

## 園芸種オニゲシ類に含有される麻薬成分に関する研究 (第2報\*)

大貫 奈穂美\*\*, 寺島 潔\*\*, 森 謙一郎\*\*, 中村 義昭\*\*,  
横山 敏郎\*\*, 伊藤 弘一\*\*, 吉澤 政夫\*\*\*, 岩崎 由美子\*\*\*

### Research on The Narcotic Ingredient Contained in Horticulture Kind ONIGESHI( \*)

Nahomi OHNUKI\*\*, Kiyoshi TERAJIMA\*\*, Ken'ichiro MORI\*\*, Yoshiaki NAKAMURA\*\*,  
Toshiro YOKOYAMA\*\*, Kouichi ITO\*\*, Masao YOSHIZAWA\*\*\* and Yumiko IWASAKI\*\*\*

**Keywords** : ハカマオニゲシ *Papaver bracteatum*, オニゲシ *Papaver orientale*, プソイドオリエンターレ *Papaver pseudo-orientale*, テバイン Thebaine, イソテバイン Isothebaine, 定量 Quantity, 高速液体クロマトグラフィ-HPLC, 成長に伴う含量変化 Content change with growth

#### 緒言

ケシには麻薬成分であるモルヒネ・コデインを含有するソムニフェルム種 *Papaver somuniferum* L. 及びセティゲルム種 *Papaver setigerum* DC., 同じく麻薬成分であるテバインを含有するハカマオニゲシ *Papaver bracteatum*, 麻薬成分を含まないオニゲシ *Papaver orientale* 及びヒナゲシがある。また, ハカマオニゲシとオニゲシの中間種としてプソイドオリエンターレ *Papaver pseudo-orientale* がある。オニゲシ及びプソイドオリエンターレはアルカロイドとして非麻薬成分のイソテバインを含有している。これらのケシのうち, ソムニフェルム, セティゲルムはあへん法により, ハカマオニゲシは麻薬及び向精神薬取締法により一般の栽培は禁止されているものの, ハカマオニゲシはオニゲシと交雑種を作りやすいという植物学的特性を持っている。

平成12年度に著者らは東京都薬用植物園及び一般家庭にて種苗業者よりオニゲシとして購入・栽培した株が麻薬成分を含有するハカマオニゲシに類似した外部形態を示し, しかもそのうちの一部が麻薬成分のテバインを比較的高濃度に含有するという事例を扱い, 前報<sup>1)</sup>にて報告した。今回これらのケシが一般園芸用として販売されていたことから, オリエンタルポピーという名称で販売されているオニゲシ類を購入し, 継続的に試料を採取してテバイン含有の有無及びその量を測定した。また, ハカマオニゲシについても実生及び株分け株について同様の分析を行ったので報告する。

#### 方法

1. 植物 試験に供したケシは以下の通りである。ハカマ

オニゲシ1~5: 国立医薬品食品研究所薬用植物栽培試験場より種子で導入し栽培したハカマオニゲシ実生株。ハカマオニゲシ6: 同じく分与されたハカマオニゲシ株分け株(1~5とは別系統)。オリエンタルポピーA~K: 国内園芸業者のカタログにオリエンタルポピーとして記載されていた品種を通信販売により購入した株。これらは全て薬用植物園にて栽培した。

2. 試料採取及び調製 平成13年4月24日~6月5日まで各種別別に株を特定して週に1度ずつ根生葉を採取した。種別の採取期間を表1に示す。採取した葉は重量測定後, 真空凍結乾燥し粉砕機を用いて粉末にして抽出用の試料とした。最終日に地上部分を全て採取し, 葉・茎・さく果に分けて同様の処理を行いアルカロイド抽出用の試料とした。

表1. 試料採取期間

試料	採取日	最終日	地上部採取
ハカマオニゲシ	1~3	4月24日~6月5日	有り
	4, 5	5月8日~6月5日	有り
	6	5月22日~6月5日	無し
オリエンタルポピー	A	5月22日~6月5日	有り
	B-I	4月24日~6月5日	有り
	J, K	4月24日~5月15日	無し

