

「ヒトが食べるくすり、チンパンジーが食べるくすり」

大東 肇

1. はじめに： 農、芸（匠の世界）、化学のこと

大東でございます。今日はこの題で話をさせて頂きたいと思います。

最初にお断りしておきますが、この研究・調査は 20 年近く前の 1990 年から 1995 年くらいにかけて行った仕事の一つであります。私にとってたいへん貴重な経験をさせてもらったし、たいへん面白い研究であったことから、今日のように、どこかで呼ばれた多くの機会にこの話をさせて頂いております。

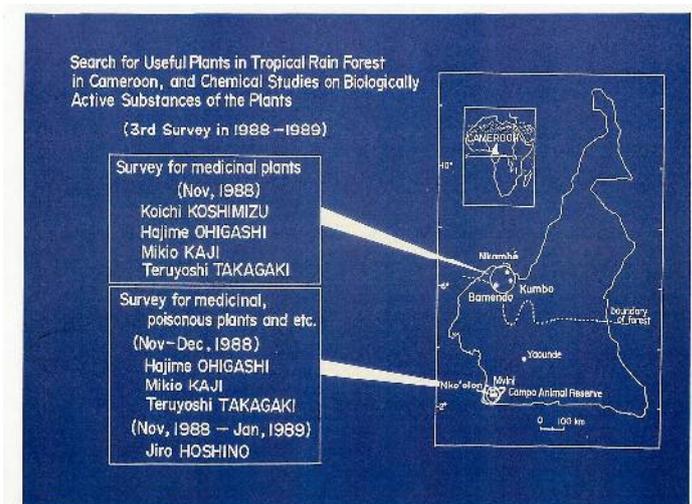
まず私の略歴です。京都大学農学部大学院の農芸化学専攻を修了しております。今の若い人には農芸化学という学術分野は判らないのではと思います。今は、農芸化学という名前がまったく無くなっていて、生物資源学などより広くイメージし難い学科名になっているからです。ですが、私は農芸化学というこの名前が大好きです。この分野のことについては後ほどまた紹介をさせて頂きます。大学院修了後、職を得たのが新たに設置された食品工学科というところでした。学生として農芸化学にいた時には、農産製造学研究室に籍を置いておりました。農産製造学とは何をすところかと言いますと、農作物の化学成分を色々と解析して、役に立つ成分ならこれを応用しようという学術分野になります。食品工学で職を得ましたので、食品を目指すことになりましたが、当時は食のことはまったくやっていませんでした。いずれ食品に手を出さないといけないというバックグラウンドがありました。1980 年代中盤よりやっとな食品をターゲットに研究をやるようになりました。最近言われています機能性食品にも手を出しております。

ここで少し農芸化学の話をさせて頂きたいと思います。農芸化学は、明日の生命・食料・環境を担っている学術分野であります。どんなところに貢献しているかと言いますと、食や薬、エネルギー資源、動・植・微生物の機能に関する学術や環境科学、成分的には蛋白質、ペプチド、酵素、農薬やホルモン系、各種食品成分などです。なんでもありなのです。ものすごく度量の大きいところで、何をやっても許されます。相手は人でもいいし、微生物でもいいし、動物でも植物でもいいのです。こんな懐の深い学会が私には魅力いっぱい分野です。農があり、芸（匠の世界）がある。そして化学があるのです。生物化学、環境化学、酵素、ざっと上げてこんな分野で色々なことが出来ます。そのなかで、私の育ってきた世界は天然物化学と称される分野です。この分野はどんなことをすところかと言いますと、我々の世の中は、植物、動物、微生物がいて、ヒトがいます。代表的な動・植・微生物の 3 つで話しを進めると、植物は植物で生きていますが単独で生きているわけではないでしょう。動物からの「なげかけ」があるでしょうし、微生物と植物の間にも「インターアクション（相互作用）」があるでしょう。動物と微生物の間にも色々な関係があるでしょう。こういう関係を取り持っている分子を明らかにして、それを社会の為に役立て

ることができないかということに携わっている分野です。要するに分子を通じて、個々の生物や異種生物間相互に存在する秩序や全体の調和・環境を説明しようとする分野です。

2. 「何故、我々はアフリカを目指したか」： まずはカメルーン

さて、今日の話においては、「何で私達はアフリカを目指したか」ということから始まります。昔から天然薬物探索において、薬を求めてどこに出かけたかと言いますと、熱帯に行っているのです。現在、天然薬物の主たる起源は植物であり、中国の生薬や日本の薬の30%が植物起源です。アメリカの薬も25%は植物起源であります。それから臨床的に重要な熱帯産植物由来のものとしては、現在、40近くの化合物が知られ、薬として大いに期待されています。また、地球上には、花の咲く植物が25万種あるとされていますが、そのうち15万5千種は熱帯域に自生しています。だから、熱帯アフリカは植物種において多様性が保証されています。それから、アフリカの森では、生物間の色々な現象、例えば植物と動物あるいは植物と微生物間などに興味ある相互作用があり、つぶさに観察すれば面白い生物間相互現象が見つかるのではないかと考えられます。以上のような期待から、一度熱帯アフリカの植物に挑戦しようと考え、西アフリカのカメルーンにある熱帯降雨林に挑戦したのが1983年のことでした。当時、海外調査などのこのような研究には、文部省科学研究費・海外調査枠が補助金制度としてありました。これに採択されるために多くの研究者は躍起になりますが、私どもも本補助金に申請したところ、幸いなことに「しっかり調査をし、成果をあげてください」ということで採択されました。1回目が1983年ですが、その後1985年、1988年と都合3度この補助金を頂いて、調査をさせていただきました。



