

市販サルビア葉及びその関連製品に含有される **salvinorin A**

浜野 朋子, 塩田 寛子, 中嶋 順一, 安田一郎*

東京都健康安全研究センター

Salvinorin A in Commercial Salvia Leaves and Their Processed Products

Tomoko Hamano, Hiroko Shioda, Junichi Nakajima and Ichiro Yasuda *

Tokyo Metropolitan Institute of Public Health

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

(Received March 1, 2006)

Salvinorin A, a hallucinogenic diterpene, was isolated from the commercial leaves of *Salvia divinorum*, and used for the standard to analyze commercial salvia leaves and their processed products by HPLC-PDA. As the analytical result of 4 kinds of commercial salvia leaves purchased in the different shops, it was considered that their qualities were about equal from the similar HPLC chromatogram patterns and the contents of salvinorin A, about 0.3%. On the other hand, the qualities of the botanical uncontrolled drugs called “Concentrated Salvia” varied in the chromatograms with the salvinorin A content, especially the indicated magnifications on the products which might or might not relate to salvinorin A content. Therefore, in the case of “Concentrated Salvia”, it was presumed that the hallucinogenic effect caused by salvinorin A and other salvinorins will be much different for each product.

Keywords: *Salvia divinorum*, salvinorin A, contents, HPLC-PDA, botanical uncontrolled drug, commercial salvia leaves, Concentrated Salvia, hallucinogen

サルビアは、700 種類以上とも 900 種類以上ともいわれるほど多くの種類があり、全世界に分布しているシソ科植物である。その中で、古くからメキシコインディアンのシャーマンの間で儀式や病気治療の目的に使われてきた *Salvia divinorum* には、salvinorin A(SA)をはじめとする催幻覚作用成分が含有されているといわれ^{1,2)}、近年、インターネットや店頭を介し、植物系ドラッグとして多数出回ようになってきた。商品としては、サルビア葉あるいは様々な倍数が記載された濃縮サルビアなどの関連製品が販売されており、ネット上ではサルビアだけを専門に扱うサイトも出現するなど、今やサルビアは植物系ドラッグの中でも人気商品の 1 つとなっている。販売に当たっては、観賞用あるいはお香と称し、人体への使用を目的としていないことを大方の販売者が謳っているが、パイプを同時販売して

いる場合が多く、喫煙を想定していることは明らかである。しかし、SA はメスカリンに匹敵する作用がある³⁾ともいわれ、その催幻覚作用は 200~500 μ g という僅少量の吸入で発現するとされている²⁾。また近年は、その作用発現のメカニズムとして、SA が κ -オピオイド受容体に対し、選択的なアゴニストとして働くことも明らかにされてきている⁴⁻⁶⁾。

サルビアを誰でもが容易に購入することができ、それが若者の間で流行っている現実と、その強力な催幻覚作用とを考えると、心身の健康被害の発生が強く懸念される。そこで今回、都内に流通するサルビア葉及びその関連製品を入手し、これらについて SA の含有実態を把握するとともに、その結果から作用の発現について考察を加えることとした。

実験方法

1. 市販サルビア葉中の作用成分の単離精製

市販サルビア葉 258g を粉末とし、メタノール 2L を加えて一晩静置し、抽出した。ろ過後、残渣にメタノール 2L を加え、同様の操作をさらに 3 回繰り返した後、全抽出液を合して減圧濃縮し、メタノール抽出物を得た。これをセライトで処理し、ヘキサン、クロロホルム、アセトンおよびメタノールの各画分に分けた。ヘキサン画分についてシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行い、ヘキサン：酢酸エチル (1:1) で溶出される画分を合した。次いで、これをセファデックスカラム (4.2i.d.×19cm) に通導し、80% エタノールで分画を行った。最初の約 150mL を除いた画分をまとめて濃縮した後、分取 HPLC にかけて、40 回に分けて分取を繰り返し行い、白色針状晶の Comp. 1 を得た (Fig. 1)。

なお、分取 HPLC 条件は、以下の通りである。

カラム；L-column ODS, 20i.d.×250mm, 5 μ m, カラム温度；室温, 移動相；アセトニトリル：水(1:1), 流速；10mL/min, 検出波長；208nm, 注入量；2mL, 分取時間；18.5–21.3min, 分取サイクル；30min.

