

Table 3 健康食品（非認可等）の安全性の評価

| | |
|----------------------|----|
| 多くの物は、非常に安全だと思う | 24 |
| 多くの物は多分、安全だと思う。 | 94 |
| 多くの物は、必ずしも、安全だとは思わない | 57 |
| 情報が少なく分からない。 | 59 |

薬局での相談ではアレルギー疾患についてのものが、非常に多いことが示された。これら多数の相談の中で解答に困ったことのある比率は73%にものぼっていた。相談された疾患としては、アトピー性皮膚炎、花粉症に対するものが多く、その相談内容は、有効性、治療薬との併用に関するものが他に比較しかなり多く、治療薬との併用による不安が内在しているのではないかと推察された。現在、薬剤師等が利用している情報源は、雑誌、新聞、業者のチラシなどであるが、これら相談を受けている薬剤師等が持っている情報量としては、

不足と十分が拮抗していた。上述において「相談されて困ったことがある」と回答した者の内、Table 1の示した天然薬物の販売経験のある薬局の平均比率は、68%に達していた。これらの民間薬に対する相談内容と情報量に関してTable 4にまとめた。満足度については、十分と不足がほぼ、拮抗し、相談内容では、全体的には有効性・安全性が高い値であったが、一部併用薬との関係の相談が多かった。また、アレルギー疾患に対する相談内容と情報量・情報源との関係は、Table 5、6に示す。相談内容は有効性、安全性が50%を越えていた。情報源は新聞・雑誌が主流であり、Webは比較的少なかった。しかし、半数は、情報量に不満であった。この情報量については有効性判断と情報量の関係を見ても、同様に、確かな情報源が必要であることを示していた(Table 7)。

D. 考察

クロマトグラフィーによるパターン分析は、まだ、十分有用なデータが出ているとは、言い難いが、市販品の客観的に違いが見られる点では優れた方法であると考えられた。

平面構造式の一覧表示において、三次元構造をより一般的な平面構造式に再描画することは、構造上やや無理な場合があり、今後検討を必要とする部分もでてきたが、COX 阻害に重要な二つの極性基を中心に各々の成分を並べることで、活性と構造の関係を視覚的に捉えることができ、理解することがとても容易になった。また、Fig. 12 と Fig. 18 で示したように、COX 阻害を有するものと

そうでないものを区別して並べることにより、COX 阻害をする上で構造上重要な部分、すなわち活性点である極性基等の存在が明確となり、その有無により構造式から作用機序を類推や、阻害活性の強さをある程度予測することが可能となった。さらにこれを応用すれば、抗炎症作用の根拠があいまいな民間薬や健康食品についても、含有成分が分かっている場合には、その構造式から有効性のある程度評価することも可能であると考えられるし、医療現場においてはこれまでとは違った新しい見方でその薬物の活性を評価することが可能となり、有用性の高いデータとなり得るだろう。

II. 民間薬の薬局等における評価と情報等に関する調査

A. 研究目的

天然薬物である民間薬の多くは、薬局、薬店等を通して販売されていることが多く、その使用者である患者は、そこから必要な情報を手に入ると考えられる。現実には多くの患者が、様々な理由から民間薬を利用している以上は、それに対する説明は的確なものでなければならない。これらのことを考え、的確な情報源として前記のデータベースの作成をしているが、これまで民間薬に対する情報の質やその必要性に関する現場ニーズにあった定量的なものがなかった。そこで本研究では、アレルギー疾患に対する天然薬物の使用等に関する調査について、今年、①薬局等に対するアンケートの解析並びにアンケートから得られた副作用情報の追跡調査、②患者・薬局等で入手している情報の広告から見た質についての調査を行うことを目的にした。

B. 研究方法

1. 薬局等に対するアンケートの解析並びにアンケートから得られた副作用情報の追跡調査

平成 15 年度の東京都薬剤師会会員に対するアンケート調査のクロス解析並びに副作用情報の追跡調査を行った。

2. 患者・薬局等で入手している情報の広告から見た質についての調査

現在、患者が健康食品について得る情報は、口コミや専門書等を除けば、薬局等と同じように各種メディアにおける広告を通して得ているものが多い。これらのことから新聞、雑誌、web 等に掲載されている健康食品(抗アレルギー関連も含む)の広告に関して、平成 15 年 8 月に施行された「食品として販売に供する物に関して行なう健康保持増進効果等に関する虚偽誇大広告等の禁止及び広告等適正化の監視指導と王に関する指針(ガイドライン)」、また、その他の広告規制のある法律(薬事法、食品衛生法、健康増進法等)に基づき調査及び評価を行なった。

厚生労働省評価を受ける食品と通常の食品形態のものも含めた健康食品全体の類型としては、Fig. 19 のとおりに整理することができる。本研究では、Fig. 19 の分類で保健機能食品を除く健康食品のうち厚生労働省に認可されていない健康食品を対象とした。

