

## II 研究活動と業績

### 資源開発部門

教授	難波恒雄	(薬学博士)
助教授	門田重利	(薬学博士)(4月30日まで)
助教授	小松かつ子	(薬学博士)(5月11日から;附属薬効解析センターと併任)
助手	山路誠一	(薬学博士)(10月16日から)

本部門では中国医学をはじめとする世界各地の伝統医学や民間療法で使用される薬物の基源の究明、真偽鑑別、活性成分の解明、およびそれらの総合的判断による品質評価法の確立、ならびに天然薬物からの新薬の開発などを主要研究目的としている。これらに関連して、各種生薬の組織形態学的研究、本草学的考察、成分化学的研究、薬効発現機構の解明、薬理学的研究、さらに新薬物資源開発の目的で、世界各地の伝統医学の比較研究、民族薬物の調査などを行っている。本年度における主たる研究内容および成果は次の如くである。

- 1) 和漢薬の生薬学的研究：キク科 *Serratula* 属及びキツネノマゴ科 *Strobilanthes* 属に由来する漢薬「升麻」、キク科 *Saussurea* 属 *Amphilaena* 亜属に由来する「雪蓮花」の基源を生薬学的に解明した。また、リンドウ科 *Swertia* 属植物の生薬学的研究の一環として、*Ophelia* 節植物に由来する中国民間薬「獐牙菜」及び「青葉胆」の基源を明らかにした。
- 2) 和漢薬の遺伝子解析：富山大学工学部化学生物工学科細胞工学講座との共同研究で *Panax* 属植物及びその関連生薬の 18S ribosomal RNA 遺伝子の塩基配列を決定し、「人参」類生薬同定への一手法を提示した。また、日本及び中国産 *Coptis* 属植物についても当該遺伝子領域の塩基配列の違いを検討した。
- 3) 和漢薬の品質評価に関する研究：柑橘類果実に由来する生薬の品質評価を目的として、*Citrus*, *Fortunella* 及び *Poncirus* 属 29 種の果皮中のポリメトキシフラボン類及びクマリン類計 34 成分の含有パターンを比較検討し、それらが 14 タイプに分けられることを明らかにした。この結果から、現在日本及び中国市場に流通している「陳皮」、「青皮」、「枳実」、「枳殼」、「橙皮」などの原植物を検討した。
- 4) 民族医薬学の調査研究：平成 4～6 年度に中国中医研究院中薬研究所と共同で行った国際学術調査「仏教医学の調査研究」のまとめとして、大乘仏教の伝播と北方系東洋医学（チベット医学、モンゴル医学、中国医学）との関連性について考察した。
- 5) 和漢薬の薬効発現に関する研究：薬学部衛生化学教室及び細胞資源工学部門と共同で研究している。腸内細菌による和漢薬成分の代謝研究の一環として *Barbaloin* の腸内細菌による代謝について検討した。また腸内細菌による代謝産物を定量する目的で、酵素免疫法を用いた *Paeonimetabolite I* の定量法を開発した。
- 6) 和漢薬の薬理作用に関する研究：北海道大学薬学部薬効学講座、細胞資源工学部門との共同研究で、老化促進モデルマウス (SAM) の空間認知機能に対する丹参の作用について検討したほか、医学部ウイルス学講座との共同研究で B 型肝炎ウイルス表面抗原の産生抑制作用を有する伝統薬物を検索した。また胃内細菌 *Helicobacter pylori* に対する抗菌活性物質の検索の一環として、ホップのメタノールエキスと *lupulone* に強い活性を見出した。

- 7) 生薬の修治に関する研究：細胞資源工学部門との共同研究で、ホミカの種々の修治法の違いによる抗侵害受容作用について検討し、さらに医学部ウイルス学講座とも共同して単純ヘルペスウイルス、ポリオウイルス感染症などに対する有効性を検討した。
- 8) HIVプロテアーゼ阻害活性を有する生薬の探索：細胞資源工学部門との共同研究で、エジプトの民間薬について HIV プロテアーゼ阻害活性を指標としたスクリーニングを行った。
- 9) 和漢薬の生理活性成分の研究：青葙子 (*Celosia argentea* L. の種子) に含有される酸性多糖体、及び三七人參に含まれる ginsenoside Re, Rg1 が免疫学的肝障害に対する保護作用を有することを見出した。またプロポリス、肉蓯蓉のラジカル消去作用、升麻に含まれるトリテルペノイド類の骨粗鬆活性、雲南草果 (*Alphinia blephalocalyx* K. SCHUM. の果実) のジアリルヘプタノイドによるマクロファージの NO 産生阻害能などについて検討した。
- 10) 伝統医薬からウイルス病治療薬の検索：医学部ウイルス学講座との共同研究で、ウイルス病治療に有効な伝統医薬を開発することを目的として単純ヘルペスやサイトメガロウイルス感染症に有効な抗ウイルス活性を示す治療薬を検索したほか、これらのヘルペスウイルス自然回帰発症予防効果についても検討した。
- 11) 糖尿病とその合併症治療薬の開発：天然由来の抗糖尿病薬の開発の一環として Streptozotocin の毒性に対するプロポリスの膵臓β細胞保護作用、および合併症に関与するアルドース還元酵素に対する丹参の阻害作用について検討した。

以下、本部門で今年度中に発表し原報並びに口頭発表の要旨を収録し、学会活動報告とする。また社会的活動として著書ならびに一般雑誌などへの発表および一般講演の目録を付す。

## 原 報

### A) 和漢薬の生薬学的研究

#### (I) *Adiantum* 属植物の生薬学的研究 (第 5 報), 胞子の形態及び小葉におけるケイ素及びカルシウムの分布様式に基づく分類

薬学雑誌, 116 (2), 125~137 (1996)

小松かつ子, 飯田浩一, 蔡 少青, 御影雅幸, 吉沢健史, 難波恒雄

Crude drugs derived from *Adiantum* species are used as febrifuge, antidote, diuretic, tonic, etc. Some commercial samples of these drugs are composed of finely cut ultimate pinnules only, which have false indusia and spores. In this paper, in order to establish a classification method based on the characteristics of the ultimate pinnules and their attachments, the morphological study using stereoscope and scanning electron microscope, and X-ray microanalysis using an electron probe microanalyzer were carried out on the false indusia and spores, and the ultimate pinnules, respectively, of 19 *Adiantum* species. The results showed that examined all species could be distinguished from each other by the following characteristics: in the false indusium,

the shape and the presence or absence of hairs; in the spore, the shape, the ornamentation, the ratio of the laesura, and the equatorial diameter; in the X-ray images of the ultimate pinnule, the distributional patterns of silicon and calcium. The distributional patterns of silicon were due to the presence of spicular cells, hairs and papillae, and calcium was present as crystals of calcium oxalate. The average content of silicon in the ultimate pinnules of *Adiantum* species was 1.99 %.

#### (II) 漢薬「升麻」の生薬学的研究 (第 1 報), *Cimicifuga* 属植物の地下部の一般的形態及び *C. simplex* の形態変異と本種に由来する「升麻」について

生薬学雑誌, 50 (3), 222~231 (1996)

小松かつ子, 李 曉波, 山路誠一, 難波恒雄

“Shengma (升麻)” is a popular Chinese crude drug used for treatment of exanthema, fever, piles and suppurative inflammation. The Chinese pharmacopoeia describes that this drug is derived from the rhizomes of *Cimicifuga heracleifolia*, *C. dahurica* and *C. foetida* of the family Ranunculaceae. According to our field research, the commercial “Sheng-

ma" available in Chinese markets presented various external features, suggesting different botanical origins of the drug. In order to establish a criteria for the identification of the botanical origins of "Shengma," a comparative anatomical study was carried out on 9 *Cimicifuga* species. In this paper, rhizomes of *C. simplex* from different growing areas were examined for their morphological and anatomical characters. It was found that for a comparative study, the best parts to be observed were the portions between two neighboring stem residues of rhizome with more than 5 stem residues and the portion of the stem residues 2-3 mm up from their base. The differences observed between the rhizomes of *C. simplex* from Japan and those from China were in the following characteristics: the shape and diameter of and distance between stem residues, thickness of cortex and shape of secondary xylem in rhizome; the diameter and sclerification of primary ray cells in stem residue; and appearance of sclereids in cortex in rhizome and stem residue. Moreover, "Shengma" of Shanxi Prov. market was identified as *C. simplex* from China.

(III) **Pharmacognostical Studies on the Chinese Crude Drug "Xuelianhua (雪蓮花)" and Related Ethnomedicines (Part 1), On Chinese Crude Drug "Xuelianhua" and Tibetan Crude Drug "Srol-gong" Derived from *Soro-seris* (Compositae) Plants**

*J. Jpn. Bot.*, **71** (5), 288~299 (1996)

SEIICHI YAMAJI, RUI-PING YANG, KATSUKO KOMATSU, TIAN-ZHI WANG and TSUMEO NAMBA

The Chinese crude drug "Xuelianhua", that is also known as "Bya-rgod sug-pa" in Tibetan Medicine, is used for rheumatoid arthritis, menoxenia, etc. and has been reported to be derived from whole plants of genus *Saussurea* of family Compositae. However, one sample from Songpan market, Sichuan Prov., was found to be derived from *Soro-seris* plant possessing ligulate flowers and multiseriate pappi. *Soro-seris* plant is reported to be used for fever and rheumatoid arthritis in Tibetan Medicine under the name of "Srol-gong". We obtained it in Thimphu market, Bhutan. In the present paper, to identify the commercial samples above, a comparative anatomi-

cal study was carried out on leaves, stems and underground parts of three species and one subspecies of *Soro-seris* growing wild around Tibet. Four taxa could be distinguished from each other by the following characteristics: the number of vascular bundles in midrib, the degree of roughness of anticlinal wall of epidermal cell, and type of hairs in leaf; presence or absence of interfascicular cambium and vascular bundle cap in stem, etc. Based on these results, the botanical origins of "Xuelianhua" from Songpan and "Srol-gong" from Thimphu were determined to be the whole plants in flowering to fruiting of *Soro-seris hookeriana* and a mixture of those of *S. gillii* and *S. umbrella*, respectively.

(IV) **「花椒」及び「山椒」の生薬学的研究(第2報), *Zanthoxylum* 亜属に由来する漢薬「花椒」, チベット薬物「gYer-ma」及びアーユルヴェーダ薬物「Tumburu」について**

生薬学雑誌, **50** (5), 328~343(1996)

伊藤 親, 小松かつ子, 劉 玉萍, 施 大文, 難波恒雄

Commercially obtained Chinese crude drug "Hua-jiao" samples may be divided into two groups according to their morphology: the first group includes those derived from the subgenus *Zanthoxylum* which is the majority, and the other group includes those from the subgenus *Fagara*. In the present studies, a comparative anatomical study was performed on the pericarps and pedicels of 7 species and 3 varieties of the subgenus *Zanthoxylum*. As the result, these species were broadly grouped into 3 categories by the following characteristics: presence or absence of projections on pericarp, density of lamellar formed by cuticle on pericarp and presence or absence of oil sac of pedicel. Moreover, each species of the 3 categories could be distinguished from each other by differences in the thickness of pericarp and endocarp, thickness of cuticle and presence or absence of sclereids in mesocarp, of cork cells in cortex and of fibers outside phloem of pedicel. *Z. armatum* var. *subtrifoliatum* was further divided into two types, A and B, according to the presence or absence of xanthoxylin in pericarp, and differences in the shape of tip margin in the dehiscence face of pericarp and in the shape of lamella on the surface.

Based on the differences of each species, commercial "Huajiao" samples were shown to be mostly mature pericarps of *Z. bungeanum* or slightly immature to immature ones of *Z. armatum* var. *subtrifoliatum* (type A : type B=2 : 1) and these two kinds were circulating evenly in the recent Chinese markets. The botanical origin of the Tibetan crude drug "gYer - ma" in the Nepalese market was identified as *Z. armatum* and *Z. bungeanum*, and that of the Ayurvedic crude drug "Tumburu" mostly as *Z. armatum* in the Nepalese markets and as mixtures of *Z. armatum* var. *subtrifoliatum* (type A) and *Z. bungeanum* in the Bhutanese market.

#### (V) アピセラピーとしてのプロポリスと漢薬露蜂房の比較本草学的考察

薬史学雑誌, 31 (2), 183~199 (1996)

松繁克道, 門田重利, 難波恒雄

A comparative study of literature regarding propolis and *Vespae Nidus*, together with historical evidence and our investigation, support the belief that eastern oriental honey bees do not produce propolis like the western honey bee. Therefore, it is not surprising that people in the east use bee hives (*Vespae Nidus*) instead of propolis as a natural medicine while people in the west use propolis. Further chemical and biological studies are needed to clarify and distinguish propolis and *Vespae Nidus*. In addition, comparative biological and chemical studies of wild bee (wasp) hives should be compared with *Vespae Nidus*. These studies could suggest whether the composition of propolis and *Vespae Nidus* differ due to the plant products around them or that the honey bee alters the composition after collection. Regarding the comparative herbology of propolis and *Vespae Nidus* as different crude drugs for the same purpose, however, research on propolis and *Vespae Nidus* up to now suggests that they are two different drugs.

#### (VI) 細辛の生薬学的研究

韓国資源植物學會誌, 9 (2), 183~199 (1996)

朴 鐘喜, 金 振水, 鄭 愛栄, 難波恒雄

Chinese crude drug "Se Sin" (細辛) has been used to cure headache, cough and expectorant. To the botanical origin of "Se Sin", *Zhong-yao-zhi* (中薬志) reported *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum*, *A. sieboldii* and *A. sieboldii* var. *seoulensis*,

and *Zhong-yao-da-ci-dian* (中薬大辭典) reported *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* and *A. sieboldii* of *Aristolochiaceae*. In Korea, this crude drug has been used as a Korean folk remedy for toothache and aromatic. The botanical origin of "Se Sin" is considered to be *Asarum* species of *Aristolochiaceae*. But there has no pharmacognostical confirmation on it. To clarify the botanical origin of "Se Sin", we studied on the anatomical characteristics of *Asarum* species growing wildly in Korea i.e. *A. maculatum*, *A. sieboldii*, *A. sieboldii* var. *seoulensis*, and of "Se Sin" from Korea on Korean market. Through our studies, the botanical origin of "Se Sin" from Korea was proved to be whole plant of *Asarum sieboldii* and *A. sieboldii* var. *seoulensis*.

#### (VII) 中薬細辛商品药材の基源研究

中国中薬雑誌, 21 (12), 712~717 (1996)

蔡 少青, 王 璇, 朱 妹, 李 君山, 楼 之岑, 難波恒雄, 小松かつ子

从中国28省市收集到細辛商品药材158份, 发现其中仅3/4来源于中国药典品种, 其余1/4来源于非中国药典品种。111份来源北細辛, 在26省市使用, 25份来源于单叶細辛, 在10省区使用, 另22份来源于华細辛, 杜衡等9种植物。

#### B) 和漢薬の遺伝子解析

#### (VIII) 18S Ribosomal RNA Gene Sequences of Three *Panax* Species and the Corresponding Ginseng Drugs

*Biol. Pharm. Bull.*, 19 (11), 1530~1532 (1996)

HIROTOSHI FUSHIMI, KATSUKO KAMATSU, MASAHARU ISOBE and TSUNEO NAMBA

Total DNA was extracted from the fresh underground parts of three *Panax* separate species. The 18S rRNA regions of extracted DNA were amplified by the polymerase chain reaction (PCR) and their sequences were determined. In each species, the sequences were found to be of 1809 base pairs (bps) but with different gene sequences. Different base substitutions were observed at nucleotide positions 497, 499, 501 and 712. The same procedure was performed on commercial samples of Ginseng Radix, *Panax Japonici* Rhizoma and American Ginseng. Each sequence completely corresponded with that of each original plant, namely *P. ginseng*, *P. japonicus* and *P. quinquefolius*, respectively. This is the first time that 18S rRNA gene sequencing on

*Panax* species was carried out. Previously, Ginseng drugs have been identified mainly by their external and internal structure. Thus this method will be useful in identifying Ginseng drugs at the gene level.

**(IX) A New Approach for the Identification of a Chinese Traditional Medicine, "Chuanxiong" by 18S Ribosomal RNA Gene Sequences**

*Phytomedicine*, **3** (4), 387~389 (1996)

HIROTOSHI FUSHIMI, KATSUKO KOMATSU, MASAHARU ISOBE and TSUNEO NAMBA

We report a new method for the identification of a popular Chinese traditional medicine, "Chuanxiong" by gene sequences. Two samples of "Chuanxiong" were chosen that are the rhizomes of *Cnidium officinale* MAKINO, from Japan, and *Ligusticum chuanxiong* Hortorum, from China, both of family Apiaceae. Their 18S rRNA gene sequences were targeted because they could be obtained from every organs of the plant and hundreds of their copies were contained in a genome. Total DNAs were extracted from the fresh rhizomes. The 18S rRNA regions of extracted DNA were amplified by the polymerase chain reaction (PCR) and their sequences were determined. The same procedure was performed on the crude drugs stored within two years. 18S rRNA gene sequences of "Chuanxiong" from Japan and China were found to be of 1808 bases and to correspond completely with those of the original plants, *C. officinale* and *L. chuanxiong*, respectively. However, no different base substitution was observed between two species because of their taxonomic similarity. Thus, we succeeded to extract the total DNA from crude drugs which were processed and stored for a long time and to determine their 18S rRNA gene sequences that corresponded to those of original plants. This suggests that the present analytical method of gene sequencing is useful for identification of traditional medicines.

**C) 和漢薬の品質評価に関する研究**

**(X) 柑橘類生薬の基源と品質に関する研究 (第1報), *Citrus* 属 5 種の果皮の成分及び組織形態の成熟に伴う変化**

生薬学雑誌, **50** (2), 114~127 (1996)

土田貴志, 山本知枝, 山本恵一, 人見信之, 小坂 昇,

鹿野英士, 岡田正道, 小松かつ子, 難波恒雄

Chemical and anatomical characteristics of fresh peels of *Citrus* species, i.e. *Citrus unshiu*, *C. reticulata*, *C. sinensis*, *C. natsudaidai* and *C. aurantium* and the fruit ripening processes of these species were compared. As regards the polymethoxylated flavonoids and coumarins, each species had a specific HPLC profiles which did not change much during the maturation. Each of the polymethoxylated flavonoid and coumarin contents reached its maximum during the fruit ripening season, in August-October. The flavonoid-glycoside contents were the highest in young peels, which decreased as the fruit matured. Anatomical variations in the thickness of peels, the length, width and shape of oil cavities among fruits in one tree, individual trees in one area and individual areas and parts of fruit were less than the variations in the polymethoxylated flavonoid and coumarin contents. Evident variations were observed in these characteristics and amounts of hesperidin crystals among peels from different species and in different seasons. The ratio of the size of oil cavities to the thickness of peels (length  $\times$  width of oil cavities/peel thickness) increased as the fruit matured. The polymethoxylated flavonoid and coumarin contents gave valuable information about the identification of species and the anatomical structures about the maturing stage.

**D) 和漢薬の薬効発現に関する研究**

**(XI) A Purgative Action of Barbaloin is Induced by *Eubacterium* sp. Strain BAR, a Human Intestinal Anaerobe, Capable of Transforming Barbaloin to Aloe - Emodin Anthrone**

*Biol. Pharm. Bull.*, **19** (1), 136~138 (1996)

TERUAKI AKAO, QING-MING CHE, KYOICHI KOBASHI, MASAO HATTORI and TSUNEO NAMBA

Orally administered barbaloin (100 mg/kg) did not induce any diarrhea in male Wistar rats, in spite of severe diarrhea with sennoside B (40 mg/kg). Also, in gnotobiotic rats mono-associated with *Peptostreptococcus intermedius*, a human intestinal anaerobe capable of reducing sennidins to rhein anthrone, barbaloin did not induce diarrhea; the faecal water content (71.9%) 8h after the administration of barbaloin was not increased, compared

with that (73.9 %) just before the treatment. However, severe diarrhea was induced with barbaloin in gnotobiotic rats mono-associated with *Eubacterium* sp. strain BAR, another human intestinal anaerobe capable of transforming barbaloin to aloe-emodin anthrone; the faecal water content was significantly increased to 85.5 % 8h after the administration, from 73.2 % before the treatment. At this time, barbaloin was transformed to aloe-emodin anthrone in the feces from the gnotobiotic rats mono-associated with the strain BAR, but not in feces from the conventional rats or the gnotobiotic rats mono-associated with *P. intermedius*. These facts indicate that barbaloin is inactive as a laxative itself but is activated to aloe-emodin anthrone, a genuine purgative component, by *Eubacterium* sp. strain BAR.

**(XII) Enzyme Immunoassay for Paeonimetalin I, a Major Metabolite of Paeoniflorin by Intestinal Bacteria**

*J. of Traditional Medicines*, **13** (1), 73~80 (1996)

MASAO HATTORI, XIU-WEI YANG, YUE-Z HONG SHU, OLA AHMED HEIKAL, HIROTSUGU MIYASHIRO, HIROMI KATO, MATAO KANAOKA, TERUAKI AKAO, KYOICHI KOBASHI and TSUNEO NAMBA

For quantitative determination of paeonimetalin I (PM-I), a mixture of (7R)- and (7S)-isomers transformed from paeoniflorin (PF) by intestinal bacteria, we established an enzyme immunoassay (EIA) method as follows.

As a hapten, a mixture of (7R)- and (7S)-8-(2-carboxyethylthio)paeonimetalin I (CEPM) was prepared by anaerobic incubation of PF with *Lactobacillus brevis* in the presence of 3-mercaptopropionic acid. Without separation of both isomers, CEPM was coupled with  $\beta$ -galactosidase ( $\beta$ -Gal) and bovine serum albumin (BSA) via an *N*-hydroxy-succinimide ester method to give CEPM- $\beta$ -Gal (enzyme-labeled antigen) and CEPM-BSA (immunogen), respectively. The anti-PM-I antiserum, which had been elicited in rabbits by immunization with CEPM-BSA, was specific to (7R)- and (7S)-PM-I and their 1:1 mixture but not to other related compounds, when the assay was carried out by the double antibody technique. Satisfactory standard curves of (7R)-, (7S)-PM-I and both isomers were

obtained in a range of 0.1-500 ng/tube but appreciably interfered by addition of serum or urine to an assay mixture. By using the newly developed method, quantitative determination of the PM-I [(7R)- and (7S)-isomers] contents was possible in several fractions taken during the incubation of PF with *L. brevis*.

**E) 和漢薬の薬理作用に関する研究**

**(XIII) Studies on the Anti-lipid Peroxidative Actions of the Methanolic Extract of the Root of *Aegle marmelos* and Its Constituents *In Vivo* and *In Vitro***

*J. of Chinese Pharmaceutical Sciences*, **5** (3), 132~140 (1996)

XIU-WEI YANG, MASAO HATTORI and TSUNEO NAMBA

The inhibitory effect of the methanolic extract of the root of *Aegle marmelos* (MERA) and its constituents on the lipid peroxidation *in vivo* and *in vitro* were studied. The results suggested that MERA increased the activities of superoxide dismutase (SOD) and GSH-peroxidase in the liver cytosol of mice, but showed no significant effect on the activity of catalase, and one of its major constituents, 4-methoxy-1-methyl-2-quinolone (MMQ) increased the activity of SOD in liver tissue of mice intoxicated with FeCl<sub>2</sub>-ascorbic acid (AA)-ADP *in vivo*.

Various constituents isolated from the root of title plant inhibited the lipid peroxidation in rat liver homogenate, which was *in vitro* induced by FeCl<sub>2</sub>-ascorbic acid, CCl<sub>4</sub>-NADPH, or ADP-NADPH. Of the test compounds, MMQ and its derivatives integriquinolone were similar to  $\alpha$ -tocopherol in inhibiting MDA production in rat liver microsomes induced by Fe<sup>2+</sup>-ascorbate, CCl<sub>4</sub>-NADPH, or ADP-NADPH.

**(XIV) Suppression of Hepatitis B Virus Surface Antigen Secretion by Traditional Plant Medicines**

*Phytotherapy Research*, **10** (6), 504~507 (1996)

WAKANA GOTO, INES TOMOCO KUSUMOTO, SHIGETOSHI KADOTA, TSUNEO NAMBA, MASAHICO KUROKAWA and KIMIYANU SHIRAKI

Forty-three extracts of herbal medicines were tested for suppressing the secretion of hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) *in vitro*.

Fourteen extracts were found to have appreciable effects in the experimental system using the PLC/PRF/5 cell line. Of them, the extracts of *Rheum palmatum* (rhizome), *Poligonum cuspidatum* (root), *Panax japonicum* (root) and *Terminalia arjuna* (bark) strongly suppressed the secretion of HBsAg. The active constituents of these extracts absorbed through the gastrointestinal tract of guinea-pigs suppressed the secretion of HBsAg in the PLC/PRF/5 cell culture.

**(XV) Ameliorating Effects of Dan-Shen Methanol Extract on Cognitive Deficiencies in Senescence-Accelerated Mouse**

*Kor. J. Gerontol*, **6** (2), 14~21 (1996)

TAKASHI ARIMA, ITSUKO BABA, HITOMI HORI, YOSHIHISA KITAMURA, TSUMEO NAMBA, MASAO HATTORI, SHIGETOSHI KADOTA and YASUYUKI NOMURA

Effect of the long-term treatment with a Dan-Shen (*Salviae miltiorrhizae Radix*) methanol extract (DME) on memory and learning in senescence-accelerated mouse was investigated by means of Morris's water maze task. DME treatment significantly decreased the escape latency and floating time in the P8 strain of senescence-accelerated mouse (SAMP8), which strain spontaneously develops learning deficits. These results suggest that DME treatment improved spatial learning and activated emotional function. In neurochemical investigation, although no effect on choline acetyltransferase activity or [<sup>3</sup>H] QNB (quinuclidinyl benzilate) binding was observed, DME treatment caused increases in [<sup>3</sup>H] MK-801 ((+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo [a,b]-cyclohepten-5,10-imine maleate) binding to the cortical membrane fraction and [<sup>3</sup>H] NNA (N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine) binding to the cytosolic fraction of the brain stem, and decreased [<sup>3</sup>H] PDBu (phorbol 12,13-dibutyrate) binding to membranes from the hippocampus, striatum, and cerebellum. Thus, our data suggests that long-term DME treatment improves spatial learning and emotional functions in SAMP8. As to the mechanism, DME treatment enhances cortical glutamatergic excitatory neurotransmission and nitric oxide synthase-related functions in brain stem, and affects hippocampal and striatal func-

tions mediated by protein kinase C.

**F) 生薬の修治に関する研究**

**(XVI) Processing of Nux Vomica. VII. Antinociceptive Effects of Crude Alkaloids from the Processed and Unprocessed Seeds of *Strychnos nux-vomica* in Mice**

*Biol. Pharm. Bull.*, **19** (1), 127~131 (1996)

BAO-CHANG CAI, TETSURO NAGASAWA, SHIGETOSHI KADOTA, MASAO HATTORI, TSUNEO NAMBA and YASUSHI KURAISHI

We examined the antinociceptive effects of the crude alkaloid fractions (CAF) of nux vomica (the dried seeds of *Strychnos nux-vomica* L.) and the influenced of various processing methods upon their antinociception in three analgesic tests in mice. In the tail-pressure test, the CAF (0.01-1 μg/kg, i.p.) of nux vomica that was unprocessed or treated with sand-, licorice-, oil- or vinegar and sand-processing showed clear antinociception. The CAF (1 μg/kg, i.p.) of vinegar-processed nux vomica showed antinociception, without effects at lower doses of 0.01 and 0.1 μg/kg and those treated with urine- or urine and sand-processing were without effects at doses of 0.01-1 μg/kg. Morphine (2 mg/kg, s.c.) showed short-lasting antinociception, without effects at a dose of 1 μg/kg. In the hot-plate test, the CAF (100 μg/kg, i.p.) of nux vomica having undergone sand-processing produced a significant antinociception, without effects at lower doses of 0.01 and 1 μg/kg. The CAF (0.01-100 μg/kg, i.p.) of nux vomica that was unprocessed or treated with oil- or vinegar and sand-processing and morphine (1 and 100 μg/kg, s.c.) were without effects. In the acetic acid-induced writhing test, the CAF (1 μg/kg, i.p.) of nux vomica that was treated with sand-processing significantly inhibited the writhing behavior, while those of nux vomica that was unprocessed or treated with oil- or vinegar and sand-processing and morphine were without effects at a dose of 1 μg/kg. The present results demonstrate the antinociceptive effects of the CAF of nux vomica and suggest that sand-processing is good for the analgesic potency of nux vomica. It is also suggested that the CAF of nux vomica has distinct antinociceptive potency, even after treatment with licorice-, oil-, vinegar and sand-processing.

