存在していることから，熊胆の主要薬効についても，これら胆汁酸を中心とした報告がみられ，また，最近穂下らは ursodeoxycholic acid の吸収から体内分布，排泄に至る代謝研究を報告している。これらの報告を通じて，含有胆汁酸は熊胆の薬効上においても重要な成分であり，抱合の様式を含めた胆汁酸の種類と含量は，熊胆の品質評価上において十分検討すべき要素であると考えられる。

熊胆の品質評価法については，“本草綱目啓蒙”などの本草書に独特の真偽鑑別法が記されているが，科学的方法としては，わずかに薄層クロマトグラフィーによる方法など，他の動物胆との判別法について，2・3の報告がみられるにすぎず，熊胆そのものの品質評価法はほとんど報告されていない。

熊胆には採取時季と関連して色調などの異なった種々の標品が存在するが，これら各種の熊胆についての生薬学的研究や，胆汁酸以外の含有成分の検索など，熊胆にはなお多くの問題点が科学的解明をされないまま残されている。このため，熊胆は未だに，科学的根拠の乏しいまま，琥珀胆，黒胆など外観上の区分で評価され，取り扱われている状態である。

著者は，他の動物胆では代用し得ないとして，古くから珍重されている熊胆について，分析化学的，

生薬学的および細菌学的見地からの科学的解明を目的として，本研究を始め，含有胆汁酸の定量法の確立のみならず，各種熊胆および関連生薬の精細な成分組成について検討した。さらに，cholic acid や deoxycholic acid は，生体内において腸内細菌によって種々の代謝を受け，同時に腸内細菌叢に対しても種々の影響をおよぼすことが知られている。著者は，熊胆や関連生薬およびこれらを構成している各種胆汁酸の腸管系細菌の発育におよぼす影響についても，検討を加えた。

**第２章　含有胆汁酸の定量法の研究**

胆汁酸組成による熊胆の品質評価法について検討を加えた結果，ガスクロマトグラフィー（遊離胆汁酸として）および水素炎イオン化検出器付薄層自動検出装置（抱合胆汁酸）を用いる方法によって，もっとも満足する結果が得られることが判明した。

**第１節　ガスクロマトグラフィーによる胆汁酸の定量**

ガスクロマトグラフィーによる熊胆中の胆汁酸の定量には，抱合胆汁酸の加水分解および共存する dihydroxycholanic acid 異性体の分離が十分であること，の二つが必要条件である。

加水分解の条件は，2.5N NaOH 中120° 4時間の加熱により定量的に分解されることが判明した。

ガスクロマトグラフィーは，下記の条件で，もっとも良好な分離が得られることが明らかとなった。

分離管：0.5% cyclohexanedimethanol succinate を Gas Chrom P にコートし，ガラスカラム（3m × 4mm i. d.）に充塡したもの。

温　度：カラム 235°，検出器 260°，試料導入口 270°，

キャリヤーガス（$N_2$）流速：68 ml/min.

胆汁酸メチルエステルまたは熊胆の加水分解生成分を $CH_2N_2$ でメチル化したものを，無水ピリジン中' TMS 化して，そのまま装置に注入する。

Methyl lithocholate TMS -ether を内部標準物質として，検量線を作製した。

**第２節　薄層自動検出装置による抱合胆汁酸の定量**

シリカゲル薄層棒に，抱合胆汁酸の標品または熊胆のメタノールエキスをスポットし，トルエン：酢酸：水（10：10：１）次いでヘキサン：diisopropyl ether：酢酸（２：１：１）を展開溶媒として，反覆展開する方法によって良好な分離を得た。装置はシンクログラフ TFG-10型（ヤトロン）を用いた。

Taurolithocholic acid を内部標準物質として，各抱合胆汁酸の検量線を作製した。

抱合胆汁酸の分離定量は，従来，薄層クロマトグラフィー（かきとり，比色定量）による方法が数多く報告されているが，これらの方法は長時間を要し，再現性がよくなかった。水素炎イオン検出器で検出する本法によって，熊胆中の抱合胆汁酸を再現性よく，さらに従来法に比してはるかに簡易かつ高感度で定量し得るようになった。

**第３章　熊胆および関連生薬の生薬学的研究**

熊胆には，冬眠動物であるクマの捕獲時季と関連して，色調など性状の異なった種々の標品（琥珀胆―秋季，黒胆―早春，青茶胆）が存在し，また他の動物胆のように湿潤性でないことが，熊胆の特徴となっている。