3. 試薬 テバインは三共株式会社製, イソテバインはApin Chemicals Ltd 製を用いた。その他の試薬は和光純薬又は東京化成試薬特級を用いた。

標準溶液 テバイン約0.1gを精密に量り, エタノール100mLに溶解して1mg/mLの標準原液を調製し, さらにエタノールで希釈して2, 10, 50 µg/mLの標準溶液とした。

\* 第1報 東京衛研年報, 53, 49-55, 2002.

\*\* 東京都健康安全研究センター医薬品部微量分析研究科 169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

\*\* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

\*\* 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科

表 2 標準及び試料の植物形態の比較

種名	草丈(cm)	茎上葉数(枚)	総包片数(枚)	花弁の色	花弁基部の形及び色	花弁数(枚)	がく片数(枚)	がく片の剛毛	柱頭放射線数		
ハカマオニゲシ	60~120	5~7	5~8	深紅色	縦長の濃黒赤紫色	6	3	伏している	10~24		
P. pseudo-orientale	90	5~6	0~4	オレンジ~深紅色	基部から縦長又は基部から浮いた横長の長方形で黒紫色	4または6	2~3	まばらな開出毛	9~19		
オニゲシ	40~100	2~3	なし	オレンジ色	斑、点状の濃赤紫~黒色 無いものもある	通常4	2	開出毛	13~15		
試料	1		5	深紅色	縦長の黒~黒紫色	6	3	伏している	11~18		
	2		7	深紅色	縦長の黒~黒紫色	6	3	伏している			
	3	71~112	6~9	6~8	深紅色	縦長の黒~黒紫色	6	3		伏している	
	4		なし	オレンジに近い赤	縦長の黒~黒紫色	5	2	開出毛			
	5		2~	オレンジ	縦長の黒~黒紫色	6	3	開出毛			
	6	92	6	7	深紅色	縦長の黒~黒紫色	6	3		伏している	
	オリエンタルポピー	A	-	0	1~2	深紅色	濃黒赤紫	6	-	-	
		B	43~63	2~4	4	紫	小さな黒紫	6	3	開出毛	13~14
		C	28~76	0~3	0~1	オレンジ	薄い赤紫	4~7	1~3	開出毛	10~13
		D	47~65	3~5	2~3	アイボリー	四角い紫	6	3	開出毛	11~14
		E	15	1~2	なし	サーモンピンク	丸い黒紫の斑点	4~6	3	開出毛	12~13
		F	47~69	2~4	3~4	赤とオレンジの間	濃黒赤紫	6	3	開出毛	11~13
		G	48~76	3~6	3	濃いピンク	丸い黒紫	6~9	3	開出毛	11~12
H		23~52	0~3	なし	濃いピンク(縁切れ)	丸い黒紫	5~6	3	開出毛	10~13	
I	25~35	0~1	なし	薄いピンク	無い	6	3	開出毛	12~13		
J	38~92	2~8	0~5	白、アイボリー、淡紫、淡又は濃ピンク~オレンジ~赤	無し又は丸い黒紫、赤紫、紫、四角い紫及び黒紫	4~6	1~3	開出毛	10~15		
K	44~102	4~8	1~4	オレンジ	丸又は四角い黒紫	4~6	2~3	開出毛	10~15		

標準の外部形態については The Third Working Group on Papaver Bracteatum, Scientific Reseach on P. bracteatum, ST/SOA/SER. J/15, United Nations Secretariat, Division of Narcotic Drugs, Geneva 1974等を参考とした

イソテバインは約 0.2 mg を精密に量りエタノール 10mL に溶解し、さらにエタノールで希釈して 10 及び 20 µg/mL の標準溶液とした。

4. アルカロイドの抽出 乾燥粉末試料約 0.05g~0.2g を精密にはかり、75%エタノール 10mL で 3 回振とう抽出した。遠心分離後上清を合わせ、溶媒を濃縮して 75%エタノールにて 10mL として HPLC 用試料とした。

5. 定量条件 カラム; TSKgel ODS 80Ts(4.6 mm i.d. x 150 mm, 東ソー), 移動相; 0.0127 mol/L 1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム水溶液 pH3.2 : CH<sub>3</sub>CN(71:29), 検出: 200~400 nm(定量は 280nm), 温度: 40, 流速: 1 mL/min, 注入量: 10 µL.