地図 1

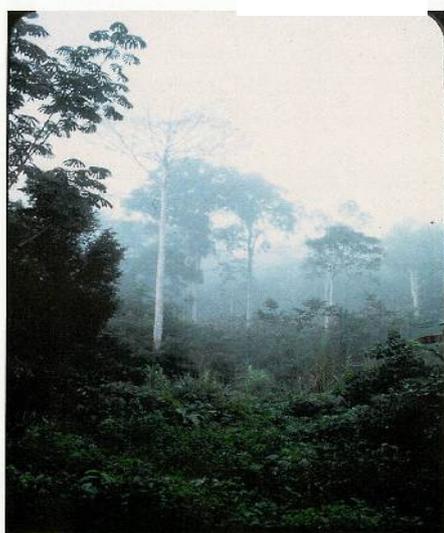
この図は、1988年第3回のカメルーンでの調査を実施した際の調査隊メンバーや調査地を示している。

実は、調査地としてカメルーン国南西部のムビニ村（地図 1 参照）が設定できたのは、当時、京都大学霊長類研究所の所長をお勤めでした河合雅雄先生（お猿の研究で著名）がこの地でマンドリルの社会生態を研究されており、そこに研究拠点をもっておられたからです。私達のこの研究も、河合先生からの強いお誘いがあったからなのです。アフリカの

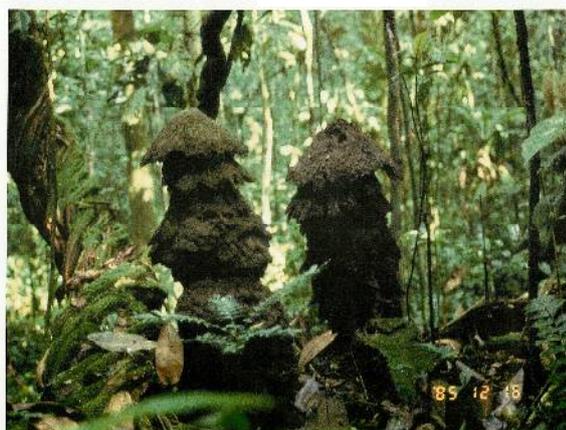
熱帯降雨林にこもって、野外調査を行うことは我々にとって初めての経験で、一方で「未開の山の中に入ってやっていけるのかな」と感じもありましたが、他方では興味深々なところもありましたので、心配はさて置き、まずは挑戦してみようと決心した次第です。

ここは（写真①）最終キャンプ地でこれは東側を向いた写真ですが、ずっと奥はうっそうたる森林です。慣れない私達には、「こんなところで病気になれば、誰が助けに来てくれるか」、「どうやって生きていくのか」という問いかけが常につきまとう当初でした。4~5キロ毎に、数名から数十名の村がぼつぼつとあります。我々調査隊は竹で柱を組み、泥を塗りつけてあるような家で生活をします。寝室はベットだけ置いてある土間、電気はもちろんありません。明かりはランプです。通常、昼間は、湿度が97~98%、気温は30°Cを超えます。夜になると27~28°Cくらいにはなりますが、それでも箸を動かすだけで汗がドツと出てくる世界です。

写真①



写真②



これは（写真②）アリ塚です。こちらは面白いでしょう、幹から花が咲いています。幹生花と言います。これはスイトウズルです。すばっと枝を切ると水がドーと出てきます。喉が渴いた時の清涼飲料水です。また、多くの木は傷をつけると粘っこいゴム状の乳液（ラテックス）を出します。これは植物の一つの防衛戦略と考えられています。この乳液に、種々の生理活性成分が含まれていることが多く、この乳液で壁を作ってそれ以上の微生物や昆虫からの攻撃を阻止している場合が多いと考えられています。このような乳液を滲出するような植物は、私達の植物選択のターゲットの一つとなるものです。

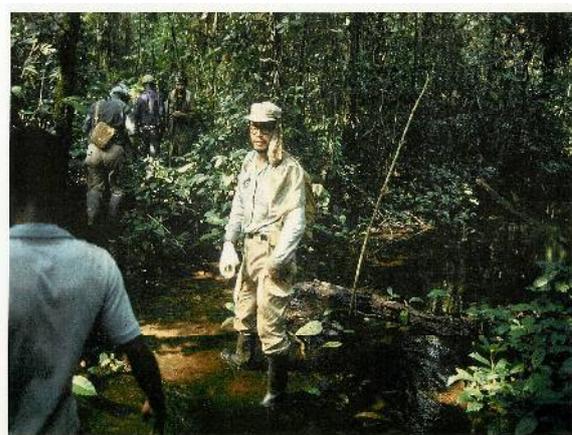
写真③



これは（写真③）ネズミの一種ですが、村人が仕掛けたワナに度々捕まってきます。村のどこかを訪ねたら、「ご飯でも食べていきなさい」と出されるのが大抵このネズミなのです。度重なると辟易しますが、現地の人にとっては貴重な食料なのです。山の中では殆ど自給自足です。河合隊の研究者らにと

