

# アシタバの化学と薬理効果

八木 晟

## Chemical and Pharmacological studies on *Angelica keiskei*

AKIRA YAGI

### [序]

アシタバ (*Angelica keiskei*, *Umbelliferae*) は房総半島、三浦半島、伊豆七島から紀伊半島東南にいたる太平洋岸に自生する日本特産のセリ科の大型多年生草本で、根、葉及び下葉に長柄があり、2～3回3出羽状に複生し、長さ20～60cm、無毛、平滑、小葉は2～3深裂し、光沢があり、冬でも深緑色を示す。暗紫色の線が多く、葉の表面に光沢があり、且つ、アシタバの茎を切ると黄色の汁を出すのに対して、ハマウド (*Angelica japonica*) は黄汁を出さない (又は汁の色がうすい) 点で、アシタバと区別される。

アシタバは一名ハチジョウソウとも呼ばれ、往時「<sup>カンゾウ</sup>鹹草」の名で痘瘡の治療に用いられたことがあり (和漢三才図絵)、関東地方では、健康食品として食用に供されていた。

アシタバの漢方薬としての応用や、方剤・配合はみられないが、八丈島では、アシタバを不老長寿の霊草として広く用いられている。

アシタバの民間薬としての効用は、便秘、利尿、高血圧、悪性貧血、疲労回復、食欲増進、精力増強、肝臓・腎臓・消化器などの障害、神経痛にみられるようであるが、これらはいずれも体験談の領域であり、アシタバ含有のどの成分が何に効くのか、或いは各成分の相乗効果があるのかどうか、現在のところ不明である。アシタバの薬用植物としての効能、効果に関する医学・薬学上の研究発表は殆どみられない。アシタバの民間薬としての応用を目的とした成分研究及び含有成分の薬理作用・副作用についてのべる。

### [I] 成分

アシタバの成分に関しては、赤松<sup>(1)</sup>ら、刈米<sup>(2)</sup>らによると、葉には、luteorin-7-glucoside, isoquercitrin, 根には psoralen, angelicin, bergapten, xanthotoxin, angelic acid, behenic

acidを含むとあり、さらに、小沢らは<sup>(3)(4)</sup>上記成分以外に、2種の chalcone と3種の coumarin を発見している。

アシタバの成分は次のように分類される。

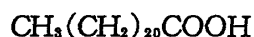
1) Organic acid

a) angelic acid



一般的に *Angelica archangelica* から得られる芳香性不飽和脂肪酸で、合成することも可能である。

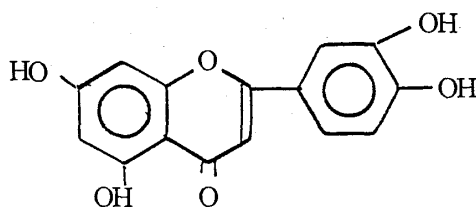
b) behenic acid (docosanoic acid)



黒芥子に含まれている高級脂肪酸で、ドイツ特許915,085号(1954)により合成することも可能である。

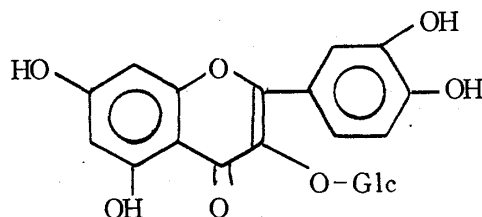
2) Flavone

c) luteorin



*Digitalis* 葉などにある黄色結晶成分で、日本公開特許7598号(1954)により *Pseudomonas aeruginosa* の培養で生合成される。

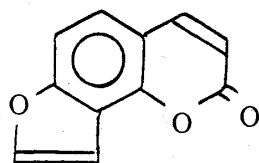
d) isoquercitrin



サワギクの花粉から分離された化合物で、アメリカ特許2,727,890号(1955)により quercetin を出発原料として合成される。

### 3) Furocoumarin

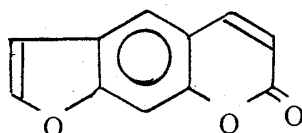
#### e) angelicin



*Psoralea corylifolia* の種子中に含まれる angular furocoumarin で isopsoralen ともいう。

Kawase et al.<sup>(5)</sup> は、8-formyl-7-hydroxycoumarin から angelicin を合成しており、抽出分離には英国特許1,212,134号 (1970) とアメリカ特許3,553,236号 (1971) の2件がある。

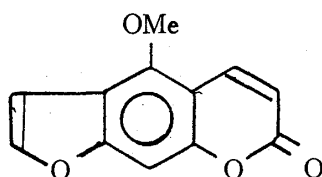
#### f) psoralen



*Coronilla scorpioides*, *Ficus carica* の葉などに含まれる linear furocoumarin である。

Foster, R.T. et al.<sup>(6)</sup> は 2,4-HO(ph-CH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CHO から、Horning, E.C. et al.<sup>(7)</sup> は 6-acetoxycoumarin から psoralen を合成している。

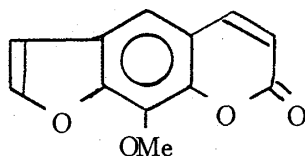
#### g) bergapten\*



ベルガモット油から得られる固形油分で、4-methoxypsoralen である。

Caporale, G. et al.<sup>(8)</sup> は 2,6,4-(OH)<sub>2</sub>(MeO)C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me から、また、Rodighiero, G. et al.<sup>(9)</sup> は phloroglucinol から bergapten を合成している。

#### h) xanthotoxin



*Ammi majus* 果実中に含まれ、8-methoxypsoralen である。合成法には、ドイツ特許 2,820,263号 (1979) と Chang, Narn-Hsien et al.<sup>(10)</sup> がある。

#### 4) Vitamin など

<sup>(11)</sup> 奥野はアシタバの葉、根の一般分析試験の結果を発表している。

(表 1) アシタバ葉の分析試験結果

(単位 100gr.中)

総カロチン	3.60mg
ビタミンB <sub>1</sub>	0.08mg
ビタミンB <sub>2</sub>	0.12mg
総ビタミンC	7.00mg
ビタミンE	1.40mg
総キサントフィル	5.53mg
コリン	検出せず
ナイアシン	1.55mg
パントテン酸	0.63mg
ビタミンB <sub>6</sub>	0.12mg
ビタミンB <sub>12</sub>	0.05 μg
葉酸	0.021mg
ビオチン	0.0029mg
イノシトール	39.00mg

[ (財) 日本食品分析センター ]

(表 2) アシタバ根の分析試験結果

(単位 100gr.中)