### G) HIV プロテアーゼ阻害活性を有する生薬の探索

#### (XVII) Screening of Egyptian Folk Medicinal Plant Extracts for Anti-human Immunodeficiency Virus Type-1 (HIV-1) Activity

*J. of Traditional Medicines*, **13** (1), 59~65 (1996)

TAKUYA KAWAHATA, TORU OTAKE, HARUYO MORI, MOTOKO MORIMOTO, NOBORU UEBA, INES TOMOCO KUSUMOTO, SAHAR EL-MEKKAWY, MASAO HATTORI and TSUNEO NAMBA

As a result of screening the extracts of 41 Egyptian folk medicines, six plants showed inhibitory activity against HIV-1: methanol extracts of *Abrus precatorius* L., *Artemisia absinthium* L., *Croton tiglium* L. and *Datura stramonium* L., and water extracts of *Bassia muricata* (L.) MURR., *Centaurea scoparia* L., *Croton tiglium* L. and *Datura stramonium* L., Their respective anti-HIV-1 activity (IC<sub>50</sub>) for MT-4 cells were 2.0, 9.8, 0.025, 4.1, 135, 46.2, 2.0 and 90.0 (μg/ml). *Croton tiglium* L. also suppressed giant cell formation in co-cultures of MOLT-4 cells with MOLT-4/HTLV-IIIb cells. Moreover, *Abrus precatorius* L., *Artemisia absinthium* L., *Croton tiglium* L. had direct effects and decreased the infectivity of HIV-1. However, none of them showed any inhibitory effect on the reverse transcriptase and protease activity of HIV-1.

### H) 和漢薬の生理活性成分の研究

#### (XVIII) Effects of Alkaloids from *Corydalis decumbens* on Contraction and Electrophysiology of Cardiac Myocytes

*Phytotherapy Research*, **10** (1), 18~22 (1996)

SHIGETOSHI KADOTA, XIAO-LI SUN, PURUSOTAM BASNET, TSUNEO NAMBA and YASUNORI MOMOSE

The chloroform extract of *Corydalis decumbens* significantly increased the beating amplitude of cultured myocardial cell sheets. Chemical analysis led to the isolation of isoquinoline and protopine alkaloids. Of these isolated alkaloids, corlumidine and (+)-adlumidine increased the beating amplitude, but (+)-egenine decreased the beating rate and beating amplitude while protopine did not show any activity. We also studied the effects of (+)-egenine and corlumidine on contractile responses and Ca<sup>2+</sup> currents in single bullfrog atrial cells using

the voltage-clamp method. (+)-Egenine inhibited Ca<sup>2+</sup> current by 68 % of the control in single cell of bullfrog atrium, while corlumidine increased Ca<sup>2+</sup> current to 60 % at a concentration of 0.03 mM.

#### (XIX) Protective Effect of Celosian, an Acidic Polysaccharide, on Chemically and Immunologically Induced Liver Injuries

*Biol. Pharm. Bull.*, **19** (4), 567~572 (1996)

KOJI HASE, SHIGETOSHI KADOTA, PURUSOTAM BASNET, TOORU TAKAHASHI and TSUNEO NAMBA

Hepatoprotective effect of celosian, an acidic polysaccharide isolated from the water extract of the seed of *Celosia argentea*, was investigated using chemical and immunological liver injury models. Celosian inhibited the elevation of serum enzyme (GPT, GOT, LDH) and bilirubin levels on carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-induced liver injuries in rat. In addition, the hepatoprotective effect of celosian was also observed in this model of liver injury by histopathological findings. Moreover, celosian suppressed rises in GPT or mortality on fulminant hepatitis induced by D-galactosamine/lipopolysaccharide (D-GalN / LPS) or *Propionibacterium acnes* / LPS in mice. These findings suggested that celosian in an active component in protection against chemical and immunological hepatitis and the activity was found to be a dose dependent.

Celosian showed a concentration dependent inhibitory effect on lipid peroxide (LPO) generation *in vitro*. Though celosian did not reduce the release of tumor necrosis factor-α (TNF-α), it protected against recombinant human TNF-α (rhTNF-α)-induced liver injury in D-galactosamine sensitized mice.

#### (XX) Potent Antihepatotoxic Activity of Dicafeoyl Quinic Acids from Propolis

*Biol. Pharm. Bull.*, **19** (4), 655~657 (1996)

PURUSOTAM BASNET, KATSUMICHI MATSUSHIGE, KOJI HASE, SHIGETOSHI KADOTA and TSUNEO NAMBA

Hepatoprotective activity guided chemical analyses led to the isolation of two dicafeoyl quinic acid derivatives, methyl 3,4-di-O-cafeoyl quinate (1) and 3,4-di-O-cafeoyl quinic acid (2) from water extract of propolis, and their structures were determined by the use of 2D NMR. These com-



pounds were stronger antihepatotoxic agents than glycyrrhizin.

**(XXI) Hepatoprotective Effects of *Panax notoginseng*: Ginsenosides -Re and -Rg<sub>1</sub> as its Active Constituents in D-galactosamine/Lipopolysaccharide-induced Liver Injury**

*Phytomedicine*, **2** (4), 297~303 (1996)

JEEVAN KUMAR PRASAIN, SHIGETOSHI KADOTA, PURUSOTAM BASNET, KOJI HASE and TSUNEO NAMBA

The hepatoprotective effects of the methanol and water extracts of the roots of *Panax notoginseng* were studied on various animal models. The methanol and water extracts of *P. notoginseng* showed a significant activity in carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. However, the methanol extract was found to be more active. The hepatoprotective effects of the methanol extract was further evaluated using D-galactosamine as well as heat-killed *Propionibacterium acnes* / lipopolysaccharide - induced liver injury models. Two major isolates from the methanol extract, ginsenosides-Re and -Rg<sub>1</sub>, showed a significant hepatoprotective effect on D-galactosamine / lipopolysaccharide - induced liver injury in mice.

**(XXII) Hepatoprotective Effects of Traditional Medicines. Isolation of the Active Constituents from Seeds of *Celosia argentea***

*Phytotherapy Research*, **10** (5), 387~392 (1996)

KOJI HASE, SHIGETOSHI KADOTA, PURUSOTAM BASNET, TOORU TAKAHASHI and TSUNEO NAMBA

The hepatoprotective effects of water extracts from twelve crude drugs were investigated. Among them, the water extracts of *Cassia obtusifolia*, *Celosia argentea*, *Cucurbita moschata* and *Curcuma aeruginosa* showed a significant protective effect on carbon tetrachloride induced liver injury in rats and D-galactosamine (D-GaIN) / lipopolysaccharide (LPS) induced liver injury in mice. The water extract of *C. argentea* was found to be the most effective. The hepatoprotective activity guided fractionation of this extract led to the isolation of an active constituent. This component was named as celosian, and was found to be an acidic heteroglycan (molecular weight :  $1.9 \times 10^5$ ) containing 4 %

of proteins.

**(XXIII) Four Di-O-caffeoyl Quinic Acid Derivatives from Propolis. Potent Hepatoprotective Activity in Experimental Liver Injury Models**

*Biol. Pharm. Bull.*, **19** (11), 1479~1484 (1996)

PURUSOTAM BASNET, KATSUMICHI MATSUSHIGE, KOJI HASE, SHIGETOSHI KADOTA and TSUNEO NAMBA

The water extract of propolis (PWE) showed a strong hepatoprotective activity against CCl<sub>4</sub>-toxicity in rats and D-galactosamine (GaIN) / lipopolysaccharide (LPS)-induced liver injury in mice. The PWE also showed a significant hepatoprotective activity against CCl<sub>4</sub>-induced liver cell injury in cultured rat hepatocytes. The *in vitro* hepatoprotective activity guided fractionation and chemical analysis led to the isolation of four dicaffeoyl quinic acid derivatives from the PWE. The structure of these isolated was determined to be methyl 3,4-di-O-caffeoyl quinate (1), 3,4-di-O-caffeoyl quinic acid (2), methyl 4,5-di-O-caffeoyl quinate (3), and 3,5-di-O-caffeoyl quinic acid (4) by spectroscopic methods. These compounds were more potent hepatoprotective agents than glycyrrhizin at a concentration of 10 μg/ml and 1 was the most potent among the four compounds in the cultured hepatocytes. Quinic acid (5) alone did not show hepatoprotective effects in cultured rat hepatocytes against CCl<sub>4</sub>-toxicity. On the other hand, chlorogenic acid (6) or caffeic acid alone was found to be less potent than the dicaffeoyl quinic acid derivatives.

**(XXIV) Potent Free Radical Scavenging Activity of Dicaffeoyl Quinic Acid Derivatives from Propolis**

*J. of Traditional Medicines*, **13** (3), 217 ~ 228 (1996)

KATSUMICHI MATSUSHIGE, PURUSOTAM BASNET, SHIGETOSHI KADOTA and TSUNEO NAMBA

We evaluated the free radical scavenging activity of the water, methanol and chloroform extracts of propolis in DPPH free radical and xanthine-XOD generated superoxide anion assay systems. The water extract of propolis (PWE) showed a strong free radical scavenging activity. The free radical

scavenging activity guided fractionation and chemical analysis led to the isolation of four dicaffeoyl quinic acid derivatives from the PWE. The structures of these isolates were determined to be methyl 3,4-di-*O*-caffeoyl quinate (1), 3,4-di-*O*-caffeoyl quinic acid (2), methyl 4,5-di-*O*-caffeoyl quinate (3), and 3,5-di-*O*-caffeoyl quinic acid (4) by the spectroscopic methods. These compounds showed more potent free radical scavenging activity than the most commonly used antioxidants such as vitamin C, vitamin E and caffeic acid. Quinic acid (5) alone did not show free radical scavenging activity. Chlorogenic acid (6) or caffeic acid was found to be less potent than dicaffeoyl quinic acid derivatives. Dicaffeoyl quinic acid also showed an inhibitory activity on nitrite formation on lipopolysaccharide (LPS) induced murine macrophages, J774.1

**(XXV) The Effect of Traditional Medicines on Bone Resorption Induced by Parathyroid Hormone (PTH) in Tissue Culture : A Detailed Study on Cimicifugae Rhizoma**

*J. of Traditional Medicines*, **13** (1), 50~58 (1996)

JIAN-XIN LI, SHIGETOSHI KADOTA, HUI-YING LI, TATSURO MIYAHARA and TSUNEO NAMBA

Thirty-four MeOH and water extracts of natural crude drugs were screened for their inhibitory activities on bone resorption induced by parathyroid hormone (PTH) in bone organ culture. Thirteen MeOH extracts and nine water extracts showed significant inhibitory activities. Among these, the MeOH extract of *Cimicifuga heracleifolia* KOMAROV and *C. foetida* L. showed a potent inhibitory activity, so that MeOH extracts of these two species were further fractionated into hexane, EtOAc, *n*-BuOH, and water soluble fractions. Each fraction and sixteen triterpenoids isolated from EtOAc and *n*-BuOH fractions were performed for the bone resorption assay. On the basis of a structure-activity relationship analysis of inhibitory activity on bone resorption, the triterpenoids were considered to contribute to the inhibitory activity of Cimicifugae Rhizoma on bone resorption.

**(XXVI) Two New Coumarins from the Roots of *Aegle marmelos***

*J. of Chinese Pharmaceutical Sciences*, **5** (2), 68~73 (1996)

XIU-WEI YANG, MASAO HATTORI and TSUNEO NAMBA

Two new coumarins, named marminal (13) and 7'-*O*-methylmarmin (15), along with nineteen known compounds :  $\beta$ -sitosteryl pentadecanoate (1), 4-methoxy-1-methyl-2-quinolone (2), auraptin (3), 4-sitosten-3-one (4), lupeol (5), imperatorin (6), xanthotoxin (7), dictamnine (8), (+)-epoxyauraptin (9);  $\beta$ -sitosterol (10),  $\gamma$ -fagarine (11), skimmianine (12), scoparone (14), umbelliferone (16), scopoletin (17), decursinol (18), marmesin (19), marmin (20), and integriquinolone (21) were isolated from the methanolic extract of the roots of *Aegle marmelos* CORR. (family Rutaceae).

**(XXVII) Blepharocalyxin A and B, Novel Diarylheptanoids from *Alpinia blepharocalyx* and their Inhibitory Effect on NO Formation in Murine Macrophages**

*Tetrahedron Lett.*, **37** (40), 7283~7286 (1996)

SHIGETOSHI KADOTA, JEEVAN KUMAR PRASAIN, JIAN-XIN LI, PURUSOTAM BASNET, HUI DONG, TADATO TANI and TSUNEO NAMBA

Blepharocalyxins A and B (1 and 2), novel natural products having two diarylheptanoids and a chalcone moiety were isolated from the seeds of *Alpinia blepharocalyx* K. SCHUM. The structures of these compounds were elucidated by intensive study of the 2D NMR spectroscopy. These compounds inhibited nitric oxide production in endotoxin-activated murine macrophages, J774.1.

**(XXVIII) Antioxidative Effects of Phenylethanoids from *Cistanche deserticola***

*Biol. Pharm. Bull.*, **19** (12), 1580~1585 (1996)

QUAN-BO XIONG, SHIGETOSHI KADOTA, TADATO TANI and TSUNEO NAMBA

The acetone-H<sub>2</sub>O (9 : 1) extract from the stem of *Cistanche deserticola* showed a strong free radical scavenging activity. Nine major phenylethanoid compounds were isolated from this extract. They were identified by NMR as acteoside, isoacteoside, 2'-acetylacteoside, tubuloside B, echinacoside, tubuloside A, syringalide A 3'- $\alpha$ -rhamno-pyranoside, cistanoside A and cistanoside F. All of these compounds showed stronger free radical scavenging activities than  $\alpha$ -tocopherol on 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical and xanthine/xanthine

oxidase (XOD) generated superoxide anion radical ( $O_2^-$ ). Among the nine compounds, isoacteoside and tubuloside B, whose caffeoyl moiety is at 6'-position of the glucose, showed an inhibitory effect on XOD. We further studied the effects of these phenylethanoids on the lipid peroxidation in rat liver microsomes induced by enzymatic and nonenzymatic methods. As expected, each of them exhibited significant inhibition on both ascorbic acid/ $Fe^{2+}$  and ADP/NADPH/ $Fe^{3+}$  induced lipid peroxidation in rat liver microsomes, which were more potent than  $\alpha$ -tocopherol or caffeic acid. The antioxidative effect was found to be potentiated by an increase in the number of phenolic hydroxyl groups in the molecule.

**(XXX) Effects on Cultured Neonatal Mouse Calvaria of the Flavonoids Isolated from *Boerhaavia repens***

*J. Nat. Prod.*, **59** (11), 1015~1018 (1996)

JIAN-XIN LI, HUI-YING LI, SHIGETOSHI KADOTA, TSUNEO NAMBA, TATSURO MIYAHARA and USMAN GHANI KHAN

A MeOH extract from the whole plant of *Boerhaavia repens* was found to inhibit bone resorption induced by parathyroid hormone (PTH) in tissue culture. Systematic separation of the MeOH extract afforded one new and two known flavonoid glycosides, namely, eupalitin 3-*O*- $\beta$ -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucopyranoside (**1**), eupalitin 3-*O*- $\beta$ -D-galactopyranoside (**2**), and 6-methoxykaempferol 3-*O*- $\beta$ -D-(1 $\rightarrow$ 6)-robinoside (**3**). The structure of the new compound **1** was determined using spectroscopic techniques. The inhibitory activity of these substances toward bone resorption induced by PTH was evaluated, and compounds **1** and **2** were found to exhibit significant activity.

**(XXX) Syringin-4-*O*- $\beta$ -Glucoside, a New Phenylpropanoid Glycoside, and Costunolide, a Nitric Oxide Synthase Inhibitor, from the Stem Bark of *Magnolia sieboldii***

*J. Nat. Prod.*, **59** (12), 1128~1130 (1996)

HEE-JUHN PARK, WON-TAE JUNG, PURUSOTAM BASNET, SHIGETOSHI KADOTA and TSUNEO NAMBA

Syringin 4-*O*- $\beta$ -glucoside (**1**), a new phenylpropanoid glycoside, and costunolide (**2**) were iso-

lated from the stem bark of *Magnolia sieboldii*. The structures were determined by spectroscopic and chemical methods. Costunolide (**2**) exhibited strong nitric oxide synthase inhibitory activity in the endotoxin-activated murine macrophage, J774.1.

**1) 伝統医薬からウイルス病治療薬の検索 (XXXI) Assay for Antiviral Activity of Herbal Extracts Using their Absorbed Sera**

*Chem. Pharm. Bull.*, **44** (6), 1270~1272 (1996)

MASAHIKO KUROKAWA, HARUO OHYAMA, TOYOHARU HOZUMI, TSUNEO NAMBA, MICHIO NAKAO and KIMIYASU SHIRAKI

We evaluated an antiviral assay procedure using serum obtained from guinea pigs administered 32 herbal extracts. In this assay, 21 of the 32 showed anti-herpes simplex virus type 1 (HSV-1) activity in serum. Ten of the 21 exhibited therapeutic anti-HSV-1 activity, and this was consistent with our previous results that 12 of the 32 were effective in murine infection models. Therefore, the serum pharmacological assay procedure was suitable for the selection of possible herbal extracts with biological activity *in vivo* as a pre-screening method before animal experiments.

**(XXXII) Prophylactic Treatment of Cytomegalovirus Infection with Traditional Herbs**

*Antiviral Research*, **32**, 63~70 (1996)

TOMOYO A. YUKAWA, MASAHIKO KUROKAWA, HITOSHI SATO, YOSHIHIRO YOSHIDA, SEIJI KAGEYAMA, TOMOMI HASEGAWA, TSUNEO NAMBA, MASAMI IMAKITA, TOYOHARU HOZUMI and KIMIYASU SHIRAKI

Hot water extracts of four traditional herbs, *Geum japonicum*, *Syzygium aromaticum*, *Terminalia chebula* and *Rhus javanica*, which have been shown to have anti-herpes simplex virus (HSV) activity *in vivo*, were examined for anti-cytomegalovirus (CMV) activity *in vitro* and *in vivo* in this study. They inhibited replication of human CMV and murine CMV (MCMV) *in vitro*. These anti-CMV activities *in vivo* were examined in an MCMV infection model using immunosuppressed mice. Mice were subcutaneously treated with various doses of cyclosporine, and immuno-suppression and MCMV infection were monitored by suppression of

antibody production and virus yield in the lung, respectively. Each herbal extract was orally administered to mice treated with 50 mg/kg of cyclosporine from a day before intraperitoneal infection, and the efficacy of herbs was evaluated by the reduction in the virus yield in the lung. Among them *Geum japonicum*, *Syzygium aromaticum*, and *Terminalia chebula* significantly suppressed MCMV yields in lungs of treated mice compared with water treatment. Efficacy of oral treatment with 750 mg/kg per day of *Geum japonicum* extract was similar to that of the intraperitoneal administration of 2 mg/kg per day of ganciclovir in increasing the body weight of infected mice and reducing the virus yield in the lungs. These herbs may be beneficial for the prophylaxis of CMV diseases in immunocompromised patients.

#### Ｊ) 抗糖尿病薬の開発

##### (XXXIII) Propolis Protects Pancreatic $\beta$ -cells against the Toxicity of Streptozotocin (STZ)

*Phytomedicine*, 3 (2), 203~209 (1996)

KATSUMICHI MATSUSHIGE, PURUSOTAM BASNET, KOJI HASE, SHIGETOSHI KADOTA, KEN TANAKA and TSUNEO NAMBA

Propolis is a glue, prepared by honeybees from plant materials to stick their hives on the beehive wall. It has gained popularity in Japan as a healthy drink and people believe that propolis can cure inflammation, heart diseases and even diabetes and cancer. We have evaluated the  $\beta$ -cell protective effect of propolis against the toxicity of streptozotocin (STZ) in rats. The water extract of propolis (PWE) completely protected  $\beta$ -cell destruction against STZ toxicity. The protective effect of PWE was found to be almost equal to that of nicotinamide. PWE also inhibited the interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) generation from human leukocytes. The free radical scavenging activity together with IL- $1\beta$  and nitric oxide (NO) synthase inhibitory activities are thought to be the prime factors for the protective effect of PWE against STZ toxicity.

学会発表および講演等

学会発表

- 1) 有馬 隆, 松野純子, 堀 妃登美, 難波恒雄, 服部征雄, 門田重利, 野村靖幸: 老化促進モデ

ルマウス (SAM) の空間認知機能障害に対する Lithospermate B の作用; 第12回 SAM (老化促進マウス) 研究会, 1996年3月14日, 於京都, 講演要旨集, pp.93~94

**【Abstract】** Senescence accelerated mouse P8 (SAM P8) substrain exhibits memory disturbance as well as accelerated-aging symptoms. This animal may be useful as a model for the evaluation of drugs for treatment and/or prevention against memory disturbance. Lithospermate B, major ingredient of Danshen, Radix Salviae Miltiorrhizae, methanol extract, was administered orally (60 mg/kg/day) for 3 weeks to 4-month-old SAM Pr. Spatial learning ability was assessed with Morris's water maze method. A significant decrease in the mean path length was observed in treatment group. Although lithospermate B treatment did not alter choline acetyl transferase activity and [ $^3$ H] QNB binding in cortex and hippocampus, [ $^3$ H] PDBu binding was increased significantly in hippocampus. It is suggested that lithospermate B alters the protein kinase C (PKC)-mediated function in hippocampus and improves memory disturbance in SAM.

**【緒言】** 丹参メタノールエキスの長期投与により早期に記憶・学習機能障害を発症する P8 系老化促進モデルマウスの空間認知機能障害が改善される事が明らかにされている。今回、丹参メタノールエキスの主成分である lithospermate B (LSB) の作用を明らかにする目的で検討を行った。さらに、作用様式を探るためアセチルコリン神経系ならびに NMDA 受容体、一酸化窒素合成酵素 (NOS)、PKC への影響を検討した。

**【実験方法】** 4ヶ月齢の雄性 SAMP8 系動物に丹参より精製した LSB (60 mg/kg; 丹参メタノールエキス 500 mg/kg 相当量) を 3 週間経口投与した。対照群には蒸留水を投与した。空間認知機能は Morris 型水迷路装置を用いて検討した。4 試行を 1 セッションとして 6 セッション行い、逃避潜時と遊泳距離を測定した。実験終了後脳を大脳皮質、海馬、線条体、小脳及びその他の部位に分割し、コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性の測定ならびに [ $^3$ H]QNB, [ $^3$ H]NMDA, [ $^3$ H]NNA, [ $^3$ H]PDBu 結合実験を行った。

**【結果および考察】** 対照群においては第 4 セッション以降逃避潜時の短縮は認められなかったが、LSB 投与群においてはセッション回数に伴い継続して減少し、第 6 セッションにおいて有意な差を認めた。遊泳距離においても同様に第 6 セッションにおいて LSB 投与

群の方が有意に短かった。泳動速度は対照群では一定であったが、LSB投与群において第6セッションで有意に速かった。泳動速度に変化が認められたものの、泳動距離が有意に短かったことから、LSBによる空間認知機能に対する増強作用が示唆された。不動時間は第4～6セッションにおいてLSB投与群で短い傾向が認められたことより、弱いながら情動にも影響がある可能性が示唆された。

脳各部位におけるChAT活性とQNB結合を比較したところ、大脳皮質、海馬において変化は認められず、空間認知機能の増強にアセチルコリン神経系の関与は無いものと考えられる。長期増強に関与すると考えられている因子に対する作用を検討する目的でNMDA受容体、NOSに対する結合実験を行った結果、大脳皮質、海馬においては変化が認められなかった。しかしながら、可溶性画分PDBu結合の有意な増加が認められ、PKCを介する情報伝達の増強が示唆された。一方、線条体において有意なChAT活性の低下が認められ、遊泳速度との関連がある可能性が考えられる。

以上の結果よりLSBの作用様式として、海馬におけるPKC介在性情報伝達を増強する事が示唆された。また、丹参メタノールエキスの作用様式との相違から、LSB以外の成分が活性を有する可能性も示唆された。

2) 楊 瑞萍, 小松かつ子, 山路誠一, 難波恒雄: 雪蓮花の生薬学的研究(第3報), *Saussurea* 属 *Amphilaena* 亜属植物に由来する市場品の基源について; 日本薬学会第116年会, 1996年3月27日, 於金沢, 講演要旨集2, p.159

前回<sup>1)</sup> 演者らは、綿毛を有し花序が密に頂生する *Saussurea* 属 *Eriocoryne* 亜属植物各種の葉、茎、根茎を比較組織学的に検討し、現在中国の四川、雲南、青海省、チベット自治区、香港及びネパールで流通する漢薬「雪蓮花」及びチベット薬物「Bya-rgod sug-pa」が *S. medusa*, *S. laniceps*, *S. tridactyla* 及び *S. gossypiphora* の全草であることを報告した。一方、新疆ウイグル自治区及び四川省の一部では同亜属とは異なる。綿毛のない「雪蓮花」が流通していた。これらは膜質の大きな苞葉に覆われた花序を有していたことから、*Amphilaena* 亜属に由来すると思われた。同亜属の植物は乾燥すると花序が容易に壊れ、外形での同定が困難になる。そこで今回、主として新疆ウイグル自治区に流通する市場品の基源を明らかにする目的で中国西部に広く分布する *Amphilaena* 亜属植物7種 (*S. involucrata*, *S. obvallata*, *S. wettsteiniana*, *S. velutina*,

*S. longifolia*, *S. nigrescens*, *S. globosa*) の苞葉、葉、茎を比較組織学的に検討した。その結果、各種は葉(苞葉を含む)においては、毛の種類と構成細胞の数、表皮細胞の垂側壁の波状の程度と面積、気孔の数、主脈部の維管束の数と厚さ及び茎の道管の径などにより区別可能であった。これに基づいて市場品の基源を検討した結果、新疆市場品の全てと成都市場品1点はいずれも *S. involucrata* の開花期～果実期の地上部または全草に由来していた。なお、新疆における市場調査において、漢民族はこのものを「天山雪蓮」とも称しており、またウイグル族は「Khar leylishi (雪上のハス)」と称し、リウマチ性関節炎に用いていた。

1) 日本薬学会第115年会講演要旨集2(1995, 仙台), p.172.

3) 李 曉波, 小松かつ子, 難波恒雄: 漢薬「升麻」の生薬学的研究(第3報), キク科 *Serratula* 属及びキツネノマゴ科 *Strobilanthes* 属に由来する「升麻」について; 日本薬学会第116年会, 1996年3月27日, 於金沢, 講演要旨集2, p.160

これまでにキンボウゲ科 *Cimicifuga* 属, ユキノシタ科 *Astilbe* 属及びバラ科 *Aruncus* 属の根茎に由来する升麻の基源を報告した。今回は中国広東省、香港で多用される升麻で、「広東升麻」、「緑升麻」とも称される市場品及び近年来四川、貴州、雲南省の市場に見られるようになった偽品の升麻の基源を比較組織学的に検討した。「広東升麻」は『中薬志』によればキク科の *Serratula chinensis* の根であるとされ、また劉<sup>1)</sup> は根の中央部の組織形態を報告している。しかし、市場品にはカット品もありこのものの同定には根の各部位の組織形態を調べる必要があった。そこで、本種の根の連続切片を作成して組織形態の変化を明らかにし、また変化の明瞭な木部繊維の量を画像解析装置で測定した。この結果から広東省及び香港市場品10点の基源が *Se. chinensis* の根であることを確認した。偽品の升麻については外形上 *C. foetida* の根茎に似ることから混同されたものと考えられた。市場品は林ら<sup>2)</sup> が報告している *Strobilanthes forrestii* の根茎に酷似していたことから同種の各部位について組織形態を検討し、四川、貴州、雲南省市場品17点の基源がこのものであることを確認した。また四川市場品 (*C. nanchuanensis* の根茎) 及び寧夏市場品 (*C. foetida* の根茎) の混入品も *St. forrestii* であった。以上、一連の研究のまとめとして「升麻」を同定するための検索表を作成した。5科5属にわたる21種3変種の地下部は内皮が環を形成するか、分泌道の有無、道管の穿孔の種類、二次木部

の年輪様構造の有無、放射組織の木化及び炭酸カルシウムの結晶の有無などにより検索可能になった。

- 1) 劉心純, 新中医, 12, 42 (1982);
- 2) 林開中, 貴州薬訊, 3, 29 (1979).