っては、森に棲む動物を食べることはよろしくないのですが、地元の人とのコミュニケーションを大事にすることも重要なので、売りに来たら買い上げて料理をして食べるということにもなります。彼らはさすがに解体するのは上手で、ささっと料理して食べさせてくれます。一日のなかで、一番の楽しみは調査を終えた後の水浴びです。ただ、気をつけなくてはいけないのは溜まった水での水浴びです。溜まっている水には寄生虫がいるからです。ですから流れの強い所で汗を流すことになりますが、足元がぬるぬるしているのでコケそうになり、危険も伴います。

これは（写真④）私の調査中の格好です。塹壕兵みたいですね。タオルを首に巻いているのは、上から蛭などが落ちてくるのをカバーしているのです。そして必ず長袖ですね。暑いですがこんな格好をしています。

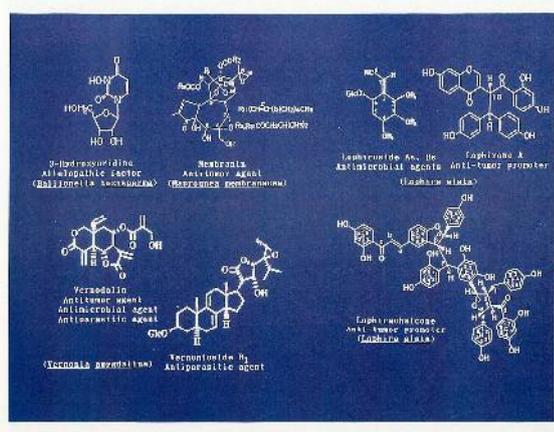


河合隊の研究者は格好に構うより、より優れた成果が大事と暑さ対策を優先させ、半袖でやっておられます。しかしながら、我々は野外での調査は素人なので、一番の大敵・蚊に刺されないように長袖で防衛し、さらには、常に蚊取り線香を焚くなど気の使い方が違います。

大変なのは採取した植物の乾燥です。生では日本に持ち帰ることが出来ないなので、乾燥して持ち帰ります。現地は、湿度が 98% もありますから、1度乾かしても、置いておくとまた水を吸ってしまうので、毎日毎日時間を惜しんで強制乾燥を行っていました。森の中での調査とは別に、近くの村を訪れ、使い方など植物にまつわる色々な話を聞くといった、聞き取り調査も時にはします。その調査での一つの話で、「エネ」という植物の種子を紹介されました。矢尻にこの種子の成分をちょっと塗り、象に一発打ち込むと数分で死ぬという猛毒な植物だと言います。これは面白いと思い、彼らにとっては途方もないお金だと思いますが、数千円でこれを手に入れ持ち帰りました。帰国後、この植物について詳しく調べてみたところ、すでに研究され、毒成分も判明済みとのこと。これは失敗例です。

このようにして手に入れた植物から、種々の生理活性成分を明らかにしてきました。

図①



これは（図①）ある植物の成分が他の植物の生育を妨げるような、専門領域ではアレロパシー因子と呼ばれる成分（3-hydroxyuridine）や、抗癌活性成分（membranin）の構造式です。そして、右側のこれらは、抗菌活性物質やがんの形成や進展を止めるような化合物です。このような成果は、もちろん、専門雑誌や講演会などで公表してきております。その一つの場合として、「日本アフリカ

学会」という大変面白い学会があります。アフリカを対象とした研究ならどんな領域でもいいのです。霊長類学や言語学、民俗学の先生達が1年に1度、一堂に会してそれぞれの立場から語ろうという会です。当時私達のような天然物化学的な研究発表はありませんでしたが、私達の立場で幾度となく発表をさせていただいておりました。これが次なる発展に繋がったわけです。色々な先生方から「うちの基地に是非来てくれ」、「面白い話がある」、「物質での証拠付けをしたい興味ある事象がある」など、お誘いを受けたのです。その一つが、京都大学の西田利貞先生からのお誘いでした。西田先生は、私より2つ程年上で、霊長類学領域では、先の河合先生や、河合先生と並んでご高名な伊谷純一郎先生のお弟子さんにあたり、大学院生の頃からアフリカでチンパンジーの調査・研究をされている先生です。私自身たいへん可愛がっていただきましたが、昨年、惜しくも亡くなりました。残念至極です。

3. 「何故、我々はアフリカを目指したか」： 次にタンザニア

西田先生の調査基地はインド洋に面したタンザニアという国(地図 2 参照)にあります。



京都大学は、河合先生や伊谷先生らのご活躍になっていたように、霊長類学の研究では、世界的に見ても他を圧するすごい歴史があります。当然、色々な記録が残っていて、それは私達にとっても貴重な情報源でもあります。タンザニア国の西側国境となるタンガニーカ湖の中ほどにマハレ山塊国立公園があります。ここに、チンパンジーの群れが数群棲息していることを伊谷先生が初めて見つけられ、その後西田先生がここを本拠に、チンパンジーの社会生態学的な世界的な数々の発見をされておられます。そこに「是非来てください」というわけです。