著者は，これら各種熊胆について遊離および抱合胆汁酸の組成を検討し，併せて関連生薬として豚胆，牛胆および猪胆の胆汁酸組成についても，比較検討を加えた。

また，これら胆汁生薬の遊離アミノ酸組成についても比較検討し，胆汁酸組成と遊離アミノ酸組成の間に密接な関連性を見い出す興味ある知見を得た。

**第1節　熊胆の胆汁酸および遊離アミノ酸組成による分類**

熊胆はメタノールエキスを加水分解して得られる遊離胆汁酸組成により，3種のグループ（A，B，C）に分類し得ること，各グループはそれぞれ特徴的な胆汁酸組成をもち，glycine および taurine の両抱合型含有パターンにおいても，大巾に異なることが明らかとなった。

また，遊離アミノ酸組成により2種類のグループ（G，T）に分類されること，各グループは特徴的なアミノ酸組成を有し，さらに glycine/taurine 含有モル比は，さきの胆汁酸の両抱合型含有パターンと密接な関連性を示すことを，明らかにすることができた。

さらに，熊胆のこれら成分組成による分類は，琥珀胆，黒胆など色調による区分とも関連していると考えられ，ことに，従来良質の熊胆とされてきた琥珀胆が，tauroursodeoxycholic acid を主成分とし，総胆汁酸含量（約70％）も特に多いグループA に属することが判明した。このことは，琥珀胆が秋季に採取されることとも関連して，生薬学的にも重要な知見である。

**第2節　関連生薬の胆汁酸および遊離アミノ酸組成**

豚胆，牛胆および猪胆は，それぞれ特徴的な遊離および抱合胆汁酸組成をもち，ガスクロマトグラフィーまたは薄層自動検出装置のクロマトグラムのパターンにより，各グループの熊胆と明確に判別し得ることが判明した。

熊胆の各グループおよび関連生薬の代表的な胆汁酸組成をもったもののクロマトグラムを Fig. 1，2 に示した。

また，遊離アミノ酸組成においても，それぞれ特徴的なパターンを示し，lysine，phenylalanine，glycine，taurine などの含有量や glycine/taurine 含有モル比の比較によっても，各グループの熊胆および関連生薬を容易に判別し得ることが，明らかとなった。

各グループの胆汁生薬の成分組成のうち，特徴的な成分の含有パターンを Table I に示した。

**第4章　熊胆および関連生薬の腸管系細菌の発育におよぼす影響**

胆汁および胆汁酸の各種細菌の発育におよぼす影響については，微生物による胆汁酸代謝の問題，菌種の同定，赤痢菌などの病原性の発現，などの諸問題との関連から，すでに多くの報告がみられるが，これらは使用した胆汁の胆汁酸組成の明らかなものは少なく，胆汁酸についてもほとんど cholic acid および deoxycholic acid に限られている。

著者は組成の明らかとなった各グループの熊胆および豚胆，牛胆，猪胆，ならびにこれらに含まれる cholic,acid，deoxycholic acid，chenodeoxycholic acid，ursodeoxycholic acid の遊離および抱合について，腸管系細菌の発育におよぼす影響を検討した。

その結果，各種動物胆および胆汁酸によって，腸管系細菌に対する抗菌力に顕著な差が認められ，一般に，遊離胆汁酸が強い抗菌力を示すことが判明した。また，それぞれの腸管系細菌の各種動物胆

