



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 附子修治の化学的研究                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Author(s)    | 陳, 兆隆                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Citation     | 大阪大学, 1986, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/35132">https://hdl.handle.net/11094/35132</a>                                                                                                                                                                                  |
| 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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >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

【4】

|         |                                                           |          |          |
|---------|-----------------------------------------------------------|----------|----------|
| 氏名・（本籍） | ちん<br>陳                                                   | ちよう<br>兆 | りゅう<br>隆 |
| 学位の種類   | 薬                                                         | 学        | 博 士      |
| 学位記番号   | 第                                                         | 7 2 4 5  | 号        |
| 学位授与の日付 | 昭 和 61 年                                                  | 3 月      | 25 日     |
| 学位授与の要件 | 薬学研究科薬品化学専攻<br>学位規則第 5 条第 1 項該当                           |          |          |
| 学位論文題目  | 附子修治の化学的研究                                                |          |          |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教 授 北川 勲<br>(副査)<br>教 授 池原 森男 教 授 枅井雅一郎 教 授 田村 恭光 |          |          |

論 文 内 容 の 要 旨

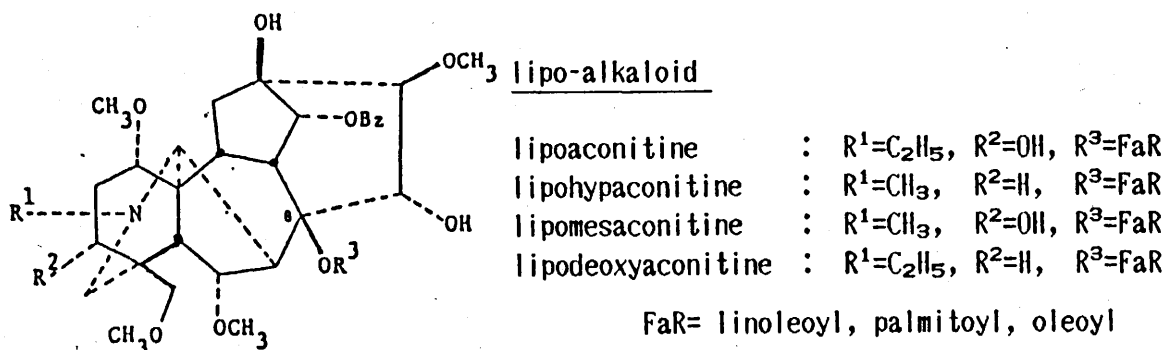
附子 (Aconiti Tuber) は、日本および中国産のトリカブト属植物 (Aconitum sp.) の塊根 (子根) から調製され、鎮痛、強心、利尿、興奮などの目的で種々の漢方方剤中に繁用される重要生薬の一つである。しかし、トリカブト属植物は、猛毒性アルカロイドを含有しているので、その適用を誤った場合、不測の急性中毒を起こすことがある。そこで、古くから日本や中国においては、附子に修治と称する加工行程を加えて減毒した後、治療に用いられてきた。

これらの附子類の含有成分については、これまでも数多くの研究があり、今日、よく医療に用いられている炮附子 (中国産カラトリカブト子根から調製) および川烏頭 (中国産カラトリカブト子根をそのまま乾燥したもの) から抗炎症、鎮痛活性を示す成分として猛毒性アルカロイド aconitine, hypaconitine, mesaconitine などが単離されている。

一方、附子の修治については、GLC 等による検討から aconitine などの猛毒性アルカロイドの 8 位アセチル基が修治の過程で脱アセチル化され、低毒性の脱アシル化アルカロイド benzoylaconine, benzoylhypaconine, benzoylmesaconine などに変化することが報告されている。しかし、脱アシル化アルカロイドは aconitine などと比較して毒性は弱くなっているが、aconitine などに認められていた種々の生物活性が認められないなどとの報告もあり、薬効の点から附子修治の化学過程は脱アシル化反応のみでは説明困難な面もあると考えられる。

著者は附子の修治における含有成分の変化を解明する目的でカラトリカブト根から調製されていることが確認された川烏頭および炮附子 2 種 (附片、半熟附子) のアルカロイド成分を検索した。その結果、すでに川烏頭、炮附子の成分として明らかになっている種々のアルカロイドを単離するとともに、新た