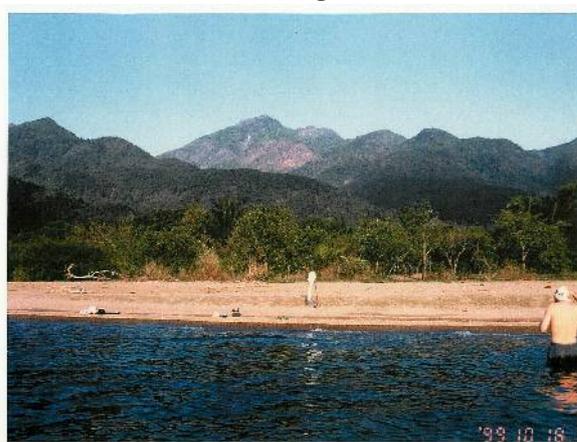
マハレ公園に入るまでが大変であることを、行って見て初めて知りました。大都市・ダルエスサラームに国際空港があります。ここで政府機関と色々な交渉をして調査をする為の許可をもらいます。それから飛行機でキゴマという町まで飛びます。ここで、食料や日用品の買い物をして、基地に移動します。ここからが大変なんです。距離にして150キロ程度、京都～名古屋くらいの距離ですが、この湖を小さいエンジン付きのボートで移動するのは、湖は風が強く、波が大きくなると陸に上がって静まるまで待ち、波がおさまると再び出発。こんなことを数回繰り返しながらの移動です。ボートは狭く、動けないし、腰も痛くなるので12時間から14時間辛抱の旅です。もっとも、最初の調査では大型蒸気船で途中まで移動し、そこから小さなボートに乗り換えての旅でした。ところが、出発のキゴマ(夕刻)では波止場がありましたが、途中の乗り換えの場では、蒸気船は沖に停泊

するだけ。そこに小さい船が寄って来て、乗り移らなければならないのです。しかも、深夜・闇の中での行動です。私達は重いスーツケースを幾つも持っています。それと一緒に小さな船に乗り移らねばならないのです。ここで湖に落ちても、誰も助けてくれないのではないかと思われました。同行の仲間とは別々の乗り換えとなり、「お〜い、〇〇〜おるか〜」などと声掛けをするのです。この恐怖には耐えられないと考えられましたので、2回目からは、先述のように、小さくても乗り換えのないボートとなったのですが・・・。

ようやく公園のあるカソゲ村に到着すると村人がこぞって迎えてくれます。この基地は国際的に研究者達に有名な研究基地となっています。京都大学からばかりでなく、各国の専門家が何人かはここを拠点に研究をしています。私達が最後に訪れた1999年には、スウェーデンやスイスからの研究者が訪れていました。

これは（写真⑤）タンガニーカ湖から仰ぎ見たマハレ山です。

写真⑤



この山のどこかをチンパンジーが徘徊しています。いよいよチンパンジー君の登場です。ビックリするくらい間近でチンパンジーを見ることができます。この研究の主演・マイク ハフマンさんに聞いてみました。彼はアメリカのコロラド大学出身の霊長類学者で、当時は西田先生のお膝元で研究をしていた方です（現・京都大学霊長類研究所・准教授、日本の霊長類の調査・研究の仕方（個体を識別し、

それぞれの行動を観察する手法）に興味を湧き、西田先生の下でと毎年のようにマハレでの調査・研究を行っていた。「いったい彼らは人間のことをどのように感じているのですかね？」。そうすると「空気みたいなものです」と答えてくれました。普通にある状況と言いますか、何も意識していないらしいのです。こんなチンパンジーを目の前で見ることができるのは毎度のこととは限りません。私はタンザニアに1991年を初回に2年おき位で都合3度訪れていますが、初回は、食べ物があまり無かったのかよく見られませんでした。2回目、3回目はよく見ることができました。

4. 「ゾーフーマコグノシー（動物生薬学）」の話

ここから、いよいよ、本日の主たる内容であるゾーフーマコグノシーの話になります。ゾーフーマコグノシーとは私達も含め、関連の研究者により、近年、作られた造語（日本語訳「動物生薬学」）です。

このマハレ公園で西田先生は次のような興味ある事象を観察されています。すなわち、この地のチンパンジーはアスピリアというキク科の植物を食べる際に、ゆっくりと植物に近づき、枝から葉を引きちぎり、表面のザラザラした葉を口に含み暫く舌の上で巻きつか