広告表現の評価方法は以下の通りである。

①web における健康食品の広告の検索及び評価

サーチエンジン「Google」「Yahoo」を用いて“健康食品”と販売量の比較的多い“各素材名（「ローヤルゼリー」、「クロレラ」、「ウコン」、「プロポリス」）”で検索を行い、各エンジン 50 件ずつランダムに選択した。次に選択した各広告を「無承認無許可医薬品の指導取締りについて」の「医薬品の範囲に関する

基準」に従って広告の適正の評価を行った。

広告の選択に関しては、i ~ ii の事項に適合するものを対象とした。

i) 広告選択の前提条件

- a. 健康食品の広告であること
- b. 対「人」の食品であること
- c. 同一広告は選択しない

ii) サイトの選択法について、「Google」は、検索結果ページごとに上から 3 番目のサイト 1 つを選択した。「Yahoo」については、検索結果ページごとに上から 3 番目と 13 番目のサイト 2 つを選択した。なお、そのサイトが i の条件に適合しなかった場合は 1 つ上、1 つ下、2 つ上、2 つ下、3 つ下、4 つ下……のサイトと順番に従って選択した。

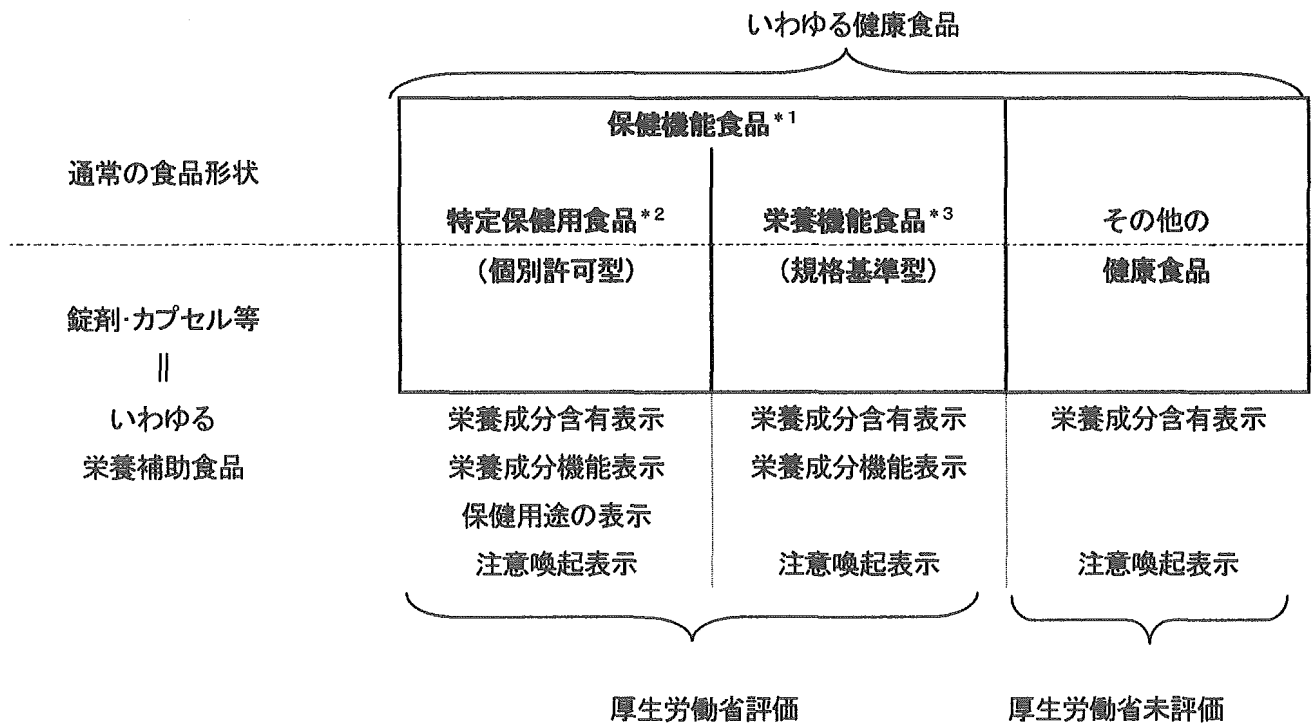


Fig. 19 健康食品の分類

C. 研究結果

1. 薬局等に対するアンケートの解析並びにアンケートから得られた副作用情報の追跡調査

1.1 民間薬による副作用の追跡調査

平成 15 年の調査では、東邦大学グループで調査

により患者が使用経験のあるものとして挙げた物についての薬局での相談・副作用報告を調べた結

Table 4 各民間薬に対する相談内容と情報量の満足度のパーセント

| 民間薬 | 情報量の満足度 | | | | 相談内容 | | | | |
|--------|---------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|------|
| | 十分 | まあ、十分 | 少し、不足 | 全く、不足 | 有効性 | 治療薬との併用 | 安全性 | 薬理作用 | 成分 |
| キンカン | 10% | 37% | 40% | 13% | 38.3% | 14.9% | 29.8% | 12.8% | 4.3% |
| カリン | 10% | 46% | 28% | 15% | 37.9% | 13.6% | 31.8% | 15.2% | 1.5% |
| アロエ | 9% | 41% | 40% | 10% | 39.0% | 17.7% | 28.6% | 12.1% | 2.6% |
| ニンニク | 13% | 41% | 35% | 11% | 34.5% | 20.4% | 28.2% | 14.1% | 2.8% |
| ドクダミ | 8% | 38% | 43% | 10% | 38.7% | 16.7% | 27.9% | 14.7% | 2.0% |
| シジュウム | 11% | 40% | 46% | 3% | 41.3% | 11.1% | 28.6% | 17.5% | 1.6% |
| ビワの実 | 13% | 45% | 31% | 12% | 35.2% | 15.9% | 29.7% | 17.2% | 2.1% |
| 紫蘇 | 10% | 40% | 43% | 7% | 35.7% | 14.6% | 29.9% | 17.2% | 2.5% |
| オオバコ | 13% | 45% | 36% | 6% | 37.3% | 15.7% | 28.4% | 16.7% | 2.0% |
| ユキノシタ | 13% | 44% | 38% | 6% | 36.0% | 16.0% | 36.0% | 12.0% | 0.0% |
| 羅漢果 | 10% | 43% | 37% | 10% | 32.6% | 16.3% | 34.8% | 16.3% | 0.0% |
| 甜茶 | 8% | 36% | 41% | 15% | 43.4% | 12.7% | 27.0% | 15.3% | 1.6% |
| 日本山人参 | 10% | 47% | 33% | 10% | 31.6% | 17.5% | 33.3% | 17.5% | 0.0% |