総カロチン	検出せず
総キサントフィル	0.08mg
ビタミンB <sub>1</sub>	0.09mg
ビタミンB <sub>2</sub>	0.05mg
総ビタミンC	11mg
ビタミンE	0.86mg
コリン	検出せず
ナイアシン	1.52mg
パントテン酸	0.40mg
ビタミンB <sub>6</sub>	0.72mg
ビタミンB <sub>12</sub>	0.66 μg
葉酸	0.018mg
ビオチン	3.70mg
イノシトール	41.00mg
水分	84.4%
タンパク質	1.7%
脂質	0.5%
線維	2.2%
灰分	1.3%
糖質	9.9%

[ (財) 日本食品分析センター ]

以上のとおり、アシタバには、脂肪酸、フラボン類、クマリン類およびビタミン類などが含まれている。しかしながら、アシタバの採取場所、採取時期により、その成分の含有量の変動が当然生じるものと考えられる。

## 〔Ⅱ〕薬理作用

### 1) Angelicin

Nimmi, C. et al.<sup>(12)</sup> は *Selium vaginatum* から分離して得た angelicin の薬理研究を行なった。

この報告によると、ラット、マウス、ウサギに経口および腹腔内投与したとき、有効な精神安定、鎮座、中枢筋肉弛緩効果を有しており、chlordiazepoxide と同様の作用を示し、イヌでは僅かに低血圧症性活性があり、摘出モルモット回腸、ウサギ十二指腸およびモルモット子宮に対し非特異性鎮座作用を示した。

### 2) Isoquercitrin

Khadzhai, Ya.I. et al.<sup>(13)</sup> は、ウサギ、ネコ、ラットおよびモルモットについて研究し、isoquercitrin はそれらの腸管より摘出した平滑筋の緊張をやわらげたが、消化管の攣縮の振幅とその頻度には変化がなかったが、しかし、BaCl<sub>2</sub>, acetylcholine 或いは histamine の前投与により亢進された緊張も isoquercitrin によりやわらげられたと報告している。

また Heribert, P. et al.<sup>(14)</sup> は、*Gymnosperm biloba* の青葉から抽出した isoquercitrin を用いて実験を行なった。

Langendorff 装置の心臓標本、下肢部そしてモルモット摘出消化管において、血管拡張と鎮座作用がみられたと報告している。

### 3) Psoralen

Kryzhenkov, A.N. et al.<sup>(15)</sup> は、ウサギに psoralen を 25mg/kg の 1 回注射により、6～24 時間、低血糖症がみられたが、一方、ラットでは、毎日 1 回、100～200mg/kg、17 日間投与しても変化はみられなかったが、しかし、注射後の最初の数時間に血中 catalase 活性は増加したが、次の日には低下した。但し、プロトロンビン時間には変化はなかった。イヌに 15 mg/kg を 15 日～24 日投与したときには、変化はみられなかったと報告している。

## 〔Ⅲ〕各成分の効果

### 1) Behenic acid (docosanoic acid)

循環系に対する作用として、次の 2 報告がある。

• Prost-Dvojakovia, R.J. et al.<sup>(16)</sup> は、ヒト血小板集合体に対する脂肪酸の影響を光度測定試験 (classical photometric test) および濾過圧法 (filtration pressure method) の技法

を用いて実験した。

長鎖脂肪酸は他の凝集剤と異なった進行性および不逆性 (progressive and irreversible) 凝集を誘発する。その血小板凝集の範囲は直接脂肪酸の長さにより促進され、鎖中に2重結合があれば阻害される。濾過圧法では、脂肪酸中の炭素数が増加すれば、その凝集は促進され、鎖中の2重結合により、凝集阻害はより特徴づけられると報告している。

・Musso, R. et al.<sup>(17)</sup> は、血小板の磷脂質と凝集剤との間に相互関係が依存し、ADP-collagen に対する遊離脂肪酸 (FFA) の効果は明白である。

epinephrine 誘発血小板凝集について、*in vitro* で、長鎖飽和および不飽和 FFA は critical ADP の濃度、collagen および epinephrine により誘発された血小板凝集を可能にする。

外因性 (exogenous) 長鎖 FFA は血小板膜脂質を高め、しかも、低凝集刺激に対して血小板をより感応しやすくせしめたと報告している。

## 2) Flavone (luteorin)

### a) 循環系に対する作用

・Nada Marijan-Jankovic.<sup>(18)</sup> は、摘出カエル心臓を  $5 \times 10^{-4}$  濃度の luteorin 液につけたところ、拡張いくらかは僅かに収縮の振幅がみられた。また、心搏頻度および血液搏出量は減退した。

摘出モルモット心臓では、 $2 \times 10^{-4}$  濃度で、心搏頻度の同時増加を伴った。拡張と収縮作用が増加したが、しかし、冠状血管中の血液量には直接影響はなかった。

イヌの心-肺標本では、5~10mg 投与で僅かに動脈血圧を上昇、静脈血管では下った。

ラット後股では、10mg 投与により血流は33%低下した。

イヌおよびネコに5~15mg 投与したとき、正常よりも12~30%血圧が上昇した。

この作用は酒石酸 ergotamine, Priscol, Diparcol または副腎血管の結紮により影響されないと報告している。

・Paris, R.<sup>(19)</sup> は、luteorin は低毒性であり、毛細管には軽度の影響を及ぼす。そして、利尿剤および利胆剤でもあると報告している。

・Robert, H. et al.<sup>(20)</sup> は、flavonol, flavone について、adrenaline の分解防止実験を消化管の小切を用いて実験した。

等分子基準において、3位の glycoside は分解防止効果を和わらげるが、7位のそれは防止効果を増強する。一方、この位置が methoxy 化されると活性は低下する。C-2, C-

3 位に 2 重結合があるときは、活性は増強され、benzene (B 環) の OH 基が free のときも活性は増強されると報告している。

#### b) 抗炎症作用

• Paris, R. et al.<sup>(21)</sup> は、ウサギ腹側皮膚を脱毛したのち、1 % trypan blue 液を 1 ml 静注、一定量の chloroform を含んだ cotton pad を用いて、時間測定を行なった。比較は濾紙上の trypan blue の標準で測定した。

luteorin 1 mg/kg のとき、3 分 45 秒～5 分 15 秒、50 mg/kg のとき、7.5 分～10.5 分であったと報告している。

• Ilarinov, I. et al.<sup>(22)</sup> は、dextran および yeast により誘発された rat-foot test および cotton pellet 炎症実験で、また reserpine および phenylbutazone 誘発腫瘍実験で、或る種の flavonoid (luteorin など) は抗腫瘍および抗炎症作用を示したと報告している。

• Prokopenko, O.P. et al.<sup>(23)</sup> は、動物実験において *Helichrysum* より分離した flavonoid (luteorin, quercitrin) は胆汁分泌を増進させ、また、肝の解毒作用を亢進せしめ、抗炎症作用を示したと報告している。