結 果

1. 形態の比較 表 2 に試験に供した検体の草丈、茎上葉数、総包片数、花の形態、がく形状及び柱頭放射線数を示した。実生のハカマオニゲシ 1~3 及び株分けのハカマオニゲシ 6 はこれらの特徴において標準<sup>3)</sup>通りの形態を示した(写真 1)。しかし、ハカマオニゲシ 4 及び 5 は総包片数、花弁の色が標準とされる特徴に合致していない。これらは花色が異なると同時にハカマオニゲシ 4 については最も判別しやすい特徴である総包片が認められなかった(写真 2)。

オリエンタルポピーは草丈はハカマオニゲシよりも全体的に低めである。また、株により総包片・花弁の色・花弁基部の色が多様であり、ハカマオニゲシの標準に合致しないと共にオリエンタルポピーの全てに共通する特徴も認められなかった。J は、各色混合種で株によって様々な花色を示した。写真 3~6 に後述するテバインの含量が比較的

多かったオリエンタルポピーを示した。A は平成 12 年度にオニゲシとして購入し、テバインを検出した株であり、花色は典型的なハカマオニゲシと同様の深紅色で黒斑があった。B, C, D の花色、黒斑及び総包片数には共通点はなかった。

2. アルカロイドの分析 表 3 に観察期間中の各個体の葉のテバイン量の変化及び最終採取日のイソテバイン含量を示した。また、全期間にわたり採取・測定を行った植物については図 1 にテバイン含量の変動をグラフで示した。

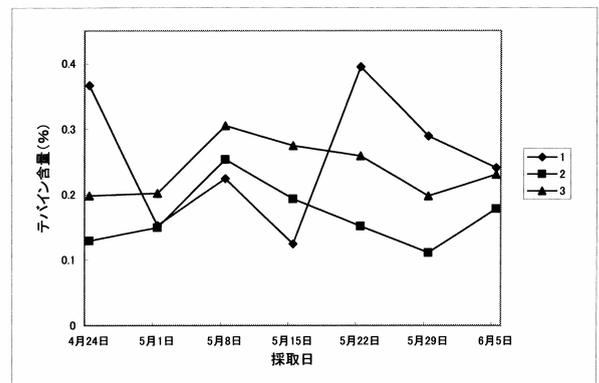


図 1. ハカマオニゲシ中のテバイン含量 (4月24日 - 6月5日)

図 1 に示すようにハカマオニゲシ 2 及び 3 はほぼ同様のテバイン含量の推移を示し、5月8日に最高値を示した後に減少し最終日に若干の回復が見られた。ハカマオニゲシ 1 は 2, 3 に比較しては含量の変動が大きく 5月22日に