| 霊芝 | 11% | 37% | 40% | 12% | 37.5% | 14.1% | 29.7% | 16.7% | 2.1% |
| 杉の葉エキス | 8% | 40% | 44% | 8% | 36.2% | 17.0% | 29.8% | 17.0% | 0.0% |
| パパイヤ | 0% | 56% | 44% | 0% | 25.0% | 18.8% | 43.8% | 12.5% | 0.0% |
| ヨモギ | 15% | 38% | 35% | 13% | 34.9% | 17.0% | 25.5% | 19.8% | 2.8% |
| モモ | 20% | 40% | 30% | 10% | 37.3% | 16.9% | 25.4% | 16.9% | 3.4% |

Table 5 相談されたアレルギー疾患と情報源・情報量の満足度の関係

| 疾患 | 情報源 | | | | | 情報量の満足度 | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|--------|---------|-----|-------|-------|-------|
| | 新聞 | 雑誌 | テレビ | Web | 業者のチラシ | その他 | 十分 | まあ、十分 | 少し、不足 | 全く、不足 |
| アトピー性皮膚炎 | 24% | 30% | 14% | 7% | 16% | 10% | 9% | 40% | 41% | 9% |
| 花粉症 | 18% | 29% | 16% | 8% | 17% | 12% | 10% | 43% | 37% | 10% |
| アレルギー性鼻炎 | 17% | 32% | 16% | 8% | 17% | 11% | 12% | 43% | 34% | 11% |
| 気管支喘息 | 20% | 36% | 16% | 7% | 10% | 11% | 8% | 43% | 37% | 13% |

Table 6 相談された疾患と相談内容の関係

| | 有効性 | 治療薬との併用 | 安全性 | 薬理作用 | 成分 | その他 |
|----------|-----|---------|-----|------|----|-----|
| アトピー性皮膚炎 | 63% | 34% | 55% | 26% | 4% | 1% |
| 花粉症 | 71% | 29% | 54% | 31% | 6% | 2% |
| アレルギー性鼻炎 | 67% | 34% | 59% | 27% | 3% | 1% |
| 気管支喘息 | 71% | 38% | 62% | 26% | 9% | 5% |

Table 7 有効性判断と情報量の関係

| | 十分 | まあ、十分 | 少し、不足 | 全く、不足 |
|-------|-----|-------|-------|-------|
| 有効 | 15% | 59% | 20% | 5% |
| 少し有効 | 5% | 35% | 46% | 14% |
| 有効でない | 20% | 20% | 47% | 13% |

2. 患者・薬局等で入手している情報の広告から見た質についての調査

2.1 各メディアにおける広告量

消費者が健康食品の広告をどのくらい目にするかを知る為に、ある期間における雑誌（1誌；6ヶ月）、新聞（1紙；1週間）、web（1サイト；1週間）における健康食品に関する広告量を調べた

ところ Table 8 のようになった。この数字を見るとわかるようにある期間だけでも多数の健康食品の広告が存在している。その商品のほとんどが通信販売での購入法であり、また、健康の保持増進の効果を標榜した表現で、いかにも効果があるかのように宣伝をしている広告が多かった。

Table 8 各メディアにおける健康食品の広告量

| | 広告数 | 素材数 |
|-----|------|-----|
| 新聞 | 56件 | 38種 |
| 雑誌 | 144件 | 54種 |
| web | 660件 | 44種 |

新聞：読売新聞 H15・6・16～H15・6・21

雑誌：セルフケアニュース健康ナビ（セルフケアニュース）
H14・6月号～H15・
1月号

web：ケンコーコム H15・6・9 今週の注目

(<http://www.kenko.com/kenko.html>)