2. 市販品の SA 含量調査

試料：サルビア葉 4 種, サルビア葉関連製品 9 種 (5 倍濃縮サルビア, 10 倍濃縮サルビア, 15 倍濃縮サルビア, 20 倍濃縮サルビア)。いずれも、都内の輸入雑貨店、アダルトショップ等で販売されていたもの。

試料溶液の調製：粉末とした試料を、サルビア葉は約 500mg,

濃縮サルビアは約 200mg 正確に量り、酢酸エチルを約 30mL 加え、60 分間超音波抽出後、遠沈し、ろ過した。

残渣を酢酸エチルで十分に洗浄、洗液をろ液に合し、減圧下濃縮乾固後、残留物にメタノールを正確に 5mL 加えて溶かし、0.45 μ m フィルタを通した。

標準溶液の調製：サルビア葉から単離精製して得た SA を標準品とし、これを正確に約 5mg 量り、メスフラスコを用いメタノールで正確に 50mL とした。

分析方法：HPLC-Photo Diode Array (PDA) を用いた。SA は、保持時間及び UV スペクトルにより確認を行い、ピーク高さ法で定量した。さらに、クロマトグラムのパターン分析を行い、各試料の含有成分の違いについて考察した。

なお、HPLC 条件は以下の通りである。

カラム；TSKgel ODS-80Ts, 4.6i.d.×150mm, 5 μ m, カラム温度；40℃, 移動相；水：アセトニトリル(70:30)(0min)→(20:80)(30→34min), 流速；1mL/min, 取込波長；200-400nm, 検出波長；208nm, 注入量；10 μ L.

結果

1. SA の単離精製

単離精製した Comp.1 について、各種機器データをもとに構造解析を行い、以下に示すデータと文献値^{1,7)}とを比較した結果、これを SA と同定した (HPLC 純度 98.8%) (Fig. 2)。

mp 237-239°(ref. 242-244°¹⁾, 238-240°⁴⁾), $[\alpha]_D$ -43.6°(c=0.370, CHCl₃) (ref. -45.3°, c=8.530, CHCl₃¹⁾, -41°, c=1, CHCl₃⁴⁾), UV(MeOH) 211nm (ϵ 5400), TOF-MS m/z : 433.1872 $[M+H]^+$; Calcd. for C₂₃H₂₉O₈: 433.1862, EI-MS(70eV) m/z : 432(M⁺, 2.6%), 273(7.4), 166(6.3), 121(12.9), 108(6.3), 107(9.6), 95(21.3), 94(100), 93(13.6), 91(13.7), 81(7.7), 79(6.6), 55(5.8), ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ : 7.41(1H, m, H-16), 7.39(1H, m, H-15), 6.38(1H, m, H-14), 5.53(1H, dd, J =