写真1 ハカマオニゲシ2



写真2 ハカマオニゲシ5

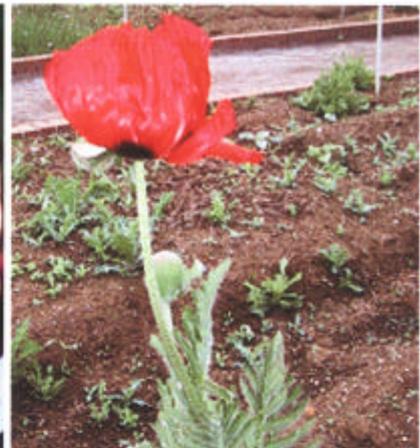


写真3 オリエンタルポピーA



写真4 オリエンタルポピーB



写真5 オリエンタルポピーC



写真6 オリエンタルポピーD

表3. 葉中のデバイン及びイソデバイン含量

検体名	採取日							イソデバイン含量(%)
	デバイン含量(%)							
	4月24日	5月1日	5月8日	5月15日	5月22日	5月29日	6月5日	
1	0.367	0.153	0.225	0.125	0.395	0.289	0.241	N.D.
2	0.129	0.150	0.254	0.194	0.152	0.111	0.178	N.D.
3	0.198	0.202	0.305	0.275	0.259	0.198	0.231	N.D.
4	-	-	0.128	0.042	0.092	0.234	0.125	N.D.
5	-	-	0.039	0.030	0.035	0.420	0.196	N.D.
6	-	-	-	-	0.102	0.178	0.147	N.D.
A	-	-	-	-	0.013	0.168	0.193	0.161
B	0.169	0.085	0.129	0.091	0.167	0.221	0.162	0.314
C	0.011	0.042	0.114	0.091	0.057	0.092	0.033	0.024
D	0.009	0.008	0.026	0.030	0.038	0.112	0.094	0.061
E	0.004	0.006	0.011	0.009	0.004	0.084	0.064	0.104
F	0.013	0.004	0.015	0.020	0.019	0.034	0.061	0.165
G	0.046	0.025	0.031	0.039	0.038	0.005	0.058	0.064
H	0.019	0.005	0.011	0.009	0.009	0.033	0.014	0.040
I	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.003	0.132
J	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-	-	-	0.064
K	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	-	-	-	0.085

\* : イソデバイン測定用試料採取日 ハカマオニゲシ 1 ~ 6 , オリエンタルポピー A ~ I : 6月5日  
オリエンタルポピー J , K : 5月15日

- : 採取せず  
N.D. : 検出せず

最高値を示した後に減少している。また、表3に示すようにハカマオニゲシ5は観察期間前半は低含有量であるが、後半には他の株と同等の含有量を示した。ハカマオニゲシ6は株分け株で我が国での標準とされるハカマオニゲシであるが、テバイン含有量は実生株と比較して多いとは言えなかった。

オリエンタルポピーではA～Iでテバインが検出された。表3に示すようにA及びBはそれぞれの観察期間中を平均するとハカマオニゲシ4～6と同等のテバインを含有していた。Cがほぼ半量程度、J及びKではテバインは検出されなかった。図2に示したようにテバイン含量の推移については、テバインの含量が最高値を記録したのはハカマオニゲシとは異なり観察期間の後半である個体が多かった。それぞれの最終採取日に葉中のイソテバイン含量を測定したところ、全てのオリエンタルポピーで検出されたが、ハカマオニゲシでは検出されなかった。

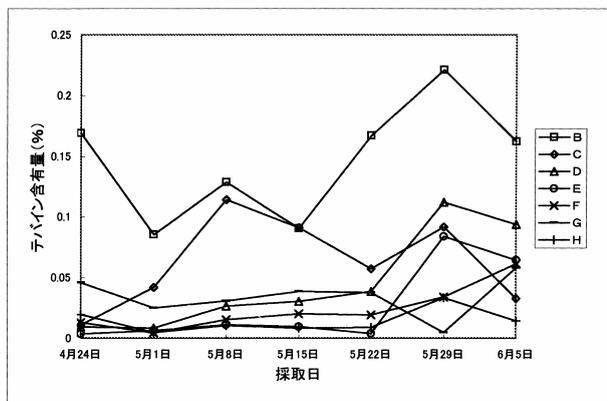


図2．オリエンタルポピー中のテバイン含量  
(4月24日 - 6月5日)