2.2 web における「健康食品」の広告表現の評価

商品の容易さ、広告数、通信販売での購入による被害が多いことより、今回は web における「健康食品」の広告表現の評価を行うこととした。

web において、「無承認無許可医薬品の指導取り締まりについて」に触れると思われる不適表示・広告がどの程度存在し

ているかを調査したところ Table 9、10 のようになった。

今回行った web 上における健康食品の広告について、対象数 398 件のうち不適切な内容と判断される広告は 137 件 (34.4%) 存在した。また、その中で不適切である表現のうち「健康の保持増進の

効果」を標榜しているものが 73.3%と圧倒的であった。

Table 9 webにおける各素材の不適広告数

| 素材カテゴリー | Google ヒット数 (約,件) | Yahoo ヒット数 (約,件) | 対象数 (件) | 不適広告数 (件) | 不適 (%) |
|---------|-------------------|------------------|---------|-----------|--------|
| ローヤルゼリー | 13100 | 11000 | 100 | 29 | 29 |
| クロレラ | 8030 | 8080 | 98 | 20 | 20.4 |
| ウコン | 15200 | 15200 | 100 | 44 | 44 |
| プロポリス | 39200 | 39200 | 100 | 44 | 44 |
| 合計 | | | 398 | 137 | 34.4 |

Table 10 不適広告で健康の保持増進の効果を標榜していた広告

| 素材カテゴリー | 不適広告数 | 健康の保持増進の効果 | % |
|---------|-------|------------|------|
| ローヤルゼリー | 29 | 24 | 82.8 |
| クロレラ | 20 | 18 | 90.0 |
| ウコン | 44 | 28 | 63.6 |
| プロポリス | 44 | 31 | 70.5 |
| 合計 | 137 | 101 | 73.7 |

2.3 「健康食品」の広告依頼主による分類

広告は依頼主によって、その広告の的確性に差があるのではないかと考え、調査を行った。

広告には、製造販売企業が出している広告〈A〉、販売代理企業が出している広告〈B〉の大きく分けて2種類に分類される。そこで、webにおける健康食品の広告の分類を行なった結果、Table11、Fig. 21~25 のようになった。

不適広告は33%存在し、その広告主は販売代理企業〈B〉が多かった。また、不適広告内においても販売代理企業〈B〉による広告が76%と多かった。販売代理企業〈B〉の広告が特に不適切な表現を行っているのではないかと考えられるが、製造販売企業〈A〉と販売代理企業〈B〉で比較をすると、ともに約3割の不適広告率で差がなかった。

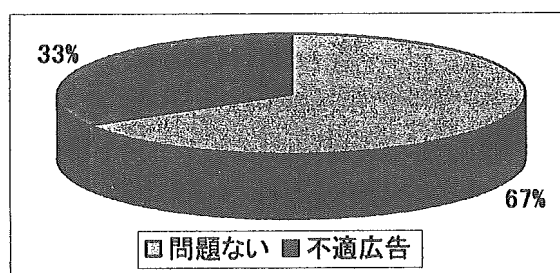


Fig. 21 Webにおける不適広告

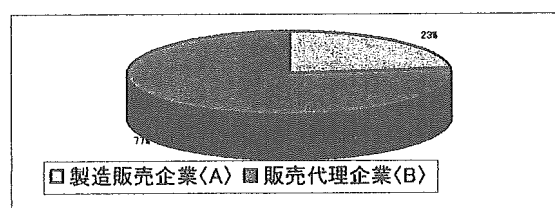


Fig. 22 企業による広告の分類

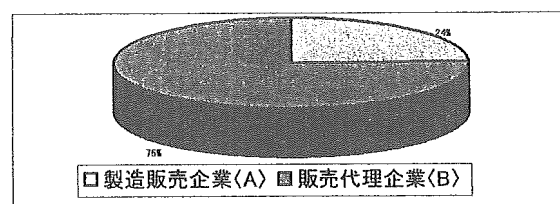


Fig. 23 不適広告における分類

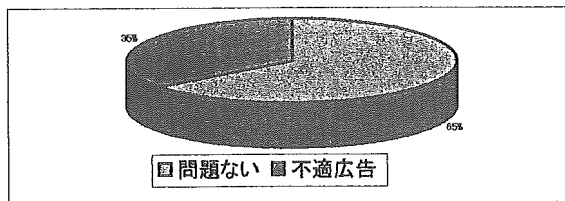


Fig.24 製造販売企業〈A〉での分類

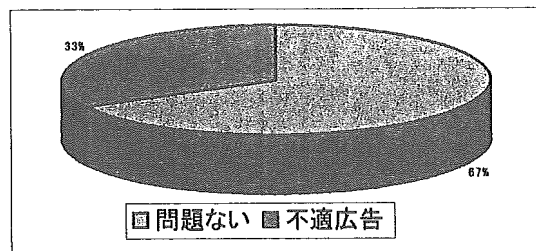


Fig.25 販売代理企業〈B〉での分類

Table 11 広告の分類

| | 製造販売企業〈A〉 | 販売代理企業〈B〉 | 合計 |
|------|-----------|-----------|------|
| 問題ない | 59件 | 202件 | 261件 |
| 不適広告 | 32件 | 99件 | 131件 |
| 合計 | 91件 | 301件 | 392件 |