**4) 金 東郁, 横澤隆子, 服部征雄, 門田重利, 難波恒雄: 羅布麻葉 (*Apocynum venetum* L.) に関する研究—高 cholesterol 食投与ラットを用いての検討—; 日本薬学会第116年会, 1996年3月27日, 於金沢, 講演要旨集2, p.192**

**【目的】** 羅布麻 (*Apocynum venetum* L.) は中国では高血圧, 心不全, 気管支炎, 水腫等に有効であることが報告されており, またお茶として中国の西北地方で飲用されている。本研究では循環器系に及ぼす効果に着目し, 4種類の羅布麻水エキスの高 cholesterol 投与ラットに及ぼす効果を検討した。

**【方法】** Wistar 系雄性ラット (体重約 170 g) を用いた。日本クレア製粉末飼料 (CE-2) に 1.0% cholesterol, 0.5% cholic acid を加え, 高 cholesterol 食を作製し, pair feeding schedule で飼育した。羅布麻水エキスは産地が異なる中国産羅布麻葉 2 種類 (I, II), 中国産茶 (III), 日本産茶 (IV) を実験開始 20 日までは 35 mg/ラット, その後実験終了 40 日までは 70 mg/ラットをそれぞれ連日投与した。各種 cholesterol は比色法で定量した。なお動脈硬化指数 (atherogenic index・A.I.) は T. Chol. と HDL-Chol. から算出した。

**【結果】** 高 cholesterol 食を投与したラットでは血清 T. Chol., LDL-Chol. の上昇, HDL-Chol. の低下をきたし, 高 cholesterol 血症を呈していた。これに対し中国産茶 (III) と日本産茶 (IV) はこれら cholesterol 成分をいずれも改善し, A.I. も低下した。しかし羅布麻葉 (I) は LDL-Chol. の低下, 羅布麻葉 (II) では LDL-Chol. の低下と HDL-Chol. の上昇と A.I. の改善効果を示した。肝組織中の T. Chol. は 4 種類の羅布麻水エキスいずれにおいても低下作用を示した。

**【結論】** 羅布麻の葉より焙煎した茶において高 cholesterol 血症低下作用が顕著であった。

**5) 難波恒雄: シンポジウム・アジアの生薬資源, 中国の生薬事情—道地薬材の現状; 日本薬学会第116年会, 1996年3月28日, 於金沢, 講演要旨集1, p.158**

中国は広大な国土と悠久の歴史を誇る国であるので, 生産, 利用される生薬は実に膨大な数にのぼる。生薬は動・植・鉱物の自然三界のものが使用されているが, その中でも植物性生薬は 80~85% を占めている。現在, 世界の高等植物の数は約 25 万種, 中国は約 35,000 種 (世界の約 14%), そのうち中国の薬用高等

植物は約 4,640 種 (中国高等植物の約 13.3%) である。

この概数は未だ中国の植物が完全に調査されていない現状であるから, 今後更に増えるものと思われる。ところで, 植物種の分布や生育数は土壌や気候, 環境の状況により, 各地で大きな差異がある。中国では産地の正しい真正で品質のよい生薬を道地薬材と称している。しかし, 生薬は産地により種類, 量, 品質また異物同名品 (これは当然品質にも影響する) など多くの問題点を含んでおり, 今後基源, 成分, 薬効などの点でも個々に研究し解決していかなければならない。

中国の薬材は大変種類が多いが, その種類や生産量により古来集散地が限られていた。集散地の条件は, 1) 生薬の資源が豊富な地域, 2) 名医や薬王の影響 (例えば, 安徽省亳県は名医華陀の故郷といわれ, 華陀廟がある), 3) 交通の便のよい地域, 4) 寺院や観, 廟の宗教的な人員の集まる地域, 5) 薬材加工業が発達した地域 (江西省樟樹など) である。ところで道地薬材は明代以前には生薬名の前に産地標示をして, その品質の安定化を図ってきたが, 李時珍は『本草綱目』(1596年)において, 生薬名の統一を行い, 生産地の標示を削除したため, 生薬の品質の不安定化さらには異物同名品等のマイナス要素が現われてきた。解放前の中国では, 河北省の安国, 江西省の樟樹, 河南省の百泉, 禹県の四大薬市があり, 「行」, 「邦」と称する協同組合が薬材の販売を行っていた。例えば, 安国には関東 (東北諸省), 京通衛 (北京, 天津など), 口 (張家口, 古北口など, 包頭中心), 山西 (山西, 河南), 陝西 (陝西, 甘肅, 寧夏), 懷 (河南懷慶), 広 (両広), 川漢 (四川, 貴州, 雲南, 湖北), 山東 (山東済南), 亳州 (安徽亳県), 禹州 (河南禹県), 彰武 (河南彰徳, 武安), 寧波 (浙江寧波) の 13 邦があったと云われている。現在では, これらの「邦」は名前の上ではなくなり, 各省や自治区の中薬材会社が集散を行っている。

現在中国の薬市は, 成都の荷花池 (四川), 安国 (河北), 樟樹 (江西), 亳州 (安徽), 百泉 (河南), 西安 (陝西), 広州・電白 (広東), 玉林 (広西), 長沙 (湖南), 蘭州 (甘肅) の 11ヶ所で開かれていると云われているが, 今後開放政策がとられ, 自由経済社会に向かうと, これらの市場が更に増えることが予想される。ただ野生植物の採集人が減少しつつある今日, その資源の確保を如何にするかが問題である。ここでは, その主な薬市を紹介し, 中国の生薬の生産, 流通状況を述べる。

**6) 難波恒雄: シンポジウム・北陸の薬史, なぜ富山に売薬業が起こったのか—戻魂丹のなぞ;**

**日本薬学会第116年会, 1996年3月28日, 於金沢, 講演要旨集1, p.160**

二代富山藩主, 前田正甫公が江戸城内にあって腹痛をおこした大名を, 反魂丹を服用させて癒したという, いわゆる反魂丹伝説は元禄3年(1690)のことである。富山藩は, 寛永16年(1639)加賀藩三代前田利常の次子利次に十万石を分け支藩としたのに始まる。親藩の百万国と比べその石高十分の一, 分藩以来多くの家臣を抱え, 参勤交代, 幕府の委託事業などのため終始財政難に苦しめられていた。しかもその領地は四分之三が山岳地帯で, 河川の河口はすべて加賀藩のもので, 経済的発展は大変困難であった。富山藩にとって, 売薬業は経済基盤を確立するための打出の小槌だった。しかもクレジットとリース制を一緒にしたような「先用後利」の近代商法を武器に起死回生を企ったものと評価できる。前田正甫公は, 製薬業の奨励を藩の政策として打ちだし, 「富山のくすり」中興の祖と云える。しかし, 世間でいわれているような前田正甫公と反魂丹を直接結びつける史料は全く見当らない。富山の反魂丹の原方である「延寿反魂丹」は, 日本漢方隆盛の祖の一人である曲直瀬道三の養子曲直瀬玄朔〔東井と号す。天生10年(1583)名を道三と改める。延寿院〕の創作とされているが, その更に原方は, 中国の金の張子(從正, 1157~1288年)が著した『儒門事親』(1220年頃)の諸風疾症の癩を治する処方「妙功十一丸」である。

富山の売薬業が何時頃から発生したのか, 正確な史料は見当らない。『富山之記』という古文書には, 明応2年(1493)から天正6年(1578)にかけての富山城下の様子が記録されているが, 薬種を営む唐人の座でどのような漢薬類を売っていたかを詳しく述べている。当時環日本海交流が盛んで, 中国からの帰化人が富山の地に住み着いていたことがよく判る。このように薬種の販売業は15世紀中期から始まるが, これらを加工して薬剤にする製薬工業は, ずっと下って17世紀の初頭から中頃にかけて起っている。

富山の反魂丹伝説は, これを製造販売していた松井屋源右衛門が奉行所に呈出した「由緒書」(宝暦9年・1759)などの古文書を適宜組合せて, 明治20年(1887)頃まとめたと思われる『富山反魂丹旧記』が基になってでき上がったものであるが, 当時の製薬業の発展から考えて, 元禄の頃には既に製造販売されていたものと推測できる。宝暦6年(1756)には, 藩は「反魂丹方役所」を設けて, この商売の統轄, 取締りを行い, 藩の税収を確保しようとして『取締方申渡書』を公布している。

このように富山売薬は, 18世紀中頃から藩の一大事業として取り上げられ, 反魂丹商売人に対する各種の道徳的心得が通達され, 教育と取締りが行われるようになり, 富山藩の名産として育てられた。このことが今日までも富山売薬を継続させた一因であったと云えよう。

**7) 長谷耕二, 門田重利, 難波恒雄: 青箱子の実験的肝障害に対する抑制効果; 日本薬学会第116年会, 1996年3月28日, 於金沢, 講演要旨集2, p.196**

**【目的】** 実験的肝障害モデルを用いて, 肝障害抑制作用の面から和漢薬を中心とした数種の伝統薬物を評価し, その活性成分と詳細な作用を調べるため本実験に着手した。

**【実験】** 実験的肝障害モデルとして, 中毒性の四塩化炭素( $\text{CCl}_4$ )誘発肝障害ラット, 免疫学的機序を介するD-Galactosamine (D-GaIN)/Lipopolysaccharide (LPS) および *Propionibacterium acnes*/LPS 誘発肝障害マウスの3つのモデルを用いた。障害の程度は, 肝細胞の破壊により血液中に逸脱する酵素 (GOT, GPT, LDH) の測定と致死率によって判定した。

**【結果】** 本研究で11種の和漢薬の水エキスを用い, そのうち, 決明子 (Cassiae Semen), 青箱子 (Celosiae Semen), 南瓜子 (Cucurbitae Semen), 菝葜 (Zedoariae Rhizoma) の各エキスは  $\text{CCl}_4$  誘発および D-GaIN/LPS 誘発肝障害モデルにおいて, 障害抑制作用を示し血中酵素レベルをほぼ正常値に保った。これら4種の和漢薬水エキスのうち Celosiae Semen および Zedoariae Rhizoma は *P. acnes*/LPS 誘発肝障害マウスの致死率も有意に改善した。さらに Celosiae Semen については活性を指標に分離, 分画を進め, 活性成分 Celosian を精製した。Celosian は推定分子量約19万の酸性複合多糖であり, 少量(4%)の蛋白質も混在していた。更にマクロファージ由来のサイトカインの一つで, 肝障害の主要メディエーターとされる腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ ) に対する作用を検討したところ, Celosian は *in vivo* における TNF- $\alpha$  産生を抑制はしないものの, TNF- $\alpha$  による肝細胞障害作用を抑制することがわかった。

**8) 李 慧英, 李 建新, 門田重利, 難波恒雄, 宮原龍郎, 瀬戸 光, 吳 翼偉: 伝統薬物による抗骨粗鬆活性成分の研究(II), 接骨木 *Sambucus sieboldiana* BLUME ex GRAEBN. (茎) について; 日本薬学会第116年会, 1996年3月29日, 於金沢, 講演要旨集2, p.232**

**【目的】** 既に演者らは新生児マウス頭頂骨を用いる器

官培養系でのPTH(副甲状腺ホルモン)による骨吸収促進を抑制したパキスタンの生薬 *Boerhaavia repens* L. の抗骨粗鬆活性成分の研究について報告している。今回は同じ系で強い抑制活性が認められた接骨木について研究を行ったので報告する。

**【方法】** i) マウスに  $^{45}\text{Ca}$  を皮下注射し、頭頂骨を摘出し、前培養した後、PTH と共に接骨木の各フラクションを含有した培養液に交換し、さらに6日間培養した。培養終了後、EDTA含有酢酸緩衝液(pH=4.5)で脱灰した。培養3日目、6日目の各培養液と脱灰液の $^{45}\text{Ca}$ の放射能を測定し、 $^{45}\text{Ca}$ の放出率を求めた。ii) 低Ca食ラットに接骨木のAcOEt可溶部を7日間経口投与し、血清中のCa含量を測定した。iii) 閉経後の骨粗鬆症を想定した卵巣摘除ラットに接骨木AcOEtの可溶部を45日間経口投与し、血清のCa含量及びDXAによる腰椎の骨密度を測定した。

**【結果及び考察】** i) 接骨木のMeOHエキスの各可溶部の活性を調べたところAcOEt可溶部はPTHによる骨吸収促進に対して一番強い抑制効果を示し、*in vitro*で骨吸収抑制作用が認められた。ii) 接骨木AcOEt可溶部は低Ca食ラットの高血中Caレベルを用量依存的に低下させ、*in vivo*の骨吸収抑制作用が示唆された。iii) 接骨木AcOEt可溶部は卵巣摘除ラットの腰椎骨密度の減少を抑制することが認められたが、血清Ca値には影響を与えなかった。このことからAcOEt可溶部は骨粗鬆症に対して予防効果を有することが示唆された。現在、AcOEt可溶部の活性成分については検討中である。

**9) 松繁克道, Basnet Purusotam, 長谷耕二, 門田重利, 難波恒雄: Pancreatic  $\beta$ -Cells Protective Effect of Propolis Against the Toxicity of Streptozotocin (STZ); 日本薬学会第116年会, 1996年3月29日, 於金沢, 講演要旨集2, p.236**

Objectives—Propolis is a glue, prepared by honeybee from the plant materials to stick their hives upon the wall. It has gained popularity as a healthy food and people believe that propolis can cure inflammation, heart diseases and even diabetes and cancer. We studied  $\beta$ -cells protective effect of propolis against streptozotocin (STZ) toxicity to evaluate its antidiabetic properties.

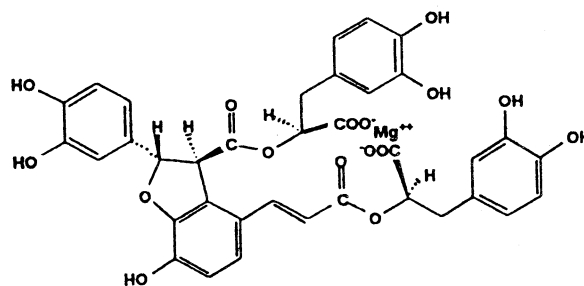
Experiment and Results—Streptozotocin is commonly used to prepare diabetic animal models and the siabetogenic action of STZ is closely related to the Type I diabetes mellitus. We have evaluated the

$\beta$ -cells protective effect of propolis against the toxicity of STZ in rats. The water extract of propolis completely protected  $\beta$ -cells destruction against STZ toxicity. The protective effect of the water extract of propolis was found to be almost equal to that of nicotinamide. The water extract of propolis also inhibited the interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) generation from human leukocytes. In addition to the free radical scavenging activity, the water extract of propolis suppressed nitric oxide (NO) generation by endotoxin-activated murine monocyte-macrophage cell line, J774.1. Free radical scavenging activity, IL-1 $\beta$  inhibitory activity and NO synthase inhibitory activity were thought to be the important parameter for the protective effect of water extract of propolis against STZ toxicity.

**10) 熱娜卡斯木, 長谷耕二, 門田重利, 難波恒雄: 丹参の肝臓保護活性成分 Lithospermate B に関する研究; 日本薬学会第116年会, 1996年3月29日, 於金沢, 講演要旨集2, p.236**

**【目的】** 丹参 (*Salvia miltiorhiza* BUNGE の根) は活血、調経薬として使われてきた漢薬であり、循環器系に対する作用の報告が多いが、抗酸化作用があることもよく知られている。酸化的障害は様々な肝臓障害の一因となることから、抗酸化作用に基づく丹参の肝臓保護作用を検討した

**【実験・結果】** ラット由来の初代培養肝細胞を用いて  $\text{CCl}_4$  で肝細胞障害を誘発する *in vitro* 実験系において、丹参水エキスは有意に肝細胞培養液中のAST濃度の上昇を抑制した。そこで、活性をモニターしながら分離精製を行い活性成分 Lithospermate B を単離した。続いて *in vivo* で肝保護作用を検討したところ、Lithospermate B はラットにおける  $\text{CCl}_4$  誘発肝障害およびマウスにおける D-galactosamine/LPS 誘発肝障害において肝臓保護作用を示した。



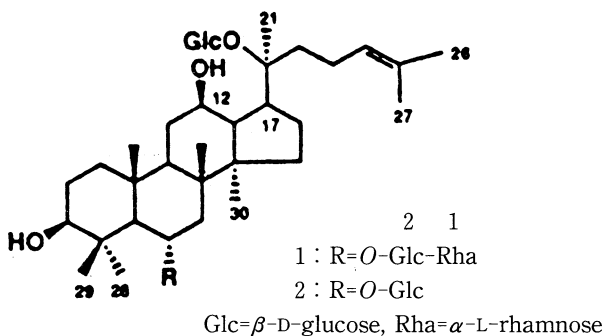
Lithospermate B



- 11) Jeevan Kumar Prasain, 門田重利, Basnet Purusotam, 長谷耕二, 難波恒雄: *Studies on hepatoprotective effect of Panax notoginseng, Ginsenosides-Re and Rg<sub>1</sub> as its active constituents*; 日本薬学会第116年会, 1996年3月29日, 於金沢, 講演要旨集2, p.236

**Objective:** To evaluate the hepatoprotective effects of *Panax notoginseng* (Sanchi-ginseng) using various experimental animal models and to find out the major active constituents present in it.

**Experiments and results:** The hepatoprotective effect of the methanol and water extracts of root part of *P. notoginseng* was studied using CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in rats. Dose dependent hepatoprotective effect of the methanol extract was observed in D-galactosamine induced liver injury in rats. The hepatoprotective effect of the methanol extract was further examined using heat inactivated *Propionibacterium acnes* / LPS induced liver injury model in mice and found to reduce the mortality of mice. The methanol extract was chromatographed over silica gel to obtain two major components, ginsenosides-Re(1) and -Rg<sub>1</sub> (2). Ginsenosides-Re and -Rg<sub>1</sub> at a dose of 10 mg/kg, two times showed their hepatoprotective activity in D-galactosamine/LPS induced liver injury in mice.



- 12) 難波恒雄: 特別講演, 世界傳統藥物的研究狀況和民族藥物學的提唱; 中華民國生藥學會八十五年度學術研討會(台南, 中華民國), 1996·4, 講演要旨集「生藥資訊 第四期」, pp.47~60

## 1. 世界的傳統醫療和藥物

近年, 伴隨著醫學的進步, 疑難病種也大有增加, 易於被人們所接受的傳統醫學在世界範圍內正在被重新認識。

在世界上有很多民族具有獨自的傳統醫學和為其服務的傳統藥物存在。所謂世界的三大傳統醫學, 包括中國醫學, 印度的壽命吠陀 (Ayurvedic medicine) 和伊斯蘭教的尤納尼醫學 (Unani medicine)。中國醫學系統包括韓國醫學、漢方醫學; 壽命吠陀醫學系統包括印度的希達醫學、泰國的古醫學、中國的藏醫學、蒙醫學、印度尼西亞的甲姆 (Jamu) 等等; 尤納尼醫學系統包括埃及、巴基斯坦、土耳其、伊朗、伊拉克、阿拉伯等的傳統醫學, 中國新疆維吾爾族醫學可能也屬於此系統之列。這些傳統醫學並不是各自完全獨立的。在各民族間的文化交流之下, 也有相互影響和適應的醫學。如藏醫學, 雖起源于壽命吠陀醫學, 但其適合於西藏高原風土的醫療和藥物在大量的應用, 並很好的吸收了中醫的長處。具有這樣特色的傳統醫學, 有自古就有文字可考的古代文明的民族和國家, 也有沒有文字, 通過口傳將醫療和藥物知識留給後世的民族, 如像南美及非洲的多數民族的醫療那樣, 為了與傳統醫學相區別而稱為傳承醫療, 不過上述醫學的總稱還是傳統醫學。

傳統醫學的近代科學的研究, 直到近些年才開始涉足。在中國, 于1960年左右開始了中西醫結合運動, 試圖用近代科學來說明中醫, 取得了一些成果。但是, 從根本上來說, 傳統醫學與西醫在對待疾病的考慮方法

上由于完全不同，故對同一視點的觀點要求得一致是非常困難的。

另一方面，對傳統醫學的思想習慣，有關其理論（病因，病理，治療，養生等），古典書籍方面若能正確閱讀才有可能理解。但是在藥物的應用方面，像中國、印度等幅員遼闊，歷史悠久的國家，同名異物、同物異名的品種衆多，再加上藥物基源歷史的變遷，不能保證古代本草書籍所載藥物必定與現在應用著的藥物為同一基源。被認為傳統醫學的研究，最重要和最困難的工作，乃是藥物的基源鑑定。

在此方面的研究上，目前僅中國和日本有少量地進行，而壽命吠陀醫學和尤納尼醫學類的藥物幾乎完全没有涉及基源方面的研究。雖說沒有怎麼進行藥物基源鑑定的研究，但個別藥物的科學成分研究方面，無論是中國還是印度，均從本世紀初起以驚人的速度向前發展，特別是進入 70 年代以來，分析機器尤其是化學構造解析機器的發展，陸生的植物的二次代謝成分，其基本骨架，可以說幾乎都得到了解決，不過在構造與藥理活性的關聯性問題僅只解決了部分。就傳統藥物整體的藥理活性以及有關各成分的藥理活性的相關性等問題仍為今後的研究課題。傳統藥物中藥物和食物要完全劃清界限是很困難的，由于被稱為源于中國的“藥食同源”的藥物很多，故期待著今後多糖、糖蛋白、甚至多肽及脂質類的構造和藥理作用的研究成果。為了這個目的，需要開發更高性能的分析儀器，這是我們邁向 21 世紀的課題。

## 2. 實地調查的重要性

傳統醫學的研究，其醫療理論和藥效等通常以醫院和實驗室研究為主，但實地調查也是其必不可少的一環。如熱帶病的研究等，缺少實地調查就不可能找到真正的治療方法。即使對於藥物的研究來說，在實驗室進行成分和藥理研究之前，首先要了解當地該當藥物的使用者和使用方法，掌握其藥物的文化背景實在是十分重要的。

一般情況下，藥物的調查與單純的植物採集有所不同，與使用藥物的人們有著密切的聯繫。當然藥物並不全都是植物，還有動物和礦物，但藥用植物還是佔壓倒多數。就採集方法而言，與一般植物採集相同，但若使用部位固定的藥物，必須連同藥用部位一同採集，特別是漢藥類用根及根莖較多，故多數還需挖出地下部分作成臘葉標本，這是出人意料的既需要力氣又需要能力的工作。另外，就使用部位而論，同種植物若地區不同也有不同。故需和當地或該民族的通曉之人共同進行調查。世界上凡具有傳統醫療的國家，無論何地，都必定有為其傳統醫療服務的採藥之人，但是，這種情況還受到藥物作為商品能進行販賣體制的有無的限制。

除此之外，民族中也有自給自足的地域，特別是發展中國家這種傾向較強。在自給自足本民族的健康也自己管理的區域，當地的人們草藥知識十分豐富。在進行藥物調查的時候，尋找這種知識豐富的人同行是最初的工作。佛教範圍內僧侶中這樣的人較多。另外村里的長者等也意外的具有豐富的藥物知識，因為具有這樣的知識是需要長年的經驗和實戰的積累的。

除被稱為專業採藥者和專業醫生以外，還有一些具有藥物知識的業餘愛好者，盡量多向人提問（至少3人以上），都回答相同才作記錄。在非洲的內陸，像小學生年紀的少年們都知曉草藥的名字和用途。另外，台灣的山地民族（被稱為高山族）僅對平原的漢族所用的草藥名十分了解，但對於這些藥物怎樣用卻沒有表現出興趣，這都是由於出自需要而且只將必要的知識流傳而已。

在調查之時，若沒有找到通曉藥物的嚮導，只有到了村庄里後再尋找這樣的人。為了這個目的，漫步在鄉村道路時要留心周圍的環境。在沒有人跡生活的山里採集植物，將採到的植物拿回駐在村庄後的工作是十分重要的。通常山里的人們對活生生的植物有些還知道名稱，但被壓成平面的臘葉標本後，往往就不能判斷出叫什麼植物了。為了了解名稱和用途，將壓好的植物要盡量恢復原生模樣，吸引男女老少在自己的身旁圍成圈。如若誰說出了該植物的名稱，很可能有“不是這個名字”的反駁言論、從那開始可能分成兩派爭論起來。對於這些爭論，翻譯的總合整理的工作量是很大的。這樣的情況反復進行，有用的資料也就積累起來了。植物採集後，用吸水紙進行乾燥也是極需毅力的工作，直到現在我還對在野外翻標本的情形記憶猶新。如此這般，將某些草藥的功效辨明的時候心情是非常愉快的。這就是實地調查的苦與樂。

### 3. 論民族藥物

我的初次實地調查，是于1963年9月至12月大約100天去尼泊爾進行藥

物調查，在那以後每隔一年多又去一次，去了多次，深刻的體會到了我們在大學裡學到的藥用植物學的知識太局限了。那時大學裡所學的不過是把歐洲的藥草知識附加在中國、日本的藥草上罷了。傳統藥物是各民族的文化遺產。故傳統藥物的調查，並不僅僅是單純的藥物調查，包括宗教、語言和他民族的關係，生活情況等等均屬於與傳統藥物文化有關的範疇，特別是與周圍民族的關係，對藥物的流通有很大的影響。藏藥，印尼的傳統藥物甲姆等，被認為其發生的起源與印度的壽命吠陀醫學的藥物相關係。對於這些關係性的證明，不僅僅需要比較使用的藥物，也需要比較各民族的文化。

民間藥為自古以來流傳于各民族之藥物。但在近年，因這些藥物具有該民族的傳統藥物的含義，故也稱為傳統藥物，怎樣定義民間藥有各種各樣的論說。現在在日本、中國、韓國及東南亞各國使用的漢方藥若全稱為民間藥確實存在問題。漢方藥中，也有不經過醫師，也不經過處方的民間藥，近年銷售的人參茶就屬於此類。人參為具有代表性的漢藥，但其作為保健藥單味飲用時，就成為民間藥的用法了。由人參組成的人參湯，半夏瀉心湯，白虎加人參湯等方劑，與其它的漢藥類配伍，對病証（病機、病因、體質等）進行辨証施治。中醫是在中國發展成為的集大成為一體的醫學體系，在這一點上民間藥與漢方藥是具有質的不同的。另外，印度的古醫學壽命吠陀醫學所用藥物是否以民間藥來對待也還存在著問題。

民間藥的定義，比較傾向性的是在一般大眾生活中藥物知識的積累之

下，不求助于專門醫生即可使用的藥物。探索藥物的起源，可以說所有的藥物都來自民間藥物發展。不同的民族，具有獨立的醫學體系，其民間藥是從該民族的醫學體系中得出來的，把民間藥從中截然分開在多數情況下是很困難的。這樣的藥物（也包括民間藥）建議應稱之為民族藥物 (Ethno-medicines)。直到 1963 年左右，有關這方面的研究還無人問津。最近，歐美諸國開始在倡導民族植物學 (Ethno-botany)，民族藥物學 (Ethno-pharmacology) 等。民族藥物當中，既有該民族固有的傳統藥物，也有從其他民族引入的歸化藥物，這與各民族本身的文化有密切的關係。

#### 4. 有關千振類（獐牙菜類，*Swertia* spp.）等草藥

在日本，被通常稱為民間藥的有大葉子 (*Plantago asiatica* L.)，十藥 (*Houttuynia cordata* THUNB.)，弟切草 (*Hypericum erectum* THUNB.)，現証拋 (*Geranium thunbergii* SIEB. et ZUCC.)，千振 (*Swertia japonica* MAKINO) 等等。這些藥，不出現在漢方藥的配方中，而是以單味藥在使用。漢方處方所用的藥物大部都是從中國的民間藥物移入日本來的，日本民族固有的藥物是非常少有的。起源于中國文化的日本理所當然的有這樣的情況。大葉子又稱為車前草、車前子，十藥又稱為魚腥草、蕺菜，在中國是從漢代開始使用的藥物。

另外，現証拋為約在日本江戶時代初期開始使用的民間藥；牻牛兒苗是中國明代初期「救荒本草」中作救荒物收載的品種，江戶時代寺島良安

的現証拋與此物相當，而日本的牻牛兒苗為菊葉風 (*Erodium stephanianum* WILLD.)，與現証拋的基源不同。現証拋類現在中國稱為老鸛草，該藥始載于清代的「本草綱目拾遺」，故日本的現証拋的使用，我認為是將牻牛兒苗混用之時開始的。這樣的日本民間藥，主要還是源于從中國流傳來的藥物知識，但是，千振是其中很特別的民間藥。

千振類的植物在日本和中國一帶分佈較多，在喜馬拉雅山脈也有數種分佈。尼泊爾中部的浦利干達其的道路旁座落著庫倫族的村庄，其周圍分佈的千振類植物並未見他們的藥用；但在馬魯像迪路旁的庫倫族的一部分就在藥用。這究竟意味著什麼呢？因尼泊爾是一個多民族的國家，這種民族間用藥方法的比較有時會得出很有意義的結論，同時，在這方面也還沒有人進行過調查，民族間的比較民族藥學的研究也還屬空白，我自己也想作些這方面的研究。使用千振類的藥物有西藏和印度，這是由于最早為來自于阿尤魯伯達的草藥之故。