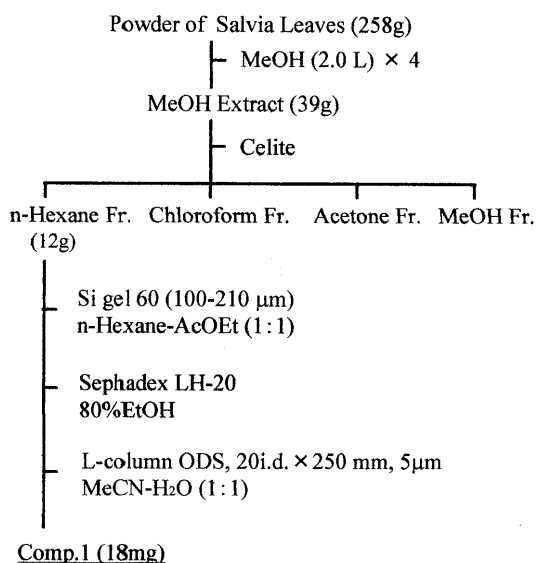


Fig. 1. Extraction and Isolation of Comp.1

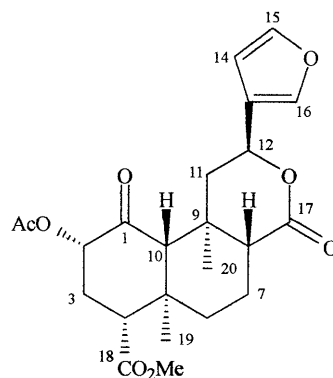


Fig. 2. Chemical Structure of Salvinorin A

濃縮サルビアは、それぞれの店舗で異なる濃縮倍率のものが一連の製品として販売されており、ラベル等の外観も店舗ごとに異なるものであった。

濃縮サルビアの SA 含量を Table 2 に示した。店舗 C と店舗 E に共通する 10 倍濃縮サルビアは同値を示し、両店舗の製品は、ともに表示倍率と SA 含量に相関が認められた。しかし、クロマトグラムについて見ると、店舗 E の製品はサルビア葉と類似したパターンを示し、検出されるピークは、全てその強度が倍率に対応していた (Fig. 4)。一方、店舗 C の製品は、SA が主ピークで、他にはサルビア葉由来と思われるピークがわずかに認められる程度のクロマトグラム (Fig. 5) を示し、表示倍率に応じて強度が変化したピークは SA のみであった。店舗 D の製品は、クロマトグラムが店舗 C と同様にサルビア葉によく類似していた (Fig.

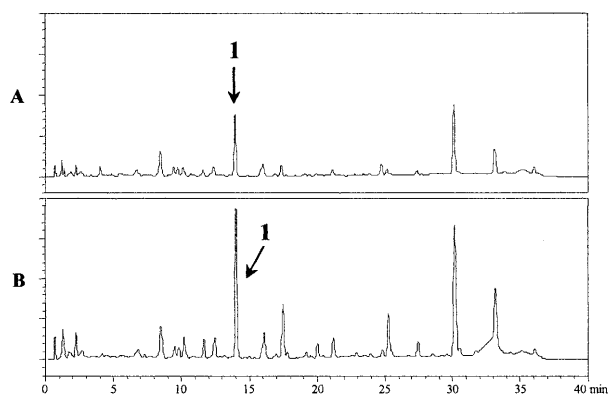


Fig. 4. HPLC Chromatograms of "Concentrated Salvia" Purchased in Shop E
1 : Salvinorin A
A: 10 times, B: 20 times

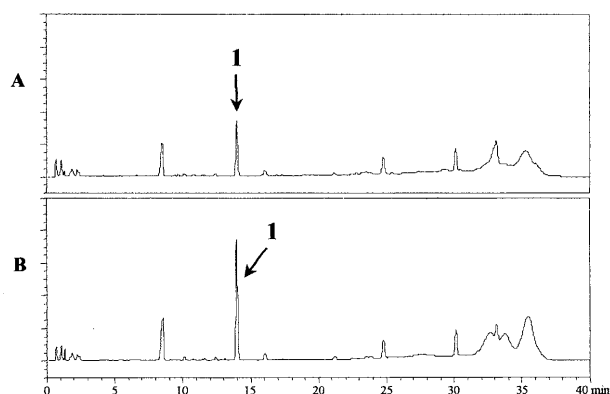


Fig. 5. HPLC Chromatograms of "Concentrated Salvia" Purchased in Shop C
A: 5 times, B: 10 times

6)。しかし、SA 含量と濃縮倍率の間には相関が全く見られず、共存する他成分由来のピークの強度も濃縮倍率に対応する傾向は認められなかった。さらに、時期を違えて購入した 20 倍濃縮サルビア 2 製品は、SA 含量に 15 倍もの開きがあり、クロマトグラムのパターンも大きく異なっていた。

考察及び結論

市販のサルビア葉から抽出した SA を標準品として、都内の店舗で購入したサルビア葉およびその関連製品に含有される SA を定量した。

サルビア葉は 4 種について分析を行ったが、いずれも 0.3%前後とほぼ一定の値であった。サルビア葉の使用量は必ずしも明記されているわけではなく、記載されていても商品によって異なり、「1 鑑賞分」0.3~2g と幅がかなり大きい。仮に使用量を 0.3~2g/回として、得られた定量値をもとに 1 回当たりの SA 含量を試算したところ 900~6,000 μ g となり、催幻覚作用を発現するとされる 200~500 μ g²⁾を大幅に上回る値となった。

