

Aff. Rubiginosa種のばら（ロサ モスケタ）

油中の主要活性物質の同定と応用の研究

当雑誌“シエンシア イ コスメチカ（科学と化粧品）”の編集委員会が掲げた目標の一つに内外国の科学者による研究の紹介がある。その例としてDr.ベルサ バレッハ 及び Dr.フォルスト ケールがベネズエラ化粧品学会の名により、非公式ベースで出版権を当誌に譲ってくださった研究を挙げる。

リマ大学 薬学、生化学科

講師兼研究員

Dr.ベルサ バレッハ

Dr.フォルスト ケール

要約

近年、盛んに aff. Rubiginosa 種のばら油（ロサ モスケタ）の成分と応用に関する研究が行われている。関連出版記事は豊富であり、特に不飽和脂肪酸（オレイン酸、リノール酸、リノレン酸）、カロチノイド、フラビノイド、ビタミンCの同定をしたサンチアゴ大学、コンセプション大学、チリ カトリック大学による研究が多い（1, 4, 7）（5, 6）。

しかしながら、これら成分の存在は、この油のある種の働き - 例えば、傷跡を目立たなくするとか、ある種のあざやひどくないしわを消すといった特性を十分に説明できない。故に、これらの働きを行う成分を同定する目的で当研究を始めた。

当研究で、我々はトランスレチノール酸が存在することをつきとめた。おそらく、この成分が、ロサ モスケタ油の薬理上、診療学上のすばらしい効果を発揮するのだろう。

ここでは、60人のボランティアを使った生物学試験の結果、分離と同定に用いた方法と技術を説明する。

緒言

ここ25年間自然界の天然産物、特に、薬植物の研究に対するの興味が高まってきた。植物療法は大きな重要性を持つようになった。これは、単に自然復帰の傾向が高まったというのではなく、植物療法が、経験以上の時代へと入ってきたということである。植物の培養における近代遺伝技術の進歩により、現在では、種を選び、改良することが出来る。また、気候やその他制御しかねるような条件下でも薬学上不変の活性を持つ植物をその構成成分の一つを制御し、再生することすらできる。

仮に、地表面上に約80万種存在し、その内25万は、分類、命名され(17、18)8万は科学分析と薬物実験の対象となり、その内2000は、薬効成分を豊富に含有しており、人間の病理過程の診療に用いる薬品の主成分となると仮定すると、“植物王国”はいまだ未開発の部分が多いこと、研究分野は広い範囲にわたり、南米のどの国にも、薬効を持っていると思われる自生の植物がたくさんあることに気がつく。この事実また、我々に言葉と宗教を持ち込んだ征服(16)と文化混合の時代以前に南米に存在した先コロンビア時代にそれらが用いられていた事実が、民間療法に応用可能なある種の植物に対する我々の興味を呼び起こした。

地理的分布と植物特性

ロサ モスケタは、野生ばら(Rosa Silvestre)、山ばら(Rosa Montes)、珊瑚ばら(Rosa Coral)あるいは、ケチュア語で Jampirosa とよばれる。北米では、中西部ミズーリ、ワイオミング、ネブラスカ州で、南米では、ペルー、チリ、アルゼンチン(14)で、また、ヨーロッパでは、地中海地方で豊富に見られる。南米には、征服時代に、ばら科の他品種と共に、観賞用として持ち込まれた。

この科の1,500種の内、現在1200種が南米の各地域で栽培されている。

ロサ モスケタは、ばら科ばら亜科ばら属に属する。低温多湿の気候に育つ低木で、普通、平野や高地の土壌の貧しい地域で育成する。その茎と枝は刺におおわれ、花は、白色、桃色、あるいは、黄色であり、直径3 - 6センチメートル、7 - 15の花が集合体となる散房花序の形態を取る。5枚の萼片と5枚の花弁と無数の雄しべからなる。その葉は、楕