せ、やがてその葉を噛まずに飲み込むとの観察です。この行動は、普段のチンパンジーの食べる様子とは違って実に奇妙なものだそうです。栄養的に植物を食べる際には、バリバリ（もしくはムシャムシャ）と噛み砕くように食べ、また、そのスピードも、普通、1分間に40枚近い葉っぱを摂取するとのこと。アスピリアだと1分間にせいぜい5枚程度なのです。また当時、すでにアスピリアについて、私達のように、化学的な立場から研究したグループがあり、彼らは、この植物から抗菌性や抗線虫活性をもつ化合物を見つけておりました。このような事実から、西田先生は、チンパンジーによるアスピリアの摂食は薬的な意味があるのではないかと、私達に対して、提案されたわけです。西田先生達の貴重な記録を検索し、私達なりに整理してみると、病気と思われる個体が食べ、やがて病気が回復したのではないかと思わせる治療薬的な使い方が考えられる植物や、病気に対して予防的に使っていると考えられる植物があるのではないかと推察させる記録にぶつかったわけです。先程のアスピリアなどは、健全な個体が摂取していることから、予防的摂取植物と分類できるわけです。

これら植物の中で、最も興味深かったのがベルノニア（*Vernonia aygdalina* 写真⑥）です。

写真⑥



この話の主役が、先述したマイク ハフマンさんです。マイクさんは、1987年のマハレでの調査で、面白いことに遭遇しています。これはその時の観察結果を示したものです。論文となったのが1989年のことです。ある日の午後、CHという成熟した雌個体が観察時間の50%以上を横になって過ごしていました。CHとともにいたWDという個体もCHに近い過ごし方でしたが、多分、CHの体調を気づかっていたのではないかと考えられます。一方、こちらの図は健全な個体の通常の昼間の行動を示したもので、例えば個体WD、GW、PUの3頭では、ウロウロするとか、遊んでいるとか、移動するとか、ほとんどの時間帯をとにかく動き回っています。要するに、活動しているということです。昼間の活動時間の半分以上をゴロっと横になっているのは普通ではないと見てとれたわけです。その状況は翌日まで続いており、マイクさんはCHは病気ではないかと疑ったわけです。この間に、CHが何をしたかと言いますと、ベルノニアというキク科の植物に近づいていき、その枝を折り、茎部の皮を剥き、あらわれた髓を手にとり、含まれる樹液をズズーとすすり飲んだのです。この行動は2日に渡って数回繰り返され、2日目の午後には彼女の健康は回復したことが観察されました。

1989年のある日、マイクさんは息せき切らして私どもの研究室に来て「この植物や～」と言って見せてくれたのです（両方の研究室は近くにあったし、また、アフリカ学会などを通じてお互いによく知っていた）。このベルノニアという植物について文献をよくよく調べてみると、熱帯アフリカでは代表的な民族薬用植物なのです。食欲増進に効果があったり、マラリアや住血吸虫などの寄生虫症に現地の人がよく使う植物なのです。私が大学院

生であった 1970 年初頭に強い抗癌活性成分があることが分り、注目を集めた植物です。もう一点興味を惹かれたのは、私達がカメルーンでの調査時に、この植物が現地の人達によって好んで食べられる食材であったからです。田舎のレストランには“ンドレ”と称するメニューがあり、昼食を摂りに入ってくるほとんどの現地人はこれを食べます。何故、皆が同じ物をオーダーするのかと聞いたところ「これで元気がでるのだ」という返事が返ってきました。カメルーンで調査をしていた頃から私達はこの植物は研究に足る素材であるとの印象をもっていました。マイクさんが持ってきた植物を見た時に、「カメルーンで注目していた植物だ」と飛びついたのであります。早速、研究を試みようということになりました。

マハレの人達が薬として使う際の処方方は簡単で、包丁の取った部分で葉をトントンと叩いて潰し、それを水に浸してしばらく経ってから濾して飲みます。とてつもなく苦い液です。試みに飲んでみますと、朝から晩まで舌が痺れているような程苦かったのを覚えております。西田先生のお話ですと、チンパンジーも苦い物は好まないそうです。したがって、ベルノニアはチンパンジーの常食ではありません。記録上では、これまで、2 回しか食べたことが観察されていない植物です。

ここからが私達の専門の話になってきます。入手した葉っぱをアルコールなど（アセトンで抽出する場合もある）で含まれる成分を抽出する作業から始まります。その抽出物について、さらに「a. 油に溶けるもの」「b. やや油に溶けるもの」「c. どちらかという水に溶けやすいもの」「d. 水にしか溶けないもの」と 4 つの区分に分けて、試験管内で可能な数種の生理活性試験を行います。幸いなことに、ある製薬会社が興味をもって、「うちで色々な試験をやってみましょう」との協力も得ることができました。その結果、a. 区分には、がんの進展を止めるような活性が、b. 区分には、抗がん・抗腫瘍活性や、免疫抑制、さらには抗菌活性などが確認できました。さらに、c. 区分には細胞の分化誘導や抗がん活性が検知できました。種々の手法を利用して多様な成分からなる混合物を分画精製し、それぞれについて目的とする生理活性試験を繰り返し、やがて単一の化合物に行き着くこととなります。これが私達の実験的な常道であります。しかしながら、限られた試料について、常に手の込んだ生理活性試験を実施していたのではやがてジリ貧になるし、また、時間もかかると思われたので、私達は苦いという事象に注目しました。苦味は、実際に、昔から天然生理活性物質の研究に使われてきております。「良薬口に苦し」そのままですね。一例ですが、カフェインですね。ご承知のように、中枢神経を興奮させる作用があります。神経刺激および麻痺作用のあるニコチン、抗菌活性のあるリモニンなど、苦味成分には色々な生物機能があることが知られています。幸いなことに、ベルノニアで確認できた主要な生理活性区分 b. および c. 区分には強い苦味が付随していました。