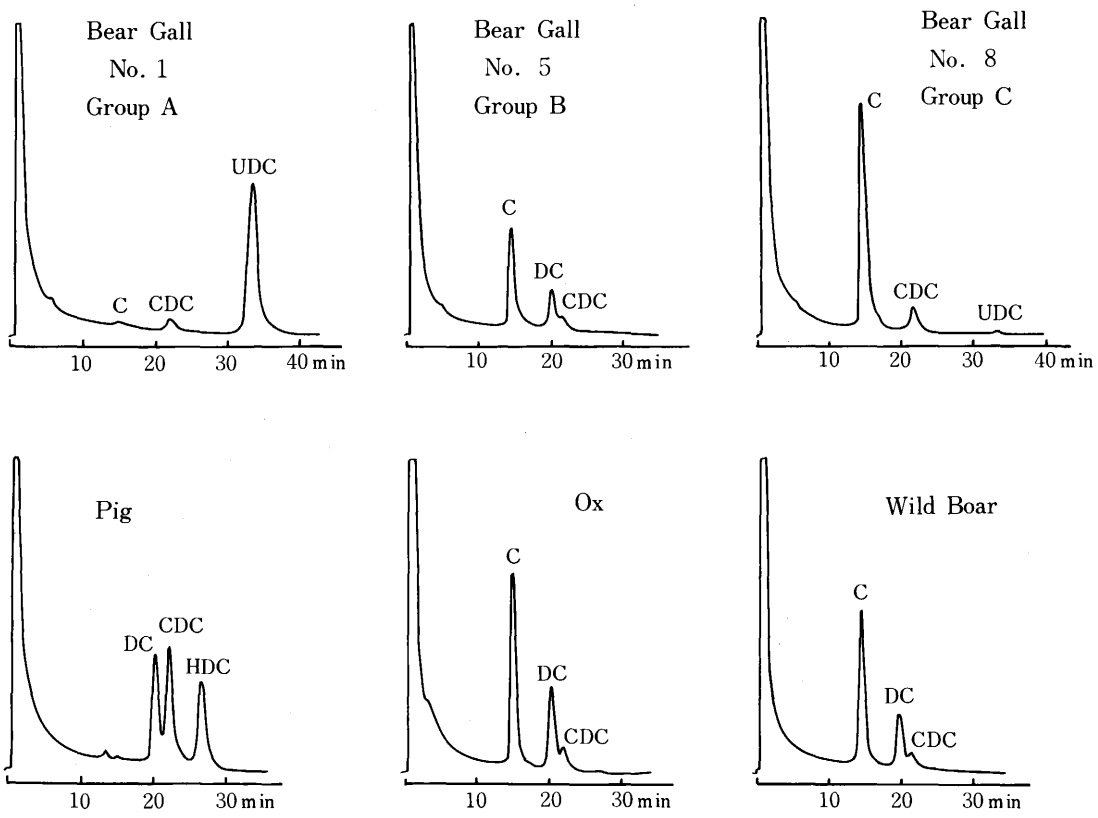


Fig. 1. Gas Chromatogram of Methyl Ester TMS -ethers of Bile Acids in Various Bear Galls and the Related Crude Drugs

C : cholic acid, DC : deoxycholic acid, CDC : chenodeoxycholic acid, UDC : ursodeoxycholic acid, HDC : hydrodeoxycholic acid,

や胆汁酸に対する感受性にも大差があり，Salmonella enteritidis や Escherichia coli はほとんど感受性を示さず，一般に嫌気性菌(Clostridium butyricum, Bacteroides fragilis) が強い感受性を示すことが明らかとなった。

以上，熊胆，関連生薬および各種胆汁酸の腸管系細菌の発育におよぼす影響は，腸内細菌叢を構成する菌種とその密度をコントロールする因子として，微生物による胆汁代謝の問題とも関連して，重要な生理的意義を有し，熊胆の服用効果の一面を示すものとして興味深い知見である。

**第5章 総 括**

1）従来より問題とされている生薬“熊胆”の科学的品質評価法として，ガスクロマトグラフィーおよび薄層自動検出装置による含有胆汁酸の定量が有効であると考える。

2）熊胆には，胆汁酸組成のまったく異なる3種類のグループが存在することが判明した。また，

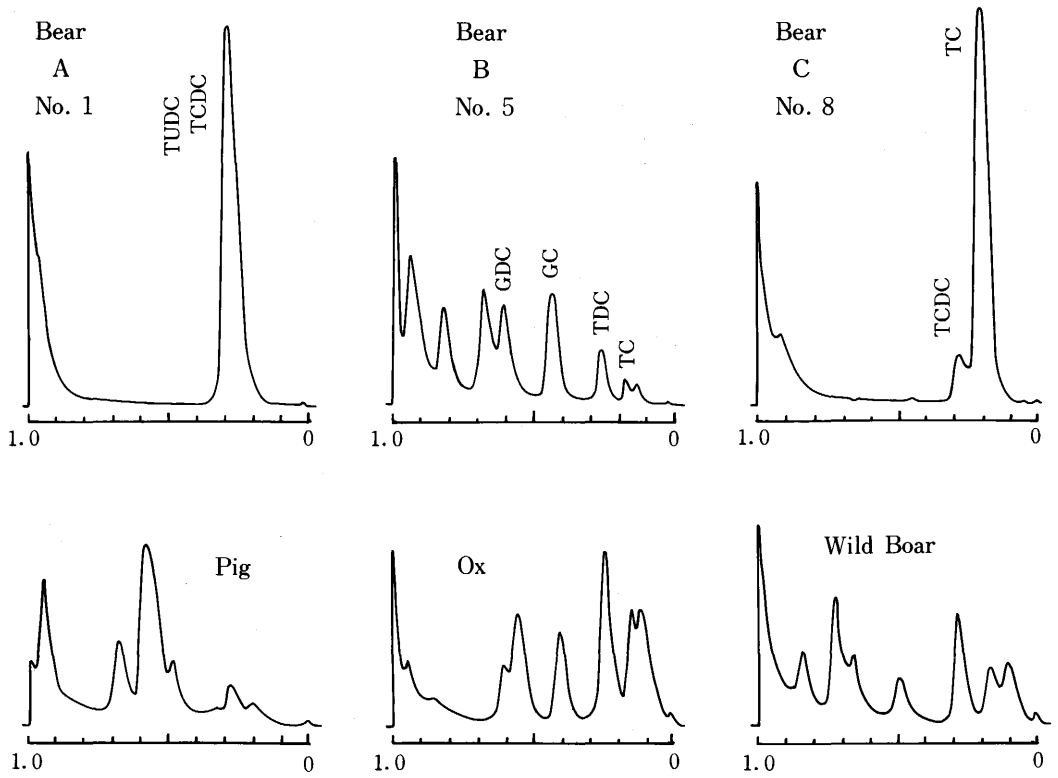


Fig. 2. Quantitative Thin-layer Chromatogram of Methanolic Extracts of Various Bear Galls and the Related Crude Drugs