円形で濃緑色をしている。実は、朱色、卵形で果肉が厚く、種子が多い。

ペルーでは、海拔 2329 - 3360メートルにあるアレキバ州（13）とクスコ州にあたる11地域、12地域で豊富である。チリでは、7地域と10地域でよく見られる。両国の植物の形態学上の性質は、顕著な差異がない。しかしながら、種子の油の含有量は果実の大きなチリ種の方が豊富である。この差異は、海拔によるものであろう。

化学成分

太古の時代から民間療法で収斂性を利用した外用薬として、浸水し、煎じ、粉にしたロサモスケタの葉や花弁を利用していたとはいえ、近年とみに研究されてきた部分は、実であった。その殻は、ビタミンCを多く含み、収穫期によっては、513mg%の濃度にまで達する。（1）

果肉もまたカロチン、フラボノイド、キサントフィラスのような黄色色素を多量に含む。種子の抽出油は、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸のような不飽和脂肪酸を多量に含む（26）。その物理化学的性質から、この油は乾性油と考えることが出来る。

販売用のロサモスケタ油は、有機溶媒による抽出によって得られ、高級飽和脂肪酸のトリグリセリドを除去するための低温ろ過によって精製され、更に、変質しないように、安定化させる。

この製品は、黄赤色、透明で独特な味のする液体となる。

実験方法及び材料

幾つかの実験のために、チリ、サンチャゴ、コンソルシオ、サンターマグダレーナ、コエサム、チリのロサモスケタ油を用いた。その他の実験には、次の有機溶媒を用い、種子から直に取った油を使った：石油エーテル、ジエチルエーテル、変性アルコール、蒸留水。すべての抽出物は常用抽出法技術により、ソックスレーにて行われた。抽出物は24時間石油エーテルに、48時間ジエチルエーテルに、72時間アルコールと水で抽出された。有機溶媒を含む抽出物は油中の物理的・化学的成分を決定するための実験（酸価、鹼化価、ヨウ素価、アセチル価）に用いられた。得られた結果は、図1のように、チリ油の結果とほとんど変わらなかった。この差異はおそらく植物の生育地とサンプルの古さによるものであろう。

図 1。

	C o e s a m	当実験抽出物
酸価	0 . 8 2	0 . 8 5
鹼化価	1 9 0	1 9 5
ヨウ素価	1 8 1 . 2	1 8 5 . 5

脂肪酸はパーキン エルマーのガスクロマトグラフィーによって決定された。結果は、チリ油と同様であった。つまり、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸の不飽和脂肪酸が多く含まれ、ラウリン酸、ミリスチン酸等少量含まれていた。また、遠赤外線分光器、質量分析器により9つの炭素からなるケトン化合物が発見された。後に、分子量140の3ペテニループロピル ケトンと同定された。

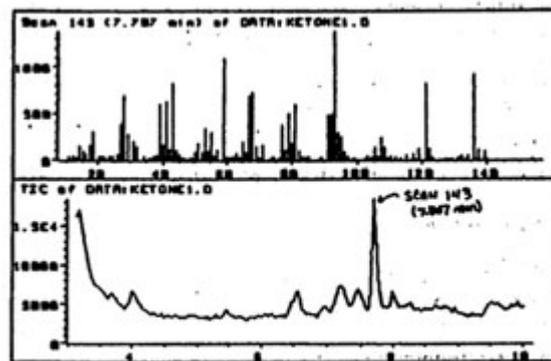


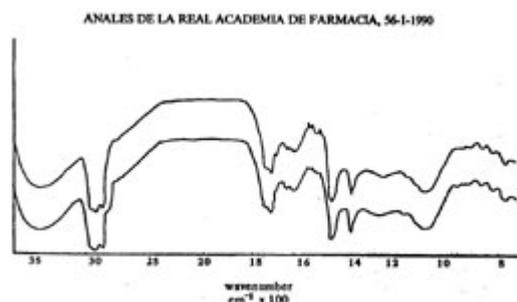
Figura 1.- Espectro de masa correspondiente a un compuesto de nueve carbonos, un grupo funcional cetónico y masa aparente de 149 g/mol.