苦味で追跡しつつ b. 区分をさらに精製することにより、炭素 15 個を基本炭素骨格とするセスキルペンラクトンアルコールのエステル類が 4 種単離できました。先に述べたように、いずれも、すでに抗がん・抗腫瘍活性成分として知られていた化合物群です。これ

ら4種のうち、バーノダリンが主成分です。一方、c. 区分からはステロイド配糖体類が得られてきました。これら配糖体類では、苦味をもつものと、化学構造的にはよく似ているが苦味を持たないものがあります。いずれも新物質でありましたので、ベルノニオシドと名付け、苦味のあるものはAグループ(A₁~A₄の4種)、ないものはBグループ(B₁~B₃の3種)に区分しました。ステロイド配糖体類では、ベルノニオシドB₁が主成分で、これら新規の化合物類すべての構造決定に役立ったことは言うまでもないことです(B₁の構造を決め、量の少ない他の関連成分の構造はB₁と関連付けることにより解明できた)。

セスキテルペンラクトン類には抗腫瘍活性など生理的効果のあることがわかっていますが、新規ステロイド配糖体については、当然ながら、その時点で何の情報もありません。正直なところ、私達はなんとか新規のステロイド配糖体に機能を見いだしたかったのです。

一方、ここで解明しなければならない問題は、チンパンジーは何のためにこの植物の樹液を飲んだかです。マイクさんに聞くと、病気と思われたチンパンジーの症状は現地の子供達が寄生虫に侵された時の症状とそっくりということでした。食欲不振に陥り、血便が伴い、下痢も起こします。そこで、寄生虫症であったとの観点から、上記の成分につき検討してみようということになり、この領域の先生方を種々探ってみました。当時の国立衛生研究所(現・国立感染症研究所)・寄生虫部門に川中先生がおられましたので、私達の研究の話をしたところ、大変興味を持ってくださり、先生のお持ちの寄生虫(住血吸虫)での効果の検討を快くお引き受けいただいた次第です。寄生虫は私達にも扱えるものと簡単に考えておりましたが、実は難しいのです。特に、重篤な寄生虫は持ち出し禁止で、素人には扱えないとのこと。ご快諾のお返事を聞き、私は、つくづく周りの研究者に恵まれてきた幸福な人間だと感じ入った次第です。もちろん、アフリカでのここまでの研究に後押しして下さった河合先生や西田先生ら、さらには仲間のマイク ハフマン氏らを含めてです。

住血吸虫(川中先生は主として日本住血吸虫で研究を展開されています)は雌雄抱合体となってヒトをも含む動物の体の中で卵を産みます。卵は、腸管壁や肝臓や脾臓に付きます。これが便と一緒に水中に出てきて卵がかえり、ミラシジウムと称される幼虫となって巻貝に寄生し、やがて尾っぽをもったセルカリヤ(有尾成虫)として水中で生息するようになり、これが皮膚を通して私達の体に入ってくるという生活環だそうです。昔は、わが国でもこの寄生虫による被害は少なくなかったらしいのですが、現在では、被害件数は激減しているそうです。一方、熱帯域では、日本住血吸虫とよく似た種による被害は甚大で、一大熱帯性風土病とも捉えられています。病気には、実は卵が曲者で、卵が孵る時や死滅する際に卵中の色々な成分が悪さをし、結局、その部位での炎症状況を招き、常態化するとがんなどに繋がることとなります。ですから寄生虫そのものの制御とともに、産卵の制御も重要です。つまり、生き残る生体数と同時に産卵能に与える各種成分の影響を調べることにしました。今日の話の最終ポイントはこのデータです(表①)。

表①

In vitro antischistosomal activities of the sesquiterpene lactones and steroid-related constituents						
Compound	200 µg/ml		20 µg/ml		2 µg/ml	
	IM ^a	EL ^b	IM	EL	IM	EL
Vernodalin	++	2	++	0	-	297
Vernolide	++	0	+	24	-	69
Hydroxyvernolide	++	34	-	154	-	197
Vernodalol	++	1	-	25	-	617

Vernonioside B ₁	+	0	-	0	-	20
A ₁	-	22	NT ^c	NT	NT	NT
A ₂	-	350	NT	NT	NT	NT
A ₃	-	341	NT	NT	NT	NT
A ₄	NT	NT	+	61	-	348

B ₁ -Aglycone ^d	NT	NT	+	0	+	33
A ₄ -Aglycone ^d	NT	NT	+	10	-	117
A ₃ -Aglycone	NT	NT	-	106	-	184

Control (20 µl DMSO)			IM	EL		
Praziquantel (2 µg/ml)			-	662		
			+	0		

^aIM: inhibition of schistosome movement evaluated by ++(complete inhibition), +(incomplete inhibition) and -(no inhibition). ^bEL: the average number of eggs in triplicate experiments. ^cNT: not tested. ^dNatural aglycone.