#### c) 癌に対する作用

Molnar, J. et al.<sup>(24)</sup> は、NK/LY 腹水癌細胞を接種したマウスの生存時間を観察した。

最もよい結果は rutin 2 mg を 1 日、2 回投与したとき 8 日間延長した。luteorin は rutin よりも少し効果は劣っていた。*in vitro* で、NK/LY 腹水癌細胞培養では、成長阻害効果を及ぼしたと報告している。

#### d) 胸腺に対する作用

Masri, M.S. et al.<sup>(25)</sup> は、幼若ラットに luteoin を投与したとき、胸腺に縮小を誘発したと報告している。

#### e) Vitamin B<sub>1</sub> に対する作用

• Nakabayashi, T.<sup>(26)</sup> は、V.B<sub>1</sub> の分解を研究したところ、V.B<sub>1</sub> と共に flavonoid 色素を 70℃, 1 hr, incubate した。quercitrin の如き phenyl 基の ortho 位に OH 基が 2 個有するもの、glycoside を有するものが顕著な分解活性を有する。

いわゆるワラビの熱安定性抗ビタミンファクターを有するものに isoquercitrin, rutin があると報告している。

#### f) 抗チロジナーゼ活性

• Yagi, A.<sup>(27)</sup> らは quercitrin, isoquercitrin, xanthoangelol, bengapten, luteorin, 及び

luteorin-7-glucoside をアシタバより単離し、これら化合物の mushroom-tyrosinase を用いて、抗チロジナーゼ活性を検べた。各サンプルを10% dimethylsulfoxide に溶解し、1/15M phosphate buffer (pH 6.8) で mushroom-tyrosinase と L-dopa と培養、生成した dopachrome を457nmで吸光度を測定した。その結果、quercitrin 58.3%, luteorin-7-glucoside 32.7% (L-ascorbic acid の阻害率を100%とする) の阻害活性を示し、アシタバの化粧品原料としての有用性を示した。

### 3) Furocoumarin

一般に furocoumarin は photodynamic action を有す。

#### a) 血液に対する作用

Caporale, G. et al.<sup>(28)</sup> は、子ウシ赤血球の生理食塩液サスペンションに furocoumarin (angelicin, bergapten, psoralen, xanthotoxin etc.) を加えたとき、明らかにUV溶血効果を引き起こすが、saponin 或いは低張液 hypotonic solution の作用は阻害しなかった。furocoumarin は紫外線を吸収することで、生理的に濾過の役目をはたすと報告している。

#### b) DNA, RNA, タンパク合成に対する作用

・Colombo, G. et al.<sup>(29)</sup> は、細胞レベルで bergapten, psoralen, xanthotoxin etc. の furocoumarin の光感作効果について実験した。モルモット腎細胞に365nmのUVを照射したところ、psoralen はDNA, RNA タンパク合成の阻害を示し、またDNAビールス培養の成育を阻害した。モルモット細胞増殖の効果は bergapten, xanthotoxin は照射時に増殖阻害を示した。主要な効果は核酸の光感作、おそらくDNAに関係があると報告している。

・Rodighiero, G. et al.<sup>(30)</sup> は coumarin を対照として、furocoumarin の細胞学的活性およびDNAに対する動向をしらべた。

Chromosome fragmentation, coumarin を1としたときの活性

(染色体破壊)		活性
coumarin	1000	1
angelicin	180	10
bergapten	25	20
psoralen	45	10
xanthotoxin	90	10

0.1%DNA水溶液に coumarin の acetone 溶液を加えたとき、coumarin は影響を示さな



かったが, furocoumarin では粘度の増加がみられた。

coumarin	0.59%
angelicin	4.75%
bergapten	6.53%
psoralen	3.36%
xanthotoxin	6.43%

・Averbeck, D. et al.<sup>(31)</sup> は, DNA損傷 yeast における遺伝効果および修復の実験において, furocoumarin による光感作は酵素に依存することを証明した。

分子レベルにおいて, furocoumarin 誘発内部要素の修復はDNAの交差結合と関連し, 且つ異なった修復過程の寄与が *in vitro* 実験において証明された。

1 ないし 2 個の官能基を有する furocoumarin が mitochondria DNA に対し光誘発損傷に効果があると報告している。

#### c) 変異原性

Pool, B.L.<sup>(32)</sup> は, *Salmonella typhimurium* TA 100 を用いて実験した結果, bergapten は可視光またはUVの存在下で histidine<sup>-1</sup>-revertant を誘発するが, 同菌TA1537またはTA98では変異原性はなかったと報告している。

#### d) 細菌類に対する作用

(結核菌)・

Rodighiero, G. et al.<sup>(33)</sup> は, Proskauer and Beck 培地に *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* (ヒト型結核菌) を加えた実験において, psoralen, xanthotoxin はいずれも100  $\gamma$ /ml の濃度で成長阻害を示したと報告している。

(単相イースト細胞)

Averbeck, D. et al.<sup>(34)</sup> は xanthotoxin とのUV照射で単相イースト細胞の生存応答が変化すると報告した。dose-rate 効果をしらべるため, UV照射を一定にして, xanthotoxin 濃度を  $9.2 \times 10^{-5} \sim 2.3 \times 10^{-8} \text{M}$  と変化させた。その結果, xanthotoxin 濃度を下げると, UV照射によって, 細胞はその濃度に比例して影響を生じるが, 照射量と薬剤濃度との間に完全な相互作用はない。一方, UV照射量を  $0.66 \times 10^3 \sim 108 \times 10^3 \text{Jm}^{-2}\text{h}^{-1}$  と変化させ, xanthotoxin 濃度を一定にしたとき, wide-type 細胞の生存は高容量に比較して低容量で著しく増加する。

ここで, 細胞は高容量での変化よりも低容量でより反応することが判明した。

xanthotoxin プラスUV照射に対する wide-type 細胞の高い抵抗は少なくとも部分的に強い切除—修復に依存することを示唆する。

照射が低容量のとき、rad<sub>1</sub> 細胞での生存カーブの肩、即ち累積致死量以下の損傷に対する能力は高容量でみられる場合に比較して、大体2つの要素により増加する。切除—再合成よりも、他の修復機能は低容量にて、rad<sub>1</sub> 細胞で作用するとみられると報告している。

(bacteria)

Bridges, B.A.<sup>(35)</sup> は、毒性を示す量以下の濃度において、xanthotoxinは254nm UVに対して bacteriaを保護し、~365nm UVに対しては bacteriaを敏感にし、更に、dark repair 光産物を阻害する。モル濃度の比較で、acriflavineは254nm UVに対して、xanthotoxinよりも強い阻害剤であり、POST-IRRADN. EXCISION REPAIR (照射的切除修復後)の強力な阻害剤であったと報告している。

e) 皮フに対する作用

・Pathak, M.A. et al.<sup>(36)</sup> は、furocoumarinの皮フ反応について、局所塗布、または、経口投与したとき、psoralenが最も強く作用した。furocoumarinのうちでlinear結合しているものが高い効果を示したと報告している。