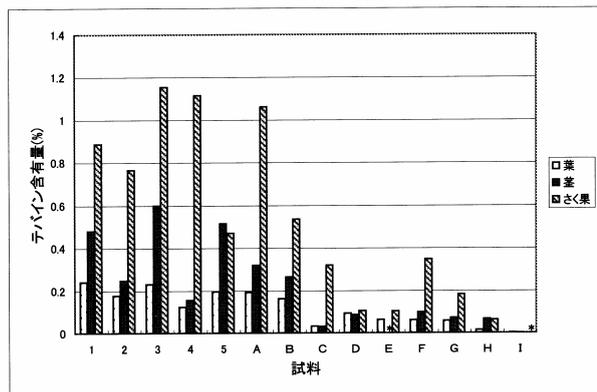


図3．部位別テバイン含量  
\*：採取せず

図3に最終日に採取した各個体中の部位別のテバイン含量を示した。部位別ではハカマオニゲシ5及びオリエンタルポピーHを除き、さく果中のテバイン含量が最も高値であった。オリエンタルポピーAではさく果中のテバイン含量はハカマオニゲシと同程度の高含量であった。

## 考 察

観察期間を通じてハカマオニゲシ及びオリエンタルポピー中のテバイン含量の変化に明確な傾向は認められず、ハカマオニゲシ、オリエンタルポピーとも含量が採取日より大きく変動する株があった。Fairbairnら<sup>2)</sup>は8ヶ月間にわたり3系統のハカマオニゲシから葉を採取してテバイン含量を測定した結果を報告している。本報の観察期間と同時期に当たる4～6月については、開花時期に含量が大きく減少し、一旦回復した後に地上部が枯れる8月までに再び減少することを示した。今回ハカマオニゲシについては5月22日前後に開花しており、ハカマオニゲシ2及び3の5月8日から22日にかけてのテバイン含量減少は開花とその後の結実によると思われる。オリエンタルポピーもほぼ同時期に開花しているが、ハカマオニゲシとは異なり観察期間後期の5月29日に最高値を示す植物が多かった。この差が何によるかを明らかにすることはできなかった。植物のアルカロイド生合成は開花・結実といった植物そのものの状態と温度・湿度といった外部環境のいずれにも影響されうるからである。

今回の結果から形態的にハカマオニゲシが疑われ、抜去の根拠として成分分析を行う場合、特に採取時期を選ばずともテバインの検出は可能である。ただし、ハカマオニゲシ5のように開花までの含量が非常に低く、結実を始めてから含量が多くなる個体も存在するので、開花後に採取・分析を行う方が良いと思われる。

株分けのハカマオニゲシ中のテバイン含量は実生株と比較して低い傾向があり、全採取期間を平均すると実生株(ハカマオニゲシ1～5)0.19%であるのに対し株分け株(ハカマオニゲシ6)では0.14%であった。株分け株は実生株と比較して発育が遅く、株も小さかったことがテバインが低含量となった理由とも考えられる。また、実生株では株によりテバインの含量が大きく異なっていた。採取期間中平均含量で比較すると、ハカマオニゲシ実生株のうち花色がハカマオニゲシの特徴を満たしていない4及び5のテバイン含量(平均0.13%)は特徴を満たした株である1～3(平均0.22%)と比較して少なかった。このことよりハカマオニゲシのみに限定すると形態とテバイン含量は相関する可能性が示唆された。

なお、平成12年度測定結果では実生ハカマオニゲシのテバイン含量は、葉で0.08～0.57%(平均0.29%)であり平成13年度の0.19%という含量は比較的low含量であった。

オリエンタルポピーについては、購入した11種のうち9種でテバインが検出されたが、その含有量には差があった。最も含有量の多いAとBでは実生ハカマオニゲシ4、5及び株分けハカマオニゲシ6と同程度のテバインを検出した(全期間平均A:0.12%, B:0.15%)。Aは花弁及び花弁基部の色はハカマオニゲシに類似しており、総包片の枚数はハカマオニゲシ標準より少ないが形状はハカマオニゲシのそれに類似していた。Bの総包片はハカマオニゲシよりも大きく形状は茎上葉に類似しており、更に花色は全く