日本的千振始用被認為是約在室町中期，現在用的該藥来源于龍膽科植物千振 *Swertia japonica* (SCHULT) MAKINO 的乾燥帶花全草。千振類在日本分佈有數種，苦味最強的為千振，其次為紫千振 *Swertia pseudochinensis* HARA. 以前是兩種都在藥用。千振屬（獐牙菜屬）植物在東南亞分佈很廣，在中國的種類也非常多。但中國的本草書中，有關其藥用之事完全沒有記載。近年有報導中國雲南省產的青葉膽 (*Swertia mileensis* T.N. HO et W.L. SHI) 對急、慢性肝炎有效，這屬於新草藥的開發。日本周邊地域的朝鮮半島、

台灣也有千振類植物野生，但在這些地方也自古以來就沒有藥用的習慣。千振是日本民族獨自開發的藥物呢？還是從中國以外的國家引入的用藥知識呢？到目前為止的調查結果，自古以來世界上千振屬植物作藥用的地區，除日本以外只有印度和藏族地區。

在印度，壽命吠陀醫學的教科書「卡拉卡本集(Caraka Samhita)」中有七勒塔草 *Swertia chirayita* (ROXB.) Karsten (= *Sweria chirata* HAMIL.) 藥用的記載，其使用歷史十分悠久。在西藏也有 *Swertia racemosa* (CRISFB.) C.B. CLARKE, *Sweria nervosa* (D. DON) C.B. CLARKE 等藥用，被認為這是從印度傳入的知識，其傳入之路途經的尼泊爾，並不是完全的接受了這些知識，即使是同一民族在不同的地區，有的有藥用習慣，有的則沒有藥用習慣，因而沒有固定的規律。

日本的藥用使用知識，多半來自于中國，從正倉院的藥物來看，也有來自于中國的。但是至今還未發現壽命吠陀醫學中所用藥物不經過中國而直接傳入日本的情況。江戶時代初期的「本草辨疑」的胡黃連項下有「本朝自古用當藥（即千振）代是大誤也」的記載。千振自古以來被作為胡黃連的代用品，這在日本的本草「大和本草」、「和漢三才圖繪」上有記載。胡黃連本來是印度的草藥，中國于宋代的「開寶本草」作為正品記載，是唐代從印度傳入的藥物知識而來的，在日本的正倉院藥物中留存著該藥物的片斷，其基源是分佈于喜馬拉雅地區的玄參科植物 *Picrorrhiza kurrooa* ROYLE ex BENTH. 的根莖，並非是千振，為何千振代胡黃連至今還未弄清，可能是胡黃連傳入中國之時，其原植物為何未能判明，可能僅根據傳說而繪

出了「大觀本草」等的「廣州胡黃連」的圖，「廣州胡黃連」的圖與其說是與胡黃連接近，還不如說是與千振接近，可能代用之誤從這裡開始。這兩味藥均具苦味，作為健胃藥兩者功效相似，居于此點把其作為日本沒有分佈的胡黃連還算說得過去。在日本富山販藥中，著名的「返魂丹」裡，最初配有胡黃連，但在其後用千振代替，再其後將兩藥一起配入處方等等逐漸衍變，如此這般，千振即使是作為代用品，也可被認為為日本開發的純粹的民族藥物。另外，為什麼千振的漢字寫成當藥還沒有適當的解釋，唐代的陳藏器在羊蹄（蓼科羊蹄類）的別名項下收有當藥，被認為與千振類毫無關係。也許是因為千振的藥效顯著的原因故被稱為「正當之藥」，可以說是日本創造出的藥名吧。

千振由于民族的不同而在使用上有很大差異。千振屬植物的藥物除健胃外，也作鎮靜藥使用，這是該屬植物的共同點，而其他的植物有些是即使植物相同用途也有不同。近年，在我的研究室，得出了千振的乙醇提取物有降血糖作用的結論。我們要將各民族使用藥物的種類，使用部位，使用方法，使用頻度等的調查範圍展開來進行比較研究，探尋文化傳入經路的物証，同時緊密地關係藥學本來的目的—開發新資源。今後我們若具有上述的思維，就能期待著進行真正民族藥物調查的年青一代人才輩出。

- 13) 難波恒雄：受賞講演，世界の傳統薬物の研究状況と民族薬物学の提唱；第二届立夫中醫藥學術獎演講會（台中，中華民國），1996・4，講演摘要，pp.20～31  
12) と同じ
- 14) Kurokawa M., Nakano M., Ohyama H., Hozumi T., Namba T., Kawana T. and Shiraki K.: Prophylactic Efficacy of Traditional Herbal Medicines against Recurrent Herpes Simplex Virus Infection in Mice and Guinea Pigs; Ninth International Conference on Anti-viral Research, 19 May, 1996, Urabandai, Abstract Papers (*Antiviral Res.*, 30, A22, 1996)

We have previously selected 4 herbal extracts with anti-herpes simplex virus type 1 (HSV-1) activity *in vivo* from 142 traditional herbal medicines. These were examined for their prophylactic effects on recurrent herpes simplex virus infection in mice and guinea pigs. Primarily mice were intradermally infected with HSV-1 in the pinna and recurrent HSV-1 disease was induced by ultraviolet (UV) irradiation. The prophylactic oral administration of herbal extracts arrested the progression of recurrent HSV-1 disease, reduced the incidence of severe erythema and/or vesicles in the pinna, and/or shortened the period of severe recurrent lesions compared with water-administered mice. These prophylactic treatments also limited the development of recurrent skin lesions in the pinna induced by stripping with cellophane tape. HSV-1 genome was revealed to exist in the trigeminal ganglia but not in the pinna of latently infected mice before stimuli by the nested-polymerase chain reaction assay. After stimuli, HSV-1 genome was detected in both pinna and trigeminal ganglia of latently infected mice administered with water. However, prophylactic treatments with herbal extracts decreased the frequency of detection of HSV-1 genome in the pinna. When the herbal extracts were examined for their prophylactic effects on recurrent HSV type 2 (HSV-2) disease in vaginally infected guinea pigs, they reduced the incidence and/or severity of recurrent diseases induced by UV irradiation. Prophylactic treatments also reduced the

incidence and/or severity of spontaneous recurrent HSV-2 disease. This effectiveness was confirmed by the exchange experiments of herbal extracts- and water-administration to latently HSV-2-infected guinea pigs. Thus herbal extracts exhibited prophylactic efficacy against recurrent HSV-1 and HSV-2 disease in mice and guinea pigs, respectively and these prophylactic treatments may be effective in modulating the recurrent HSV infection.

- 15) 難波恒雄：世界の伝統医学を考える－民族薬物を中心として－；第10回記念国際中草药研究シンポジウム，1996年6月2日，於岐阜，講演要旨集，pp.80～86
- 16) 黒川昌彦，白木公康，中野道夫，諸橋正昭，難波恒雄，大山晴生，穂積豊治，川名 尚：伝統医薬によるヘルペスウイルス自然回帰発症予防効果；第11回ヘルペスウイルス研究会，1996年7月12日，於裾野，講演要旨集，p.13

我々は，これまでプラーク減少法，マウス経皮感染実験系を用いて，約250種の伝統医薬エキスの中から単純ヘルペスウイルス（HSV）感染症に治療効果を示す12種を選択した（*Antiviral Res.*, 22, 175-188）。このうち4種は，人の投与量に換算したエキス量でマウス感染症においてアシクロビル（ACV）に相当する治療効果，ACVとの併用効果，ACV耐性株に対する抗HSV効果を示した（*Antiviral Res.*, 27, 19-37）。また，マウス，モルモットで紫外線誘発HSV回帰発症再発予防効果を示した。そこで，今回，HSV自然回帰発症に対するエキスの有効性を検討するために，エキス投与と水投与の交換（crossover）実験により，エキスのHSV2型感染症再発予防効果を確認し，以下の結果を得た。

- 1) モルモットにおけるHSVの自然回帰発症に対するエキスの予防的治療効果は，水投与群に比べ病変の増悪回数を減少させ，その期間をも有意に短縮した。
- 2) Crossover試験では，水投与群にエキス投与を始めることにより再発病変が軽減した。一方，エキス投与群の病変は，水投与により出現頻度が上昇した。

したがって，人での投与量から換算したエキス量の経口投与により，HSVの再活性化の予防的治療が可能であることが確認された。これより，HSV感染症に対する予防的治療薬として生薬エキスが臨床応用できる可能性が示唆された。

- 17) 中野道夫，黒川昌彦，白木公康，難波恒雄，大山晴生，井田 充，斎藤明宏，諸橋正昭：伝統医薬による単純ヘルペスウイルス2型回帰発

症予防効果；日本研究皮膚科学会第21回年次学術大会，1996年7月26日，於東京，講演要旨集，p.118

【目的】性器ヘルペスをはじめとする単純ヘルペスウイルス2型（HSV-2）感染症は繰り返し再発するのを特徴とするが，その予防について有効な手段はいまだ確立していない。そこで，天然物由来の伝統医薬を使ってHSV-2回帰発症の予防効果を検討した。

【材料と方法】HSV-2を経膣感染させたモルモット感染モデルを用いた。伝統医薬の熱水抽出エキスを経口投与し，紫外線を照射後，外陰部皮膚病変を観察した。また，自然回帰発症病変への影響も検討した。

【結果と考察】伝統医薬の予防的投与は紫外線照射による，あるいは自然回帰発症における皮膚病変の進展を改善した。これより，伝統医薬はHSV-2回帰発症の予防効果をもつと考えられた。

Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) infections are characterized by the development of recurrent infection. Traditional herbal medicines with anti-HSV-2 activity *in vivo* were examined for their prophylactic effects on recurrent HSV-2 infection in vaginally infected guinea pigs. Herbal extracts or water was orally administered to guinea pigs prophylactically and external genital skin lesions were daily observed. Herbal extracts reduced the incidence and/or severity of recurrent HSV-2 diseases induced by ultraviolet irradiation as compared with the administration of water. They also reduced the incidence and/or severity of spontaneous recurrent HSV-2 diseases. This effectiveness was confirmed by the cross-over experiments of herbal extracts- and water-administration to latently HSV-2-infected guinea pigs. Thus herbal extracts exhibited prophylactic efficacy against recurrent HSV-2 disease in guinea pigs.

18) Kurokawa M., Nakao M., Ohyama H., Hozumi T., Namba T., Kawana T. and Shiraki K. : Prophylaxis of Spontaneous Recurrent HSV-2 Infection with Herbal Extracts ; The 21st Herpesvirus Workshop (Illinois, U.S.A.), 1996・7, Abstract Papers, p.426

We have selected 4 herbal extracts with anti-herpes simplex virus (HSV) activity *in vivo* from 142 herbal extracts (*Antiviral Res.* 22, 175-188, 1993 ; 27, 19-37, 1995). These extracts were

examined for their prophylactic efficacy on recurrent HSV-2 infection in guinea pigs. Guinea pigs were vaginally infected with HSV-2 and recurrent disease was induced by ultraviolet (UV) irradiation. The prophylactic oral administration of herbal extracts reduced the incidence and/or severity of the induced recurrent disease. The prophylactic treatments were also effective in reducing the incidence or severity of spontaneous recurrent disease. This efficacy was confirmed by the crossover experiments of herbal extracts- and water-administration to latently infected guinea pigs. Thus, herbal extracts alleviated both the UV-induced and spontaneous recurrent diseases. Since a long-term oral administration of these herbal extracts has been utilized for the treatment of chronic diseases in traditional therapy, their long-term administration may be managed safely and effectively for the prophylaxis of recurrent HSV-2 disease in humans.

19) Kageyama S., Kurokawa M., Sato H., Yukawa T., Ohyama H., Kurimura T., Namba T. and Shiraki K. : Potent Activity of the Extract of *Geum japonicum* THUNB. for the Prophylaxis of Cytomegalovirus Infection in AIDS Patients ; XI International Conference on AIDS (Vancouver, Canada), 1996・7, Abstract Papers, Vol.1, p.65

**Objective :** A traditional herbal medicine extracted from *Geum japonicum* THUNB. (GJ) with hot water, which had exhibited antiviral activity against herpes simplex virus in a mouse model, was also examined for its prophylactic efficacy against cytomegalovirus (CMV) infection in immunosuppressed mice. In the cell-culture system, GJ was assayed for its anti-HIV activity. Furthermore, a purified extract of GJ was also tested to inquire its anti-HIV activity by the inhibition of reverse-transcriptase (RT) activity.

**Methods :** Dried traditional herbal medicine, GJ, was boiled, filtered, lyophilized, and resuspended in distilled water at the concentration of 20 mg/ml. After an additional boiling, the extract was orally administered at 5 mg/dose three times a day to female ICR mice treated with 50 mg/kg of cyclosporine. Ganciclovir was also administered

intraperitoneally. These mice were infected intraperitoneally with 1,000 PFU of murine CMV (MCMV) (Smith strain). Virus infection in the lung was assessed on day 16 after infection. MT-4 cells acutely infected with HIV-1<sub>LA1</sub> were used for the evaluation of activity of GJ against HIV infection. RT activity was assayed in the presence of the purified extract of GJ by the conventional assay system with poly(rA), p(dT<sub>12-18</sub>) as the template.

**Results:** GJ strongly suppressed the virus-yield in the lung of mouse at a conventional dose for human. Its anti-MCMV activity with the treatment 750 mg/kg/day (*p.o.*) of GJ corresponds to that with 2 mg/kg/day (*i.p.*) of ganciclovir. A purified extract of GJ shows the strong anti-HIV activity. GJ exhibited partial anti-HIV activity against HIV at 2 µg/ml in cell-culture system. RT-activity was reduced in the presence of this agent. The levels of inhibition of RT were 22, 60, 93 % at 2, 20, 200 µM, respectively.

**Conclusions:** Strong anti-CMV activity assessed in mouse-model may be beneficial for the prophylaxis of retinitis caused by CMV infection in AIDS patients. GJ may also active against HIV infection.

**20) 難波恒雄：特別講演，なぜ富山県に売薬業が起こったのかー反魂丹の謎ー；日本耳鼻咽喉科医会連合会第21回臨床家フォーラム，1996年8月25日，於富山，講演要旨集，p.11**

二代富山藩主，前田正甫公が江戸城内にあって腹痛をおこした大名を，反魂丹を服用させて癒したという，いわゆる反魂丹伝説は元禄3年(1690)のことである。富山藩は，寛永16年(1639)加賀藩三代前田利常の次子利次に十万石を分け支藩としたのに始まる。親藩の百万石と比べその石高十分の一，分藩以来多くの家臣を抱え，参勤交代，幕府の委託事業などのために終始財政難に苦しめられていた。しかもその領地は四分の三が山岳地帯で，河川の河口はすべて加賀藩のもので，経済的發展は大変困難であった。富山藩にとって，売薬業は経済基盤を確立するための打出の小槌だった。しかもクレジットとリース制を一緒にしたような「先用後利」の近代商法を武器に起死回生を企ったものと評価できる。前田正甫公は，製薬業の奨励を藩の政策として打ちだし，「富山のくすり」中興の祖と云える。しかし，世間でいわれているような前田正甫公と反魂丹を直接結びつける史料は全く見当たらない。富山の反魂丹の原方である「延寿反魂丹」は，日本漢方隆盛の祖の一人である曲直瀬道三の養子曲直瀬玄朔〔東井

と号す。天生10年(1583)名を道三と改める。延寿院の創作とされているが，その更に原方は，中国の金の張子和(従正，1156~1288年)が著した『儒門事親』(1220年頃)の諸風疾症の癰を治する処方「妙功十一丸」である。

富山の売薬業が何時頃から発生したのか，正確な史料は見当たらない。『富山之記』という古文書には，明応2年(1498)から天正6年(1578)にかけての富山城下の様子が記録されているが，薬種を営む唐人の座でどのような漢薬類を売っていたかを詳しく述べている。当時環日本海交流が盛んで，中国からの帰化人が富山の地に住み着いていたことがよく判る。このように薬種の販売業は15世紀中期から始まるが，これらを加工して薬剤にする製薬工業は，ずっと下って17世紀の初頭から中頃にかけて起こっている。

富山の反魂丹伝説は，これを製造販売していた松井屋源右衛門が奉行所に提出した「由緒書」(宝暦9年・1759)などの古文書を適宜組合せて，明治20年(1887)頃まとめたと思われる『富山反魂丹旧記』が基になってでき上がったものであるが，当時の製薬業の発展から考えて，元禄の頃には既に製造販売されていたものと推測できる。宝暦6年(1756)には，藩は「反魂丹方役所」を設けて，この商売の統轄，取締りを行い，藩の税収を確保しようとして『取締方申渡書』を公布している。

このように富山売薬は，18世紀中頃から藩の一大事業として取り上げられ，反魂丹商売人に対する各種の道徳的心得が通達され，教育と取締りがおこなわれるようになり，富山藩の名産として育てられた。このことが今日までも富山売薬を継続させた一因であったと云えよう。

**21) 難波恒雄：学会賞受賞講演，伝統薬物の資源開発と民族薬物学；第13回和漢医薬学会大会，1996年8月31日，於富山，講演要旨集，p.7**

和漢薬をはじめとする伝統薬物の研究は，現在非常に幅広い分野で行われている。これには大きく分けて三つの方向がある。その一つは伝統薬物を薬物資源とみなして，そこから新しい薬物を開発していこうとする方向である。これは従来までの新薬開発と同様である。第二は，和漢薬の用法の基礎は漢方医学(或いは中医学)であるから，その運用法に基づいた従来までの薬効を，近代科学的に裏付けようとする方向である。第三は，伝統薬物を民族の一つの文化として捉え，その発掘と継承を目指す方向である。

薬の研究は，何が，どのような病気に，どのような



機序で効くのかという薬効の研究が主体になるのは当然であるが、その薬物の性質の研究も基礎研究として重要である。溶解度、吸収、代謝、排泄、これらの好条件をみとすための剤型の研究、副作用の研究等々実に複雑である。

現在伝統薬物の研究動向は大きく次のように分類することができる。

- (1) 基源の解明 (生薬学的研究)
- (2) 歴史的変遷の解明 (本草学的研究)
- (3) 生産と流通に関する研究 (栽培, 組織培養, 経済流通など)
- (4) 品質評価法の確立 (理化学的及び薬理・生化学的分析)
- (5) 含有成分の化学的研究 (天然物化学, 化学修飾・合成を含む)
- (6) 生物活性に関する研究 (薬理学的研究)
- (7) 活性成分の吸収, 代謝, 排泄に関する研究 (生化学的研究)
- (8) 処方解析と製剤の研究 (修治を含む)
- (9) 資源開発に関する研究 (民族薬物学を含む)
- (10) 臨床的研究

このうち我々の研究室で行ってきた研究は(1), (2), (4), (5), (6), (7), (9)である。今後(3)や(8)も手掛ける必要がある。これらの仕事は一研究室だけで行えるものではなく、学内、学外或は国外の多くの研究者の方々との共同研究が必須である。

生薬学的研究と本草学的研究に関して、現在日本において本格的に取り組んでいるのは、当研究室が唯一である。この分野は伝統薬物研究の最も基礎となるべき研究分野であり、今後は是非とも継続していただきたいものと思っている。

またフィールドワークを通じて、民族薬物学の確立を目指し、インドのアーユルヴェーダ薬物、チベット薬物、漢薬等の関連性を研究しており、特に仏教の伝来と共に中国及びその周辺諸国に伝播した仏教医学の影響を中国中医研究院と共同で研究している。

更に伝統薬物の理化学的品質評価法の確立、腸内細菌による伝統薬物成分の代謝研究から、薬効発現機構の解明 (薬学部衛生学講座と細胞資源工学部門との共同)、伝統薬物による抗ウイルス薬の開発 (医学部ウイルス学講座との共同)、肝臓保護作用を有する薬物の開発、齶蝕予防薬、血管系治療薬、抗糖尿薬、抗骨粗鬆薬、健康茶の開発など多彩な研究を行ってきた。

今回は、フィールドワークとデスクワークの狭間でやってきた民族薬物学に関する私見を述べる。

22) 金 東都, 横澤隆子, 服部征雄, 門田重利, 難

波恒雄: 酸化 LDL に対する羅布麻 (*Apocynum venetum* L.) の効果; 第13回和漢医薬学会大会, 1996年8月31日, 於富山, 講演要旨集, p.32

【目的】粥状動脈硬化において血管壁に沈着するコレステロールは主に LDL であるが、LDL が何らかの修飾または変性を受け、スカベンジャー受容体に認識されるようになってはじめて泡沫化をきたすことから、近年、酸化的変性を受けた LDL (酸化 LDL) が注目されている。本研究では高コレステロール血症低下作用を有する羅布麻葉<sup>1)</sup> の酸化 LDL に及ぼす効果を検討した。

【方法】羅布麻 (*Apocynum venetum* L.) は中国の山東省で採取した。2種類の未焙煎葉 (羅布麻 I, II) と羅布麻 II を1回焙煎した羅布麻 III, 羅布麻 IV の4種類の水エキスを用いた。LDL はラット (Wistar 系雄性, 10週齢) 並びに健康な男性 (30歳代) の血清より超遠心法にて分離し、次いで 0.15M NaCl 溶液 (pH 7.4, 4°C) で48時間浸透した。酸化 LDL は Kuzuya らの方法に従い、透析した LDL に 10  $\mu$ M CuSO<sub>4</sub> と羅布麻エキス (0.25, 1 mg/ml) を添加して、37°C で4時間インキュベーション後、生成したチオバルビツール酸反応物質 (TBARS) を Naito らの方法で測定した。

【結果】ラットから分離した LDL を CuSO<sub>4</sub> とインキュベーションすると、TBARS 量が約 7.8 倍増加した。ところが羅布麻水エキスを 0.25 mg/ml 添加した場合、TBARS 量は著しく減少した。特に羅布麻 I において顕著であった。添加量を 1 mg にした場合、羅布麻 III においてさらに TBARS 量が減少した。ヒト LDL を用いた実験においてもラット LDL と類似した作用を認めしたが、羅布麻 III でやや作用が強かった。

【結論】粥状硬化の初期病変の形成に重要な役割を果たしている酸化 LDL の生成を羅布麻水エキスが抑制した。これら作用は焙煎を施した羅布麻において強い傾向を示した。

1) 金 東都ら: 日本薬学会, 第 116 年会, 講演要旨集2, p.192 (1996).

23) 松繁克道, Basnet Purusotam, 長谷耕二, 門田重利, 難波恒雄: プロポリスの肝臓保護および STZ 誘発糖尿病に対する予防作用について; 第13回和漢医薬学会大会, 1996年8月31日, 於富山, 講演要旨集, p.41

【目的】プロポリスは、蜜蜂が樹木の蕾や樹皮から採集した物質と自らの分泌物を混合して作られたヤニ状の物質で巣の入口や巣内の壁に付着している。古くから民間薬として用いられているが、最近日本において

も主に健康食品として注目されている。また臨床的に炎症性疾患(肝炎など)、心疾患、糖尿病、ガンなどに有用であるといわれている。先に演者らは5つの地域のブラジル産プロポリスを入手し、フリーラジカル消去作用を指標に品質評価を行った<sup>1)</sup>。今回は、プロポリスのメタノールエキスと水エキスについて実験的肝障害に対する抑制効果ならびにSTZ誘発糖尿病ラットに対する作用について検討した。

**【方法】**①実験的肝障害モデルとして、中毒性の四塩化炭素(CCl<sub>4</sub>)誘発肝障害ラット、免疫学的機序を介するD-galactosamine(D-GaIN)/Lipopolysaccharide(LPS)誘発肝障害マウスの二つのモデルを用いた。また、*in vitro*のアッセイ系としてはコラゲナーゼ灌流法によりラットから単離した初代培養肝細胞を用いてCCl<sub>4</sub>によって細胞壊死を誘発した。障害の程度は、肝細胞の破壊により血中または培養液中に逸脱する酵素(GOT, GPT, LDH)の測定によって判定した。

②ストレプトゾトシン(STZ)誘発糖尿病ラットの作製:6週齢、体重150~170gの雄性ラットを使用した。糖尿ラットはLikeとRossiniの方法に従って、ストレプトゾトシン(35mg/kg)とpH4.5のクエン酸緩衝液を静脈内に注射し、作製した。

**【結果】**ラットのCCl<sub>4</sub>誘発肝障害に対してプロポリスの水抽出エキス(PWE)およびメタノール抽出物(PME)の肝臓保護作用を調べたところ、PWEに強い肝臓保護作用のあることを見出した。またPWEはマウスのD-GaIN/LPS誘発肝障害に対しても用量依存的に肝臓保護作用を示した。ラットの培養肝細胞を用い、CCl<sub>4</sub>による細胞壊死に対する阻害活性成分を検索したところ、4種のキナ酸誘導体に活性があることを見出した。またSTZ誘発糖尿病ラットに対して、プロポリスのPWEは著しい予防効果があることが判明した。

1) Matsushige K. et al., J. Trad. Med., 12, 45 (1995).