2.3 広告依頼主による広告の比較

- 1) 製造販売企業 (A) の不適広告 (Fig. 24, 不適広告) 14 件について内容の評価を行った結果 Table 12 のようになった。
- 2) 販売代理企業 (B) の不適広告 (Fig. 25, 不適広告) 26 件について製造販売企業 (A) の同商品の広告との比較と内容の評価を行った結果 Table 13 ようになった。

Table 12 製造販売企業〈A〉の不適広告の内容の評価(重複あり)

| | |
|---|----|
| a. 疾病の治療又は予防を目的とする効果を標榜しているもの | 6件 |
| b. 身体の組織機能の一般的増強、増進を主たる目的とする効果を標榜しているもの | 4件 |
| c. 特定の保健の用途に適する旨の効果を標榜しているもの | 6件 |
| d. 含有成分の作用を記載しているもの | 3件 |

- ・ a～c：「食品として販売に供する物に関して行う健康保持増進効果等に関する虚偽誇大広告等の禁止及び広告等適正のための監視指導等に関する指針(以下ガイドラインと省略)」の「健康の保持増進効果」に記載されている項目
- ・ d：a～cのうち具体的な作用を用いて表現をしているもの

Table 13 販売代理企業〈B〉の不適広告の内容の評価(重複あり)

| | |
|--|----|
| a. 〈B〉で疾病の治療又は予防を目的とする効果を標榜しているもの | 5件 |
| b. 〈B〉で身体の組織機能の一般的増強、増進を主たる目的とする効果を標榜しているもの | 3件 |
| c. 〈B〉で特定の保健の用途に適する旨の効果を標榜しているもの | 1件 |
| d. 〈B〉で実験結果を記載しているもの | 1件 |
| e. 〈B〉で〈A〉では記載されていない健康機能を独自に追加しているもの | 5件 |
| f. eのうち、〈B〉が追加した健康機能の表現以外は〈A〉で記載している文章を用いているもの | 2件 |
| g. 〈A〉で記載している文章と〈B〉の文章が同じもの | 1件 |
| h. 製造販売企業がわからなかったもの | 6件 |
| i. 現在販売されていないもの | 5件 |

・a～dは、ガイドラインの「健康の保持増進効果」に記載されている項目

2.4 抗アレルギー関連民間薬の広告及び商品表示

Table 1 に示した民間薬についてのWebサイトの状況とクロマトグラフィー評価を目的に購入した市販品についての表示・調製法を示す。抗アレルギー商品は初冬から増加すると云われるが、Table 14 のシジュームについては、2003.10の調査ではWebサイト数は100であったのが2004.2には、331に増加していた。各サイトの表現等については厳密な評価は行っていないが、前述の場合と大差はないと思われた。しかし、商品のケースには、問題となる表現は見つけることはなかった。これが、通販などにおける大きな問題と思われた。しかし、Table 15 のように各商品間で飲用に調製する条件にはバラツキが多く、用いる量が

最大6倍も違っており、副作用の発現に関係するのではないかと考えられた。

Table 14 webにおける民間薬のサイト数

| 対象植物 | サイト数 | 対象植物 | サイト数 |
|--------|------|------------|------|
| アロエ | 4030 | オオバコ | 332 |
| 紫蘇(シソ) | 1079 | ヨモギ | 271 |
| 霊芝 | 1010 | ビワ | 212 |
| ニンニク | 768 | ユキノシタ | 176 |
| 甜茶 | 576 | キンカン | 157 |
| 羅漢果 | 539 | 日本山人参、モモ | 141 |
| パパイヤ | 525 | カリン、シジューム* | 100 |
| ドクダミ | 377 | | |

Table 15 市販シジュームの商品表示と調製法

| No. | 謳い文句 | 調製法 (g /100mL) | 価格/バック |
|-----|----------------|----------------|--------|
| 1 | 天然原生野生種100% | 0.25 | 30 |
| 2 | お肌のリフレッシュ/南米原産 | 1 | 71 |
| 3 | 健康維持 | 1.5 | 35 |
| 4 | 健康茶 | 1 | 8 |
| 5 | 沖縄特産 | 1 | 46 |
| 6 | 美容と健康に | 1 | 31 |
| 7 | 美容と健康に | 1 | 10 |
| 8 | なし | 0.8 | 75 |
| 9 | 自然の恵みを | 0.3 | 46 |

D. 考察

1. 薬局等に対するアンケートの解析並びにアンケートから得られた副作用情報の追跡調査

追跡調査の結果から、患者の副作用は症状的には軽いものであったが、患者が通販で購入したり、一般に入手できる情報と商品記載の情報異なることや、飲用として使用する場合の調製法にはかなりのばらつきがあることもその原因の一つとして考えられることから、それらの情報の制限やより確かなサイト等が必要と考えられる。