不飽和脂肪酸の存在は、乾性油としての特性を説明するものである。

ルポーとジャノ(11)によって説明されたカスペーニ シスリー法により酢酸亜鉛を用い、水性抽出物中のタンニンを生降させ、同定し、定量した。この実験のために、1gの粉碎種子を取り、50ccの蒸留水中で5分間湯せん加熱し、抽出した。抽出物は、希硫酸で処理された。処理された抽出物は、0.1Nの過マンガン酸カリウムで定量し、5.8mg%のタンニンが得られた。

種子の抽出物

乾燥資材は、ヘキサノンで8時間抽出した。その後、溶媒はロータリーエバポレーターによるエバポレーションで黄色の油を産出した。いま一つの乾燥資材は、50%エタノールと30%水と20%氷酢酸で同様にして抽出され、黄色の油を得た。両資材とも、機器分析にかけられた。遠赤外線分光器で両サンプルの物資は、同一だとわかった。エタノール-水-酢酸法によって、48時間抽出した残留物から黄褐色の結晶が得られ、それらを可視及び紫外スペクトル分析をした結果、トランスレチノイン酸とわかった。メチルアルコール中のトランスレチノイン酸の最大吸収値は、351 μ であった。次に、得られた結晶の物理化学的性質(融点、混融法)をシグマケミカルサプライのトランスレチノイン酸を標準にして比較し、同一の結果が得られた。油中のトランスレチノイン酸の存在を確認する為、薄層二元クロマトグラフィーにかけられた。ブタノール-水法によって1スポットが同定された。酢酸水-エタノールによって構成されている移動層では、両者とも純粋のトランスレチノイン酸のパターンと同じであったので、トランスレチノイン酸と同定された。

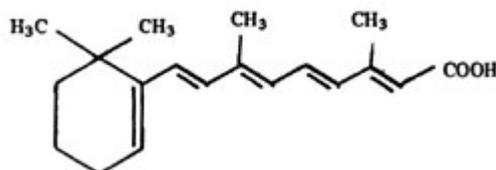


トランスレチノイン酸 トレチノイナ C H O 分子量 330,42

1932年からビタミンA(レチノール)は、過角化を緩和することが知られていたけれども、それをかなりの量経口投与すると、角質増殖を食い止め、乾癬を治療できることが証明されたのは1949年になってからだった。というのも、ビタミンAは、経口投与では害があるので、外用薬として用いられるべきであると考えられていた(効果はなかった)。そこから、ビタミン自身ではなく、その代謝物に治療効果があるのではないかという考えが生まれた。そこからビタミンAの主要誘導体であるトリチノイナ(ビタミンA酸もしくはトランスレチノイン酸としてよく知られている)の歴史が始まる。その研究過程でつけ

られた名前は、次の通りである。

ANALES DE LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA, 56-1-1990



Tretinoin. Vit A - Acida

Ac . transretinoico (トランスレチノイン酸)

トランスレチノイン酸は、ポマーとサメッキによってビタミンAのアルデヒドを酸化して、合成された。どれも、トランス体で、アルコール液からは、黄褐色の結晶として、とりだせる。全ての物理化学的性質は決定されており、その特性は良く知られている。

薬理活性

トランスレチノイン酸を内用薬として用いた時の薬理効果、その副作用、内反応と毒性をテーマとして、各種研究されており、関連の論文は多い。そこで、我々の研究はその経皮投与の効果だけに限定した。

トランスレチノイン酸の皮膚投与は角質化にめざましい効果を上げる。その為、最近は、老化した皮膚への投与への使用が主である。(2 1)

組織学的に、老化した表皮は萎縮しており、角質層が厚くなり、表皮細胞結合が細胞異常で圧縮されるので、日光角化症や、メラニンの増加(メラニン粒の間隔が詰まる)、基礎角化細胞の perincales* を引き起こす。トランスレチノイン酸を3週間毎日使用すると