異なっていた。比較的低含量であった他のオリエンタルポピーの形態的な特徴も表2に示したが、これらの特徴のみではテバイン含有の有無及び含有量との相関は認められない。

また、全てのオリエンタルポピーでイソテバインが検出された。これらのうちテバインとイソテバインが検出された種はハカマオニゲシと *P.pseudo-orientale* またはオニゲシの交雑種、イソテバインのみを検出した種は *P.pseudo-orientale*、オニゲシまたはこれらの交雑種であると考えられる。

外部形態的にハカマオニゲシに類似したケシ中のアルカロイド分析については、テバインが検出されたという報告と<sup>1,4)</sup>と検出されなかったという報告<sup>5,6)</sup>がある。さらに、今回の観察により、花色、総包片数といった判別しやすい外部形態がハカマオニゲシと類似していないにもかかわらずハカマオニゲシと同等のテバインを含有するオリエンタルポピーも認められた。これらは外部形態の観察からテバインの有無及び含量を予想するのが難しいことを示している。

外部形態により判別が困難であることにより、現場で簡単にテバイン含量を測定できる検査キットの開発が必要であると考えられる。そこで市販の尿中乱用薬物検出キット<sup>7)</sup>の応用を検討した。これにより植物から滲出する乳液を用いてテバインを検出することが可能であった。予試験を行ったところ、0.2%まではイソテバインによる擬陽性反応は認められなかったため、現場試験に使用できる可能性がある。ただし、本キットはテバイン検出の感度が非常に高く、比較的高濃度での定量性には欠けるため、応用に当たっては一層の検討が必要である。

以上、園芸業者より購入したオリエンタルポピー及びハカマオニゲシの分析を行ったところ、麻薬成分であるテバインを検出するオリエンタルポピーが認められ、ハカマオニゲシと同程度の含量を示す品種も存在した。ハカマオニゲシの鑑別・取り締まりは外部形態によるが、これらテバインを含有するオリエンタルポピーは形態的には取り締まりの対象とはなっていない。しかしこのようなオリエンタルポピーについても何らかの栽培規制が必要であると考え

る。また、ハカマオニゲシでも他種との交雑の可能性がある実生株では植物学的特徴を満たさない株が存在していた。この結果より麻薬原料植物としてのハカマオニゲシの鑑別は花色・花卉基部の色・総包片といった単純な外部形態では不可能であり、成分分析が重要である。

#### ま と め

1. ハカマオニゲシでは全採取期間を通じてテバイン含量の変化に明確な傾向は認められなかった。テバイン含量の全期間平均値は株分け株 0.14%、実生株 0.19%であった。実生株中で標準に合致する株のテバイン含量は 0.22%、合致しない株では 0.13%であった。

2. オリエンタルポピーでは購入した 11 種のうち 9 種でテバインが検出された。含有量には差があり、最も多い 2 種では株分けハカマオニゲシと同程度のテバインを含有していた。テバイン含量が多いオリエンタルポピーについては何らかの栽培規制が必要である。

(本研究の概要は第 39 回全国衛生化学技術協議会年会 2002 年 10 月で発表した。)

#### 文 献

- 1) 大貫奈穂美, 寺島潔, 森謙一郎, 他: 東京衛研年報, **53**, 49-55, 2002.
- 2) The Third Working Group on Papaver Bracteatum, Scientific Research on *P. bracteatum*, ST/SOA/SER. J/15, United Nations Secretariat, Division of Narcotic Drugs, Geneva, 1974
- 3) Fairbairn, J.W. and Helliwell, K., : *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 65-69, 1977.
- 4) 窪田正彦, 新井清, 頼光彰子, 他: 薬学雑誌, **113**, 810-817, 1993
- 5) 渡辺禎子, 斉藤公男, 藪内礼子, 他: 福島県衛生公害研究所年報, **No10**, 42-29, 1993
- 6) 市本範子, 世取山守: 栃木県保健環境センター年報, **No2**, 80-82, 1997
- 7) シスメックス株式会社, トライエージ DOA