2. 患者・薬局等で入手している情報の広告から見た質についての調査

科学的根拠のある健康食品も見られるが、各個人による素材の選択や摂取理由を見ると、膨大にある「健康食品」の安全性や有効性を確立することは困難であると思われる。そこで、健康食品を選択する際の判断材料である広告を見る時に健康被害を防ぐ為に十分な注意が必要であると考えられる。しかし、JAROによる苦情件数や消費生活センターに寄せられる相談件数を見ると、健康食品の広告に関する苦情・相談は決して少ないとは言えない。国や都道府県等でも積極的に健康食品の広告の監視は行っているものの、本研究でweb上において検索を行っただけでも数万といったサイトを監視することは困難である。また、健康食品に関する被害相談は約60%が通信販売による購入であった。これは、近年のインターネットの普及に伴い、webを介して簡単に商品の購入が可能となったことにあると考えられる。このように、膨大な情報から消費者が適した健康食品を選択するためにはどうしたらよいか、まず問題点を整理した。

①web上においてだけでも3件に1件の割合でガイドラインに記載されている不適切な表現であると判断される表現の広告が見られた。

②製造販売企業が出している広告と販売代理企業が出している広告と内容を比較すると差がある。

③製造販売企業と販売代理企業では不適切な表

現と判断される広告の存在割合に差はないが、消費者が目にする確立の高い広告は販売代理企業の広告である。

④広告依頼者の第一義的責任者である製造販売企業が不適切な表現を用いて広告している。

⑤販売代理企業が出しているほとんどの広告には製造販売企業名が記されていない。

⑥広告の中には現在販売されていない商品も存在する。

⑦薬効を期待して健康食品を使用している消費者がいる。

⑧一般の消費者は表示された健康機能を鵜呑みにしてしまいやすい。

インターネットなどの通信販売で商品を購入する場合、消費者自身の判断で購入することが多いと考えられる。消費者はまず購入する前に薬剤師や栄養士、医師、アドバイザースタッフなどといった有資格者に相談するとよいだろう。本研究で検索をした際、薬剤師が関わった健康食品販売のサイトがいくつか見られた。このようなサイトでは、健康食品に関する相談を受け付けている。

薬剤師等の有資格者は消費者からの健康食品に関する相談を受けるには、十分な知識を有していなければならない。さまざまな情報がある中からどれが信頼できるものか見極める必要がある。また、消費者側の知識として、健康食品はあくまでも食品であり、医薬品的な効果を望むものと考えてはいけないということが必要である。今後さらに健康食品市場は膨大していくことを考えると、薬剤師教育や例えば義務教育課程の教科書に掲載するなど健康食品に関する教育も行っていく必要があるのではないだろうかと考えられた。

E. 結論

(1)TLCによるパターン分析は、民間薬の判別・品質の判別に有用な手法となる可能性がある。

(2)データベース化に関する調査研究では、各データ間の関連性をどのように取るかが重要で、利

用する立場にとって有用にするために、利用者の意見を聞かなければならない。その一つである薬局側の意見を聴いた結果、作成しているものでほぼ十分であることが分かった。また、薬物によるシクロオキシゲナーゼ(COX)の阻害模式図は、多くの植物成分に適用することでその有用性が確認でき、3次元もとより、2次元構造式は簡易的な方法であるので開発研究においても、現場薬剤師にもそれぞれの立場で有用な手段となると考えられる。これらデータベース・模式図の利用の考え方は、患者にとって有効性が高く、副作用の少ない天然由来の薬物の新規探索にも応用できるものと期待できる。

- (3) 民間薬について患者が求めている情報は、有効性と安全性及び医薬品との併用問題が重要であり、それらも含めた情報源にする必要がある。
- (4) 医薬品、食品などの広告を総合的に調査し、民間薬（現時点の分類は食品に含まれる）の広告や表示のあり方のモデルを提案し、広告による被害を防ぐと共に、天然の民間薬については、ようにしなければならない NATURAL MEDICINE COMPREHENSIVE DATABASE (<http://www.naturaldatabase.com>) のような文献による評価データを収集し、患者からの相談を受ける専門職に提供するシステム（日本版天然医薬品総合データベース）を考えることも必要と思われた。

F. 健康危険情報
なし。

G. 研究発表

・学会発表：

a. 鈴木政雄、和田浩志、鈴木五男：第36回日本薬剤師会学術大会要旨集、p-324 (2003).

「抗アレルギー食品の利用状況とその薬効評価に関するデータベース化の検討(2)」

b. 服部彩、鈴木政雄、和田浩志、石坂隆史：日本薬学会 123 年会、(2004).

「各種メディアにおける健康食品の広告表現に関する調査及び評価

c. 和田浩志、本宮千鶴、鈴木政雄、石坂隆史、鈴木潤三：日本薬学会 123 年会、(2004).