さらに濃縮サルビアについては、濃縮倍率が多種類で、それぞれに使用量が様々であるために、1 回当たりの個々

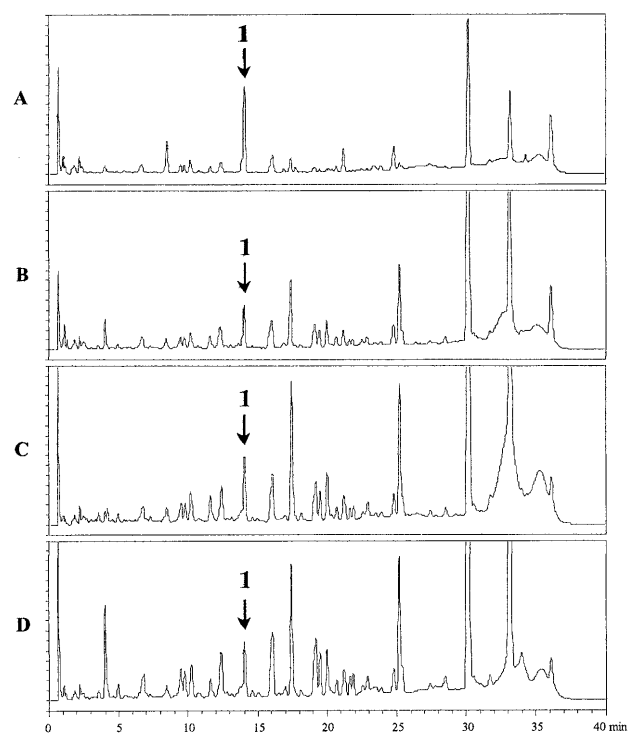


Fig. 6. HPLC Chromatograms of "Concentrated Salvia" Purchased in Shop D
A: 5 times, B: 10 times, C: 15 times, D: 20 times

の SA 含量を類推することはサルビア葉よりも困難であった。そこで、濃縮サルビアの使用量の代表的な値を 0.05～0.1g/回として、同様の試算を行った結果、他と比較して 0.04%と極端に低含量であった製品が、催幻覚作用を発現する量とほぼ同等の 250～500 μ g/回と計算された。従って、その他の製品は計算するまでもなく作用発現量を大きく上回る値になり、最高値の 3.9%を示した製品は 1,950～3,900 μ g となった。

また、HPLC クロマトグラムについてパターン分析を行ったところ、濃縮サルビアと称する製品には、SA の粗抽出物を製品としたものとサルビア抽出物を製品としたものがあることが明らかとなった。サルビアには SA のほかにも関連する催幻覚作用成分が存在することが知られている^{3,8)}。このことから、SA 含量が同等であっても、含有される成分とそれらの含量が異なる製品間では、発現する作用に差異があることが容易に推察される。今後は、さらに他の催幻覚作用成分についても単離精製を進め、催幻覚作用成分の総量から製品を評価していく必要があると考えている。

サルビア葉や濃縮サルビアを喫煙した場合の含有成分の体内移行率が明らかでないため、成分含量だけで作用の発現について評価することは早計と考える。しかし、作用発現量に対して桁違いに SA 含量が高いこと、濃縮サルビアの品質が一定でないこと、表示倍率が必ずしも実際の含量

を反映していないこと、使用量の表記が不確かであることなどを考え合わせると、不用意な使用によって強い幻覚作用が引き起こされ、アメリカでの事故例など^{9, 10)}に見られるような不慮の事故に発展する危険性は高いと思われる。

引用文献

- 1) Leander J.Valdes,III, William M.Butler, George M.Hatfield, et al., *J.Org.Chem.*, **49**, 4716—4720 (1984).
- 2) Daniel J. Siebert, *J.Ethnopharmacol.*, **43**, 53—56 (1994).
- 3) Leander J.Valdes,III, Hui-Ming Chang, Daniel C.Visger, et al., *Org.Lett.*, **3(24)**, 3935—3937 (2001).
- 4) Charles Chavkin, Sumit Sud, Wenzhen Jin, et al., *J. Pharmacol. and Exp.Ther.*, **308(3)**, 1197-1203 (2004).
- 5) Feng Yan and Bryan L.Roth, *Life Sci.*, **75(22)**, 2615-2619 (2004).
- 6) Feng Yan, Philip D.Mosier, Richard B.Westkaemper, et al., *Biochem.*, **44(24)**, 8643-8651(2005).
- 7) Alfred Ortega, John F.Blount and Percy S.Manchand, *J.Chem.Soc. Perkin Trans, I*, **10**, 2505—2508 (1982).
- 8) Thomas A.Munro and Mark A.Rizzacasa, *J.Nat.Prod.*, **66(5)**, 703—705 (2003).
- 9) <http://delawareonline.com/apps/pbcs.dll/article?AID=/20060226/news/602260356/-1/news01>, U.S.A., 2006.
- 10) R.B ü cheler, C.H.Gleiter, P.Schwoerer,et al., *Pharmacopsychiatry*, **38**, 1-5(2005).