・Khadzhai, Ya.I. et al.<sup>(37)</sup> は、ウサギ、モルモットの実験において、furocoumarinのあるものは、UV刺激に対して動物の皮フ敏感性が著しく増強されることが明らかとなった。

psoralenが最も強く、次いでxanthotoxin, bergaptenの順であったと報告している。

・Chakraborty, D.P. et al.<sup>(38)</sup> は、ヒキガエル (*Bufo melanostictus*) にpsoralenを0.01mg/day, 10月間、投与したとき、皮フおよび肝臓に melanin 形成, tyrosinaseの増加が認められた。しかし、*in vitro*で、前投与せずに皮フに塗布したときは効果はなかったと報告している。

・Pathak, M.A. et al.<sup>(39)</sup> は、白色モルモットの皮フを用いて、*in vivo*, *in vitro* 実験を行った。

光感作阻害, succinic and lactic acid dehydrogenaseの不活性化、或いは、cytochrome oxydaseの不活性化に対し、可視光線下或いは、光学的に観察したところ、psoralenが試供furocoumarinの中で生物活性が一番強力であった。そのmechanismはpsoralen中のfree radical formationに起因する metastable triplet stage (準安定三重期) によることで説明されると報告している。

・Farbes, P.D. et al.<sup>(40)</sup> は、無毛突然変異マウスに $\lambda > 290\text{nm}$ の光線を1回露光することにより、紅斑を生ぜしめられる。xanthotoxinをマウスに局所投与すると、methanolだけ

を前塗布するよりも強い反応を引き起こす。

無毛マウスでの皮膚腫瘍は毎日光線刺激に曝らされ、局所塗布を数ヶ月続けるとき生じると報告している。

#### f) 発癌物質に対する作用

• Pathak, M.A. et al.<sup>(41)</sup> は、psoralen, xanthotoxin をマウスに経口投与したとき、UV 発癌物質を防御するかどうかを検討された。0.01~0.16mg/mouse/day の dose-level では、psoralen, xanthotoxin のいずれも発癌物質の強力作用はみられなかった。0.5mg/kg の場合はUV発癌物質に対しては如何なる防御効果も示さなかったと報告している。

• Musajo, L. et al.<sup>(42)</sup> は、Ehrlich 腹水癌細胞 ( $5 \times 10^6$ ) を腹腔内に投与して、bergapten (0.15~0.25  $\gamma$ /million cells), psoralen (0.005~0.25  $\gamma$ /million cells), xanthotoxin (0.025~0.25  $\gamma$ /million cells), をそれぞれ加え、3.655AのUV照射を30分行ったところ、いずれも腫瘍は発育しなかった。正常健康体にみられる腹水細胞の腫瘍産生能は、おそらくDNA に対する furocoumarin の光化学結合によるものと思われると報告している。

#### g) その他の作用

• Kanof, N.S.<sup>(43)</sup> は、ヒト患者に1% xanthotoxin を局所投与したのち、UV、或いは太陽光に曝らすると、85人中32人に脱色部位に melanin 形成が生じた。320nm よりも長波長のUVは効果があった。太陽光はより強い効果を示したと報告している。

• Musajo, L. et al.<sup>(44)</sup> は、angelicin, bergapten, psoralen, xanthotoxin はいずれも有用な光学的活性を有する化合物であると述べている。

### [IV] 各成分の効能

#### 1) Flavone

##### a) 抗咳及び抗菌活性

Peng, Hua-Min et al.<sup>(45)</sup> は、マウスの皮下、胃内に luteorin (125および250mg/kg) を投与したとき、抗咳効果があった。ネコでは、luteorin (30mg/kg) 投与したとき、5~15分で咳を完全におさえ、2時間まで抗咳効果が持続した。

この効果は、脳幹の咳中枢および気管支の感覚側への直接作用によるものである。

*in vitro*, *in vivo* 共に acetylcholine または histamine 誘発収縮による平滑筋の弛緩作用の効果である。

また, luteorin は抗菌活性を示し, 黄色ブドウ状球菌感染マウスの生存率は luteorin 700 mg/kg 投与したとき 0~50% の増加を示したと報告している。

b) 抗アレルギー活性

Maki, M.<sup>(46)</sup> は, isoquercitrin は毛細血管透過試験および Arthus 反応で, 有意の効果を示したと報告している。

c) ビタミンCの抗酸化作用促進活性

Clemetson, C.A.B. et al.<sup>(47)</sup> は, rutin, quercitrin etc. の関連 flavonol は L-アスコルビン酸に対する抗酸化に対して強力な活性を示す。これら flavonol は酸化を媒介する重金属とキレート化合物を形成することで酸化を防止する。

d) Glucosyl acceptor としての作用

Sutter, Arne, et al.<sup>(48)</sup> は, flavone は glycosyl acceptor (glucosyl 基  $C_6H_{11}O_5-$ ) として作用するが, luteorin はその最も強力なものの一つであり, flavone-glycoside 経路における生合成中間体であることが判明したと報告している。

e) 抗腫瘍活性

Barnaulov, O.D. et al.<sup>(49)</sup> は reserpine 処理マウスでの抗腫瘍活性実験において, isoquercitrin etc. の flavone には O-methyltransferase 阻害および adrenalin 作用を増強する役割をはたすと報告している。

f) 抗痙攣活性

Shibata, S. et al.<sup>(50)</sup> は, acetylcholine を標品として, マウスの切除消化管を用いた *in vitro* 実験で, isoquercitrin etc. の flavone には papaverine 様抗痙攣作用があったと報告している。

## 2) Furocoumarin

a) 抗癌効果

Vermel, E.M.<sup>(51)</sup> は, bergapten, xanthotoxin etc. の furocoumarin を 50~70mg/kg の経口投与により, Ehrlich acites tumor の成長を阻害し, bergapten はやゝ低かった。

これら furocoumarin は tris (*l*-aziridinyl) phosphinesulfide の治療効果を増進せしめるので, ヒト治療に際し, furocoumarin は補助療法剤としての有用性を示すと報告している。

Vermel, E.M. et al.<sup>(52)</sup> は, マウス, ラットに各種癌を移植したのち, bergapten, xanthotoxin, etc の furocoumarin を経口, 或いは皮下投与したとき, Ehrlich 固形および

腹水癌, Sarcoma 37, Sarcoma 180, Harding-Passey 黒色癌などに対し, 癌阻害効果を示したと報告している。

・Bordin, F. et al.<sup>(53)</sup> は, *in vitro* 実験において, 皮膚—光感応 furocoumarin には, Ehrlich 腹水癌細胞中での核酸合成をUVの存在下で阻害する。

