The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	化石由来生薬『竜骨』のサスティナブルユース研究
Author(s)	小栗, 一輝
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/61681
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（小栗一輝）	
論文題名	化石由来生薬『竜骨』のサスティナブルユース研究

竜骨は、日本薬局方(日局)に「大型ほ乳動物の化石化した骨で主として炭酸カルシウムからなる」と規定される生薬で、中国最古の本草書「神農本草経」収載以来、精神安定薬として使用されてきた。竜骨には (i)将来的な枯渇が不可避で、栽培・培養などの手段による生産が不可能である、(ii)古生物学上の学術研究資料である、という大きな薬用資源学的課題が存在する。現在、日本で流通する竜骨はすべて中国産だが、資源枯渇に際し中国が自国需要を優先し輸出停止するであろうことは明白である。実際、中国の医薬品公定書である中華人民共和国薬典1985年版以降で竜骨は削除され、国家レベルでの化石保護の意図が窺える。医薬品原料の安定供給と、学術資料である化石資源保護の両立、すなわちサスティナブルユース実現には、代替品開発やリサイクル化が有効であるが、前提として竜骨の基原動物、化石生成過程、埋蔵地質環境因子や配合意義などの解明が必須である。しかし、竜骨と関連する「ryukotsu」「longgu」をキーワードとしてPubMedで検索可能な52文献(1986-2016)中、成分や薬理作用など竜骨自体の検討は2報のみであるなど竜骨の研究は非常に乏しい。本研究では、①現代市場流通品の基原動物同定、②漢方薬：桂枝加竜骨牡蠣湯(KRB)煎液成分プロファイルの網羅的分析、③煎前後竜骨の物性分析、を行い、その結果を基に竜骨の持続的利用を可能とする、現実的かつ実効性のある対策について考察した。

我国において、竜骨の基原動物を同定した事例は正倉院薬物のみであり、現代の医療用竜骨に関する報告は皆無である。大阪大学総合学術博物館所蔵の、過去56年間に日中の生薬市場で流通していた竜骨及び関連標本33品目、20,939検体(原形・砕の2剤形あり)について、古生物研究者の指導の下で外部形態を観察し、基原動物同定を試みた。20,886検体(重量比99.7%)が哺乳類化石と確認でき、うち246検体(30.9%)で科の同定が可能であった。断片化・摩耗により53検体は哺乳類であるか確認できなかった。日中の市場品について、日本品ではウシ科、シカ科、ウマ科の3科、中国品ではウシ科、シカ科、イノシシ科、ウマ科、サイ科、ステゴドン科、ハイエナ科、クマ科、ヤマアラシ科の9科の動物由来化石を同定し、現代の医療用竜骨について基原動物を初めて明らかにした。また、医薬品市場品の竜骨は化石骨・歯が混在した状態で流通していることも明らかにした。一方で、「砕」剤形の検体を中心とした多くの検体は断片化・摩耗により基原動物の同定が困難で、種々の動物化石の混合物であることが予想された。これまで、偽品の混入や、重金属・ヒ素・放射性同位体含有量以外に竜骨に関して臨床上の問題点は指摘されておらず、古来、本草綱目等の本草書において「舐めた時に舌に吸い着く」化石が良質な竜骨であるとされてきたことから、基原種や部位に関わらず，「化石化していること」が実地医療で重要な要因であると考察した。