TC : taurocholic acid, TUDC : tauroursodeoxycholic acid, TCDC : taurochenodeoxycholic acid, TDC : taurodeoxycholic acid, GC : glycocholic acid, GDC : glycodeoxycholic acid.

胆汁酸の glycine 抱合型/taurine 抱合型含有パターンと，遊離の glycine/taurine 含有モル比やアミノ酸組成の間に密接な関連性が認められ，遊離アミノ酸組成からは2種類のグループに分類し得ることも明らかとなった。

熊胆のこれら成分組成による分類は，クマの捕獲時季や熊胆の色調などの外観と関連していると考えられる。

さらに，関連生薬の豚胆，牛胆および猪胆についても，各成分組成を比較検討したが，それぞれ特徴的な成分組成を有し，いずれの熊胆とも明らかに異なることが判明した。

3）成分組成を明らかとした各種熊胆，関連生薬およびこれらを構成している各種胆汁酸の腸管系細菌の発育におよぼす影響について検討し，これらの抗菌力に大巾な差が認められた。

以上の熊胆および関連生薬に関して，生薬学的および細菌学的見地から検討し，明らかとした種々

Table I. Characteristic Patterns of the Components in Various Bear Galls and the Related Crude Drugs

| Group by bile acid | Bile acid: CA | DCA | CDCA | UDCA | HDCA | Proportion of G- and T-conjugated | Group by amino acid | Amino acid: Lys | Asp | Glu | Phe | Gly | Tau | G / T Ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bear A | | | ○ | ◎ | | G≪T | T | + | + | + | | + | | uncertain |
| Bear B | ◎ | ○ | | | | G＞T | G | ± | | | + | ++ | + | 3.6-6.3 |
| Bear C | ◎ | | ○ | | | G≪T | T | + | + | + | | + | | uncertain |
| Bear C | ◎ | | ○ | | | G＞T | | | | | | | | |
| Domestic pig | | ○ | ○ | | ○ | G≫T | (G) | + | | + | | ++ | | ＞5.0 |
| Domestic ox | ◎ | ○ | | | | G＜T | (T) | + | | | | + | ++ | ＜0.6 |
| Wild boar | ◎ | ○ | | | | G＜T | (T) | | | | | | + | ＜0.6 |

◎ : main bile acid, ○ : secondary bile acid in the components. G : glycine, T : taurine.
CA : cholic acid, DCA : deoxycholic acid, CDCA : chenodeoxycholic acid, UDCA : ursodeoxycholic acid, HDCA : hyodeoxycholic acid.

の知見は，生薬“熊胆”の科学的解明の一助として，興味ある知見である。また，各グループの熊胆および関連生薬の各成分組成にみられた，それぞれ特徴的な含有パターンは，これらの胆汁生薬が製剤中に配合された場合，或いは関連生薬が熊胆に偽和物として混合された場合における，有効な判別法となり得るものと考える。

## 論文の審査結果の要旨

獣類の胆嚢あるいは胆汁の乾燥品は古来薬用に供され，特に熊胆は特有の香味をもち，湿潤性が乏しいために製剤化し易く珍重され，日本および中国の古文書にその記載が見られ，現在においてもしばしば家庭薬中に配合されている。

本論文の筆者は，本生薬の品質評価法を定めるために，まず胆汁酸の分離定量法を研究し，遊離胆汁酸がTMS化後ガスクロマト法により，又抱合胆汁酸が薄層クロマトグラフ法(シンクログラフ法)により定量し得ることを確かめ，次に琥珀手，黒手，青茶手などの各種熊胆標品について胆汁酸のパターンおよびアミノ酸組成を測定し，その分析値に基き熊胆を3群（A，B，C）に分類し，従来良質とされてきた琥珀胆がtauro-ursodeoxycholic acidを主成分とし，総胆汁酸含量が平均70%に達するグループAに属することを明らかにした。さらに豚胆，牛胆，猪胆との識別，腸内細菌に対する各種胆汁酸の抗菌性の比較について論証を加えたもので，本研究は学位論文として適当と考える。