さらに, psoralen には, 少量のUV量でもDNA合成を低下せしめ, UV照射を延長したときのみ, RNA合成を低下せしめた。

よって, furocoumarin はUV照射時, 核酸と反応し, 癌誘発を阻害したと報告している。

・Magnus, I.A. et al.<sup>(54)</sup> は, 無毛マウスに1週5日間, bergapten を塗布し, 太陽光による刺激照射を行なったところ, 光発癌現象の制限があったと報告している。

#### b) 抗菌作用

Fowlks, W.L. et al.<sup>(55)</sup> は, 寒天培地に, グラム陽性菌を培養して, 可視光下では, furocoumarin には抗菌作用がみられたと報告している。

#### c) 細菌タンパク合成阻害

Chandra, P. et al.<sup>(56)</sup> は, *Escherichia coli* B細胞を用いて, psoralen (100 $\mu$ g/ml) と共に実験したところ, psoralen には明らかに細菌タンパク合成を阻害し, 転移RNAの $\sim$ 60—70%を不活性化したと報告している。

### References

- (1) 赤松金芳著, 和漢薬, P. 182 (1970), 医歯薬出版.
- (2) 刈米, 木村著, 最新和漢薬用植物 P. 134 (1959), 広川出版.
- (3) 小沢ら, 薬学雑誌 98, 210~14 (1978)
- (4) 小沢ら, 薬学雑誌 98, 636~38 (1978)
- (5) Kawase et al. Bull. Chem. Soc. Japan 35, 149~51 (1962)
- (6) Foster, R. T. et al. J. Chem. Soc. 1948, 2254~60
- (7) Horning, E. C. et al. J. Am. Chem. Soc. 72, 1514~18 (1950)
- (8) Caporale, G. Ann. Chim. (Rome) 48, 650~56 (1958)
- (9) Rodighiero, G. et al. Il. Farmaco (Pavia) Ed. sci. 10, 889~96 (1955)
- (10) Chang. Narn-Hsien et al. Nan-ching Ta Hsueh Hsueh Pao. Tzu Jank' o Hsueh (4) 88~91 (1978)
- (11) 奥野著, 不老長寿の霊草, アシタバ物語 P. 171 (1984)現代創造社版

- (12) Nimmi, C. et al. Indian J. Med. Res. 63(6) 833~41 (1975)
- (13) Khadzhai, Ya, I. et al. Fenol' nye Socdin. Ikh. Biol. Funkts, Master Vses, Simp. Ist. 365~71 (1966, pub. 1968)
- (14) Heribert, P. Conf. Hung, Ther. Invest. Pharmacol. Soc. Pharmacol. Hung. 4th. 177~81 (1966, pub. 1968)
- (15) Kryzhenkov, A. N. et al. Tr. Kafedry Kozh. i Vener. Beleznei Tashkentsk. Med. Inst. 3. 22~8 (1963)
- (16) Prost-Dvojakovie, R. J. et al. Biorheolgy 10(4), 553~9 (1973)
- (17) Musso, R. et al. Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 56(6), 569-75 (1980)
- (18) Nada Marijan-Jakovic Arzneimittel-Forsch. 7. 442~5 (1957)
- (19) Paris, R. Ann. Pharm. Franc. 13. 485~7 (1955)
- (20) Robert, H. et al. J. pharmacol. Exptl. Therap. 95, 399~406 (1949)
- (21) Paris, R. et al. Ann. Pharm. Franc. 7, 510~14 (1949)
- (22) Ilarinov, I. et al. Farmatsiya (Sofia) 29(6), 39~46 (1979)
- (23) Prokopenko, O. P. et al. Farm. Zh. (Kiev) 27(4), 3~7 (1972)
- (24) Molnar, J. et al. Neoplasma 28(1), 11~18 (1981)
- (25) Masri, M. S. et al. Proc. Soc, Exptl. Biol. Med. 101, 818~19 (1959)
- (26) Nakabayashi, T. Vitamins (Japan) 8, 410~14 (1955)
- (27) 八木晟, 森信尚子: 日本薬学会中四国支部79例会発表
- (28) Caporale, G. et al. Atti ist. venets sci, lettere arti; classe sci mat. nat. 116, 203~10 (1958)
- (29) Colombo, G. et al. Intern. Symp. Radiosensitizers Radioprotect. Drugs, Ist. Milan 392~9 (1964)
- (30) Rodighiero, G. et al. Atti Accad. Naylor. Lineei Rend. classe sci. Fic, mat nat. 30, 84-9 (1961)
- (31) Averbek, D. et al. Psoralens Cosmet. Dermatol. Proc. Int, Symp. 143~53 (1981)
- (32) Pool, B. L. Arztl. Kosmetol. 9(6), 349-50 (1979)
- (33) Rodighiero, G. et al. Atti ist. venets sci, lettere ed ati. classe sci. met, nat. 114, 1~5 (1955~6)

- (34) Averbeck, D. et al. *Mutat. Res*, 50(2), 195~206 (1978)
- (35) Bridges, B. A. *Photochem, Photobiol*, 14(5), 659~62 (1971)
- (36) Pathak, M. A. et al. *J. Invest. Dermatol.* 32, 255-62 (1956)
- (37) Khadzhai, ya. I. et al. *Farmatsevt. Zh. (Kiev)* 20(3), 60~70 (1965)
- (38) Chakraborty, D. P. et al. *Sci and Culture (Calcutta)* 25, 386-7 (1960)
- (39) Pathak, M. A. et al. *Proc. Intern. Congr. Photobial*, 3rd. Copenhagen 552-4 (1960)
- (40) Farbes, P. D. et al. *Food Cosmet, Toxicol.* 14(6), 303-6 (1976)
- (41) Pathak, M. A. et al. *Nature* 183, 728~30 (1959)
- (42) Musajo, L. et al. *Experientia* 23(5), 335~6 (1967)
- (43) Kanof, N. B. J. *Invest. Dermatol.* 24, 5-10 (1955)
- (44) Musajo, L. et al. *Gozz. Chim. Ital.* 84, 870~3 (1954)
- (45) Peng, Hua-Min et al. *Yao Hsueh Tung Pao* 16(2), 11~13 (1981)
- (46) Maki, M. *Kaseigaku Zasshi* 17(5), 266~8 (1966)
- (47) Clemetson, C. A. B. et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 136(14), 339~76 (1966)
- (48) Sutter Arne et al. *Biochim. Biophys. Acta* 258(1), 71~87 (1972)
- (49) Barnaulov, O. D. et al. *Khim. -Farm. Zh.* 16(3), 300~3 (1982)
- (50) Shibata, S. et al. *Yakugaku Zasshi* 80, 120~4 (1960)
- (51) Vermel, E. M. *Acta Unio Intern. Contra Cancrum* 20(1~2), 211~13 (1964)
- (52) Vermel, E. M. et al. *Vopr. Onkel.* 10(6), 85~90 (1964)
- (53) Bordin, F. et al. *Experientia* 28(2), 148 (1972)
- (54) Magnus, I. A. et al. *Psoralens Cosmt. Dermatol. Proc. Int. Symp.* 371~81 (1981)
- (55) Fowlks, W. L. et al. *Nature* 181, 571~2 (1958)
- (56) Chandra, P. et al. *Biophysik* 7(3), 212-16 (1971)