代替品開発などサスティナブルユース対策の構築には竜骨の薬能・配合意義を解明することが大前提である。そこで、竜骨の配合意義を明らかにするため、日局適合生薬を用いて作成したKRB煎液中の成分プロファイルに対する竜骨の影響を検討した。煎前竜骨に対し粉末X線回折、熱中性子放射化分析を適用し、竜骨自体の組成として、aragonite, apatite, hydroxyapatite、並びにCaなど16元素の含有を示唆した。次に、KRB、竜骨非配合のKRB(KB)、竜骨単独煎(R)の煎液を作製した。誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)、ガスクロマトグラフィー(GC)によって無機・有機成分プロファイルを網羅的に分析し、竜骨からの成分溶出の有無、竜骨配合によるKRB煎液成分プロファイル変化について検討を行った。ICP-MSでは全25元素を検出した。KRB/KB煎液の元素溶出量は同等だが、竜骨からR煎液への元素溶出量はKRB/KB煎液の約2.5%であった。主成分分析によりKRB/KB煎液のプロファイルを解析したところ、竜骨の配合によりプロファイルが変化しており、Mnなど竜骨配合の影響を強く受ける元素が示唆された。GCでは、竜骨からR煎液への成分溶出は確認されなかったが、KRB/KB煎液では多くのピークが検出された。部分最小二乗法判別分析によってKRB/KB煎液のGCフィンガープリントを解析したところ、両者を判別可能であった。回帰ベクトルから、比較的高極性の成分が判別への寄与が高く、竜骨配合の影響を強く受けることを示唆した。竜骨の配合意義はそれ自体の成分溶出よりも他の配合生薬由来成分溶出の調節であると考察した。

竜骨の物性が煎前後で変化しているか検討し、竜骨の構造が煎液成分プロファイル調節作用に関与しているか検証した。まず、走査型電子顕微鏡/エネルギー分散型X線分析(SEM/EDX)を用いて竜骨の表面分析を行った。SEM観察により、煎前竜骨(R-bef)表面に凹凸や20 μm以上の細孔が存在することを明らかにした。EDXによりKRB煎後群表面の細孔

周辺の元素分布を分析したところ、細孔内に外来の有機成分が存在していることが示唆され、煎じ加工中に吸着したと仮説を立てた。煎前後の竜骨について遷移放射テラヘルツ分光分析(THz分析)、固体プロトンNMR(NMR)、熱重量分析(TG)、窒素吸着等温線の測定を行い、有機成分について多角的に検証した。THz分析・NMRの結果、R-bef群・R煎後(R-aft)群に比べ、KRB煎後群では吸着水量が低下していた。TGではR-bef・R-aft群とKRB煎後群でTG曲線形状が異なり、KRB煎後群では水以外の吸着物が存在することを示唆した。窒素吸着等温線から各群の比表面積を算出したところ、R-bef・R-aft群に比べ、KRB煎後群で有意な低下が見られ、吸着物により表面細孔が狭窄していることが明らかとなった。以上の結果から、竜骨表面にμmレベルの細孔が存在しており、煎じる際には細孔内に水が吸着するが、KRB煎では竜骨以外の生薬に由来する有機成分が細孔内に侵入、水と置き換わり竜骨に吸着すると考察した。今後、適切な吸着物除去法・連用可能性・臨床上の同等性の検討を行うことで竜骨のリサイクル化が可能となる。同時に、古生物学・理工学・医薬学の各分野が共同し、化石化機序の解明・再現研究を行うことにより竜骨代替品の開発を進め、代替法・リサイクル化の両面から並行してサスティナブルユース実現にむけアプローチしなければならない。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　小栗　一輝　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　准教授	髙橋 京子
	副 査　教授	辻川　和丈
	副 査　教授	大久保　忠恭

論文審査の結果の要旨

本研究は、有限資源である化石由来生薬「竜骨」の医療ニーズと化石資源保護の相反する課題の共生実現を最終目的に、竜骨の基原動物同定及び実地臨床での配合意義と作用メカニズムの解明である。その結果、医療用竜骨が多様な動物化石(哺乳類5目9科の骨/歯)の混合物で、哺乳類化石の共通性状が薬能に関与することを初めて報告した。また、多岐に亘る最新分析法(熱中性子放射化分析、遷移放射テラヘルツ分光分析他7法)を駆使して、漢方煎剤(桂枝加竜骨牡蠣湯)中の竜骨配合意義を表面細孔構造に存在する吸着水及び物性・器質性に基づく現象から立証した。竜骨は漢方煎剤全体の無機/有機成分プロファイルの調節作用を有し、そのメカニズムとして竜骨細孔構造内の吸着水が他の配合生薬由来有機物に置換されることで発現する吸着現象であることを明確にした。

以上の成果は、「竜骨」のサスティナブルユース研究に寄与するところが大きく、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。