「薬効に基づいた構造式の提示方法の検討（その1）-COX-1, -II を阻害する薬物と植物成分-

H. 知的財産権の出願・登録状況

作成されるデータベースには、知的財産権が発生する可能性があり、今後公開の過程でその権利の行使などについて、東京理科大学の承認 TLO 等と相談しなければならない。

厚生科学研究費補助金（免疫・アレルギー等研究事業）
分担研究報告書

アレルギーを抑制する新規天然薬物の開発に関する研究

分担研究者 北中 進 日本大学薬学部教授

研究要旨 天然薬物 シジュウム、ホップ、ホソバキシソウ、阜康阿魏、猫眼草、紅雪茶の6種を研究対象とし、成分の単離、活性評価を行った。シジュウムより新たに2種のタンニンを単離した。これらの化合物はヒスタミン遊離抑制活性、NO 産生抑制活性を示した。ホップから新たに3種化合物を得、NO 産生抑制活性を示した。ホソバキシソウから5種の新規化合物を含む7種のキナ酸誘導体、5種のフェニールプロパノイド2種のモノテルペン配糖体、シクロペンテノン誘導体を単離した。阜康阿魏からは、6種の新規化合物を含む11種のセスキテルペンクマリン誘導体と3種の新規プレニルベンゾフラノン誘導体を単離した。猫眼草から1種の新規化合物を含む8種のフラボノイドを単離し、3種のフラボノイドに NO 産生抑制活性が認められた。また、新規フラボノイドは、iNOS、TNF- α 、IL-1 β 、IL-12 の mRNA の発現誘導を抑制した。紅雪茶から1種の新規化合物を含む7種の化合物を単離した。このうち3種のデプシドは、NO 産生抑制活性を示した。

研究協力者 松崎桂一
日本大学薬学部 助手
大根谷章浩
日本大学薬学部
王 立岩
日本大学薬学部 研究員

紅雪茶、阜康阿魏、猫眼草は健康食品として注目されているもので、新たに抽出物および単離成分について抗アレルギー、抗炎症活性を検討した。

A. 研究目的

本年度は、シジュウム、ホップ、ホソバキシソウ、紅雪茶、阜康阿魏、猫眼草の6種の生薬について、活性成分の検討を行った。シジュウム、ホップ、ホソバキシソウについては、継続して未知の活性成分について検討した。

B. 研究方法

1. シジュウム、ホップ、ホソバキシソウ、阜康阿魏、猫眼草、紅雪茶、ホップ、ホソバキシソウ、クスノハガシワの抽出成分及び活性成分の単離及び構造決定：アルコール、アセトン、酢酸エチル、水等を用いて

抽出した。活性画分をシリカゲル、ダイヤイオン HP-20、セファデックス LH-20、順相及び逆相 HPLC などの各種カラムクロマトグラフィーにかけ化合物を単離した。得られた化合物は NMR、MS、UV、IR 等のスペクトル解析を行い構造決定及び同定を行った。

2. NO 産生抑制効果---マクロファージ様株化細胞 RAW 264.7 細胞を用い、IFN-g/LPS を添加し、培養後、上清の NO₂ 量を Griess 法で定量した。

3. 各種 mRNA に対する影響---RAW 264.7 細胞を用い、IFN-g/LPS を添加し、培養後、RNA を抽出して RT-PCR により評価した。

4. ヒスタミン遊離抑制効果はラット腹腔マスト細胞を用い、Compound 48/80 により刺激し、ポストカラム HPLC 法で定量し、阻害率を算出した。

C. 研究結果

1. シジュウム---化合物 **16** と guavin A (**17**) を単離した。(図 1) これらの化合物のヒスタミン遊離抑制活性は IC₅₀ 15-25 μg/ml を示し比較的強い活性が認められた。また、これらの化合物の NO 産生抑制活性は IC₅₀ 4-8 μM を示した。(表 1)

2. ホップ---酢酸エチル抽出エキスより 3 種の新規フロログルシン誘導体 (**1**~**3**) を得た。(図 2) **1** 及び **2** は IC₅₀ 20 及び 14 μM を示しルプロンと比較して同程度の NO 産生抑制率を示した。

3. ホソバキシソウ---今年度新たに 7 種のキナ酸誘導体、5 種のフェニルプロパノイド、2 種の新規モノテルペン配糖体、1 種のシクロペンテン配糖体を単離した。(図 3) このうちヒスタミン遊離抑制活性は、**10**、**1**~**5**、**15a** に比較的強い活性が認めら

れた。(表 2) NO 産生抑制活性は、**5** 及び **10** に認められた。(表 3)

4. 阜康阿魏---根茎から取れる樹脂は慢性関節リウマチ、婦人病や痙攣を抑える作用があり、またヒステリーなどの鎮静剤として利用されている。セスキテルペンクマリン誘導体とプレニルベンゾフラノン誘導体を単離した。(図 4) これらの化合物の NO 産生抑制活性は、図 4 中に標記した。さらに、阜康阿魏エキスと化合物に iNOS、COX-2、IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA の発現誘導抑制活性が認められた。(図 5)

5. 猫眼草---猫眼草は中国で慢性気管支炎などに用いられている。本生薬より、新規フラボノイド配糖体 quercetin-3-O-(2',3'-digalloyl)-β-D-galactopyranoside (**1**) 及び既知化合物の quercetin-3-O-(2'-galloyl)-β-D-galactopyranoside (**2**)、quercetin (**3**)、hyperin (**4**)、1,3,4,6-tetra-O-galloyl-β-D-glucose (**5**)、3,4-dihydroxy-benzoic acid (**6**)、luteoline (**7**)、apigenin (**8**) と同定した。(図 6)