## アシタバ成分の毒性（副作用）

アシタバ成分の毒性に関する報告は、furocoumarinの光毒性が主体となっている。

### 1) 細胞レベル

#### a) UV照射

• Schimmer, O. et al.<sup>(1)</sup> は、furocoumarinの光毒性および光変異誘発能を長波長UV光 (NUV) の存在下、*Chlamydomonas reinhardtii* の arginine 変異株を用いて比較実験を行なった。  
5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と 0.1 mM/l 間の furocoumarin 濃度に NUV 2 ~ 2.27 W/m<sup>2</sup>, 60分照射したとき、いろんな光毒性が生じた。controlとして、arg<sup>-</sup>細胞コロニー形成能を用いた。

この結果、bergapten > xanthotoxin > angelicin の順であった。

強い光変異誘発能は bergapten > xanthotoxin であったと報告している。

• Grant, E.L. et al.<sup>(2)</sup> は、psoralen は 360nm UV 下で、2 個 (log-log plot) の傾斜でもって、放射線不感受性菌株に対して、変異性誘発の原因となり、これに対して、angelicin は 360 nm により単一の傾斜を示した。

放射能に敏感な突然変異体は切除修復過程で欠除しているのに対して、psoralen および angelicin プラス 360nm UV 照射の作用は、1-ターゲット動態を示す。しかし、psoralen プラス 360nm UV を強く照射するときは 2 個の傾斜をとる。死滅、突然変異誘発の両方共切除修復欠除の菌株では放射線不感受性菌株よりもより敏感であると報告している。

• Ashwood-Smith, M.J. et al.<sup>(3)</sup> は、最近、動物およびヒト細胞を用いた光生物学的実験の結果、光敏感由来の致死および遺伝損傷は、psoralen が最も効果があって、次いで、5-methyl psoralen, angelicin の順であった。しかしながら、xanthotoxin と 5-methyl psoralen は *in vitro* でヒト細胞染色体損傷を本格的に与えたと報告している。

• Abel Cudrum<sup>(4)</sup> は、ヒトリンパ球、SCE (sister-chromatid exchange<sup>染色分体交換</sup>) の実験において、xanthotoxin 投与後、SCE 回数は増加した。

algal system *Chlamydomonas reinhardtii* において、xanthotoxin は光毒性に対し強い防御を示した。*Chlamydomonas* の光変異原性に対し、xanthotoxin は強く作用したと報告している。

• Wulf, H.C. et al.<sup>(5)</sup> は、ヒトリンパ球実験で、xanthotoxin 濃度  $\geq 10^{-10}\text{M}$  では、細胞交替を阻害した。UV 光 (320 ~ 380nm) の存在下では、 $10^{-14}\text{M}$  濃度で阻害がみられた。



リンパ球分裂阻害は分裂細胞中にみられ、小核および染色体異常に関係が存在するかも知れないと報告している。

・Freeman, R.G. et al.<sup>(6)</sup> は、ヒト喉頭癌から得た HEp-2 細胞、サル腎細胞、ウサギ腎細胞およびウサギ線維芽細胞を用いて組織培養実験を行なった。

xanthotoxin は UV 照射したとき、細胞単層に光毒性作用を阻害した。細胞を 1 時間、培養したのちに細胞毒性作用が先づみられた。6 時間後では、単一層は強い損傷を受け、24 時間後では、単一層は破壊された。この方法を用いたとき、xanthotoxin は 1:100,000 濃度以下でも反応したと報告している。

・Enami, H.<sup>(7)</sup> は、DNase, RNase または pepsin 処理した角質細胞の核を電子顕微鏡観察を行なったとき、xanthotoxin による光毒性反応は 1 時間後にあらわれた。

このことは、DNA 存在リボゾーム RNA 合成の阻害が明示されたとみられる。核内色素質は消失し、核内の DNA の機能のみならず核酸も消失することを暗示していると報告している。

・Barth, J. et al.<sup>(8)</sup> は、xanthotoxin の 0.5% 液を *Candida afficans* に加え、UV 照射すると酵素阻害を生じた。マウスに 0.5% xanthotoxin 液を 0.2ml 皮下投与して UV 照射すると、紅斑と壊死が生じた。このことは同様に光毒性を示していると報告している。

・Morison, E.L. et al.<sup>(9)</sup> は、光感作物質についての *in vitro* 実験で、ヒトリンパ球細胞に UVA (320~400nm), UVB (280~320nm) の照射を行なって、核 DNA 中の [<sup>3</sup>H] thymidine のとり込みについて実験した。

末梢血単核細胞と T リンパ球芽細胞とを比較したとき、後者では、再生能においてすぐれていたと報告している。

・Nielsen, P.E. et al.<sup>(10)</sup> は、L1210 細胞を用いて、DNA, RNA およびタンパク合成能を、xanthotoxin を長波長 UV 照射下に処理して測定したところ、DNA 合成は 200mg/ml, 2 時間照射で強い阻害 (~95%) があつた。一方、RNA 合成は同条件下で弱い阻害 (~40%) を受けた。2 μg/ml では、RNA 合成は ~90% の阻害を受けたが、タンパク合成は中程度の作用がみられた。xanthotoxin の光毒性作用は先づ DNA 合成阻害によるものであると報告している。

・Kobayashi, F. et al.<sup>(11)</sup> は、*in vitro* 実験で、xanthotoxin は *E. coli* に対して光毒性があつた。

*in vivo* 実験で、モルモット皮膚に xanthotoxin を塗布したとき、紅斑がみられたと報告

している。

・Averbeck, D. et al.<sup>(12)</sup> は、ビール酵母菌 (*Saccharomyces cerevisiae*) のハプロイドおよび二倍体細胞に、angelicin, psoralen または xanthotoxin と UV (365nm) 照射により、致死および変異誘発性応答を引き起こした。

psoralen および xanthotoxin は angelicin よりも致死において、20倍強く作用した。

2倍体細胞はハプロイド細胞より常に耐性があった。dark repair は生存を増加し、dark repair の状態のもと、DNA から少なくとも結合物質を放出する相互関係を生じる効果を示す。

2つの官能基をもつ furocoumarin (10 $\mu$ g/mg) は UV (365nm または 254nm) 照射下で、angelicin (10 $\mu$ g/ml) よりも核遺伝子逆変異原性 (his<sup>-</sup> から His<sup>+</sup>) 誘発において10倍作用を示したと報告している。

