【176】

氏　　名	田　中　重　雄（たなかしげお）
学位の種類	薬　学　博　士
学位記番号	薬　博　第　149　号
学位授与の日付	昭和51年11月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	**当帰の抗侵害活性成分に関する研究**
論文調査委員	（主査）教授 木島正夫　教授 高木博司　教授 井上博之

論文内容の要旨

当帰はセリ科植物トウキ Angelica acutiloba KITAGAWA 等の根で，漢方ならびに家庭薬に配合され，補血強壮，鎮静鎮痛薬として用いられている。当帰の植物化学的研究および薬理学的研究は古くから数多くなされているにもかかわらず，有効成分はほとんど明らかにされていない。著者は，漢方文献から当帰の薬能の一つを鎮痛，抗炎症作用と推定し，その生理活性物質を明らかにする目的で本研究に着手した。その結果，当帰水性エキスが抗侵害作用および血管透過性抑制作用を示すことを見出し，生理活性を指標とした系統的分画法により7種の抗侵害活性成分を明らかにした。また漢方で上品とされる大和当帰，下等品とされる北海当帰について薬効面から一つの裏付けを得た。

1) 当帰水性エキスは強い writhing 抑制作用（抗侵害作用）および血管透過性抑制作用（抗炎症作用）を示した。即ち，標品 sodium acetylsalicylate より当帰水性エキス（生薬換算重量）は writhing 抑制作用で1.7倍強く，血管透過性抑制作用においても1.1倍強い効果を示し，しかも毒性は極めて低いことが明らかになった。このことは漢方処方中の当帰の用量が，十分両作用を発現し得る量であることを示唆している。

2) writhing 抑制活性を指標に系統的分画を行い，Table 1 に示す7種の抗侵害活性成分を当帰からは初めて単離同定した。最も強い抗侵害活性を示した分画は F5-2-4 および F5-2-5 で，これらの分画中に含有される抗侵害活性成分としてそれぞれポリアセチレン化合物の falcarindiol, falcarinolone を見出した。抗侵害活性成分の writhing 抑制法（mouse）および bradykinin 動注法（Ratte）における50%抑制量（ED_{50} 値）を Table 2 に示した。ポリアセチレン化合物は3種とも同程度の強い writhing 抑制作用を示し，falcarindiol は bradykinin 動注法（BK 法）でも標品 aminopyrine より強い効果を示した。天然のポリアセチレン化合物の一つである falcarindiol が，鎮痛作用を示唆する抗侵害作用を有することを明らかにしたのは今回がはじめてである。また falcarindiol は急性毒性も極めて低かった。水層部 F3-1 の writhing 抑制活性に78%まで寄与し F3-1 中の主たる writhing 抑制成分であることが明らかにな

Table 1.

Fraction	ED_{50} (mg/kg)	Relative potency (%)	Anti-nociceptive constituent
F1	59	100	
F3-1	712	4.4	choline
F4-1	1190	18.7	vanillic acid
F5-2-2	2560	2.1	umbelliferone+scopoletin
F5-2-4	458	32.0	falcarindiol
F5-2-5	659	38.6	falcarinolone
F5-2-6	1910	0	falcarinol

Table 2.

Test compound	ED_{50} (95% confidence limit) mg/kg	
	Writhing test (p.o.)	BK test (sc)
Falcarinol	0.32 (0.09—1.11)	N.D.
Falcarinolone	0.37 (0.11—1.25)	N.D.
Falcarindiol	0.32 (0.11—0.97)	21.8 (15.4—31.0)
Choline	1.30 (0.54—3.16)	39.0 (27.4—55.3)
Vanillic acid	1.90 (0.82—4.42)	no effect[b)]
Scopoletin	4.09 (1.78—9.40)	no effect[b)]
Umbelliferone	1.76 (0.68—4.50)	no effect[b)]
Aminopyrine	N.D.[a)]	45.8 (30.7—68.5)

a) not tested

b) Dose : 150 mg/kg

った choline は，BK 法でも強い抗侵害活性を示した。一方，他の 3 種の writhing 抑制成分は BK 法では不活性であった。また，xanthotoxin，β-sitosteryl D-glucoside，L-proline は，writhing 抑制作用を示さなかった。