結果だけの簡単な説明になりますが、上段の4種の化合物はセスキテルペンラクトン類、その下(2段目)がステロイド関連成分の結果です。それぞれ、1ミリリットル培養液中に200、20および2マイクログラムの試験化合物を含む系(以下、それぞれ200 µg/mL、20 µg/mL、2 µg/mLのように表記する)で試験してみました。IMは雌雄抱合体の運動の抑制度を示したもの(++)はほとんどの抱合体が死滅)、ELは試験管の中で生まれた卵の数です。ちなみに、比較対照として現在実用されている薬・praziquantelで試験した成績では、2 µg/mLの濃度でIM活性が認められ、また、ELも、何も加えない系(コントロール区)においては約600~700個(データでは662個)の卵が産まれる条件化において、0個でした。セスキテルペンラクトン類のなかでは、そのグループにおける主要な成分・バーノダリン(vernodalin)でもっとも強い活性があり、20 µg/mLで、顕著なIMおよびEL抑制活性ありで、天然薬物としては評価できる結果でした。一方、ステロイド配糖体類では全体に顕著な活性は認められませんでした。唯一、この群の主要成分であるベルノニオシドB₁(vernonioside B₁)にIM活性とともにEL抑制活性が認められました。特に、ELは2 µg/mLの濃度でも20個と、コントロール区662個に比し、十分な産卵抑制活性があることがわかりました。3段目には、配糖体から糖(グルコース)を削除・誘導した化合物(アグリコン: aglyconeと呼んでいる)の活性です。ベルノニオシドB₁では、元の配糖体に比し、IM活性が上昇し、また、配糖体レベルでは活性のなかったA₄のアグリコンで顕著なIM活性や産卵抑制活性が生じてきています。

住血吸虫だけでは力不足なので、他の熱帯性寄生虫症であるマラリアや赤痢アメーバについても活性の検討をしてみました。と言っても、人頼りです。これら寄生虫については、

表②

In vitro plasmodium, amoebicidal and leishmanicidal activities of the sesquiterpene lactones and steroid-related constituents			
Compound	PM ^a	AM ^a	LM ^a
	IC ₅₀ (µg/ml)	IC ₅₀ (µg/ml)	MIC (µg/ml)
Vernodalin	4.0	-	10
Vernolide	8.4	-	<50
Hydroxyvernolide	11.4	-	-
Vernodalol	4.2	-	-

Vernonioside A ₁	139.7 [62.6]	-	<[12.5]
Vernonioside A ₂	94.1 [248.0]	-	<[12.5]
Vernonioside A ₃	245.1 [55.1]	-	[-]
Vernonioside A ₄	61.0 [15.3]	-	<[12.5]
Vernonioside B ₁	48.1 [45.0]	-	<[12.5]
3-Oxovernoniol	50.7	<12.5	NT
Chloroquine diphosphate	0.2	NT	NT
Pentamidine	NT	NT	5.0

[] : Aglycone, NT : Not tested, - : Inactive
^a : Determined by Dr.C.Wright et al.
^{**} : Determined by Dr.G.Balaneard et al.

旧宗主国であるヨーロッパでの研究が盛んです。そんななか、アフリカからの帰りにフランスのマルセーユに立ち寄り、当地の大学(マルセーユ大学)に立ち寄り、この分野で活発に研究をされているバランサード先生を訪ね、私達の研究に対するご協力を仰ぎました。もちろん、快く引き受けてくださいました。こちらがその試験の結果(表②)です。

PM がマラリア原虫に対する活性で、試験系に加えた半数の原虫が死滅する濃度 (IC₅₀ 値: $\mu\text{g}/\text{mL}$) で活性が示されています。小さい値の方が強い活性ありです。セスキテルペンラクトン類では、やはり、バーノダリンが IC₅₀=4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とする活性を示しました。もっとも、この活性は、比較のため用いた薬・クロロキンジホスフェート (chloroquine diphosphate) に比し 20 倍程度弱いものではありませんでした。他方、ステロイド関連成分には活性ありとは言えませんでした。しかしながら、ステロイド関連成分のなかでは、ベルノニオシド B₁ の IC₅₀ 値がもっとも低いことが観測できました。AM は赤痢アメーバに対する活性です。これに対しては、試した濃度範囲ではいずれの化合物についても有効な活性が検出されませんでした。ただ、ステロイド配糖体では、糖部 (グルコース) を除去すると、括弧内に示すよう、IC₅₀=12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の活性が計測できるようになることがわかりました。つまり、新たに活性が確認できてきた訳です。また、この傾向はマラリアに対する試験においても示されています。LM はリシュマニアと呼ばれる地中海沿岸の寄生虫です。これに対しては、バーノダリンに弱いながらの活性が認められました。