24) 景山誠二, 佐藤仁志, 黒川昌彦, 難波恒雄, 白木公康: 夏枯草エキスのHIV・サイトメガロウイルス増殖抑制効果; 第13回和漢医薬学会大会, 1996年8月31日, 於富山, 講演要旨集, p.44

**【目的】**エイズ・HIV感染症における、発症予防と、その治療は、最も大きなテーマのひとつである。そのために期待されるのは、(1)発症を回避する、あるいは、発症後に延命効果をもたらすために、体内のHIV量を一定レベルに抑制しておくこと、(2)HIV感染によってもたらされた免疫不全状態での新たな感染を回避

することにより、延命効果・Quality of Lifeの向上をはかることである。すでに使用開始されているAZT, ddI, ddC以外の薬剤の開発による多剤併用療法が、そのために必要とされる。

今回、和漢薬を薬剤スクリーニングの対象として選択し、HIVと、エイズの日和見感染の原因ウイルスのひとつであるサイトメガロウイルスに対する効果の検討を行った。

**【方法】**(1)抗HIV活性:*in vitro*で、ヒトT細胞にHIV-1を感染し、夏枯草熱水抽出エキス存在下と、非存在下で細胞死から回避された程度を比較した。さらに、逆転写酵素活性の阻害の程度をみた。(2)抗サイトメガロウイルス活性:*in vitro*で、ヒト胎児肺細胞(HEL)に、ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)を感染し、あるいは、マウス胎児繊維芽細胞(MEF)にマウスサイトメガロウイルス(MCMV)を感染し、この薬剤の存在・非存在下での細胞変性効果を比較した。*in vivo*ではICRマウスにMCMVを感染し、エキスを連日3回(750mg/kg/day)経口投与して、感染後10日目の肺内のウイルス量を測定した。

**【結果】**(1)抗HIV活性:HIV感染ヒトT細胞は、2μg/mlで明らかにウイルスによる細胞死からの回避がみられ、20μg/mlではほぼ全ての細胞が生存した。この濃度で細胞の増殖に影響はなかった。また、これらの濃度で明らかな逆転写酵素阻害効果が認められた。(2)抗サイトメガロウイルス活性:細胞を感染以前から薬剤処理すると、HEL/HCMV、また、MEF/MCMVでの50%ウイルス増殖阻止濃度がいずれも25-50μg/ml付近にみられた。同様に、感染前日からマウスに経口投与を開始すると、有意に肺内のウイルス量が減少していた。

**【考察】**夏枯草エキスにより、HIV、また、日和見感染原因ウイルスのサイトメガロウイルスに対して増殖抑制効果が認められた。エイズ発症予防、あるいは、エイズ発症後のサイトメガロウイルス網膜炎の予防にその効果が期待される。

25) 大杉瑞恵, Basnet Purusotam, 門田重利, 難波恒雄, 石井営次, 田村俊秀, 奥村 康: ホップ(*Humulus lupulus* L.の穂花)の*Helicobacter pylori*菌に対する抗菌作用; 第13回和漢医薬学会大会, 1996年8月31日, 於富山, 講演要旨集, p.54

**【目的】***Helicobacter pylori*は胃・十二指腸疾患患者の胃粘膜から高頻度に検出されることから、これらの疾患の原因の一つであると考えられるようになった。それ故、これらの疾患の治療促進や再発防止のためには、

*H. pylori* の除菌が有効であると考えられる。これまで、除菌法としてビスマス塩、あるいは PPI (proton pump inhibitor) と抗菌剤、さらに抗原虫剤などを加えた併用療法が用いられ、高い除菌効果も示されているが、副作用の発現率も高く、耐性株が出現するなどの問題があり、より簡便で副作用が少ない除菌法が望まれている。そこで、こうした薬物を天然物中に探索するために、27種の天然物について *in vitro* における *H. pylori* に対する抗菌活性スクリーニングを行ったところ、ホップ (*Humulus lupulus* L. の毬花) 及びその含有成分である  $\beta$ -acid, Iso  $\alpha$ -acid 及び  $\alpha$ -,  $\beta$ -acids などの各混合物に強い活性が認められたので報告する。

**【方法】** ホップはメタノール、50%メタノール-水及び水で抽出した。メタノール抽出物については、ヘキサン可溶部、クロロホルム可溶部及び残渣に分画した。標準試料として、 $\beta$ -acid (lupulones 類の混合物)、Iso  $\alpha$ -acid エタノール溶液 (約 26% 含有) 及び  $\alpha$ -,  $\beta$ -acids 軟エキス ( $\alpha$ -,  $\beta$ -acids 合わせて 60% 含有) を使用した。*H. pylori* は 2 種の臨床分離株 (CLO1, CLO2)、マクロライド耐性臨床分離株 (CLO36) 及び 2 種の標準株 (NCTC11637, NCTC11916) を使用した。Disc 法によって抗菌活性試験を行った。発育阻止帯のみられた最小濃度を Disc-MIC (mg/ml) として表した。

**【結果・考察】** ホップのメタノール、50%メタノール-水及び水抽出物において、メタノール抽出物は 2 種の標準株に対して強い活性が認められた。さらに、これを分画したヘキサン可溶部、クロロホルム可溶部及び残渣では、ヘキサン可溶部に 0.13 (mg/ml) もしくはそれ以下の強い抗菌作用が認められた。 $\beta$ -acid, Iso  $\alpha$ -acid 及び  $\alpha$ -,  $\beta$ -acids などの各混合物の結果では、それぞれ、0.13, 4,  $\leq 0.063$  (mg/ml) となり、 $\alpha$ -,  $\beta$ -acids の混合物に最も強い抗菌作用が認められた。また  $\alpha$ -,  $\beta$ -acids の混合物は、臨床分離株やマクロライド耐性臨床分離株にも標準株と同様の強い活性が認められたことから、今後、臨床的にも期待できる化合物であると思われる。

**26) 熊 泉波, 門田重利, 難波恒雄: 肉蓯蓉 (CISTANCHIS HERBA) の生理活性成分の研究 (1), Phenylethanoid 配糖体の抗酸化作用について; 第13回和漢医薬学会大会, 1996年 9月1日, 於富山, 講演要旨集, p.63**

**【目的】** 肉蓯蓉は『神農本草経』の上品に収載され、強壯、補精薬として、インポテンツ、腰膝の冷痛、遺尿、婦人の不妊症、血崩、帯下、便秘などに臨床的に用い

られている。また、最近、抗老化作用も報告されている<sup>1)</sup>。今回我々は、肉蓯蓉の抗老化作用を解明するため、肉蓯蓉 (*Cistanche deserticola* の茎) から単離した 9 種の Phenylethanoid 配糖体について、DPPH フリーラジカル、スーパーオキシド  $O_2^-$  の消去作用および Ascorbic acid/ $Fe^{2+}$ , ADP/NADPH/ $Fe^{3+}$  で惹起させたラット肝ミクロゾーム脂質過酸化反応に対する抑制効果を比較検討した。

**【方法】** DPPH フリーラジカル、スーパーオキシド  $O_2^-$  の消去作用は、吸光度法により測定した。脂質過酸化反応は、8週齢の Wistar 系ラット (♂) の肝ミクロゾーム (2 mg 蛋白/ml) を含む反応液 (全量 0.5 ml) にそれぞれ 0.2 mM Ascorbic acid/0.01 mM  $Fe^{2+}$ , 2 mM ADP/0.1 mM NADPH/0.04 mM  $Fe^{3+}$  を添加して 37°C でインキュベートした。過酸化脂質の生成は TBA 反応によって調べ、その生成量は Malondialdehyde の量として算出した。

**【結果・考察】** 今回検討した 9 種の Phenylethanoid 配糖体、即ち、Acteoside, Isoacteoside, Tubuloside A, Tubuloside B, Syringalide A rhamnoside, Cistanoside, Cistanoside F, Echinacoside, 2'-Acetylacteoside は、いずれも DPPH フリーラジカル、スーパーオキシド  $O_2^-$  の消去作用並びに Ascorbic acid/ $Fe^{2+}$ , ADP/NADPH/ $Fe^{3+}$  惹起ラット肝ミクロゾーム脂質過酸化反応に対して用量依存的に抑制した。その中で、Tubuloside B と 2'-Acetylacteoside は、フリーラジカル消去作用および脂質過酸化抑制作用が最も強い化合物であることが判った。

これらの実験結果の詳細について報告する。

1) 金 秀蓮ら, 中草薬, 24, 550-552 (1993).

**27) 松野純子, 有馬 隆, 堀妃登美, 難波恒雄, 服部征雄, 門田重利, 野村靖幸: 老化促進モデルマウスの空間認知機能障害に対する丹参成分 lithospermate B の作用; 第13回和漢医薬学会大会, 1996年 9月1日, 於富山, 講演要旨集, p.66**

**【目的】** 血流改善作用のある丹参メタノールエキスの長期投与により早期に記憶・学習機能障害を発症する SAMP8 系の空間認知機能障害が改善されることが明らかにされている。本研究は丹参メタノールエキスの主成分である lithospermate B (LSB) の作用を明らかにする目的で行動薬理的、神経化学的検討を行った。

**【方法】** SAMP8 系の 4 カ月齢の雄性マウスに丹参より精製した LSB (60 mg/kg: 丹参メタノールエキス 500 mg/kg 相当量) を 3 週間経口投与した。空間認知

機能試験は Morris 型水迷路を使用した。4 試行を 1 セッションとして 1 日 1 セッションで 6 日間連続行い、逃避潜時と遊泳距離を測定した。実験終了後、脳部位のコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性の測定ならびに [<sup>3</sup>H] QNB, [<sup>3</sup>H] NMDA, [<sup>3</sup>H] NNA, [<sup>3</sup>H] PDBu 結合実験を行った。

**【結果及び考察】** 逃避潜時および遊泳距離は第 6 セッションにおいて LSB 投与群の方で有意に短縮した。遊泳速度も第 6 セッションにおいて LBS 投与群が有意に速くなったが、遊泳距離が有意に短縮したことより、LSB には空間認知機能改善作用があることが示唆された。ChAT 活性と QNB 結合量は大脳皮質、海馬において変化が認められず、空間認知機能改善作用にアセチルコリン神経系は関与していないものと考えられる。また、NMDA 受容体、NOS に対する結合実験においても大脳皮質、海馬において変化が認められなかった。しかし、海馬可溶性画分における PDBu 結合量が有意に増加しており、LSB による空間認知機能改善作用には PKC を介する情報伝達の増強が示唆された。一方、線条体において ChAT 活性が有意に減少しており、遊泳速度の増大に関与している可能性が考えられる。

**【結論】** LSB には空間認知機能改善作用があり、その作用機構として海馬における PKC 介在性情報伝達を増強することが示唆された。また、丹参メタノールエキスの作用機構との相違から、LSB 以外の成分が活性を有する可能性も示唆された。

**28) 白木公康, 黒川昌彦, 中野道夫, 大山晴生, 穂積豊治, 諸橋正昭, 難波恒雄: 伝統医薬によるヘルペスウイルス感染症の回帰発症予防効果; 第13回和漢医薬学会大会, 1996年9月1日, 於富山, 講演要旨集, p.106**

**【目的】** 我々は、伝統医薬から抗ウイルス剤の開発を目指して、これまで *in vitro* スクリーニング法、マウス経皮感染実験系を用いて、約 250 種の伝統医薬熱水抽出エキスの中から単純ヘルペスウイルス (HSV) 1 型 (HSV-1) 感染症に治療効果を示すエキス 12 種を選択した (*Antiviral Res.*, **22**, 175-188, 1993)。このうち、人の投与量から換算した大根草、五倍子、丁子、訶子エキス量は、マウス経皮感染系でアシクロビル (ACV) 5 mg/kg×3/日に相当する治療効果を認め、ACV との併用効果、ACV 耐性株に対する抗ウイルス効果も示した (*Antiviral Res.*, **27**, 19-37, 1995)。そこで、今回 HSV 感染症の再発予防における 4 種のエキスの有効性を明らかにすることを目的とし、マウスとモルモットの HSV 回帰発症モデルを用いて、これ

ら 4 種の再発予防効果を検討した。

**【方法】** マウス耳介に HSV-1 を感染させ潜伏状態 (感染後 3-5 カ月) とし、紫外線や物理的刺激により HSV-1 を再活性化した。モルモット陰部に臨床分離 HSV-2 株を感染し、潜伏状態に移行後、紫外線照射により陰部に HSV-2 病変を誘発した。また、モルモットの陰部 HSV 自然再発期に 2 カ月間の熱水抽出エキス経口投与 (625 mg/kg/日) により再活性化病変に対して予防的治療効果を検討した。その後、生薬エキス投与と水投与を交換 (crossover) し、さらに、2.5 カ月間病変を観察した。予防効果の判定は、病変の重症度、期間あるいは PCR 法による HSV-DNA の検出により行った。

**【結果】** マウス耳介に誘発された再活性化病変は、エキスの予防的治療により軽減され、その効果は、三叉神経と耳介からの HSV-DNA の検出結果からも確認された。紫外線で誘発したモルモット陰部ヘルペス性病変は、エキスの予防的治療により軽減された。モルモットの自然 HSV 回帰発症に対するエキスの予防的治療効果は、水投与群に比べ病変の増悪回数を減少させ、その期間をも有意に短縮した。また、crossover 試験では、水投与群にエキス投与を始めることにより再発病変は軽減され、一方、エキス投与を水投与に変更した群では再発病変の出現頻度が上昇した。

**【考察】** 我が国や中国で古くから種々の疾患の治療に使用されている伝統医薬の HSV 回帰発症の予防効果を検討した。その結果、人での投与量から換算したエキス量の経口投与により、マウスやモルモットで HSV の再活性化の予防的治療が可能であることが確認された。現在、HSV 感染症の中で陰部ヘルペスをはじめとした HSV 回帰発症予防が重要な課題であるため、これらの生薬エキスが臨床応用できる可能性が示唆された。

(本研究は川名 尚先生との共同研究である)

**29) 長谷耕二, 大杉瑞恵, Basnet Purusotam, 門田重利, 難波恒雄: アルコール性肝障害に対する枳椇子の効果; 第13回和漢医薬学会大会, 1996年9月1日, 於富山, 講演要旨集, p.110**

**【目的】** 枳椇子はクロウメドキ科のケンボナシ (*Hovenia dulcis* THUNB.) の成熟果実あるいは種子を乾燥したものである。その薬効として酒毒を解すとされており、古来酒病に用いられてきた。今回我々は、肝臓病に有効な和漢薬の探索<sup>1,2)</sup>の一環として、アルコール性肝障害を始めとして中毒性肝障害、免疫学的肝障害等の機序の異なる様々な肝障害モデルに対する枳

棋子の肝臓保護効果を検討した。

**【方法】** 肝障害モデルとして、長期エタノール飼育給餌によるアルコール性肝障害ラット、中毒性の四塩化炭素 (CCl<sub>4</sub>) 誘発肝障害ラット、免疫学的機序を介する D-Galactosamine (D-GalN) / Lipopolysaccharide (LPS) 誘発肝障害マウスの3種の動物モデルを用いた。また *in vitro* のアッセイ系としては、コラゲナーゼ灌流法によりラットから単離した初代培養肝細胞を用いて CCl<sub>4</sub> によって細胞壊死を誘発した。脂肪肝の程度は脂肪組織中のトリグリセライド、コレステロール値を指標とした。また、肝障害の程度は肝細胞の破壊により血中に逸脱する酵素 (GOT, GPT) の測定によって判定した。化合物の構造は NMR 等各種スペクトルデータの比較により決定した。

**【結果・考察】** 枳棋子の水およびメタノールエキスは経口投与により、アルコール性肝障害ラットにおいてトリグリセライド及びコレステロールの蓄積が抑制された。更に、メタノールエキスは CCl<sub>4</sub> 誘発肝障害や D-GalN/LPS 誘発肝障害においても血中 GOT, GPT 値の上昇を抑制した。そこで肝保護活性を指標として枳棋子メタノールエキスの分離精製を繰り返し行い、活性画分から dihydromyricetin (ampelosin) と myricetin を単離同定した。肝臓保護活性は ampelosin にのみ認められたことから、僅かな構造の違いが肝保護活性に影響を及ぼすことが示唆された。現在その他の類縁化合物の活性を比較し、その構造活性相関について検討中である。

1) Hase K, Kadota S, Basnet P, Namba T: *Phytother. Res.* **10**, 387 (1996).

2) Hase K, Kadota S, Basnet P, Takahashi T, Namba T: *Biol. Pharm. Bull.* **19**, 567 (1996).

30) Prasain Jeevan Kumar, Basnet Purusotam, 長谷耕二, 門田重利, 難波恒雄: *Alpinia blepharocalyx* の種子から単離した新規ジアリルヘプタノイド化合物の NO 産生阻害作用; 第13回和漢医薬学会大会, 1996年9月1日, 於富山, 講演要旨集, p.111

**【目的】** *Alpinia blepharocalyx* K. SCHUM はショウガ科の植物で雲南省, 四川省, チベット自治区などの中国西南地域で健胃薬として伝統的に使用されてきた。薬効的にショウガ科の植物は肝臓保護, 抗炎症, 健胃薬などによく用いる。ショウガ科に属する様々な植物からは, 多くのジアリルヘプタノイド類化合物の単離が報告されている。また, これらジアリルヘプタノイドには肝臓保護, 抗酸化作用, プロスタグランジン合成阻害作用などの興味深い生理作用が報告されてき

た。我々は *A. blepharocalyx* のエーテル可溶部から, chalcone 部位と結合した特異な構造を有する7つの新規ジアリルヘプタノイドを単離し, 構造決定した。これら化合物の免疫反応に対する作用を調べるために, マクロファージ様細胞 J774.1 株からの一酸化窒素 (NO) 分泌に対する抑制効果を検討した。

**【方法】** *Alpinia blepharocalyx* の種子を 95% エタノールで抽出し, ヘキサンおよびエーテル可溶部に分画した。カラムクロマトグラフィーおよび分取 TLC を繰り返して得た画分を Sumichiral カラムを装着した HPLC にて再精製し, calyxin A (1), calyxin B (2), *epi*-calyxin B (3), calyxin C (4), *epi*-calyxin C (5), calyxin D (6), *epi*-calyxin D (7) の7つの化合物を単離した。これらの化合物の構造は各種スペクトルデータにより決定した。化合物 1-7 について活性化したマクロファージ様細胞 (J774.1) の NO 産生に対する効果を検討した。J774.1 細胞は 24 穴プラスチックプレート中でエンドトキシンとともに, 48 時間培養した。この時, 様々な濃度 (100, 10, 1 μg/ml) の化合物を添加して NO 産生阻害効果を測定した。NO 産生量は培地中の NO<sub>2</sub><sup>-</sup> の量として Griess 反応で測定した。

**【結果】** 単離された7つの新化合物のうち4個 (4-7) は天然物には希な α-hydroxydihydrochalcone 部位を分子中に有していた。エンドトキシンによって活性化したマクロファージによる NO 産生において化合物 1-7 は濃度依存的な抑制効果を示した。更に化合物 1-3 は化合物 4-7 より比較的強い効果を示した。この結果から chalcone 部位における α, β 不飽和二重結合が活性に影響を及ぼすことが推定された。

31) 熱娜卡斯木, Basnet Purusotam, 長谷耕二, 門田重利, 難波恒雄: 糖尿病合併症に関与するアルドース還元酵素に対する丹参の阻害作用; 第13回和漢医薬学会大会, 1996年9月1日, 於富山, 講演要旨集, p.120

**【目的】** 糖尿病合併症の発症, 進展には糖尿病によって引き起こされる高血糖状態の長期的な持続が関与していることが明らかになっている。近年, これらの合併症の一因としてポリオール代謝の関与が重要視されている。このポリオール代謝の律速酵素であるアルドース還元酵素の阻害活性を指標として, 今回, 漢薬の一つで瘀血, 心臓病, 糖尿病などの治療に使われている丹参 (*Salvia miltiorhiza* BUNGE の根) について検討した。

**【方法】** 8週齢, 雄の Wistar 系ラットのレンズを切り出し, リン酸緩衝液の中に入れ, ホモジナイズした。10,000 g で遠心後, 上清を粗酵素液として, 粗酵素液は

-80°Cで保存した。基質としてDL-glyceraldehydeを用い、試料、NADPH及び粗酵素液を加えた反応液を25°Cでインキュベートし、340 nmにおけるUV吸収を200 secで経時測定した。

**【結果及び考察】** ラットの水晶体由来酵素を用いて、丹参のアルドース還元酵素阻害活性を検討したところ、メタノールエキスに強い抑制活性が認められた。そこで、更に阻害活性を指標とした成分の分離精製を行い、メタノールエキスのEtOAc可溶部から3種の新化合物を含む7種の化合物を単離し、各種スペクトルデータによって構造を決定した。これらの化合物はアルドース還元酵素に対して強い抑制活性を示した。

**【結論】** 丹参に新たにアルドース還元酵素阻害活性を見出した。それは丹参による糖尿病合併症の予防及び治療への有用性を示唆している。

**32) 吉田桃子, 小松かつ子, 伏見裕利, 難波恒雄, 渡辺高志, 高野昭人: 黄連とその関連生薬の基源に関する研究—根茎の組織構造と18S rRNA 遺伝子の塩基配列—; 日本生薬学会第43回年会(東京), 1996年9月5日, 講演要旨集, p.195**

「黄連」は苦味健胃、止瀉、鎮静、消炎薬とされる代表的な漢薬で、その基源はキンポウゲ科の *Coptis chinensis* FRANCH., *C. deltoidea* C.Y. CHENG et HSIAO, *C. teeta* WALL. などの根茎であるとされる。しかし、中国産 *C. teeta* に関しては *C. teetoides* C.Y. CHENG とする説もあり<sup>1)</sup>、分類学上の問題が残されている。今回ネパール市場から「Mamira」と称する市場品2点(産地はネパール、インド、中国の国境付近の別地区)を入手し、その組織形態を検討したところ、各々異なる形態であった。ネパール、インド、ビルマ産の黄連についてはすでに新田ら<sup>2)</sup>により組織形態が報告されているが、原植物とされる *C. teeta* との直接的な比較はなされていない。今回、雲南省産の *C. teetoides* (中国産の *C. teeta* は便宜上この学名を用いることにする)を入手したので、各国市場品と直接比較を行った。中国の「黄連」市場品については数種の前植物があり、米田ら<sup>3)</sup>により石細胞の出現場所と頻度、単独または群をなすかなどを指標にして *Coptis* 属4種の根茎の比較がなされている。しかし、一部の種については個体変異が多いとして、各種の特徴を見出すまでには到っていない。そこで、中国に産する4種の根茎を連珠状部と円柱状部に分けてそれぞれを詳細に検討した。

その結果、*C. chinensis*, *C. deltoidea*, *C. omeiensis* の連珠状部には一様に皮層、髄中に厚壁細胞(ほとん

どが石細胞)が認められ、師部の外側に繊維と厚壁細胞が存在するが、切片作成部位によりこれらの有無と量は変化した。しかし相対的には *C. chinensis* に少なかった。またとくに縦切面の観察により、*C. deltoidea* と *C. omeiensis* には一次木部と接する髄の部位に、軸方向に長い厚壁細胞が存在し、さらに *C. deltoidea* の道管の約半数が階紋穿孔であった。中国市場の味連または鶏爪連、雅連、峨眉野連はそれぞれ *C. chinensis*, *C. deltoidea*, *C. omeiensis* の特徴を有していた。*C. teetoides* は皮層及び髄中に厚壁細胞がほとんどなく、師部の外側の厚壁組織も少なく、他種と異なっていた。20年前に入手したビルマ産及びネパール産黄連、「Mamira」の内の1点は、*C. teetoides* に合致したが、「Mamira」の残りの1点は厚壁細胞群が皮層及び髄中に多数存在した。「Mamira」の2タイプは新田らもインド、ネパール産黄連で報告しており、ネパール、インド、ブータン、中国の国境付近に自生する同属植物の検討がこれらの基源を決定する上では不可欠である。

次に、分類学上の問題を解決するためには遺伝子レベルでの解析が必要であると考え、18S rRNA 遺伝子領域の塩基配列を検討した。植物材料として日本産 *C. japonica* (THUNB.) MAKINO の3変種 キクバオウレン、セリバオウレン及びコセリバオウレン、*C. trifolia* ミツバオウレン及び中国産の *C. chinensis*, *C. deltoidea* の地下部を用い、前報<sup>4)</sup>に準じて試料を調整、PCR法により18S rRNA 遺伝子領域を増幅し、塩基配列を決定した。その結果、*C. japonica* の3変種及び *C. deltoidea* の塩基配列は一致し、これと *C. trifolia* 及び *C. chinensis* はそれぞれ異なる塩基配列であった。

- 1) 誠 静溶, 肖 培根, 王 文采, 薬学学報, 12, 193 (1965).
- 2) 新田あや, 吉岡正子, 木島正夫, 生薬, 30, 72 (1976).
- 3) 米田該典, 山形悦子, 華 竜津, 水野瑞夫, 生薬, 42, 116 (1988).
- 4) H. Fushimi, K. Komatsu, M. Isobe, T. Namba, *Phytomedicine* (in press).

**33) 山路誠一, 陳 家春, 小松かつ子, 難波恒雄: Swertia 属植物の生薬学的研究(1), Ophelia 節植物に由来する中国民間薬「獐牙菜」及び「青葉胆」について; 日本生薬学会第43回年会(東京), 1996年9月5日, 講演要旨集, p.196**

**【目的】** *Swertia* 属植物は「Chiraita(インド、ネパール)」、「Tig-ta(チベット)」などと称し肝臓疾患に応用

される他、日本でも *Swertia japonica* MAKINO の全草が「せんぶり」の名で健胃剤として用いられるなど、アジアの伝統医学で繁用されている。「せんぶり」については近年、エキスを配合した育毛剤の需要が伸びている他、血糖降下作用を有する bellidifolin<sup>1)</sup> などが単離同定されており、本種を始めとする同属植物は、薬用資源として有望である。演者らはこれまでに日本、ネパール、中国で流通していた本属由来の薬物の血糖降下作用を比較したが、薬物の同定は外部形態に基づいて行った<sup>2)</sup>。しかし、これら薬物は刻まれていたり、2種以上の混合品であるなど、基源の不明確さが薬効や成分の詳細な検討を妨げている。そこで中国を始めとする東アジアに流通する同類薬物の同定法を確立する目的で本研究を行った。

**【方法・材料】** 今回は中国西南部で用いられている民間薬「獐牙菜」及び「青葉胆」の基源を明らかにする目的で、中国に最も多く分布する *Ophelia* 節植物 8 種 *S. davidii* FRANCH., *S. bimaculata* HOOK.f. et THOMS. ex C. B. CLARKE, *S. nervosa* WALL., *S. mileensis* T. N. HO et W. L. SHI, *S. macrosperma* (C. B. CLARKE) C. B. CLARKE, *S. hickinii* BURK., *S. kouitchensis* FRANCH., *S. punicea* HEMSL. 及び参考としてネパールに分布する同節植物 3 種 1 変種 *S. cordata* C. B. CLARKE, *S. angustifolia* BUCH.-HAM. ex D. DON, *S. angustifolia* var. *pulchella* (G. DON.) BURK., *S. lurida* (D. DON ex G. DON) C. B. CLARKE の計 11 種 1 変種を比較材料とし、葉、茎の各部位の横切面及びはく離片を作成し、比較組織学的に検討した。なお、葉の表面視における細胞の形質の差異を数値化するため画像解析装置を用いた。

**【結果】** 各分類群 (Taxa) は、葉の主脈部における並立、両立維管束の出現位置、向軸面表皮細胞の X 方向及び Y 方向フェレ径とそれらの比、垂側壁の波状の程度、及び茎における髓の柔細胞の木化の程度などのより区別可能であった。この結果に基づいて市場品の基源を検討したところ、湖北省鶴峰県の「獐牙菜」は *S. kouitchensis*、雲南省紅河州の「青葉胆」は *S. mileensis* のそれぞれ花期の全草であった。

1) P. Basnet, S. Kadota, M. Shimizu, T. Namba, *Planta Medica*, **57**, 507 (1994).

2) K. Komatsu, P. Basnet, S. Yamaji, T. Namba, S. Kadota, *Natural Medicines*, (投稿中)

34) 土田貴志, 山本知枝, 山本恵一, 人見信之, 小坂昇, 岡田正道, 小松かつ子, 難波恒雄: 柑橘類生薬の基源と品質に関する研究 (第 3 報), *Citrus, Fortunella, Poncirus* 属のフラ

ボノイド及びクマリン類について; 日本生薬学会第 43 回年会 (東京), 1996 年 9 月 5 日, 講演要旨集, p.200

**【目的】** 演者らは柑橘類果実に由来する生薬の品質評価を目的として、これまで *Citrus* 属 5 種 1 変種に属する 12 品種の新鮮果皮についてポリメトキシフラボン類, クマリン類 14 成分の分析, 及び組織形態学的検討を行い, 成分組成は種に固有の特徴を持ち, 果実の成熟度に関わらず維持されること, 一方, 組織形態は果実の成熟に伴い変化すること, 含有成分間の比率や含量, 油室の径や果皮の厚さなどは品種間で異なる場合があることなどを報告した<sup>1,2)</sup>。ポリメトキシフラボン類やクマリン類は種々の生理作用が報告されていることも考えあわせると, 同成分の分析は柑橘類生薬の同定を含む品質評価の上で重要であると考えられた。そこで今回, 柑橘類生薬からさらに 14 種のフラボノイド及びクマリン類を単離し, それらゲニン類にフラボノイド配糖体 6 成分を加え, 計 34 成分について分析法を検討した。さらに本法を *Citrus, Fortunella, Poncirus* 属 29 種の果皮の分析に応用した。

**【材料】** *Citrus* 属 27 種 1 変種 4 品種, *Fortunella* 属 1 種, *Poncirus* 属 1 種 1 変種及び 4 交配種の果実を使用した。いずれも 1994 年度または 1995 年度に静岡県柑橘試験場にて, 未熟期 (主として 8 月) 及び成熟期 (主として 12 月) に採取した。

**【実験・結果】** 34 成分の分析法として以下に示す A (17 成分), B (12 成分), C (5 成分) の 3 種の HPLC 条件を設定した。Column, YMC-ODS A-312 (6 mm I.D. × 150 mm); Flow rate, 1.0 ml/min; Mobile phase, 0.05 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 2.4) - MeCN - MeOH (A, 150 : 53 : 47; B, 10 : 7 : 3), 0.05 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 2.4) - MeOH (C, 65 : 35); Detection, 300 nm (A), 230 nm (B), 284 nm (C); Column temp., 35° (A, B), 40° (C)。これらの分析法を各種の新鮮果皮に適用した結果, ゲニン類は主として sinensetin, nobiletin, tangeretin, 5-demethylnobiletin, meranzin, marmin, isoimperatorin などの組成, 含量により 13 種の含有パターンに, 配糖体は rutinose 系と neohesperidose 系成分の比率などにより 6 種の含有パターンに分けられ, それらの組み合わせで上記の試料は 14 のタイプに大別できた。なお, ゲニン類, 配糖体ともに成熟による成分パターンの大きな変化はなかった。一方, 乾燥果皮では新鮮果皮に比べて meranzin, epoxyaurapten などが減少し, meranzin hydrate, isomeranzin などが増加するなど一部の成分に変化が認められた。しかし, 先の成分によるタイプ分類は乾燥した果皮においても可能であった

め、本法は柑橘類生薬に対しても適用可能で、品質評価上有効な手段となると考えられる。

- 1) 土田貴志ら, *Nat. Med.*, **50**, 114 (1996).
- 2) 土田貴志ら, 日本生薬学会第42回年会(福山)講演要旨集 p.227 (1995).

