

インフルエンザ治療薬の原料

大茴香(八角)

だ
い
う
い
き
よ
う

モクレン科シキミ属の常緑樹、トウシキミ *Illicium verum* の果実は、奇妙な扁平の袋状をした8個の果実が羽根を広げたように集まった直径3センチほどの大きさの集果で、甘い香りをただよわせる。果実を乾燥した生薬は「大茴香」あるいは「八角」と呼ばれ、産地は東南アジアから中国広西省の辺りに限られるが、広く香料として、特に肉や魚を材料とする中華料理に重用され、また歯磨きなどに薬用香料として利用されるほか、ソース原料等に料理用香料としても使用される。水蒸気蒸留によって得られる大茴香油も香油として利用される。

よく似た名称でありながら、別科に属するセリ科のウイキョウ *Foeniculum vulgare* の果実は、長さ1セン

新潟薬科大学 学長／千葉大学 名誉教授

山崎 幹夫

Mikio Yamazaki

チ足らずの小粒の紡錘形をした形状をもつ。「茴香」の生薬名で芳香性健胃薬に使用されるほか、料理用香料としても使われ、インド料理のあとで2～3粒を口に含んで口中の匂いを消すなどにも利用される。「大茴香」と「茴香」は起原植物を異にしながら、似た香気を発するところから共に「茴香」の名で呼ばれ、トウシキミ(唐楮)の実を大茴香(あるいは8個の袋果が星状に集まった形から八角、外国ではスターアニス)と呼び、ウイキョウの実を小茴香(通常は茴香、外国ではフェネル)と呼ぶ。ちなみに、大茴香は主として中国からの輸入に頼って入手されるが、茴香はわが国でも長野県、北海道等において産出される。茴香の語源はその香気によって肉や魚の臭味を消すことに由来するとされている。

すでに30年以上も前の話になるが、八角と称してヨーロッパに輸出された生薬によってドイツにおいて多数の中毒者を出すという事件が起きたことがあった。この事件の真相は、八角とされた生薬が実は大茴香ではなく、同じモクレン科シキミ属のシキミ *Illicium*

anisatum の果実であったことにあった。大茴香と茴香の類似は共に芳香を有することにあるが、大茴香とシキミ（檜）実との類似はともに同属に属することによる形態上の類似性もある。一方でシキミ実是有毒であるところから、この両者の混同は中毒の危険を招くことになり、事故の原因となる。

シキミはわが国でも沖縄から九州、四国、本州にかけて分布し、大茴香に比べるとやや小ぶりの6~8個の袋果が集った果実を実らせる。シキミは全木に芳香はあるがどの部分も有毒であり、特に果実の毒性は食べれば少量でも痙攣を引き起こし、大量では死を招くほどに強い。余談になるが、シキミは古くはサカキ（榊）と共に常磐木（ときわぎ）として神事に使われたらしく、やがて中世の頃には、シキミは新しく埋葬した死者の遺体を獣害から防ぐために棺の中に入れて、墓地の周辺に植えられて、もっぱら仏事に使用されるようになった。墓地に植えたシキミが成長していく様子を、人々は冥界における死者の幸せのしるしとして受け止めたともいわれる。シキミは墓地に植えられ、仏事、葬式に使用されることが多く、また有毒である故もあって次第に縁起の悪い木と思われるようになり、地方によっては屋敷内に植えるのを嫌うところもある。

シキミ実から得られた成分としてはシキミ酸が知られている。シキミ酸はチロシンやフェニルアラニン等の芳香族アミノ酸が生体内でつくられる際の前駆物質となることがわかって有名になった。しかしシキミ酸には毒性はない。シキミが痙攣を伴う神経毒性を発現する原因成分としては、すでに1967年に日本の化学者平田義正ら（名古屋大学理学部）によってアニサチンが単離され化学構造も明らかにされている。

前述したように、シキミとトウシキミは同じモクレン科シキミ属に属していて植物分類学的には大変に近縁の関係にある。それでいて一方の果実是有毒であり、他方の果実が薬用あるいは香料として利用されていることに支障はないのだろうか。たまたま私が以前に在籍した研究室（千葉大学薬学部）で実施した、伝統医薬の薬理活性成分の探索研究に、「八角」の抽出エキスは体重1キログラム当たり500ミリグラムの経口投与によってすべての被検マウスに痙攣を誘発させ、死亡させる事実を発見した。そこで活性成分を追跡したところ、以前にシキミ実からの痙攣誘発成分として単離されていたアニサチンと化学構造が類似した3成分が分離されたので、私たちはそれらを *I verum* という学名に因んでベラニサチン A、B、C と名づけ、それら全ての化学構造の決定に成功した。これらの成分は、体重1キログラム当たり3ミリグラム程度の用量の経口投与によって被験マウスの全てに痙攣を誘発し、死

亡させた。しかし、その1/10程度の用量では酢酸溶液の腹腔内投与によって生じる“もだえ反応”（acetic acid - induced writhing）を抑制する鎮痛作用を発現し、直腸内体温を低下させた。

話題は変わるが、ここで、先ごろ新聞等によって報じられたインフルエンザウイルスに対して抗ウイルス性を持ち、インフルエンザ治療薬としてもはやされて、やや不足気味とも伝えられるタミフルの新しい合成法がわが国の薬学研究者、柴崎正勝ら（東京大学薬学部）によって開発されたという報道が、実は本文の主題である「八角」と深い関係を持つという話題に触れておきたい。というのは、現在のタミフルはこの文章の中でも紹介したシキミ酸を出発原料として合成されており、製造元であるスイスロシュ社は、合成原料を中国の雲南省、四川省、貴州省、広西チワン族自治区等で生産される「八角」からのシキミ酸に限定してきたので、その入手、確保には限界があった。

そこで、東大薬学部の研究グループが開発した1,4-シクロヘキサジエンを原料とし、柴崎教授らが独自に考案した「不斉触媒」を利用するタミフルの合成方法は、先ず第一に遠隔の地において原料を確保しなければならない不便さとそれに要する経費の問題の解決、天然原料を利用する事に付随する原料の供給に関する不安の解消、比較的安価な、しかも合成の過程において何通りかの関連化合物に誘導する可能性をも含めた新しい展開等、様々な利点をもたらすことが期待されている。

もう10年以上も前のことであったが、私が千葉大学薬学部で現役として研究室を主宰させていただいていた頃、中国から留学してきた数人の女子学生たちが私の自宅に集まって、自分達で中国の料理を作りながら食事を楽しむ集まりをしたことがあった。すでに数年以前から北京医科大学からの国費留学生として私の研究室（大学院博士課程に在学）に在籍していた高麗さんは実は水餃子づくりの名人で、男子学生を動員して200個もの餃子をつくっては研究室の“コンパ”を盛りあげていたが、私宅での食事会では、高さんと私は上海からの二人の留学生の料理の手際の良さに圧倒され、ただただ見守るばかりであった。広くもない我が家にはたちまち「八角」の香りがただよい、テーブルにはスープ、肉や魚、それに祝い事のときに作るという黄（金）色の小万頭までが次々に並べられた。その彩り、香り、それに料理ができた時点ですでに調理台や水まわりの周辺はきれいに片付けられて何も残されていないという頭脳的な仕事運びには同席した私の妻も娘も圧倒されるばかりであった。実は、私にとっては、このときが「八角」が目の前で料理に使われていくのを目撃し、香りを楽しんだ最初の機会であった。