に 14-acetylaltatizamine, isotalatizidine, karakoline, neoline を単離同定した。また、川烏頭、半熟附子から lipoaconitine, lipohypaconitine, lipomesaconitine および lipodeoxyaconitine と命名した新規アルカロイドを単離し、それらの化学構造を明らかにすることができた。これらはアコニチン型アルカロイドの 8 位に脂肪酸が結合した特異な構造を有することから、lipo-alkaloid と総称した。また、この lipo-alkaloid 類の構造研究の過程で、猛毒性アルカロイドの 8 位アセチル基が容易に長鎖脂肪酸残基などに置換されることを見出した。



川烏頭の含有成分を 2 種の炮附子の含有成分とそれぞれ比較すると、附片においては猛毒性アルカロイドの含量が少なく、脱アシル化されたアルカロイドが多く含有されていた。一方、半熟附子では猛毒性アルカロイドの含量が低くなっているものの脱アシル化されたアルカロイドは見出せず lipo-alkaloid の含量が高かった。このことより、附片に適用された修治においては従来から言われている猛毒性アルカロイドの 8 位脱アセチル化による減毒が確認されるが半熟附子に適用された修治の場合は、脱アシル化では説明することはできない。しかし、猛毒性アルカロイドの 8 位アセチル基が容易に脂肪酸残基と置換されることを考えると、修治によって猛毒性アルカロイドから lipo-alkaloid が生成したものと考えられる。

つぎに、大阪市場品、大阪大学薬学部所蔵標本など 15 種の附子中の lipo-alkaloid の分布を TLC および TLC スキャナーで検討したところ 13 種の附子中に lipo-alkaloid が主成分の一つとして存在することが確認された。

また、lipo-alkaloid の類の急性毒性、薬理活性試験を依頼した結果、lipo-alkaloid は猛毒性アルカロイドに比べて毒性が弱くなっているが、lipomesaconitine は、かなりの毒性を有することが判明した。また、lipomesaconitine, lipoaconitine に抗炎症活性、鎮痛活性が認められた。

以上のことより附子を安全にかつその薬効を考慮して用いる場合、附子および附子製剤中の有毒アコニチン型アルカロイドの含量だけでなく lipo-alkaloid の含量をも正確に知る必要があることから、高速液体クロマトグラフィーを用いた lipo-alkaloid を含むアコニチン型アルカロイドの定量法を開発した。

この定量法を用いて各種附子中のアコニチン型アルカロイドの含量を明らかにするとともに、修治によるアコニチン型アルカロイドの変動についての知見を得るため、産地、植物基源が判明しているトリ

カブト属植物の塊根、およびそれらの塊根を修治して得られる修治根についてアルカロイド含量の定量を行なった。

その結果、附子修治による減毒の化学過程として、猛毒性アコニチン型アルカロイドの脱アシル化経路のほかに、8位アセチル基が脂肪酸残基に置換されることによる減毒の経路があることが確認された。

また、附子中のアルカロイド含量が採集時期によって大きく変動していると言われていたので、本定量法を用いて日本産栽培トリカブト新鮮根中におけるアルカロイド含量について検討した結果、子根の採集時期とされている10月にアコニチン型アルカロイドの含量が高く、また子根の重量も極大に達していることが判明した。

附子は実際に臨床において用いられるとき、修治した附子を粉末にして他の生薬の粉末とともに丸剤として用いる場合と他の生薬と合して水煎して用いる場合があることから、附子および附子方剤の湯液中に含まれるアルカロイド含量についても定量を行なった。その結果、煎じ液中では大部分の猛毒性アルカロイド、lipo-alkaloid は水解されて、benzoylaconine などの脱アシル化されたアルカロイドに変化することが判明した。

#### 論文の審査結果の要旨

附子は猛毒性アコニチン型アルカロイドを含有しているため、古来、修治と称する調製を施して減毒した後、治療に用いられてきた。そして、その修治の化学的意義の一つとして、アコニチン型アルカロイドの8位脱アセチル化が明らかにされている。

本論文では、附子およびそれから修治された2種類の炮附子の含有成分を精査し、リポアルカロイドと総称する4種の新規アルカロイドを見だし、修治における化学変化として、新たにリポアルカロイド生成反応のあることを明らかにしている。さらに、高速液体クロマトグラフィーによるアコニチン型アルカロイドの定量法を開発し、附子の栽培におけるアルカロイド含量の季節変化、漢方方剤中のアルカロイド含量などを明らかにしている。

以上の成果は、薬学博士の学位請求論文として充分価値あるものと認められる。