35) 伏見裕利, 小松かつ子, 難波恒雄, 磯部正治:  
*Panax* 属植物及びその関連生薬の遺伝子解析—18S rRNA 遺伝子の塩基配列について—; 日本生薬学会第43回年会(東京), 1996年9月5日, 講演要旨集, p.209

【目的】「人参」類生薬は *Panax* 属植物の地下部に由来し、種々の疾病の治療に用いられている。これまで人参類生薬及びそれらの贗偽品に関して、AP-PCR法及びRAPD法など電気泳動のパターンを比較して遺伝子レベルで原植物を検討する試みがなされているが、直接的な同定には到っていない<sup>1)</sup>。そこで生薬の遺伝子の塩基配列を決定し、植物の遺伝子の配列と直接比較することにより種を同定する方法を確立する目的で、「人参」、「竹節人参」、「広東人参」及びそれらの原植物とされる *P. ginseng* オタネニンジン, *P. japonicus* トチバニンジン, *P. quinquefolius* アメリカニンジンについて、タンパク合成に関与している18S rRNA 遺伝子の塩基配列を決定した。

【方法】前報<sup>2)</sup>の「川芎」の場合に準じ、各植物の地下部及び生薬材料からそれぞれ全DNAを抽出し、PCR法を用いて18S rRNA 遺伝子の領域を増幅した。増幅したPCR産物の塩基配列を、ダイデオキシターミネーターサイクルシーケンス法により決定し、各種及び各生薬間の相同性を検討した。

【結果】3種の *Panax* 属植物の18S rRNA 遺伝子の塩基配列はすべて1809塩基対で、それらの配列は500ベース付近でそれぞれ異なっていた。人参類生薬各種の塩基配列は、それぞれの原植物の配列と完全に一致していた。この結果から、3種の人参類生薬は、18S rRNA 遺伝子の塩基配列を決定することにより区別可能であることが明らかとなった。この塩基配列の違いから、PCR-RFLP法を用いることにより、PCR産物での区別も可能であった。

現在、「三七人参」、「党参」、「桔梗」及びそれらの原植物についても同様に塩基配列の決定を行っている。

- 1) P. C. Shaw, P. H. But, *Planta Med.*, **61**, 466

(1995).

- 2) H. Fushimi, K. Komatsu, M. Isobe, T. Namba, *Phytomedicine*, in press.

36) Hase K., Basnet P., Kadota S. and Namba T.: An Acidic Poly-saccharide, Celosian, Isolated from *Celosia argentea* Protected Activated Macrophage or T Cell-mediated Liver Apoptosis in Mice; 2nd International Congress on Phytomedicine (Munich, Germany), 1996・9, Abstract Papers, p.38

Some medicinal plants have traditionally been used for the treatment of liver diseases and some of these drugs have been reported to have hepatoprotective effect on experimental liver injury in animals. In the course of our searches for antihepatotoxic substances in traditional medicines, the water extracts of twelve medicinal plants were tested in both chemically and immunologically induced liver injury models. One of them, *Celosia argentea* showed very strong antihepatotoxic effects (1). The seeds of *C. argentea* (Amaranthaceae) have been traditionally used as a therapeutic drug for eye and hepatic diseases in China and Japan. Very little is known about chemical and pharmacological study on this plant. *In vivo* antihepatotoxic activity guided chemical analysis led to the purification of an acidic polysaccharide named as celosian. Molecular mass of celosian was determined to be 190,000 by comparison with standard dextrans. Celosian is found to be an acidic heteroglycan composed of arabinose (32.9%), rhamnose (18.5%), mannose (18.3%), galactose (11.4%), galacturonic acid (8.3%), glucose (5.7%), fucose (2.1%) and glucuronic acid (1.9%), together with a little sugar alcohols such as arabitol (0.8%) and sorbitol (0.1%). In addition, 4% protein was detected in celosian by Lowry method.

We evaluated the antihepatotoxic effects of celosian on CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in rats and celosian significantly protected elevation of serum

```

P. ginseng 481: A T A A C A A T A C   C G G G C T G A T T   C A G T C I G G T A   A T T G G A A T G A   520
P. japonicus      * * * * * * * * * *   * * * * * C * T *   G * * * * * * * * * *   * * * * * * * * * *
P. quinquefolius * * * * * * * * * *   * * * * * C * G *   G * * * * * * * * * *   * * * * * * * * * *

```

3種の *Panax* 属植物の18S rRNA 遺伝子の塩基配列 (480~520塩基)



enzyme levels. Celosian also suppressed the elevation of ALT level on D-galactosamine (D-GaIN)/lipopolysaccharide (LPS)-induced liver injury in mice in dose dependent manner and improved the mortality on *Propionibacterium acnes*/LPS-induced liver injury in mice (2). Celosian also protected the elevation of ALT level on concanavaline A (Con A)-induced liver injury in mice. These effects of celosian were stronger than those of glycyrrhizin which is clinically used for liver diseases in Japan and it is the first report of celosian, a plant polysaccharide to show antihepatotoxic activities.

D-GaIN/LPS-, *P. acnes*/LPS- and Con A-induced liver injury is known to mediate immunological reaction. LPS activates macrophages to secrete tumor necrosis factor  $\alpha$  which induces apoptosis in hepatocytes (3). On the other hand, Con A activates T cells and activated T cells also induce apoptosis in hepatocytes. Apoptosis is a form of cell death that is morphologically and biochemically distinguished from necrosis. Perturbations of apoptosis have been implicated in a wide range of pathophysiological states, such as autoimmune diseases, viral diseases, cancer and aging. In addition, apoptosis occurs in several hepatic diseases (4). With regard to antihepatotoxic activity, we investigated effects of celosian on apoptosis induced by D-GaIN/LPS or Con A in mice. In murine hepatitis described above, DNA fragmentation is an important marker of apoptosis which is investigated by ELISA method and DNA electrophoresis. Celosian reduced DNA fragmentation in both D-GaIN/LPS- and Con A-induced liver injuries. Antihepatotoxic mechanisms of celosian will be discussed based on the immunological reaction.

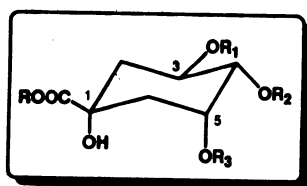
- (1) Hase K, Kadota S, Basnet P, Namba T : *Phytother. Res.* (1996) (in press)
- (2) Hase K, Kadota S, Basnet P, Takahashi T, Namba T : *Bio. Pharm. Bull.* **19**, 567-572 (1996)
- (3) Leist M, Gantner F, Bohlinger I, Tiegs G, Germann P G, Wendel A : *Am. J. Phathol.* **146**, 1220-1234 (1995)
- (4) Patel T, Gores G J : *Hepatology* **21**, 1725-1741 (1995)

**37) Basnet P., Matsushige K., Hase K.,**

**Kadota S. and Namba T. : Free Radical Scavenging Activity and Antihepatotoxic Activity of Four Dicafeoyl Quinic Acid Derivatives Isolated from Propolis ; 2nd International Congress on Phytomedicine (Munich, Germany), 1996 • 9, Abstract Papers, p.42**

Propolis, a glue is prepared by honeybees from plant materials. It has gained popularity in Japan as a healthy food and people believe that propolis can cure inflammation, heart diseases and even diabetes or cancer. Propolis has been used as a folk medicine in Europe but in traditional Chinese medicine, beehives have been used instead of propolis since Chinese bees produce very little propolis or in some cases no propolis at all. Chemical analysis of propolis is still far from satisfactory, however, 150 polyphenolic compounds have been reported from propolis by using GC-Mass analysis. Several biological activities including tumor cell arrest, antioxidant, antiinflammation and antibiotic have been reported. Recently, hepatoprotective activity of the alcoholic extract and a number of papers on free radical scavenging activity of the propolis extract have been reported. We also examined the quality of propolis collected at the different places in Brazil based on free radical scavenging activities (1).

We evaluated the hepatoprotective effect of the water and methanol extracts of propolis on CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in rats and the propolis water extract (PWE) showed a strong antihepatotoxic activity. PWE also showed the hepatoprotective effects in a dose dependent manner on D-galactosamine (GaIN)/lipopolysaccharide (LPS)-induced liver injury in mice which is considered as the immunologically mediated liver injury mode. Then we tested protective effect of propolis extracts on cultured rat hepatocytes against CCl<sub>4</sub> toxicity. *In vitro* hepatoprotective activity guided chemical analyses led to the isolation of methyl 3,4-di-O-cafeoyl quinate [1], 3,4-di-O-cafeoyl quinic acid [2], methyl 4,5-di-O-cafeoyl quinate [3], and 3,5-di-O-cafeoyl quinic acid [4] as the active constituents (2). These compounds showed more potent free radical scavenging and hepatoprotective activities than that of quinic acid, caffeic



	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	CH <sub>3</sub>	CA	CA	H
2	H	CA	CA	H
3	CH <sub>3</sub>	H	CA	CA
4	H	CA	H	CA
5	H	CA	H	H

CA: Caffeoyl group

acid, chlorogenic acid [5], glychirrizin and glychirzinic acid. Compounds 1, 2, 3, and 4 showed immunosuppressive activity since they were inhibitors of nitric oxide (NO) synthase in murine macrophages (J774.1) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) generation in human leukocytes induced by LPS. These compounds also showed more stronger free radical scavenging activity than those of the vitamin C,

vitamin E, caffeic acid and 5, observed by the  $\alpha$ ,  $\alpha$ -diphenyl- $\beta$ -picryl hydrozyl (DPPH) and xanthine oxidase (XOD) assay methods. The structure, biological activities and structure-activity relationship of these compounds will be discussed.

- (1) Matsushige K, Kusumoto I. T, Yamamoto Y, Kadota S, Namba T: *J. Trad. Med.* **12**, 45-53 (1995)
- (2) Basnet P, Matsushige K, Hase K, Kadota S, Namba T: *Bio. Pharm. Bull.* **19**, 655-657 (1995)

38) 難波恒雄: 伝統医薬学和国际医療協力; 第二届中国新医薬博士論壇(北京, 中国), 1996·10, 講演要旨集, pp. 1~2

1954年为了研究和汉药我考进了硕士课程。恩师木村康一教授给了我一小块木片说：“这是在正仓院中残存的药材残片(没有写名字的像药材样的碎片)。你硕士论文题目是证明这块木片来源于什么植物”。我的确遇到了一个相当棘手的题目。2年恶战苦斗的结果，我用科学的方法证明了这块木片是喜马拉雅海拔3,500米左右的高山地区生长的玄参科植物*Picrorrhiza kurroa* ROYLE ex BENTH.的根茎，并且考察了它的传播途径，总结写成了论文。大约1250年前，这种喜马拉雅地区的高山植物的地下部分经过中国，渡过茫茫大海，传到了日本，真是使人感到相当的罗曼蒂克。这个生药当时在印度的传统医学(Ayurveda)中使用，现在的中药市场称之为「胡黄连」，也是中医和藏医的常用药。成为富山药基础的「反魂丹」中也配伍了此药。这个研究成为了契机，使我一直想着那一天一定要去看看生长着「胡黄连」的喜马拉雅地区。1963年夏季至冬季我有机会去尼泊尔喜马拉雅进行药草调查，终于实现了宿愿。在喜马拉雅所感到的是我们在大学学到的药用植物知识根本派不上用场。当时日本大学的药用植物教科书主要是以欧洲的药草为主，其中附带介绍了一点中国的药草。药物知识是居住于该地域的各民族的文化的一种，此时我真正地感到只有调查世界各地各民族的药物文化，集其大成，才是真正意义上的药用植物学。这也是我提倡民族药物学这一学说的最初动机。

现在世界已变得越来越小。很多国家的很多人进入尼泊尔喜马拉雅，带进喜马拉雅人迄今未接触过的食品，生活用品等现代文明，同时也将病原菌带了进去。以前平静的田园生活确已变得紧张忙碌。今后我们的目标是希望全世界的人们都能渡过健康快乐的人生。可是我们也应当承认不同的民族由于其风俗习惯的不同而对生活的价值观念也是有差异的。

我认为对于上述问题在充分理解的基础上进行交流是非常必要的。在医疗协作方面，无视其民族的风俗习惯和民生风土的协作可能会产生负面效果。从1966年的尼泊尔之行以来，我已进行了近100次的实地调查，通过这些调查我体会到：医疗仅是文明国家的近代医疗不是真正的医疗。

在非洲东部的乌干达首都坎帕拉，有一座英国在乌干达独立时援建的漂亮医院。那是1966年的事。当地医生尚未培养，医院的医生都是英国、德国和美国人，周围村里的人们都不愿去此医院。究其原因，首先是语言不通，不管患者怎样诉说自己的病情，通过仪器检查过后总是被告知没有患病。医生和患者之间最重要的首先是心理沟通和相互理解。由于这个原因村里的人们都求助于当地医生(一般称之为巫医)。因此今后的医疗协作必须是溶入当地人群中的医疗协作，仅是最新技术的医疗设备和手段是不充分的。

最近尼泊尔的调查又发现了新的问题。过去Sherpa族和Gurung族等都具有充分的药草知识，可近年来不懂这些药草用法的人逐渐增多。其原因是外国援建的现代化医院的增加。这种援助自身无疑是伟大的医疗协作，可是受援方所固有的药物文化因此而逐渐消失，那也是相当遗憾的事。

1986年去尼泊尔Jharkot村时，碰到了当地的藏医，问我能否依靠日本的力量在此建立医院和学校。集以富山为首的众多善意的人们的募捐，我在当地建成了330m<sup>2</sup>拥有15个病房的藏医医院。可是听说现在该院维持费用不足，我还准备继续进行募捐活动。

从迄今为止的海外实地调查经验来看，我一直在考虑医疗协作是否有与当地的民俗风土相结合的协作方法：大城市的现代化医院是必要的，可是在内地的农村，也有必要考虑活用当地的民族的传统医学；如果在进行药物文化情报收集与保存的同时，充分考虑面向民众的医疗，并且能将其与新的开发和民众的生活的改善相结合的话……，带着这美好的愿望，我继续着实地调查。

39) 車慶明, 黃新立, 趙玉英, 服部征雄, 難波恒雄, David G. I. Kingston: 中藥紅花新成分 Carthamoside 的結構鑑定研究; 第二屆中國新醫藥博士論壇(北京, 中國), 1996·10, 講演要旨集, p.51

紅花 *Carthamus tinctorius* L. (Compositae) 作為重要的活血化癥藥物之一, 廣泛地應用於婦女疾病, 心血管病及各種炎疾的治療<sup>1)</sup>。我們曾報道了紅花的化學成分<sup>2)</sup> 及基對  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase 的抑導作用<sup>3)</sup>。

在進一步的研究中, 我們又從牠的 BuOH 部分得到了一個新的化學成分 carthamoside, 牠是一個 C-glucosyl quinochalcone, 分子量 575, 高分辨質譜 (HRFABMS) 顯示出牠的分子組成為  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_{13}$ ; 通過化學和 2D-NMR 相結合的方法, 鑑定了牠的化學結構。我們將詳細報道這個化合物的提取分離和結構鑑定工作。

Literature Cited

- 1) Jiangsu New Medical College. Dictionary of Chinese Materia Medica, Publishing House of Science and Technology of Shanghai. Shanghai. p.992 (1985).
- 2) Hattori. M, Huang XL, Che QM, Kawata. Y, Tezuka. Y, Kikuchi. T. and Namba, T. : *Phytochem.* **31**, 4001 (1992).
- 3) Huang XL, Hattori. M, and Namba. T. : *Shoyakugaku Zasshi* **46** (30) : 210 (1992).

Che Q.-M., Huang X.-L., Zhao Y.-Y., Hattori M., Namba T. and Kingston D. G. I. : A Novel C - Glucosyl Quinochalcone from *Carthamus tinctorius* petals ; Symposium of the 2nd Meeting of the Chinese Doctor's Forum on New Medicine (Beijing, China), 1996·10, Abstract Papers, p.52

The flower petals of *Carthamus tinctorius* L. (Compositae) provide one of the most important drugs in traditional Chinese medicine. used for the treatments of gynecological diseases, heart diseases. and inflammation.<sup>1)</sup> We reported several new flavonoids and phenolic compounds<sup>2)</sup> from the flower petals of *C. tinctorius*. some of which inhibit  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase activity.<sup>3)</sup> A continuation of these studies has led to the isolation of the novel C-glucosyl quinochalcone. carthamoside from a BuOH-soluble fraction of the petals of *C. tinctorius*. Carthamoside was obtained as an amorphous yellow powder, its HRFABMS indicated that it had the molecular formula  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_{13}$  : and its structure was determined by chemical and spectrographic methods including 2D-NMR. We here describe the isolation and structure elucidation of this compound.

Literature Cited

- 1) Jiangsu New Medical College, "Dictionary of Chinese Materia Media," Publishing House of Science and Technology of Shanghai. Shanghai. p.992 (1995).
- 2) Hattori. M., Huang XL. Che QM. Kawata. Y. Tezuka. Y. Kikuchi. T. and Namba. T. *Phytochem.* **31**, 4001 (1992).
- 3) Huang XL, Hattori. M. and Namba. T. *Shoyakugaku Zasshi* **46**, 210 (1992).
- 40) 車慶明, 黃新立, 趙玉英, 赤尾光昭, 小橋恭一, 服部征雄, 難波恒雄: 中藥紅花成分對大鼠肝臟  $3\alpha$  - Hydroxysteroid Dehydrogenase 的抑制作用; 第二屆中國新醫藥博士論壇(北京, 中國), 1996·10, 講演要旨集, p.67

紅花作為重要中藥之一, 廣泛地應用於各種疾病的治療。近年來, 它的抗炎作用 and 對心血管疾病的治療作用亦日益受到青睞。

美國生物化學工作者曾報道了非甾體抗炎藥物對大鼠肝臟微粒體酶  $3\alpha$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase ( $3\alpha$ -HSD) 的抑制作用, 濃度與人體臨床抗炎藥物用量具有良好線性相關關係。我們將此方法應用於抗炎藥物的開發工作, 採用大鼠肝臟微粒體酶  $3\alpha$ -HSD 酶, 對一些天然藥物進行了

抗炎活性筛选。在对  $3\alpha$ -HSD 酶显示抑制作用的数种中药中, 结合中医的临床用药情况, 选择了重要中药红花, 对它的化学成分进行了详细的研究。

在大鼠肝脏  $3\alpha$ -HSD 酶的抑制活性引导下, 红花甲醇提取物的 EtOAc 部分和 BuOH 部分被进一步纯化, 从这两个活性部分, 我们得到了 20 种化合物, 它们当中有些显示了很强的抑制活性 ( $IC_{50}=3.8\times 10^{-6}M-10^{-5}M$ )。红花中的主要色素 carthamin 和 safflor yellow 对  $3\alpha$ -HSD 酶没有显示强的抑制活性; 甙类化合物对  $3\alpha$ -HSD 酶的抑制活性弱于它们的甙元。

**Che Q.-M., Huang X.-L., Zhao Y.-Y., Akao T., Kobashi K., Hattori M. and Namba T.: Inhibitory Effects of Components of *Carthamus tinctorius* on  $3\alpha$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase of Rat Liver Cytosol ; Symposium of the 2nd Meeting of the Chinese Doctor's Forum on New Medicine (Beijing, China), 1996.10, Abstract Papers, p.68**

The flower petals of *Carthamus tinctorius* have been commonly used for treatments of women's diseases in traditional Chinese medicine. In recent years, the drug is also used as a remedy of diseases for cardiovascular system and as an anti-inflammatory agent.

Penning and Talalay have reported that a good correlation between the concentration of anti-inflammatory agents required to inhibit  $3\alpha$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase ( $3\alpha$ -HSD) and human anti-inflammatory doses.

The flower petals of *C. tinctorius* were examined for their inhibitory effects on  $3\alpha$ -HSD of rat liver cytosol, and we found that a methanolic extract of the flower petals of *C. tinctorius* has an inhibitory

effect on  $3\alpha$ -HSD of rat liver cytosol. The extract then was purified by various chromatographic techniques for looking for the anti-inflammatory components. In the course of our study, except well-known pigments, carthamin, safflor yellow, reported from the flower petals of *C. tinctorius*, we isolated and identified 20 of compounds including six new flavonoids, some of which showed potent inhibition against  $3\alpha$ -HSD ( $IC_{50}\times 10^{-6}M-10^{-5}M$ ). The flavonoid glucosides and some phenolic compounds isolated from *C. tinctorius* did not show appreciable inhibitory actions on  $3\alpha$ -HSD comparing with their aglycones. We will describe the inhibitory actions of these compounds obtained from the flower petals of *C. tinctorius* on  $3\alpha$ -HSD of rat liver cytosol.

41) 蔡宝昌, 黒川昌彦, 門田重利, 服部征雄, 難波恒雄, 白木公康: 中藥馬錢子生品及炮製生物抑制單純疱疹, 脊髓灰質炎和麻疹病毒的活性及對感染單純疱疹病毒小鼠的治療作用; 第二屆中國新醫藥博士論壇(北京, 中國), 1996.10, 講演要旨集, p.69

7 种传统的炮制方法和未经炮制的马钱子中提取的粗生物碱和从这些粗生物碱中分离得到的 14 种单体生物碱, 采用空斑降低法 (PR 法) 抑制单纯疱疹病毒、麻疹病毒和脊髓灰质炎病毒的活性进行了测定。8 种粗生物碱抑制单纯疱疹病毒和麻疹病毒 PR 的 50% 的浓度 ( $EC_{50}$ ) 的范围分别为 60.5-88.3 和 64.7-74.9  $\mu g/ml$ , 对脊髓灰质炎病毒的 PR 的  $EC_{50}$  的范围为 13.2-35.4  $\mu g/ml$ 。它们的  $EC_{50}$  的值是细胞性试验中细胞成活率达到 50% 时浓度 ( $CC_{50}$ ) 的 1.3-11.0 倍。

未经炮制的马钱子生物碱试管内抗病毒的效价虽然与砂炒马钱子类似, 但对细胞的毒性却后者高 1.55 倍 (病毒繁殖量降低测定即 YR 测定法) 和 2.12 倍 (H-胸腺嘧啶核苷酸掺入法)。

马钱子中主要成分士的宁和马钱子碱的抗病毒效价类似, PR 法中士的宁对上述三种病毒的  $EC_{50}$  分别为 244.8、138.2 和 63.5  $\mu M$ , 但马钱子碱分别为 212.0、150.0 和 40.1  $\mu M$ , 但马钱子碱的治疗指数为士的宁的 1.5-2.1 倍。

本实验还观察了砂炒马钱子和生品马钱子的粗生物碱组分对感染了 HSV-1 病毒的小鼠治疗效果。在第一次实验中, 两粗生物碱组的 1.5mg/Kg 剂量组均能显著地降低受 HSV-1 感染的小鼠死亡率(与对照组比较  $P < 0.05$ )。在重复性实验中砂炒马钱子组能显著地延缓疱疹病灶扩大、蔓延的时间和延长小鼠的生存时间( $P < 0.05$ )。除生品 3.0mg/Kg 剂量组以外, 进入小鼠皮肤和脑的病毒的量与对照组比较显著地减少。同步进行的小鼠毒性试验中, 上述组分的 1.5 和 3.0mg/Kg 剂量组均未观察到任何中毒的现象。

**Cai B.-C., Kurokawa M., Kadota S., Hattori M., Namba T. and Shiraki K.: Antiviral Strychnos Alkaloids from the Processed and Unprocessed Seeds of *Strychnos nux-vomica* against Herpes Simplex Virus (HSV - 1), Poliovirus and Measles Virus *in vitro* and their Therapeutic Efficacies for HSV-1 infection in Mice ; Symposium of the 2nd Meeting of the Chinese Doctor's Forum on New Medicine (Beijing, China), 1996 · 10, Abstract Papers, p.70**

Eight crude strychnos alkaloid fractions from seeds of *Strychnos nux-vomica* processed or unprocessed with various traditional processing methods and fourteen pure strychnos alkaloids from the fractions were examined for antiviral activity against herpes simplex type 1 (HSV-1), measles virus and poliovirus type 1 by using plaque reduction assay. For eight crude strychnos alkaloid fractions, the effective concentrations for 50% plaque reduction ( $EC_{50}$ ) for HSV-1 and measles virus were 60.5-88.3 and 64.7-74.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectively. The  $EC_{50}$  values for poliovirus was 13.2-35.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . These  $EC_{50}$  values were 1.3 to 11.0 folds higher than these concentrations reducing cell viability by 50% ( $CC_{50}$ ). Although antiviral activity of unprocessing (A) was similar to that of processing (B) *in vitro*, the cytotoxicity of the former was 1.55 and 2.12 folds stronger than that of the latter. Strychnine and brucine are two main components in *S. nux-vomica*, the antiviral potencies of them was approximate, in which the  $IC_{50}$  values inhibiting the plaque

formation of three viral was differently 244.8, 138.2, 63.5  $\mu\text{M}$  by strychnine and 212.0, 150.0, 40.1  $\mu\text{M}$  by brucine, but selectivity index of brucine was 1.5-2.1 folds of strychnine.

Two crude strychnos alkaloid fractions from the processed with a sand bath and unprocessed seeds were further examined for their therapeutic efficacies of HSV-1 infection in mice. In first experiment, the dose of 1.5 mg/kg were found to be significantly effective decreasing mortality of HSV-1 virus infected mice ( $P < 0.05$  vs. control group). In repeat experiment. 1.5 mg/kg the crude strychnos alkaloid fractions from the processed seeds were found to be significantly effective in prolonging the development of skin lesions and/or in prolonging the mean survival times of HSV-1 infected mice ( $P < 0.05$  vs. control group). In all groups tested, viral quantity entering skin and brain of the mice infected by HSV-1 were significantly decreased ( $P < 0.05$  vs. control group) except the 3.0 mg/kg of unprocessed seeds one. Toxicity testing in normal mice with the dose of 1.5 mg/kg or 3.0 mg/kg the crude strychnos alkaloid fractions from the processed seeds with a sand bath and unprocessed seeds were not shown.

42) 李建新, 門田重利, 難波恒雄: 升麻 (*Cimicifuga heracleifolia* KOM. 和 *Cimicifuga foetida* L. 的根茎) 的抗骨質疏鬆活性成分; 第二届中国新医药博士論壇(北京, 中国), 講演要旨集, p.71

随着老龄化社会现象的出现和老龄人口的不断增加, 骨质疏松症 (osteoporosis) 患者也在急剧增多。骨质疏松症的预防、治疗法的确立、治疗药物的研究开发已成为社会和医学所面临的重大课题。可是迄今为止还没有一个有效而且毒副作用小的骨质疏松症治疗药。本研究课题的目的在于寻找对骨科疾患有效的传统药物。在对此进行科学解释的同时, 开发新的骨质疏松症治疗药。

首先用PTH(parathyroid hormone)诱发的骨吸收亢进器官培养法对18种传统对于骨科疾患等有效药物进行了筛选,对其中显示较强的骨吸收亢进抑制作用的关升麻(*Cimicifuga heracleifolia* KOM.的根茎)和川升麻(*Cimicifuga foetida* L.的根茎)的甲醇提取物的乙酸乙酯可溶部进行了详细的研究。

首先对显示骨吸收抑制作用的关升麻的乙酸乙酯可溶部的成分进行了分离精制。从中分离到14个化合物。利用二维数据和X射线衍射分析对这些化合物的结构进行了解析,确定其中10个为新化合物,4个为已知化合物。

从川升麻的乙酸乙酯可溶部中分得18个化合物。同样利用二维谱和其他物理数据,确定11个新化合物,其中3个具有Trinor-triterpenoid五环新骨架并确定了其绝对构型。其他7个为已知化合物。另外从结构上,利用一锅煮反应成功的将具有C<sub>22</sub>-C<sub>23</sub>氧环的cycloartenol形三萜转变为具有五环新骨架的Trinor-triterpenoid化合物。

*In vitro*探讨了从关升麻和川升麻中分到的三萜类化合物和这两种升麻的共同主成分isoferulic acid对用PTH和活性vitamin D诱发的骨吸收亢进的抑制作用。其结果表明,三萜糖甙显示了明显的骨吸收抑制作用,而isoferulic acid则没有效果。因此,升麻的抗骨吸收亢进有效成分应为三萜类化合物。

利用低钙饮食喂养的大鼠,将关升麻和川升麻的乙酸乙酯可溶部以及上述的三萜类化合物灌胃给药,发现对由于骨吸收亢进而引起的血钙浓度上升具有明显的降低效果。另外,利用大鼠双侧卵巢摘除骨质疏松症模型,将关升麻和川升麻的乙酸乙酯可溶部灌胃给药,6周后用双能量X射线吸收法(Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA)测定了大鼠第二到第四腰椎的骨密度。其结果显示,卵巢摘除对照组(OVX)为伪手术组(Sham)相比骨密度明显降低,发生了骨质疏松化,而各乙酸乙酯可溶部给药组对此种由卵巢摘除引起的骨质疏松化显示了明显的预防作用。

从以上的*in vitro*和*in vivo*结果,证实了升麻具有抗骨吸收活性,从而显示了升麻有可能成为骨质疏松症的预防和治疗药物。

- 43) Cai B.-C., Nakamura N., Hattori M., Namba T., Kurokawa M., Kageyama S. and Shiraki K.: Effects of Alkaloids from the Processed and Unprocessed Seeds of *Strychnos nux-vomica* on Herpes Simplex Virus, Polio Virus and Measles Virus; The First International Symposium on Natural Medicine and Microecology (1st ISNMM) (Dalian, China), 1996 · 10, Abstract Papers, p.P-132

Eight crude alkaloid fractions from the processed and unprocessed seeds of *S. nux-vomica* and pure strychnos alkaloids were tested for their antiviral activities by using a plaque reduction assay method. The most of the crude alkaloid fractions inhibited the plaque formation with EC<sub>50</sub> of 60.5-88.3, 64.7-74.9 and 13.2-35.4 μg/ml for HSV-1, measles virus

and poliovirus, in this order. IC<sub>50</sub> values of strychnine and brucine were 244.8, 212.0 μM for HSV-1, 138.2, 150.0 μM for measles virus and 63.5, 40.1 μM for poliovirus, respectively.