*原文の通り

表皮剥脱が著しく増加し表皮の再生が早まる(1 9)。つまり、角化細胞が底辺部から角質層へと移行する一連のサイクルが著しく早まるのである。角化細胞の代謝のスピードアップは、表皮構造を若者のそれと同じように、薄い角質層、可視粒層、厚い表皮層、基礎角化細胞での正常な色素分布と変える。同時に短波化学線による細胞の異常が減少もしくは消滅することにより、表皮由来の腫瘍を予防する働きがあると言えよう。(2 0)

トランスレチノイン酸は、真皮の繊維芽細胞の数と活性を高める(24)。電子顕微鏡では、老化した皮膚の繊維芽細胞は、萎縮しており、分岐が少なく、小胞体とオルガネラが少ない。トランスレチノイン酸を使用した後、繊維芽細胞は分岐が多い高活性細胞となり、小胞体、ゴルジ体、ミトコンドリアが豊富な原形質をもつようになる。このことは、コラーゲンを盛んに合成するようになったことを示唆する。

平行繊維束によって形成された若いコラーゲンが表皮下で広い帯状に見える。このコラーゲンは、内部の老化物質を圧する。毛細血管も毎日トランスレチノイン酸を外用薬として、長期投与(14月)することにより、若返る。真皮表面において標準内径の細脈管を盛んに形成する。このことは、クリングマン(23)によれば、生物検定を通して循環の増大または、すべすべで新鮮な regumento * の表面から臨床的に証明出来る。

マンデイ Sら何人かの著者は、瘢痕形成を促す血管形成をさせるため、dermabrasion**法を使う前にトランスレチノイン酸を使うよう提案している。トランスレチノイン酸の毛脂嚢胞への効果もすばらしい。老化した皮膚では、毛脂嚢胞が詰まり、角質物質や細菌の繁殖と同様、美肌への障害になっていると考えるならば、トランスレチノイン酸が細胞の結合を弱め、間隔を広げることによって、詰まっている物質の除去と角質剥離が容易になるだろう。

ビタミンAのにきびに関する作用に関して、ケリーは、毛脂腺の働きの hyperconification* とにきびの原因となる皮脂の過剰分泌が、毛脂嚢胞でのビタミンA欠乏症を起こし、その欠乏により、毛脂嚢包が細菌の過剰増殖と hyperconification を起こすと考えている(20)。

にきびへのトランスレチノイン酸の応用に関しては、クリングマンとパイスは(20-24) 炎症を起こした傷を直すのと同様、にきびを減らすためにもトランスレチノイン酸

* 原文通り

** dermabrasion : にきび跡などを金属歯のブラシ等を使って消す方法

を利用することを勧めている。しかしながら、彼らは、トランスレチノイン酸のより有効な応用は、皮膚老化の症状を遅らせたり、避けるための予防療法にあり、日焼けしやすい人や何らかの理由で長期間太陽に照りつけられている人の場合は、特に、20才から始めるべきであると述べている。その場合、日焼け止め効果があるクリームもしくはローションの下につけるよう勧めている。トランスレチノイン酸の活性機能や角質老化のようなあ

種の過程の治療にみられるその効果を考え、ロサ モスケタの種油のような複雑な成分組成の中のトランスレチノイン酸の効果を観察するため、続いて、生物学試験を行った。

第一次刺激性実験

この実験のために、20 - 27 才の 30 人のボランチアを雇った（大学生）。全員がメスチーソ（白人とインディオの混血）で、健康良好であった。わずかな液状白色ワセリンを使って、純粋油を上腕に塗るといったバッチテスト法を使った観察が行われた。その間、上腕は太陽にあてず、20%の湿度と16℃に制御した温度におかれた（1988冬）。

外界からの刺激を避けるために実験部位は、保護され、なおかつ換気が良く、観察できるように、透明の細かい穴の開いたプラスチックで覆い、接着テープで留めた。この方法で、30分後にボランチアの4%に第一次炎症が見られ、120分後に消えた。