## 2) 動物実験

・Guillot, J.P. et al.<sup>(13)</sup> は、Harber, Targovnik and Baer 法にしたがい、白色モルモットの局所に塗布して実験した。psoralen (0.05% in 95% alc.) は光毒性を示したと報告している。

・Marzulli, F.N. et al.<sup>(14)</sup> は、bergapten (0.02~0.008% 濃度) を露出前腕皮フおよびウサギ脱毛皮フにそれぞれ投与したとき、光毒性が生じたと報告している。

・Kaidbey, K.H. et al.<sup>(15)</sup> は、モルモットを用いての光接触アレルゲン検出に対して鋭敏な実験法を開発した。この方法によると、xanthotoxin, bergapten. etc. は光毒性剤として有力なものであったと報告している。

・Egyed, M.N. et al.<sup>(16)</sup> は、xanthotoxin を経口投与したとき、太陽光に曝されると同時に、急性および慢性の光感作が発現する。

鳥類では、急性の角結膜炎、羞明、流涙がみられ、次いで、眼裂閉鎖、散瞳、或る場合には眼瞼癒着がみられ、強力な色素網膜症を生じると報告している。

・Langner, A. et al.<sup>(17)</sup> は、xanthotoxin を無毛マウスに胃管栄養法により投与して、1週2回もしくはそれ以上UV照射して1~12ヶ月間続行した。

このとき、光毒性を発現する量は20mg/kg、なお、長時間照射すると危険な臓器毒性の可能性もある。光毒性、高度な潰瘍、瘢痕および変形を生じるが、皮フ悪性の組織学的特長はみられなかった。

また、20mg/kgの xanthotoxin を投与して、UV照射 2 週間連続10分のときは、紅斑性光毒性を生じるが、結果として皮フ損傷はなかった。xanthotoxin 30mg/kgおよび40mg/kg毎日投与して、2 週間、10分UV照射したとき、瘢痕をともなった強度の火傷の原因となったが、8ヶ月後でも有害な腫瘍はみられなかった。

激烈な皮フ火傷および著しい潰瘍が生じたときでも、中毒性肝変化を除いて、臓器毒性はみられなかった。

免疫学的にも、この系では異常は現われなかったと報告している。

• Mikuni, I. et al.<sup>(18)</sup> は、xanthotoxin 40mg をラット腹腔内に投与して、光線を照射すると水晶体の上皮細胞に損傷を与えた。

*in vitro* では、核性白内障の形成および上皮細胞の消失が9日以内に生じた。水晶体による<sup>3</sup>H-labeled thymidine のとりこみは核性混濁が発現する前に約14%の減少であった。

このため、xanthotoxin は水晶体の上皮層に直接作用することにより、眼に損傷を与えるかも知れないと報告している。

• Ljunggren, Bo. et al.<sup>(19)</sup> は、マウスに xanthotoxin の高容量およびUV照射を与えたときに生じる光毒性反応は methotrexate または betamethasone の前投与による影響はなかったが、中容量の xanthotoxin では、この2種の薬剤により抑制されたと報告している。

• Ljunggren, Bo. et al.<sup>(20)</sup> は、その後の実験にて、xanthotoxin を投与して2時間後のヒト血液中レベルは、投与量0.3, 0.6, 0.9mg/kgのとき、それぞれ、25.9, 148.9, 311.4ng/mlであった。長波長(UV-A)を照射したときは、血中レベルも比例した。xanthotoxin とUV照射(UV-A)間に相互関係を示したが、最低容量では正確ではなかった。

しかし、このことは、psoralen-UVA 毒性を追跡するうえにおいて、適切な xanthotoxin 量を見極めることが可能であると報告している。

• Koch, H.R. et al.<sup>(21)</sup> は、白色および着色ラットに xanthotoxin (100mg/kg daily) を投与し、UVA (UV照射) (300mJ/cm<sup>2</sup>, ピーク365nm) を皮フに照射して、3次元の実験装置を用いて実験した。

xanthotoxin, UVA をそれぞれ単独に投与したときはいずれも眼病変を生じなかった。

しかし、両要素を一緒に投与すると、可逆性角膜混濁、不可逆性虹彩脈管切除および白内障が生じる。

不可逆性変化は白色ラットにおいてのみ眼湿重量の明白な減量をともなってみられた。

蛍光およびEPR分光分析は xanthotoxin とUVAの両方で処理された動物において、xantho-

toxin～タンパクの光付加物の形成を証明した。

結果として、患者の眼を保護するためには光化学療法上保護メガネを着用する必要性を強調しておくと言っている。

・Klingman, A.M. et al.<sup>(22)</sup> は、白斑病患者および日焼けを促進させる目的のために、従来、xanthotoxin 20mgを投与されていた。

この量では、日光または人工長波UV (Luv) 照射をボランティアに施行したとき、光毒性反応はあらわれなかったが、しかし、40～80mgを投与したときは、光毒性がみられた。

xanthotoxin 投与後、照射に対する最適時間は2時間であった。1週または2週間、1日1回投与ではあまり効果はみられなかった。

使用に対する試験的ガイドラインは xanthotoxin 40mg を用い、最初は45分間照射、そして60分まで延長するとよいと報告している。

・Zaynoun, S.T. et al.<sup>(23)</sup> は、標準光パッチテストを用いて実験を行なった結果、bergapten, xanthotoxin は共に薬剤の投与量、溶液中のエタノール濃度および照射時間の回数により影響を与える。皮フの水化および自然光或いは太陽光による色素沈着にも影響する。

同一パッチテストを同じ皮フに繰返えすと敏感性は増加するが、年齢・性別による光毒性応答には影響はなかったと報告している。

・Lock, S.O. et al.<sup>(24)</sup> は、Chinese hamster CH V79細胞を用いて実験したところ、xanthotoxin は明らかに光毒性を示したと報告している。

・Guillot, J.P. et al.<sup>(25)</sup> は、白色モルモットを用いて光毒性、光アレルギーの試験を行なった。光アレルギーはフロイド完全補助液 (adjuvant) の添加により誘発して、皮フに蛍光ランプを照射して行なった。組織学的な組織の顕微鏡観察の結果は光毒性と光アレルギーの関係を示した。

・De Bersaques, J. et al.<sup>(26)</sup> は、xanthotoxin の最少光毒性量をしらべたところ、0.3, 0.45, 0.6 mg/kg 投与後、それぞれ60, 120, 180分間UVを照射したとき plasma level で減少がみられた。しかし、plasma に対する最小光毒性量は実験データと完全に一致はしなかったと報告している。

・Raouf, E.H. et al.<sup>(27)</sup> は、マウスおよびラットにおいて、xanthotoxin の毒性は低く、近UV (366nm) を動物に照射したとき、xanthotoxin を腹腔内投与により毒性は増加する。