On the other hand, the crude alkaloid fractions (1.5 mg/kg) from the processed (parching in a sand bath) and unprocessed seeds significantly prolonged the development of skin lesions and the mean survival times in HSV-1 infected mice.)

- 44) 難波恒雄: 中国の食文化のなかの茶; 茶の文化と効能国際シンポジウム, 1996年10月18日, 於掛川, 講演要旨集, pp.84~85

中国の食文化の一つとして「薬食同源」の思想がある。薬と食物は源が同一であり, 古代の人々は日頃食している食物の中から, 生物活性の強いものを薬物として用いるようになったといわれている。そうした意味で茶は中国の食文化を代表した飲料といえよう。

春秋時代、齊の晏嬰の言行を誌した『晏子春秋』に茗菜を飲料とした記事がある。著書、成立年代は不明であるが、BC. 5世紀頃の書といわれており、茶に関する最古の記事といえる。『爾雅』(BC. 2世紀頃)には「檟は苦茶(クト)なり」とあり、郭璞の註に「茶は卮子(クチナシ)に似て冬葉を生じる常緑樹である。葉を煮て羹に作って飲む。早く摘んだ葉が茶で、晩く採ったものが茗、一名薺という。蜀地方(四川)では苦茶という」とある。茶(Tu)が現在の茶(Cha)になるのは前漢(BC. 202~225年)の頃である。陶弘景の『神農本草経集注』(AC. 500年)には苦菜の名で記載され、「一名茶草、一名選、一名游冬」とあり、陶弘景は注して「今の茗、一名茶。これを飲めば人を眠らせない」と述べている。その効用に関しては、唐代の陳藏器の『本草拾遺』(740年頃)には「久しく食すれば、人をして瘦せしめ、人の脂を去り、人をして睡らざらしめる。」とある。また『証類本草』(1108年)には唐代の本草書を引用して、「茗は瘰癧を治し、小便の出をよくし、痰の熱を去り、渴を止め、人をして睡りを少なくする」、「苦茶は気を下し、食を消し、飲料としては茶萸、葱、薑などを加えると良い。」とあり、現在科学的に明らかにされた茶の効用の原形が述べられている。

According to the philosophy in the Chinese food culture, food has been regarded as drug and those daily foods, which possessed significant biologically active substances were considered as drugs. Tea is one of the representative drinks in the Chinese food culture which has been considered as food and drug since several centuries.

There is a book "Yan Zi Chun Qui" written according to the teaching and practice of a prime minister "Yan Ying" from a country named "Qi" in the Chunqui dynasty. According to this book, "Ming Cai" (tea) was considered as a drink. However, the author and writing era of this book is not clearly known, some of the evidences suggested that his book was written 5th century B.C. and has been considered as one of the oldest written history on tea so far known up to now. According to the oldest dictionary in China "Er Ya", which was written 2nd century B.C., "Ku Tu" (tea) was derived from "Jia", a tree and it was explained by Guo Pu that "Tu" (tea) was very similar to "Gardenia", an ever green tree and leaves of this plant were boiled to prepare soup and used as a drink. He also explained

that the young leaves were named as "Tu" while old leaves as "Ming" or "Chuan" which was also called "Ku Tu" in Shu region (currently Si Chuan Province). "Tu" was considered as the present form of tea (Cha) since Han Dynasty (202-225 B.C.). In the medicinal book, "Shen Nong Ben Cao Jing Ji Zhu", written by "Tao Hong Jing" in 500 A.D., the name "Ku Cai" was mentioned which was also called "Tu Cao", "Xuan", "You Dong", where the author described in his book that one who drinks "Ming" or "Tu" makes the person awake. Chen Zan Qi explained in his medicinal book "Ben Cao Shi Yi" writtern in about 740 A.D. in Tang dynasty that if a person takes for the long time, it removes fat and makes body thin and also reduces sleeping time. Again according to a medicinal book, "Zheng Lei Ben Cao" which was written 1108 A.D., based on the information of materia medica of Tang dynasty, that "Ming" can cure fistula, induces diuresis, removes sputum and fever, quenches thirst and reduces sleeping time. "Ku Tu" suppresses "Qi (vital energy)", reduces appetite, and as a drink it is much better to combine with Corni Fructus, Welsh onion (whole plant of *Allium fistulosum* L.) and ginger (rhizome of *Zingiber officinale* Roscoe). Besides these, pharmacological effects of tea elucidated by scientific researches has also been mentioned in the old medicinal books in China.

45) 黒川昌彦, 中野道夫, 門田重利, 大山晴生, 穂積豊治, 諸橋正昭, 難波恒雄, 川名 尚, 白木公康: 伝統医薬によるヘルペスウイルス自然回帰発症予防効果と抗ヘルペスウイルス作用機序; 第44回日本ウイルス学会総会, 1996年10月24日, 於静岡, 講演要旨集, p.141

【目的】我々は、これまでプラーク減少法、マウス経皮感染実験系を用いて、約250種の伝統医薬エキスの中から単純ヘルペスウイルス(HSV)感染症に治療効果を示す12種を選択した(*Antiviral Res.*, 22, 175-188)。このうち4種は、人の投与量に換算したエキス量でマウス感染症においてアシクロビル(ACV)に相当する治療効果、ACVとの併用効果、ACV耐性株に対する抗HSV効果を示した(*Antiviral Res.*, 27, 19-37)。また、マウス、モルモットで紫外線誘発HSV回帰発症再発予防効果を示した(第43回日本ウイルス学会総会)。そこで、今回エキスのHSV感染症再発予防効果を確認するために、エキス投与と水投与の交換

(crossover) 実験により HSV の自然回帰発症に対するエキスの有効性を検討した。さらに、エキスの抗 HSV 活性成分を同定し、その作用機序を検討した。

**【材料と方法】** 1) モルモットの陰部に臨床分離 HSV-2 株を感染し、HSV 自然再発期にエキスの経口投与 (624 mg/kg/日) による再活性化病変の予防的治療効果を検討した。その後、エキスと水投与を交換し、再発病変を観察した。2) 大根草エキスの抗 HSV 活性物質として eugenin を精製し、この物質による HSV の増殖阻害を検討した。3) Dot-blot 法、免疫沈降法により、ウイルス DNA、蛋白合成阻害を検討した。4) 部分精製した HSV-1 DNA ポリメラーゼ活性に対する eugenin の阻害効果を酵素反応論的に検討した。

**【結果と考察】** 1) モルモットにおける HSV の自然回帰発症に対するエキスの予防的治療効果は、水投与群に比べ病変の増悪回数を減少させ、その期間をも有意に短縮した。また、crossover 試験では、水投与群にエキス投与を始めることにより再発病変が軽減した。一方、エキス投与群の病変は、水投与により出現頻度が上昇した。2) Eugenin は、HSV-1 と同様に、ACV-ホスホ酢酸 (PAA) 抵抗性 HSV-1、HSV-2 の増殖を抑制した。また、PAA 処理と同様に、eugenin はウイルス DNA 合成、後期蛋白合成を阻害したが、宿主蛋白合成に影響しなかった。3) Eugenin は非拮抗的に HSV-1 DNA ポリメラーゼを阻害し、その阻害効果は DNA ポリメラーゼ  $\alpha$  に対する阻害効果より強かった。したがって、人での投与量から換算したエキス量の経口投与により、HSV の再活性化の予防的治療が可能であることが確認された。また、エキスには ACV、PAA とは異なる HSV DNA ポリメラーゼ阻害作用を示す物質が含まれていることが明らかとなった。これより、HSV 感染症に対する予防的治療薬として生薬エキスが臨床応用できる可能性が示唆された。

**46) 難波恒雄：特別講演、口から腸への *Materia Medica* — 口腔内、胃内及び腸内フローラに対する伝統薬物の作用 — ; 日本口腔インプラント学会第16回近畿北陸支部総会、1996年11月3日、於富山、講演要旨集、pp.18~19**

#### 1. 齶蝕原性菌 *Streptococcus mutans* (ミュータンス菌) に対する抗菌作用を有する和漢薬

我々は十数年前から、我が国において最も罹患率の高い細菌性感染症である、齶蝕予防薬の開発を目指し、有効な和漢薬の研究を行ってきた。齶蝕の発症の原因菌の一つであるミュータンス菌に対する各種和漢薬エキスの抗菌作用を調べた。その結果、数種の和漢薬にその活性が認められたが、特に唐厚朴 (モクレン科の

カラホオ *Magnolia officinalis* の樹皮)、和厚朴 (ホオノキ *Magnolia ovobata* の樹皮) の成分であるマグノロール、ホオノキオールが 0.01% の溶液、約 2.5 分間の接触でミュータンス菌を完全に殺菌する効力のあることを発見した。

#### 2. 齶蝕原性菌の平滑面付着を抑制する和漢薬

ミュータンス菌が他の口腔内連鎖球菌などと著しく異なる点は、蔗糖の存在下で、不溶性グルカンを合成し、平滑面に付着する性質を持つ菌であることである。この現象は同菌由来のグルコシル・トランスフェラーゼが介在して行われる。このミュータンス菌の平滑面への付着を阻止する和漢薬をスクリーニングした結果、檳榔子 (ヤシ科のビンロウの種子)、茵陳蒿 (キク科のカワラヨモギの花穂)、五倍子、石榴根皮 (ザクロの根皮)、阿仙薬 (アカネ科の *Uncaria gambir* の乾燥水製エキス)、ウワウルシなどのエキスに活性のあることが判明した。

#### 3. 胃内細菌 *Helicobacter pylori* (ピロリ) 菌に対する伝統薬物の抗菌作用

*H. pylori* は胃・十二指腸潰瘍患者の胃粘膜から高頻度に検出されることから、これらの疾患の原因の一つであると考えられている。我々は、*H. pylori* の臨床分離株等を培養し、その除菌作用を有する伝統薬物を検索した。その結果、一般に胃腸薬として用いられている延命草 (シソ科のヒキオコシ *Rabdosia japonica*、クロバナヒキオコシ *R. trichocarpa*、カメバヒキオコシ *R. kameba* の全草)、当薬 (センブリ *Swertia japonica* の全草)、ホップ (*Humulus lupulus* の毬花)、などのエキスに抗菌活性が認められた。

#### 4. ヒト腸内細菌による和漢薬成分の代謝

ヒト消化管内に棲息する腸内常在菌はそのほとんどが嫌気性菌であり、食物や食品中に含まれる成分を変異原性物質や発癌物質等に変換したり、薬物を不活化したりする働きがある一方、プロドラッグの活性化、有害物質の無毒化など、我々の生体にとっては相反する働きをする。我々は和漢薬の薬効発現機構の解明を目指し、腸内細菌による薬物代謝の研究を行い、これら細菌が重要な役割を演じていることを見出した。一般に、和漢薬は煎剤として経口的に用いられる。したがってその有効成分が体内で吸収され標的臓器に作用する前、あるいは腸肝循環の過程で必然的に腸内フローラと接する。この時、和漢薬成分の一部は腸内フローラにより変換され、体内に吸収され、和漢薬の薬効が発現されるのではないかと考え、種々の和漢薬成分の腸内細菌による代謝を検討してきた。

##### a. Sennoside の代謝



- b. Barbaloin の代謝
- c. その他の C-配糖体の代謝
- d. Paeoniflorin の代謝
- e. Glycyrrhizin の代謝
- f. イリドイドおよびセコイリドイド配糖体の代謝

薬物の薬効発現機構を解明する上で、薬物の代謝に関する情報は欠かせない。しかし、これまでの代謝研究はどちらかと言えば肝臓などの生体組織による代謝に主要なウエイトがおかれ、腸内フローラによる代謝は無視されがちであった。我々は特に薬物の活性化の観点から腸内細菌による和漢薬成分の変換過程を追及し、和漢薬成分の中にはそれ自体では薬効を示さないが、腸内フローラにより代謝された物質が真の活性成分となりうるものがあることを見出した。和漢薬の中には、このようなプロドラッグ的性格をもったものが結構あるものと思われる。

47) **Prasain Jeevan Kumar, 難波恒雄：ネパールにおける伝統医療の概説；第18回アールヴェーダ研究会研究総会, 1996年11月6日, 於富山, 講演要旨集, p.7**

#### Abstract

The use of plants and plant products as medicines could be trace far back as the beginning of human civilization. The earliest mention of medicinal use of plants in Hindu culture is Rigveda which is said to have been written between 4,500 B.C and 1,600 B.C and is supposed to be the oldest repository of human knowledge.

Nepal, a Himalayan Hindu kingdom has practiced the house-made medicinal system used by traditional healers since great antiquity. Many household means for curing specific disease can be observed in Nepal, both in the remote and the urban areas. Varieties of remedy means are used according to the nature and severity of the diseases. In Nepal, the thinking and practice of medicine is a mixed one. In one side there is an influence of western medicine in our society, whereas in other side, the majority of people due to socio-economic problem are using household medicine. Nepal being one of the least developed country, the number of hospitals and medical doctors is so meager that it seems impossible for a patient of low income to take the benefit of modern medicine.

It is therefore, the traditional healers could be of help in treating a patient. Moreover, household

medicines are more accessible and affordable at the same time the traditional way of healing has some significant benefit over the more sophisticated way of modern medicine. However, the system of traditional healing is coupled with so many problems and sometimes becomes a confused system as it has not been sufficiently documented. This is partly because traditional healing in general, and herbalism in particular, is secretive and knowledge and experience are often kept as "business secrets" by the Vaidya. However, the bulk of the populations (90%) in this country, particularly those living in remote village (rural), rely on the traditional medical systems to provide relief from diseases.

A study of the traditional healers in important, among other things because of the major role they play in a society like that of Nepal. The traditional healers are called as DHAMI, LAMA, JHAKRI, BAIDYA, GUBHAJU, SUDENI *etc.* and so on in different parts of the country. Buddhist has two main schools known as HINAYAN and MAHAYAN sect of Buddhism. BAJRAYAN in an offshoot of MAHAYAN, associated with healing practices. These traditional healers employing medicines taken from the local source. People are also using various locally available medicines derived from herbs, shrubs and their products, animals and animal products. This fact is exemplified as in the case of fever caused by Kapha, Bata, and Pitta which are similar in meaning to phlegm, wind, and bile respectively, the medicines given to a patient are : water extracts of *Berberis aristata* (CHUTRO), *Adahtoda vasica* (ASURO), *Swertia* sp. (CHIRAITO), and *Ocimum sanctum* (TULSI). Likewise in case of diabetes: fruits of *Terminalia chebula* (HARRO) is used. In case of sinusitis which is very common in Nepalese society, juice of *Cynadon* sp. (DUBO), juice of *Calotropis ziganta* (ANK) are the common use. Especially in cases of neuro-psychiatric problems, it seems that a large number of patients are being healed by the quacks.

It is, therefore, important to evaluate the contribution provided by traditional healers to the society, their role, advantages and disadvantages in an objective way. We, in one hand, do not want quackery practices in the country, but in other hand,

the role played by healers in the society can not easily be ignored. Realising this fact, we should adopt a policy of health education and other simple medical cares through these healers. For example, the SUDENIS (traditional mid-wives) are being trained in family planning. In the similar way, other healers can be trained in different purposes.

48) 山路誠一, 故高野スミトラ, 高野昭人, Basnet Purusotam, 難波恒雄: ネパールの本草書『ビル・ニガントウ』について; 第18回アーユルヴェーダ研究会研究総会, 1996年11月6日, 於富山, 講演要旨集, pp.9~10

北は峻険なヒマラヤ山脈が走り, 南は広大なインドの大平原を臨む国ネパールは古くからインドやチベット文化の影響を受けてきた多民族国家で, そこで行われている伝統・伝承医学も, 民族の数だけ多様性を有している。また, ネパールでは多くの人々がヒन्दウー教や仏教を心の拠り所としており, これらの宗教と密接な関係にあるアーユルヴェーダ治療が盛んであるばかりでなく, 各民族で行われている民間療法にもアーユルヴェーダの思想や薬物が採り入れられている。今回はそうした生薬の知識を今に伝える文献の1つ『Bir Nighantu』について触れる。

『Bir Nighantu』は, 鎖国のために近代科学の移入が遅れたネパールにあって, ネパール人の手で営々として編み上げられた薬物書であり, 世界に誇れる国宝級文献といっても過言ではない。また, アーユルヴェーダ随一といってもよい本草書である。

本書は1970年に大阪大学ヒマラヤ登山隊の水野祥次郎隊長によって本邦に初めて紹介された。後に東京大学総合研究資料館の金井<sup>1)</sup>がネパール政府の許可を得てモノクロ写真撮影をされたものが伝わっているが, 他に難波<sup>2)</sup>によってもその内容は度々紹介されている。

構成は植物編が8巻, 動物編が1巻, 鉱物編が1巻の計10巻からなり, 各論には記文とともに挿入画が付されている。特徴を列挙すると

### I. 記文

1. 本文を各民族の言語で記述。
2. 薬物名は外国の言語でも記述。  
(ネパール語による表記)
3. 他の Nighantu も引用。

### II. 挿入画

1. 挿入画が写実的
  2. 植物の生育環境を描写。  
(cf. Figs.)
- 等が挙げられる。

१२४८ निर्विषाः नमः ५३०  
गुणः ॥ निर्विषाः अर्पाविषाः विविषाः विषयन्-पाः विषरुन्नीः  
विषमवाः अविषाः विषवैरिताः

### गुराः

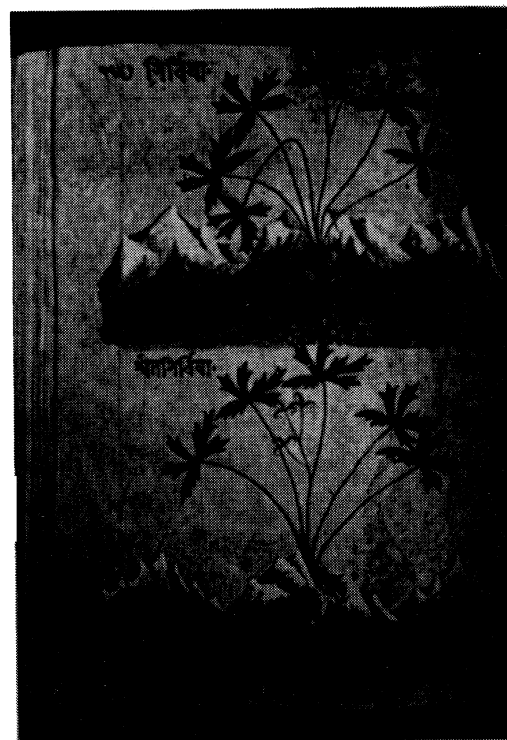
गुणः ॥ निर्विषानु कटुः शीता कफः वातासंशययुतः ॥ अजि  
कविषयेश्वरीवरासंशयपराविषाः ॥

### गुराकोपालीभाषाः

गुणः ॥ इन्द्राको निर्विषी मोक्ष-परिष्-कंगद-कफ-वायु-रान्को दोषनाशक-वे  
विषकाको विषको दोषनाशक-पादसफाकर्तः

नेपालीभाषामाः ॥ यन्तो निर्विषीः सेतो निर्विषीः ॥ नेत्रादीभाषामाः ॥ साङ्गु निर्विषीः सुष  
उभर्विषीः ॥ भोरवैलीभाः ॥ इन्द्र-उद्र-॥ बंगालीभाषामाः ॥ निर्विषीः आयुषान्तः ॥

पानथबोलाको झयव्(निर्विषको)नेरुवाक-अन्ववपनिदुनाइलाइमालकोनेरुवाफुन्दः



Figs. "Bir Nighantu" に描かれている *Aconitum* (トリカブト) 属植物の仲間, "Nirbishi" の記文 (左), 及び図 (左)。

このように本書は百科図鑑のような内容を有しており、正に『ニガントウ』すなわち“Treatise of Materia Medica with Therapy”の名が相応しいと思われる。今回はサンスクリット語序文の英訳を読む機会を得たので著作の経緯などを交えて紹介したい。

#### 引用文献

- 1) 金井弘夫, 植物研究雑誌, 46 (12), 374-377 (1971)
- 2) 難波恒雄, 科学と実験, 33 (11), 62-67 (1982)
- 49) 田沢賢次, 増子 洋, 大西康晴, 斎藤智裕, 山本克弥, 佐伯俊雄, 難波恒雄: その後のクシャラ・スートラー特にクローン病合併痔瘻の治療評価ー; 第18回アーユルヴェーダ研究会研究総会, 1996年11月6日, 於富山, 講演要旨集, pp.14~16

#### はじめに

痔瘻の治療は手術的に開放創とするのが最も基本的治療法であり、非手術的に治療を期待することは幼児痔瘻以外は不可能とされている。インド伝承医学治療の一つである痔瘻にたいするクシャラ・スートラは外科的に剪刀を用いたり、切開を加える治療法ではないため非手術的治療に分類されてもよい治療法の一つである。

富山医科薬科大学外科学第2教室では、1985年6月からスリランカ国立バンダラナイケ記念病院のウパリ・ピラピティヤ博士<sup>1)</sup>と本学和漢薬研究所難波恒雄教授の協力のもとに、クシャラ・スートラ (Ksyara Sutra)<sup>2-4)</sup>を試み、満足する結果を得ている。本治療法を手術的治療法が難しい、難治性のクローン病合併痔瘻に応用し、良好な結果を得ているのでその後の治療成績について報告する。

#### クシャラ・スートラの歴史と成分

古代インドの外科医の父、スシュルタは、痔瘻疾患について研究し、理想的な処理法としてこのクシャラ・スートラを提案したのが最初である<sup>5)</sup>。クシャラ・スートラがインド伝承医学の古書の中に埋もれていたのを近代医学によみがえらせたのは、インドのバラナシ、ヒンズウ大学のアーユルヴェーダの専門家、シャルマ教授<sup>2)</sup>である。それは1964年のことである。彼は1992名の痔瘻患者に応用し、完全治癒率は98.84%であったと報告した。再発率も極めて低く、この治療がいかに合目的なものであるかを物語る<sup>6)</sup>。

クシャラ・スートラは、瘻孔を着るために外科剪刀と違って、3種類の植物からなる成分を用いる。瘻孔前壁の組織を溶切しながら同時に瘻孔の後壁側では、新しい肉芽による治癒が振興し、瘻孔を切り終えたときにはほぼ痔瘻創は治っているのを特徴とする Drug

delivery system を思わせる治療法である。患者においても、入院期間が少なく、治療翌日から平常通りの生活ができるなど、大きな利点を有している。薬物の原材料は、スヌーヒ (Snuhi: トウダイグサ科の *Euphorbia antiquorum* L. キリンカクの仲間)、アパマルガ (Apamarga: ヒユ科の *Achyranthes aspera* L. ケイノコズチの仲間) 及びハリドドラ (Haridra: ショウガ科の *Curcuma longa* L. ウコン) の3種類の植物から成っている。スヌーヒは樹液であり、eupholやantiquol A, Bなどのインゴール型ディテルペンを含み、局所刺戟薬、つまり催炎薬である。ウコンはその根茎を乾燥した粉末で、3種類の curcuminoids が認められる<sup>7)</sup>。これらは創傷に対して殺菌効果や抗炎症作用を示す。この治療の中心をなすアパマルガは、ケイノコズチを燃焼し、この灰を水に解かした後、その上清液を蒸発乾燥させ粉末としたアルカリ性粉末であり、腐食薬として作用している。

クシャラ・スートラによる瘻孔切開は、アパマルガのアルカリ性粉末により繊維状になった瘻管組織を腐食し、スヌーヒ乳液の催炎作用で血液循環を促進させ、これにウコン粉末の殺菌効果と抗炎症作用が加わって過剰な炎症を抑制し、ゆっくりと組織再生が行われる。

#### クシャラ・スートラの治療法

この糸による治療法を箇条書きに以下に記すと次のようになる。

- 1) 歯状線に存在すると思われる瘻管一次孔の状態をクリプトフックにて検索し、二次孔との交通を確認する。
- 2) クシャラ・スートラの糸をゾンデで確実に一次孔に貫通させ、緊張感を持たせて結紮する。
- 3) 2~3回しっかりと結び、5~7日間放置し交換する。隔日に、“糸振り”を行う<sup>8)</sup>。

#### クシャラ・スートラの臨床経過と成績

瘻孔の分類、隅越の分類<sup>9)</sup>によるI型からIV型に分類して私共の成績を述べる。1985年6月から1996年3月までクシャラ・スートラを513例(その内562例痔瘻)に施行した。この内クローン病合併痔瘻は18例である。術後2年以上経過した299例の初回完全治癒率は287例(96.0%)で、1次瘻孔処理不十分のため再発は12例(4.0%)に認めた。これらの再発例に対しても再度のクシャラ・スートラの施行により治癒している。合併症としては、ポケット状肉芽形成のために膿汁分泌を認めた症例が14例(4.6%)、外括約筋を貫く瘻孔症例の2例に軽度の肛門変形を認めた。根治手術の施行された78例と比較すると、病期別にみても入院期間は半減し、完全治癒期間も同様にそれぞれ半減し

ている。

術後2年以上経過したクローン病合併痔瘻13例について検討するとII型5例, III型6例, IV型2例と高位痔瘻が多かった。糸交換の平均回数は2.3回(クローン病非合併症例平均1.4回)と多く, 脱落までの期間は平均17.9日(クローン病非合併症例平均12.9日)。入院期間は平均38.8日(クローン病非合併症例平均18.3日)。創治癒期間は平均12.6週(クローン病非合併症例平均4.6週)といずれもクローン病非合併痔瘻症例に比較して長期間を要した。再発は1例に認めた。

## 結 語

アーユルヴェーダの痔瘻にたいするクシャラ・スートラ治療は, アルカリ性の薬物を含んだ糸により外科手術に類似した切開と, 治癒機転が同時に進行する処置法であり, 難治性であるクローン病合併痔瘻などにも応用可能である。クローン病非合併症例に比較して創治癒期間が長いものの外科的切開が好結果を得られないクローン病合併痔瘻にはスノーヒ乳液の催炎作用で血液循環を促進させ, これにウコン粉末の殺菌効果と抗炎症作用が加わって過剰な炎症を抑制し, ゆっくりと組織再生を促す本法は理想的な治療法とも考えられる。

## 文 献

- 田沢賢次, 山本克弥, 霜田光義ほか: クシャラ・スートラーその試みと成績について『アーユルヴェーダ研究』第16号, 1693~1699 (1986)
  - Deshpande P. J., Pathak S. N., Sharma B. S. et al.: Treatment of fistula in ano by Kshara sutra. *J. Res. Ind. Med.* **2**: 131-139 (1968)
  - Deshpande P. J. and Sharma K. R.: Treatment of fistula-in ano by a new technique—Review and follow-up of 200 cases. *Am. J. Proctol.* **28**: 49-61, (1973)
  - Desphanda P. J. and Sharma K. R.: Successful non-operative treatment of high rectal fistula. *Am. J. Proctol.* **27**: 39-47 (1979)
  - Bhishagratna K. L.: Sushruta Samhita (ススルタ大医典) I. 伊藤弥恵治, 鈴木正夫訳, 日本医史学会, 1971
  - 西野美知子: 最近のインドにおけるアーユルヴェーダ事情『アーユルヴェーダ研究』第11号, 1106~1136 (1981)
  - Gewali M. B., Pilapitiya U., Hattori M. et al.: Analysis of a thread used in the Kshara sutra treatment in the Ayurvedic medicinal system. *J. Ethnopharmacol.* **29**: 199-206 (1990)
  - 山本克弥, 田沢賢次, 山下 巖ほか: クシャラ・スートラによる痔瘻の治療—その臨床成績と成分分析の試み—『アーユルヴェーダ研究』第18号, 1900~1903 (1988)
  - 隅越幸男: 複雑痔瘻の診断と治療, 日臨外会誌 **49**: 220~224 (1988)
- 50) 小松かつ子, 難波恒雄: 仏教医学の伝来と中国医学; 第18回アーユルヴェーダ研究会研究総会, 1996年11月7日, 於富山, 講演要旨集, pp.38~45**