以上の結果から、基本的には、セスキテルペンラクトン関連の主要成分であるバーノダリンに住血吸虫やマラリア原虫に対してプラスの効果があり、ステロイド配糖体関連成分では主要なベルノニオシド B₁ に住血吸虫の、特に産卵段階で抑制活性が期待できた、また、ステロイド配糖体関連成分では、糖部を除去することで、活性が高まることわかってきました。ステロイド配糖体は、糖部切り離すことで活性が上昇するという事実は、ベルノニアに糖部を除いたステロイド関連成分 (遊離ステロイド) が存在するのではないかを問うものでした。つまり、私達は、苦味を指標に成分を追跡し、苦味のない成分も含め各種の関連成分の単離に至った訳ですが、ベルノニアには遊離ステロイドも各種存在し、これらは非苦味性であるが、幅広い寄生虫に対して制御活性を有する成分として存在するのではないかと期待です。こんな観点から、ベルノニア中の遊離ステロイドの検索を試みたところ、各種配糖体に対応するアグリコンがすべて存在していることがわかりました。

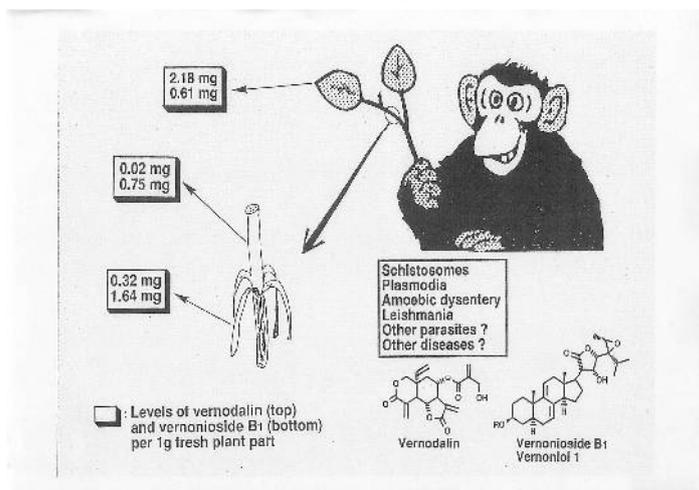
さて、抗寄生虫活性成分として一番の本命はバーノダリンと考えられたので、動物実験による効果の検証を行ってみました。日本住血吸虫に感染したマウスにバーノダリンを強制投与し、その効果を検証する試験系です。しかしながら、その抗腫瘍活性 (細胞毒性による活性) から予想されたように、バーノダリンはマウスに対して毒性を示し、マウス個体が死にます。致死量以下の投与量では、残念ながら効果なしとの結果でした。この結果を、自然の中でのチンパンジーに当てはめるとおかしいと考えられます。つまり、こんな毒物を敢えてチンパンジーが求めるはずはないと想像されます。

ここから、話はいよいよ終局部へ入ります。一体、チンパンジーはベルノニアのどの部分を摂取したのかをマイクさんに改めて問いかけてみました。すると、「チンパンジーは葉っぱを決して食べない」との答えでした。これは、西田先生達の記録にも残されている事実です。そこで、ベルノニアの葉部、茎皮部、茎髓部などに分け、それぞれの部位におけるバーノダリンとベルノニオシド B₁ の存在量を定量してみました。つまり、細胞毒性の

顕著なセスキテルペンラクトン類と細胞毒性のないステロイド系の、それぞれ代表成分の量を調べた訳です。若い茎に付いた葉っぱには、新鮮葉 1 グラム当たり毒物であるバーノダリンが 2.18 ミリグラムと多量に含まれています。しかしながら、摂取部位であった茎髓部では、1 グラム当たり 0.02 ミリグラムとわずかしこ存在していないことがわかりました。一方、ベルノニオシド B₁ は、両部位に比較的多量に分布しています。こんなことから、チンパンジーは食べる部位も選んでいることがわかりました。恐らく、この選別は、私達にはわからない苦味の質で判別しているのではないかと推測しております。

まとめますと (図②)、マハレのチンパンジーはベルノニアという植物を薬として使っている。多分寄生虫症への対処であろうと考えられますが、彼らは決して葉っぱは利用しません。それは、毒性の強いセスキテルペンラクトン類が葉には多量に存在するからです。葉の摂取は避け、茎部髓を薬として利用します。そこには、毒物は少なく、抗寄生虫活性のあるステロイド系化合物が存在するからです。つまり、病気のチンパンジーはベルノニアに含まれるステロイド系化合物を薬として求めていたのではないかと、この仮説を提出することができました。

図②



その後、この種の研究には、残念ながら、これ以上の進展はありません。現状は、アフリカにまで行って研究して見ようという学生さん達や院生達に恵まれていないことや、私自身も忙しくなり、数週間アフリカ行きを許してはくれない状況にあるのが理由です。

ここまでの話は、動物の行動を見て新たな薬物を見つけよう

とするゾーフーマコグノシーに繋がると考えます。私達ヒトの世界では食と薬が分離していますが、チンパンジーなどの霊長類の世界は、両者がまさに分離しようとしている世界かと考えられます。これは、先述のご高名な霊長類学者・伊谷先生のご指摘です。嵐山にいる日本サルにおいても、そういうことを匂わす現象があるそうです。まさに食と薬というものを考え直すことを語ってくれている世界ではないかと思えます。学ぶべきことがありそうです。

長くなりましたが、このあたりで終わりたいと思います。ご清聴ありがとうございました。