下垂体切除、妊娠、卵巣摘出または副腎摘出では、xanthotoxin の作用には変異はなかつ

たと報告している。

• Walff, K. et al.<sup>(28)</sup> は、脱毛モルモットの脊部皮フに xanthotoxin を局部塗布して、UV を照射すると光毒性反応が生じる。光毒性反応の最初の徴候は核周囲の浮腫、tonofilament<sup>(独直フライメント)</sup> の累積、角質細胞の空胞化、上部表皮層の不完全角化が結果として生じると報告している。

• Suhonen, R..<sup>(29)</sup> は、ヒト上皮の光テストにおいて、薬液として種々な polyethylene glycol を用いたときは明確な光毒性はなかったが、水を薬剤に加えたときには、光毒性は促進された。エタノールは xanthotoxin の効力を増したが、水よりも効果は少なかった。

皮フ中へ xanthotoxin が遊離することは、用いた薬剤の物理化学的性質によるかどうかは未だ明確ではなかったと報告している。

### 3) その他の毒性

• Herold, M. et al.<sup>(30)</sup> は、ウサギ、ラットでは bergapten, xanthotoxin 共に奇形は生じなかったが、妊娠ウサギおよび妊娠ラットに投与したとき、胎児毒性 (blastotoxic) がみられたと報告している。

• Averbeck, D..<sup>(31)</sup> は、1 個の官能基をもつ furocoumarin (angelicin) および 2 個の官能基をもつ furocoumarin (psoralen, bergapten, xanthotoxin) による致死効果、変異原性誘発および属間、属内組替えについて、*Saccharomyces cerevisiae* を用いてラド等量を測定した。その結果は各 furocoumarin に対して遺伝効果に関するラドー等量は等しかったと報告している。

### References

- (1) Shimmer, O. et al. *Plants Med.* 40(1). 68-76 (1980)
- (2) Grant, E.L. et al. *Environ Mutagen.* 1(1). 55-63 (1979)
- (3) Ashwood-Smith, M.J. et al. *Psoralen Cosmet. Dermatol. Proc. Ins. Symp.* 117-31 (1981)
- (4) Abel Cudrum *Mutat. Res.* 90(4). 451-61 (1981)
- (5) Wulf, H.C. et al. *Arch. Dermatol. Res.* 260(2). 87-92 (1977)
- (6) Freeman, R. G. et al. *J. Invesr. Dermatol.* 54(2). 164-9 (1970)
- (7) Enami. H. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi* 87(3). 209-15 (1977)

- (8) Barth, J. et al. *Vestn. Dermatol. Verarol.* (10). 55-7 (1979)
- (9) Morison, W.L. et al. *J. Invest. Dermatol.* 78(6). 460-3 (1982)
- (10) Nielsen, P.E. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 112(3). 965-71 (1983)
- (11) Kobayashi, F.J. *Dermatol.* 1(3). 93-8 (1974)
- (12) Averbek, D. et al. *Radiat. Environ. Biophys.* 12(3). 241-52 (1975)
- (13) Guillot, J.P. et al. *Parfums. Cosmet. Chem.* 18. 61-62, 65-69 (1977)
- (14) Marzulli, F.N. et al. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 21(10). 695-715 (1970)
- (15) Kaidbey, K.H. et al. *Curr. Concepts Cutaneous Toxic. [Proc. Conf.]* 4th. 55-68 (1980)
- (16) Egyed, M.N. et al. *Ophthalmic Res.* 8(5). 329-34 (1976)
- (17) Langner, A. et al. *J. Invest. Dermatol.* 69(5). 451-7 (1977)
- (18) Mikuni, I. et al. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 2(4). 243-53 (1977)
- (19) Ljunggren, Bo. et al. *Arch. Dermatol. Res.* 264(2). 257-60 (1979)
- (20) Ljunggren, Bo. et al. *J. Invest. Dermatol.* 76(2). 73-5 (1981)
- (21) Koch, H.R. et al. *Graefes' Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 76(2). 73-5 (1981)
- (22) Kligman, A.M. et al. *Arch. Dermatol.* 107(4). 548-50 (1973)
- (23) Zaynoun, S.T. et al. *Contact Dermatitis* 3(5). 225-39 (1977)
- (24) Lock, S.O. et al. *Int. J. Cosmet. Sci.* 5(2). 39-49 (1983)
- (25) Guillot, J.P. et al. *Perfums. Cosmet. Armoes* 50. 49-50, 53-6, 61-3 (1983)
- (26) De Bersaques, J. et al. *Dermatologica* 167(3). 135-7 (1983)
- (27) Raouf, E.H. et al. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 131. 394-9 (1961)
- (28) Wolff, K. et al. *Arch. Klin. Exp. Dermatol.* 237, 477-84 (1968)
- (29) Suhonen, R. *Contact Dermatitis* 2(5). 264-8 (1976)
- (30) Herold, M. *Psoralens Cosmet. Dermatol. Proc. Int. Symp.* 303-9 (1981)
- (31) Averbek, D. *Bull. Cancer* 67(3). 245-54 (1980)

#### 4)LD<sub>50</sub>値

アシタバの各成分のLD<sub>50</sub>値に関する報告は次のとおりであった。

Chemical compound	animal	LD <sub>50</sub>	reference
angelicin	rat	165mg/kg(ip), 321.6mg/kg(oral)	(1)
bergapten	toad	32mg/100g(ventral lymph sac)	(2)
	rat	94.5mg/100g(intramuscularly)	
psoralen	mice	480mg/kg(SC), 625mg/kg(internally)	(3)
	rat	830mg/kg(SC), 1330mg/kg(internally)	
xanthotoxin	male mice	250mg/kg(ip)	(4)
	toad	13.75mg/100g(ventral lymph sac)	(5)
	rat	16mg/100g(internally)	
luteorin	mice	180mg/kg(ip)	(6)

#### References

- (1) Nimmi, C. et al. Indian J. Med. Res. 63(6). 833-41 (1975)
- (2) Serif, M.F. et al. J. Egypt. Med. Assoc. 40. 465-90 (1957)
- (3) Kryzhenkov, A. N. et al. Tr. Kafedry Kozh. i Vener. Beleznei Tashentsk. Med. Inst. 3. 22-8 (1963)
- (4) Booer, M. et al.. Ghana J. Sci. 10(2). 82-4 (1970)
- (5) Sherif, M.A.F. et al. J. Egypt. Med. Assoc. 40. 465-90 (1957)
- (6) Hua-Min. P. et al. Yao Hsueh Tung Pao 16(2). 11-13 (1981)

#### 謝 辞

アシタバ成分の単離に協力された本学部・元助手・森信尚子氏と卒研学生諸氏及び文献の調査を担当された元研究生・河本房太氏に深謝します。