老化した皮膚への使用

太陽の働きによる皮膚の変化、つまり、光による老化は日光皮膚炎と呼ばれる。日光皮膚炎は気温が熱く、湿度が高い国ではよく見られる。夏にも海岸もしくは冬に山へ行くことは、直接強い太陽光線を浴びることになり、皮膚に形態学上著しい変化を起こす。日光皮膚炎は、さまざまな症状がさまざまな度合いで現れる。表面上のしわから角化やメラニン粒分布の変化まで起こる。

この実験のために、ボランチアは習慣的に夏3か月間海岸近くの避暑地ですごす者、あるいは都市部で生活しているが毎日のように海岸へ行く者から選ばれた。実験は25才から35才までの20人の女性に対し1988年夏の間行われた。よく見られた角質の影響は表面上のしわ、しみ、そばかすで、小麦色に日焼けしただけの人もいた。全員が4か月間顔にロサ モスケタを塗った（1988年5月、8月及び10月。）

8日毎に観察がおこなわれた。3週間目から著しい変化が見られた。第一に、表面のしわが消え始め、しみは色が薄くなり、4か月の後にはしわは完璧に消えた。皮膚はすべすべで、美しく、しみは、見えなくなった。

外科手術による瘢痕への使用

この実験のために、似たような性格の瘢痕を用いた。つまり、一方もしくは両方の乳腺切

除術をおこなった45才から68才までの10人の女性をえらんだ。外科手術の縫い目から糸が抜かれた日からロサ モスケタ油が用いられた。ぬるま湯と石けんで患部を洗った後、注意深く水気を取り、かるいマッサージをしながら油を塗った。朝夕毎日2回の塗布を3か月続けたのち、ささくれがなく、瘢痕はほとんど消え、皮膚は弾力があり、患部の色は著しく回復した。不幸にも、この観察は、手術後4ヶ月までしか行えなかった。それというのも、この時期から患者の通院は、まれになり、観察を続けることが不可能となったからである。しかしながら、診療医は、皮膚が驚くほど回復したこと、胸部挿入術や美容整形手術が、油を塗布していない患者よりはるかに良い状態で行えたことなど報告してくれた。

討論

トランスレチノイン酸の薬理活性は、表皮剥脱の増加と角化細胞の代謝が活発化することにより、再生能力を高めることにある。この薬理活性の研究は角質の老化症状に対するロサ モスケタ油の効果を説明することができる。というのも、コラーゲン合成を導く生理変化がしわの消滅、特に太陽エラストーゼ*によって生じる太陽光線による老化を緩和すると思われる。他方、生物検定で証明されたように(22) 毛細血管中の血液の流れが増大することにより、盛んに血管形成が起こる。そして、血液循環が良くなり、さまざまな良い効果が出る。この一連の事象により、瘢痕の変化を説明できる。

油の刺激度はたった4%で、この人達は油中のタンニンや天然物質もしくは、油製造過程もしくは、精製に使う物質にたいして過敏だったためである。

現在北米の研究者たち(22、23、24)とヨーロッパの研究者たち(25)では、トランスレチノイン酸を外用薬として用いる際の濃度と催奇形性の可能性に関して意見が分

*原文の直訳

かれている。しかしながら、催奇形性は濃度に関係しており、0.01%から最高0.05%までなら副作用がないと述べられている。この事実は、ロサ モスケタに含まれているトランスレチノイン酸は、不飽和脂肪酸を伴っており、タンニン化合物のように、除放作用を有し、穏やかな遊離を起こさせる成分を含んでいるので、良い効能がある上、副作用がないと推察させる。

結論

1. ロサ モスケタ油中の新しい成分2種を同定した。

a) 9つの炭素があり、分子量140のケトン化合物 - 3-ペンテニル プロピル ケトン

b) トランスレチノイン酸 (トレチノイナ) と同定されたレチノールの誘導体

2. トランスレチノイン酸が、ある種の現象、例えば外科手術または事故による瘢痕を直し、その大きさを減少させ、太陽光線による老化を緩和するなどロサ モスケタ油を經皮投与した時のさまざまな効果を生み出す成分であろう。