各分画の併用効果について検討した結果，F2 と F3，F4 と F5 および F4-1 と F4-2 間の相互作用は相加的傾向にあった。一方，F5-2-2，F5-2-4，F5-2-5，F5-2-6 を生薬換算重量で等量比に配合した分画は，構成分画の相加効果の理論値よりも 4.3 倍強い抗侵害活性を示し，相乗効果によるものと推論できた。

3) ラット後趾浮腫法（起炎剤：dextran および carrageenin）により当帰水性エキス（p.o.）の抗炎症作用を検討した。統計的有意差は認められなかったが，いずれの検定法においても抑制傾向を示した。また血管透過性抑制作用の活性比が $CHCl_3$ 層と水層で 1：2 となり，writhing 抑制作用の活性比とは逆の比になることから，両作用の主たる生理活性成分は異ることがわかった。今回当帰から単離した成分のうち，β-sitosteryl D-glucoside のみが，統計的に有意な血管透過性抑制作用を示した。

4) 市場品においては大和当帰，北海当帰のいずれもが商品により writhing 抑制活性にかなりの変異を示した。しかし，大和当帰の水性エキスの抗侵害活性は北海当帰よりも 2.9 倍強く，統計的に有意差が認められた。この結果が両当帰の漢方における評価と一致したこと，また唐当帰の抗侵害活性が大和当帰

に近い値を示したことから，この検定法を当帰の品質評価法の一つとして利用できると考えられる。

本学圃場栽培品の中では，ミヤマトウキが市場品大和当帰と同程度の抗侵害活性を示した。

また choline 含量については，伊吹山産ミヤマトウキおよび市場品唐当帰が高い含量を示したほかはほぼ同様の含量（0.1%）を示し，大和当帰，北海当帰の間に差は認められなかった。

論文審査の結果の要旨

当帰は漢薬として極めて重要な位置を占める生薬で，本研究は漢方文献から，鎮痛，抗炎症作用を当帰の一つの薬能と推定できる点に注目し，その生理活性ならびに活性物質を追求したもので，著者は当帰の漢方での用法に基づきその水性エキスについて鎮痛作用を示唆する writhing 抑制作用（抗侵害作用）および血管透過性抑制作用（抗炎症作用）の有無を検し，それに強い活性のあること，又，毒性は極めて低いことを明らかにし，次いで writhing 抑制活性を指標として水性エキスの系統的分画を行い，各分画毎の活性の有無，強弱を求め活性のある各分画から最終的には7種の物質を単離，同定したが，最も強い活性を示した分画から単離した falcarindiol, falcarinolone は writhing 抑制法により活性を有すること，特に前者は bradykinin 動注法により強い活性効果を示し，毒性は極めて低いことを明らかにしたが，ポリアセチレン化合物の falcarindiol が抗侵害作用を有することは著者が初めて明らかにしたものである。

また，各分画の抗侵害作用はこれを併用することにより，より強い相乗効果を示すことを明らかにしたが，これは生薬の複合成分が示す活性効果と考えられるもので，今後，生薬類，特に漢薬類の生理活性，ならびに活性物質追求の方法に一つの示唆を与えたものである。

なお，血管透過性抑制作用を示すものは writhing 抑制作用を示すものとはことなり，今回著者が単離した β-sitosteryl D-glucoside のみにその作用のあることを明らかにした。

市場品についても邦産の大和当帰，北海当帰，中国産唐当帰の水製エキスで writhing 抑制活性を比較し，大和当帰は北海当帰の約3倍，唐当帰は大和当帰に近い活性を認め，これを当帰の品質評価法の一つとして利用できることも明らかにした。

以上，当帰にその生理活性の一つとして考えられる抗侵害活性のあることを明らかにし，その活性物質を単離，同定した。さらにその研究方法は今後，漢薬類の生理活性ならびにその活性物質追求に一つの示唆をあたえるものである。

よって，本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。