紀元前6世紀にインドで発祥した仏教は, 宗教も哲学も科学も含む総合的な人間学であるとされ, 根本思想そのものにインド医学(アーユルヴェーダ)が反映し, また經典中に医薬学記事が多く見られる。したがって, 仏教を信仰した民族は少なからずインド医学の影響を受けていると考えられる。そこで, 大乘仏教が伝播した地域で発達している伝統医学を医療及び薬物の面から比較することにより, 各地におけるインド医学の展開または対立関係を解明して, 北方系東洋医学(チベット医学, モンゴル医学, 中国医学)の個々の特徴を明確にする目的で, 「仏教医学の調査研究」を行った。また, 現代医療に貢献できる薬物や養生法の探索も目的の1つとした。ここで仏教医学とは仏教に関連する医療活動のすべてを指すものと広く解釈して, 寺院で行われている医療(1), 仏教と融合した形で医学が成り立っているチベット医学(2)及びその流れを汲むモンゴル医学(3), 經典中に記載されている医薬学部分(僧侶の健康・治療面に関する内容, 純粋なインド医学)(4)に関して調査した。また, 道家思想の元に発達した中国医学に仏教が影響を及ぼしたか(5)についても検討した。大乘仏教の中国への伝播には2系統即ち, 紀元前後に成立した初期大乘仏教が中央アジアを経て長安さらには沿海地区まで伝わり, 梁から唐代(6~8世紀)に隆盛した系統と, 後期大乘仏教が7世紀チベットに伝わり(ラマ教), さらに13世紀にモンゴルへ進出した系統があり, 中国ではそれぞれを漢伝仏教, 藏伝仏教と称する。そこで調査地及び機関として, 前者については漢伝仏教伝播経路にあたる河西走廊(甘肅省敦煌, 蘭州市, 陝西省安市), 現在の中国仏教の四大中心地の内の山西省五台山, 安徽省九華山, 四川省峨眉山及び僧侶による医療活動が盛んであると聞いた福建省の寺院を対象にして, 研究機関を含めて訪問した(1a)。後者については西藏自治区, 青海省, 甘肅省及び内蒙古自治区の寺院(1b)の他, 同地域に発達しているチベット医学またはモンゴル医学に基づいて治療を行っている藏医院または蒙医院, 付属製薬所, 藏医

学院または蒙医学院などを調査対象にした。調査方法は座談会形式の聞き取りが主で、同時に使用薬物、周辺地域の薬用資源植物の蒐集も行った。仏典の調査では大正新脩大藏經の律藏に関する文献を検討した。

1a. 敦煌洞窟の医画、出土された医巻の衛生予防面の内容に仏教の影響が見られる。五台山、九華山、峨眉山、福建省などでは善行としての医療活動がわずかながら見られた。自己経験として中国医学を学んだ者、中草薬の知識のある者、気功や推拿術を修得した者(先祖代々；師から伝授；出家前中醫師であった；自分自身で名医の処方を集めた等)が医療活動をしており、精神面を別にすると草醫師または中醫師となんら変わらない。また福建省では寺院に付属診療所を設けて中醫師や西洋醫師を雇っていた。

1b. 藏伝仏教では五明の内の医方明が重視され、かつては殆どの寺院に医薬学院(マンパザサン、メンツェカン)と医院があったが、国家からチベット医学、モンゴル医学が正式に認められ、藏(蒙)医院、藏(蒙)医学院が許可されるようになるとわずかに残るだけになった。青海省の塔爾寺はその1つであった。

2. チベット大藏經丹珠爾の医方明部に収められている7文献の内『アシュターンガ・フリダヤ・サンヒター(医学八分科精粹便覧)』はチベット医学の聖典『ギュシー(四部医典)』やその解説書『ベドゥル・ゴンポ(藍瑠璃)』と関係があるとされ、インド医学の伝播に仏教が大きな役割を果たしたことがわかる。チベット医学はトリ・ドーシャなど理論面ではインド医学を踏襲するが、薬物の面では独自性があり、西藏の藏医院では丸剤が多用され(製剤数300~350種類)、原料生薬500~700種類の内インド産は20%にすぎず70%が西藏産、それらは高地性植物の地上部からなるものが多い。一方、青海省藏医院では散剤が多く、薬浴によるリウマチ、皮膚病の治療に力が入れていた。生薬は30%を中薬材公司から購入しており、中国化が見られた。最近国家レベルで編纂された『藏薬標準』が徹底されればこの傾向は益々強まるものと思われる。紅景天、兔耳草、冬虫夏草、藏茵陳、独一味などが研究対象になっていた。

3. モンゴル医学ではチベット医学とそれが伝播する以前にあった独特な医療とが融合しており、外治療法(瀉血、灸、針刺、罨法療法、振動治療、接骨術)や食餌療法(馬乳酒の利用)に特徴がある。製剤の処方方はチベット薬と同様であるが、原料生薬は同名であってもチベット生薬と基源が異なるものが多い。

4. 律藏の「根本説一切有部毘奈耶藥事」に記載されている薬物を紹介する。

5. 金光明最勝王經に「病に四種の別あり。風、熱、痰癰及び総集の病(ヴァーユ、ピッタ、カッパ、3者の合病)」、摩訶僧祇律に「病とは404病あり。風病に101あり。一」とあり、この概念は陶弘景校訂の『補闕肘後百一方』、孫思邈著の『千金要方』などに見られる。インドの眼科治療も王焘撰の『外台秘要』で紹介され、また本書収載の約3分の1の方剤はインドのものであるとされており、仏教隆盛期に中国医学に影響を与えていたことが窺われる。ただし4元素の理論は中医の陰陽五行説とは実際のところ相入れなかったことが指摘されている。生薬面ではインド薬物(訶子、鬱金、白豆蔻、木香など)は唐代以降も中国各地で使用され現在でも重要な漢方処方の構成生薬になっている。

51) 土田貴志, 山本知枝, 山本恵一, 人見信之, 小坂昇, 鹿野英士, 岡田正道, 小松かつ子, 難波恒雄: 柑橘類生薬の現状—基源と品質—; 第25回生薬分析シンポジウム, 1996年11月8日, 於東大阪, 講演要旨集, pp.23~40

We performed fundamental studies on chemical and anatomical differences among species including cultivars and changes during the fruit ripening process. As a result, peels of 27 species and 1 variety of genus *Citrus*, 1 species of genus *Fortunella* and 1 species and 1 variety of genus *Poncirus* were divided into 14 groups based on the composition and its ratio of flavonoides, coumarins and flavonoid-glycosides. On the basis of this result, we investigated botanical origins of more than one hundred commercial samples of “Chinpi (Chenpi, 陳皮),” “Seihi (Qingpi, 青皮),” “Kijitsu (Zhishi, 枳実),” “Kikoku (Zhiqiao, 枳殼),” “Tohi (橙皮),” etc. mainly from Japan and China. The results showed that main botanical origin of “Chinpi” produced in Japan was *C. unshiu* and those in China were *C. unshiu* and *C. reticulata* or related species. By the similar way, the botanical origin of “Seihi” produced in China was determined to be *C. reticulata* or related species, “Kijitsu” and “kikoku” in Japan to be *C. hassaku*, those in China to be the form of *C. aurantium* and “Tohi” in Japan to be *C. iyo* and *C. hassaku*, and foreign “Tohi” to be *C. aurantium*, respectively.

52) 景山誠二, 佐藤仁志, 黒川昌彦, 難波恒雄, 白木公康: 夏枯草熱水抽出エキスの抗 HIV・抗サイトメガロウイルス効果; 第10回日本エイズ学会総会, 1996年12月7日, 於横浜, 講演要

### 旨集, p.212

【目的】エイズ・HIV 感染症における、発症予防とサイトメガロウイルス感染症予防に、安価で長期連用できる薬物の候補として、夏枯草の熱水抽出エキスを選択し、その効果を検討した。

【方法】試験管内で、HIV 感染ヒト T 細胞の細胞死からの回避、それに逆転写酵素 (RT) 活性阻害の程度をみた。ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) あるいは、マウスサイトメガロウイルス (MCMV) について、試験管内でその効果を検討した。また、免疫抑制マウス動物モデルに、連日 3 回 (750 mg/kg/day) 経口投与し、感染後 10 日目の肺内のウイルス量を測定した。

【結果】(1)細胞の増殖に影響のない濃度で、感染細胞死を免れる効果があった。また、同等の濃度で明らかな RT 活性阻害効果が認められた。(2)HCMV, また、MCMV に対する 50% サイトメガロウイルス (CMV) 増殖阻止濃度は、いずれも 25-50  $\mu\text{g/ml}$  付近であった。一方、マウスに経口投与すると、統計上有意な肺内のサイトメガロウイルス量の減少がみられた。

【考察】夏枯草エキスにつき、抗 HIV 効果が試験管レベルで、また、CMV に対しては動物モデルで増殖抑制効果が認められた。抗 HIV 効果の作用点は、逆転写の過程にあると考えられる。現在、この活性物質の検討とともに、腸管吸収画分につき、RT 活性阻害効果、さらに抗 HIV 増殖抑制活性を検討中である。

### 著書ならびに訳著等

- 1) 北村慧光著：『フノリ健康法百科』, アムリタ書房, 東京, 1996; 難波恒雄：フノラン推薦の挨拶, pp. 6~9
- 2) 小橋恭一編：『小さな架け橋』, 自家版, 富山, 1996; 難波恒雄(寄稿)：振り返れば四十五年, pp. 90~96
- 3) 難波恒雄著：『和漢薬への招待』, 東方出版, 大阪, 1996, pp.225
- 4) 難波恒雄, 門田重利編：『第 5 回国際伝統医薬シンポジウム・富山 (1996), 講演集』, 富山医科大学和漢薬研究所, 富山, 1996, pp.321
- 5) 蔡 仲徳主編：『中薬研究論文集 (1995 年)』, 中医古籍出版社, 北京, 1996; Liu Y.-P., Komatsu K., Park J.-H., Mikage M. and Namba T. : Pharmacognostical Studies on the *Polygonatum* Plants (Part II), On the Botanical Origins of the Crude Drug "Whangjeong (黄精)" from Korea (英文), pp.33~49

### 総説その他雑報

- 1) 難波恒雄：古来薬とされたコーヒーを飲めば、老化や肝炎を防ぐ効果大と最新研究で判明。『壮快』, 1996 年 1 月号, 講談社, 東京, 1996 年 1 月 1 日, pp.154~155
- 2) 難波恒雄：カラダにいい! カラダを温める! 病気知らずの薬膳。『NEC けんぼ』, 332 号, 日本電気健康保険組合, 東京, 1996 年 1 月 15 日, pp.3~5
- 3) 難波恒雄：平成 8 年 (1996 年) 新年のことば。『漢方の臨床』, 43 巻 1 号, 東亜医学協会, 東京, 1996 年 1 月 25 日, p.45
- 4) 難波恒雄：和漢薬の中の「キノコ」の薬効。『和漢薬』, 1996 年 2 月号, 513 号, ウチダ和漢薬, 東京, 1996 年 2 月 1 日, pp.10~12
- 5) 服部征雄, 中林毅司, 楠本イネス俱子, 宮代博継, 難波恒雄：エイズウイルスに有効なアーユルヴェーダ薬物の探索。『アーユルヴェーダ研究』, 25 号 (1995 年度版), アーユルヴェーダ研究会, 富山, 1996 年 2 月 1 日, pp.54~56
- 6) 李 建新, 李 慧英, 宮原竜郎, 門田重利, 呉 翼偉, 瀬戸 光, 柿下正雄, 難波恒雄：伝統薬物による抗骨粗鬆活性成分の研究—升麻の活性成分について。『和漢医薬学雑誌』, 12 巻 4 号, 和漢医薬学会, 富山, 1996 年 3 月 1 日, pp.316~317
- 7) 蔡 宝昌, 楠本イネス俱子, 宮代博継, 門田重利, 服部征雄, 難波恒雄：Xanthine - xanthine oxidase による培養心筋細胞障害に対する馬錢子アルカロイドの保護作用。『和漢医薬学雑誌』, 12 巻 4 号, 和漢医薬学会, 富山, 1996 年 3 月 1 日, pp.334~335
- 8) 有馬 隆, 馬場伊津子, 堀 妃登美, 難波恒雄, 服部征雄, 門田重利, 野村靖幸：空間認知機能障害に対する丹参の改善作用—老化促進モデルマウスでの検討—。『和漢医薬学雑誌』, 12 巻 4 号, 和漢医薬学会, 富山, 1996 年 3 月 1 日, pp.374~375
- 9) 湯川倫代, 黒川昌彦, 長谷川ともみ, 氷見由起夫, 難波恒雄, 穂積豊治, 松井祥子, 白木公康：和漢薬による CMV 感染症に対する予防的治療効果。『和漢医薬学雑誌』, 12 巻 4 号, 和漢医薬学会, 富山, 1996 年 3 月 1 日, pp.424~425
- 10) 難波恒雄：スパイシー・カクテル No.5, ダンデリオ。『Guardian Angel』, 2 巻 1 号, Churchill Communications Japan, 大阪, 1996 年 3 月 1 日, p.10
- 11) 難波恒雄：学会報告, 第 5 回和漢薬 (中薬) の医学薬学的研究に関する日中シンポジウム, 第 4 回国際伝統医薬シンポジウム・富山 (1995)。『学園

- だより』, 54号, 富山医科薬科大学, 富山, 1996年3月8日, p.23
- 12) 難波恒雄: 北から南から, 富山医科薬科大学和漢薬研究所。『生化学』, 68巻3号, 日本生化学会, 東京, 1996年3月25日, pp.224~226
  - 13) 難波恒雄: 国際医療協力富山フォーラム基調講演, 開発途上国における医療協力と伝統医薬。『柔整とやま』, 19号, (社)富山県柔道整復師会, 富山, 1996年3月25日, pp.8~9
  - 14) 難波恒雄: グラビア薬学散歩, 民族薬物を尋ねて②モンゴル人民共和国の医薬事情, 『ファルマシア』, 32巻5号, 日本薬学会, 東京, 1996年5月1日, pp.487~489
  - 15) 難波恒雄: 薬物文化としての動物薬(1) - 中国唐代の動物薬とその変遷 -。『和漢薬』, 1996年5月号, 516号, ウチダ和漢薬, 東京, 1996年5月1日, pp.3~7
  - 16) 難波恒雄監修: 私のハーブ健康法, 富山の幸を使ったフレンチ薬膳は, 西洋のハーブの知恵が結集されている。『AMUSE』, 9号, 毎日新聞社, 東京, 1996年5月8日, pp.88~89
  - 17) 難波恒雄: 染色用ハーブとその薬物的な効用の基礎知識。『染織α』, 1886年6月号, 183号, 染織と生活社, 京都, 1996年6月1日, pp.32~37
  - 18) 難波恒雄: 薬物文化としての動物薬(2) - 中国唐代の動物薬とその変遷 -。『和漢薬』, 1996年6月号, 517号, ウチダ和漢薬, 東京, 1996年6月1日, pp.1~3
  - 19) 難波恒雄: スパイシー・カクテル No.6, シナモン。『Guardian Angel』, 2巻2号, Churchill Communications Japan, 大阪, 1996年6月1日, p.33
  - 20) 難波恒雄: 巻頭言 伝統医薬研究と21世紀。『現代東洋医学』, 17巻2号, 医学出版センター, 東京, 1996年6月10日, p.9
  - 21) 難波恒雄: 石原保秀先生の事跡。『漢方の臨床』, 43巻6号, 創刊500号記念号III, 東亜医学協会, 東京, 1996年6月25日, pp.151~168
  - 22) 難波恒雄: 天山山脈の薬用植物。『平成8年度富山県リカレント教育学習コース講義テキスト 和漢薬に未来はあるか』, 富山医科薬科大学リカレント教育運営委員会, 富山, 1996年6月30日, pp.34~37
  - 23) 難波恒雄: 富山の薬業と反魂丹。『和漢薬研究所年報』, 22号, 富山医科薬科大学和漢薬研究所, 富山, 1996年6月30日, pp.1~12
  - 24) 難波恒雄: 新たな効能の解明が期待される羅布麻の研究, 『ベストムックシリーズ-驚異の燕龍茶』, 70号, KKベストセラーズ, 東京, 1996年7月1日, pp.28~31
  - 25) 難波恒雄: 薬物文化としての動物薬(3) - 中国唐代の動物薬とその変遷 -。『和漢薬』, 1996年7月号, 518号, ウチダ和漢薬, 東京, 1996年7月1日, pp.5~10
  - 26) 難波恒雄: <学会報告>第14回和漢薬研究所特別セミナー。『学園だより』, 55号, 富山医科薬科大学, 富山, 1996年7月1日, p.13
  - 27) 難波恒雄: 薬草の持つ機能性成分の解明状況と今後の展望, 食文化と薬膳を考える(1)。『週刊農林』, 1629号, 農林出版社, 東京, 1996年7月25日, pp.6~7
  - 28) 難波恒雄: 肥満から肝臓病, 痛風, リウマチまでみごと撃退すると欧州で人気の菩提樹茶。『壮快』, 1996年8月号, マイヘルス社・講談社, 東京, 1996年8月1日, pp.178~179
  - 29) 難波恒雄対談: 食こそ癒しの原典, 健康の危機的現状とプロポリスの果たす役割。『プロポリス健康読本1』, シリーズ「健康の科学」No.3, 東洋医学舎, 東京, 1996年8月1日, pp.12~17
  - 30) 難波恒雄: 薬草の持つ機能性成分の解明状況と今後の展望, 食文化と薬膳を考える(2)。『週刊農林』, 1630号, 農林出版社, 東京, 1996年8月5日, pp.4~5
  - 31) 難波恒雄: 薬草の持つ機能性成分の解明状況と今後の展望, 食文化と薬膳を考える(3)。『週刊農林』, 1631号, 農林出版社, 東京, 1996年8月25日, pp.4~5
  - 32) 難波恒雄, 土田貴志: モンゴル伝統医薬 - その変遷と現状 -。『アーユルヴェーダ研究』, 26号, アーユルヴェーダ研究会, 富山, 1996年8月30日, pp.95~104
  - 33) 難波恒雄: スパイシー・カクテル No.7, シナモン。『Guardian Angel』, 2巻3号, Churchill Communications Japan, 大阪, 1996年9月1日, p.39
  - 34) 難波恒雄: 薬草の持つ機能性成分の解明状況と今後の展望, 食文化と薬膳を考える(4)。『週刊農林』, 1632号, 農林出版社, 東京, 1996年9月5日, pp.4~5
  - 35) 難波恒雄協力: コーヒーを「漢方」でとらえてみると……。『漢方流コーヒー再発見 (NHKテレビ「ためしてガッテン」より)』, (社)全日本コーヒー協会, 東京, 1996年9月18日, pp.15~16
  - 36) 難波恒雄協力: シリーズ薬と医のクロスロード

癒, 富山医科薬科大学和漢薬研究所。『P&M Kampo』, 1巻3号, 一竹書房, 東京, 1996年10月1日, pp.1~3

- 37) 難波恒雄: 世界の伝統医学 連載4, 中国の生薬事情—道地薬材の現況。『週刊医学のあゆみ』, 179巻2号, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1996年10月1日, pp.161~165
- 38) 難波恒雄: グラビア 天山山脈の薬物資源とウイグル医学(1)。『東洋医学』, 24巻11号, 緑書房, 東京, 1996年11月1日, pp.4~6
- 39) 難波恒雄: 従口到腸的薬物—伝統薬物対口腔内, 胃内及腸内菌的作用。『中国薬科大学六十周年校慶学術論文摘要匯編』, 中国薬科大学, 南京(中国), 1996年11月1日, pp.242~244
- 40) 難波恒雄: グラビア 天山山脈の薬物資源とウイグル医学(2)。『東洋医学』, 24巻12号, 緑書房, 東京, 1996年12月1日, pp.4~6
- 41) 難波恒雄: スパイシー・カクテル No.8, ペパーミント。『Guardian Angel』, 2巻4号, Churchill Communications Japan, 大阪, 1996年12月1日, p.42
- 42) 難波恒雄: 特別企画: 北陸の薬史, なぜ富山に売薬業が起こったのか—反魂丹の謎—。『薬史学雑誌』, 31巻2号, 日本薬史学会, 東京, 1996年12月30日, pp.154~159

#### 講演等

- 1) 難波恒雄: ウイグル医学と天山の薬草; アーユルヴェーダ研究会東京月例会, (於たにぐち書店セミナーハウス), 1996年1月20日(土)
- 2) 難波恒雄: 健やかに生きるための食の知恵—未病医学の薬膳—, 伝統医薬と日本の薬草を考える; 第31回八丈島民大講義『生薬・漢方医学の世界』, (於八丈島植物講演ビクターセンター), 1996年1月22日(月), 23日(火)
- 3) 難波恒雄: 薬膳と食文化を考える; 平成7年度富山県リカレント教育学習コース第10回, (於富山医科薬科大学), 1996年1月27日(土)
- 4) 難波恒雄: 和漢薬と食文化—未病医学と薬膳—; 日本食品工業倶楽部東京部会講演会, (於東京, 東洋経済ビル), 1996年2月7日(火)
- 5) 難波恒雄: 仏教医学を考える; 富山県立山博物館第3回「立山のこころ」シンポジウム, (於富山県国際文化センター<オルビス>), 1996年2月10日(土)
- 6) 小松かつ子, 難波恒雄: 仏教医学の伝来と中国医学—中国における仏教医学の調査研究—; 第16回和漢薬研究所特別セミナー, (於富山医科薬科大学), 1996年3月7日(木)
- 7) 難波恒雄: 世界伝統薬物的研究状況と民族薬物学的提唱; 第2回立夫中医薬学術奨受賞講演, (於中華民国, 台中中國醫藥學院), 1996年4月30日(木)
- 8) 難波恒雄: 日本の民間薬; 平成8年度石川県民大 学校能力開発コース「郷土ふれあい講座」, (於鹿島町生涯学習センター「ラピア鹿島」), 1996年5月2日(木)
- 9) 難波恒雄: 健康食品と沖縄の熱帯植物; 石垣市健康づくり講演会, (於石垣市民会館), 1996年5月7日(火)
- 10) 難波恒雄: ゴーヤーの底力; 『ゴーヤーの日』名護市屋部地区農業構造改善推進体協議会, (於名護市民会館), 1996年5月8日(木)
- 11) 難波恒雄: 本草学概説; 北陸大学第1回東洋医薬学講座(初級), (於北陸大学), 1996年5月23日(木)
- 12) 難波恒雄: 薬食同源の食文化; ifia JAPAN '96開催記念セミナー, (於東京ビッグサイト「有明」), 1996年5月30日(木)
- 13) 難波恒雄: 世界の民族薬物を考える—21世紀への家庭薬—; 富山県家庭薬剤師会総会特別講演, (於富山県薬業会館), 1996年6月4日(火)
- 14) 難波恒雄: 健やかに生きるための食の知恵—未病医学の薬膳—; 「東洋医学によるまちおこし」シンポジウム, (於中村プリンスホテル), 1996年6月7日(金)
- 15) 難波恒雄: 染色用ハーブとその薬用の効果; '96植物染織ともめんセミナー, (於兵庫県青垣町公民館), 1996年6月22日(土)
- 16) 難波恒雄: 伝統医学と民族薬物; 中国科学院高原生物研究所, (於中華人民共和国, 西藏自治区), 1996年8月7日(木)
- 17) 難波恒雄: 和漢薬の歴史; 天山山脈の薬物資源とウイグル医学; 富山医科薬科大学和漢薬研究所夏季セミナー「和漢薬に触れる」, (於インテック大山研修センター), 1996年8月28日(火), 29日(木)
- 18) 小松かつ子: 体験実習(1)~生薬を見て, 触れて, 感じてみよう!; 富山医科薬科大学和漢薬研究所夏季セミナー「和漢薬に触れる」, (於インテック大山研修センター), 1996年8月29日(木)
- 19) 山路誠一: 体験学習(2)~漢方湯液, 丸薬作りを体験しよう! 修治について; 富山医科薬科大学和漢薬研究所夏季セミナー「和漢薬に触れる」, (於インテック大山研修センター), 1996年8月29日(木)



- 20) 難波恒雄, 小松かつ子: チベット医学を探る; 富山漢方会平成8年度第2回講演会, (於富山県民会館), 1996年8月30日(金)
- 21) 難波恒雄: 天山山脈の薬用植物; 平成8年度富山県リカレント教育学習コース第5回, (於富山医科薬科大学), 1996年9月7日(出)
- 22) 難波恒雄: 薬膳と漢方; 北陸大学第1回東洋医学講座(初級), (於北陸大学), 1996年9月19日(木)
- 23) 難波恒雄: 薬膳について; 第368回温知会講演会, (於湯島聖堂内斯文化館), 1996年9月21日(出)
- 24) 難波恒雄: 健康に生きるための食文化; 第1回未病健康食品総合講座, (於東京経済倶楽部ホール), 1996年9月26日(木)
- 25) 難波恒雄: 食生活を考えるー未病医学の薬膳ー; 第5回アジア栄養科学ワークショップ, (於中村学園大学), 1996年9月28日(出)
- 26) 難波恒雄: 中国の生薬事情ー道地薬材の現状ー; 第6回漢方湯液治療研究会, (於順天堂大学), 1996年9月29日(日)
- 27) 難波恒雄: 文化を運んだくすりやさん; 第11回国民文化祭富山'96シンポジウム, (於富山市民プラザ), 1996年10月2日(木)
- 28) 難波恒雄: 21世紀への食文化を考える; 「21世紀へむけての先端技術」応用物理学会公開講演会, (於北日本新聞社ホール), 1996年10月5日(出)
- 29) 難波恒雄: 薬食同源の食文化; 薬膳・第2回中日合同シンポジウム, (於中華人民共和国, 北京新世紀飯店), 1996年10月11日(日)
- 30) 難波恒雄: 和漢薬の歴史と現代における効用; 紙パルプ技術協会年次大会, (於富山県民会館), 1996年10月24日(木)
- 31) 難波恒雄: 四川からチベットへ薬草を訪ねて; 富山漢方会平成8年度第3回講演会, (於富山県薬業会館), 1996年11月1日(金)
- 32) 難波恒雄: 口から腸へのMateria Medicaー口腔内, 胃内及び腸内フローラに対する伝統薬物の作用ー; 上海医科大学, (於中華人民共和国, 上海), 1996年11月14日(木)
- 33) 難波恒雄: 従口到腸的薬物ー伝統薬物対口腔内, 胃内及び腸内菌的作用; 中国薬科大学創立60周年

記念講演会, (於中華人民共和国, 南京), 1996年11月15日(金)

- 34) 難波恒雄: 正倉院薬物と仏教医学; 正倉院薬物フォーラム, (於大阪YMCA国際文化センターホール), 1996年12月7日(金)
- 35) 難波恒雄: かぜ薬における生薬の効果を科学する; 三共株式会社仙台支店, (於メトロポリタン仙台), 1996年12月12日(木)
- 36) 難波恒雄: 本草の中のお茶の効用; 富山漢方会平成8年度第4回講演会, (於富山県民会館), 1996年12月20日(金)

#### 国際会議及び調査活動等に関連した海外出張

- 1) 難波恒雄: エジプト, ギリシャ, トルコ, 伝統医薬及び食文化調査, 1996年2月17日~2月28日
- 2) 難波恒雄: 中華民国, 中華民国生薬学会(高雄)での特別講演及び台湾における生薬事情調査(台南, 台北)並びに第2回立夫中医学術奨受賞式(台中)出席, 1996年4月19日~5月1日
- 3) 難波恒雄, 小松かつ子: 中華人民共和国, 中国薬科大学(南京)で博士論文審査及び川蔵高原の薬物資源並びにチベット医学の調査(四川省, チベット), 1996年6月29日~8月13日(富山県受託調査事業)
- 4) 難波恒雄, Basnet Purusotum, 長谷耕二: ドイツ, 第2回国際天然薬物会議(ミュンヘン)に出席・発表, 1996年9月9日~9月15日
- 5) 難波恒雄, 李 建新: 中華人民共和国, 第2届中国新医薬博士論壇(北京)に出席・発表及び薬膳・第2回中日合同シンポジウム(北京)で講演, 1996年10月8日~10月13日
- 6) 難波恒雄: 中華人民共和国, 上海医科大学薬学院で講演及び中国薬科大学創立60周年記念式典(南京)に出席・講演, 1996年11月13日~11月18日
- 7) 難波恒雄: ベトナム, 香港, 中華人民共和国(海南島), 伝統医薬及び食文化調査, 1996年11月19日~11月27日

#### 学会等

「第18回アーユルヴェーダ研究会研究総会」並びに「第5回国際伝統医薬シンポジウム・富山(1996)」主催, 1996年11月6~8日(於富山県民会館)