このうち、NO 産生抑制活性は、**1**、**2**、**5** にそれぞれ、5.8、4.21、4.2 μM の活性が認められた。また、**1** について iNOS、TNF-α、IL-12 及び COX-2 の mRNA の発現について検討したところ、濃度依存的な抑制が認められたが、特に IL-12 では低濃度で抑制が認められた。(図 7)

6. 紅雪茶---アセトン抽出エキスより、atranorin (**1**)、atraric acid methyl ester (**2**)、methyl orsellinate (**3**)、orscinol (**4**)、psoromic acid (**5**)、orsellinic acid (**6**)、新規化合物 LC-1 (**7**) を得た。(図) NO 産生抑制活性は、atranorin (IC₅₀ 8.3 μM)、atraric acid methyl ester (IC₅₀ 30.9 μM)、NM2-4 (IC₅₀ 20.4 μM) を示した。

D. 考察

1. シジュウムから2種のタンニンを単離したが、特に NO 産生抑制活性に強い効果が認められた。これらの結果より、タンニン類化合物は本植物中の主要な抗炎症活性物質群と考えられる。

2. ホップ中のフロログルシノール誘導体は抗アレルギー、抗炎症効果が期待され、食品の機能として興味深い。

3. ホソバキシソウ中の多くのカフェー酸誘導体はヒスタミン遊離抑制活性及び NO 産生抑制活性を示した。カフェー酸誘導体は本植物中の抗炎症活性における主要な活性物質群であると考えらる。

4. 紅雪茶の主成分に強い一酸化窒素産生抑制活性が認められた。これは紅雪茶の抗炎症作用の一端を担っているものと推定される。

5. 阜康阿魏--- NO 産生抑制活性は、セスキテルペンユニットのa,b不飽和ケトンが重要であると考えられる。さらに、iNOSmRNA の発現を抑制したことから、iNOS の発現を抑制することにより NO の産生を抑制しているものと考えられる。さらに、COX-2、IL-6、IL-1b、TNF- α mRNA の発現も抑制したことから NF- κ B の活性化を抑制しているものと推定される。

6. 猫眼草---強い NO 産生抑制活性を示した 1、2、5 はいずれも gallic acid がエステル結合したものである。活性には、gallic acid の存在が重要であると考えられる。

7. シジュウム、ホップ、ホソバキシソウ、紅雪茶、阜康阿魏、猫眼草シジュウムの6種について検討したが、ヒスタミン遊離抑制活性や慢性炎症に関係が深いマクロファージの NO 産生抑制活性は、いずれもフェノール性化合物であった。特にカフェ酸や gallic acid がエステル結合す

る化合物に強い活性が認められた。

E. 結論

シジュウム、ホップ、ホソバキシソウ、紅雪茶、阜康阿魏、猫眼草は、民間的にアレルギー疾患と考えられる疾病に用いられているが、本研究により、有効成分と考えられる化学成分が特定でき、機能性食品などの開発、品質管理、或いは新薬へのリード化合物として寄与できるものとする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Rie Ishii, Masakazu Horie, Koichi Saito, Munehisa Arisawa, Susumu Kitanaka, Inhibition of lipopolysaccharide induced pro-inflammatory cytokine expression via suppression of nuclear factor- κ B activation by *Mallotus japonica* phloroglucinol derivatives, *Biochim. Biophys. Acta*, **1620**, 108-118 (2003).

2) Naili Wang, Xincheng Yao, Rie Ishii, Susumu Kitanaka, Bioactive sucrose esters from *Bidens parviflora*, *Phytochemistry*, **62**, 741-746 (2003).

3) Naoki Iwata, Naili Wang, Xincheng Yao, and Susumu Kitanaka, Antiallergic Agents from Natural Sources 7. Structures and Inhibitory Effects of Histamine Release of New Prenylated Orcinol Derivatives from *Rhododendron dauricum* L., *J. Nat. Prod.*, accepted.

4) Tsunetake Motai, Akihiro Daikonnya, Susumu Kitanaka, Structures and Nitric Oxide Production Inhibitory Effects of Sesquiterpene Coumarins from *Ferula fukanensis*, *J. Nat. Prod.*, in printed.

5) Structures and Inhibitory Effects on Nitric Oxide Production of Prenylflavonoids and phloroglucinol derivatives

from Hop (*Humulus lupulus* L.) J. Nat. Prod., accepted.

2. 学会発表

1. Suzuki IS, Kishida MK, Aoki TA, Kitanaka SK, Hamada MH, The effects of nasal spray of *Psidium guajava* for cedar pollinosis, World Allergy Organization Congress-XVIII ICACI, Vancouver, Canada

2. 夔 常岳、今田有香、大根谷章浩、北中 進、阜康阿魏 (*Ferula fukanensis*) の成分研究 (1) プレニルベンゾフラノン誘導体の NO 産生抑制活性について、日本生薬学会第 50 回年会 (東京) 講演要旨、p172 (2003)。

3. 夔 常岳、今田有香、大根谷章浩、北中 進、阜康阿魏 (*Ferula fukanensis*) の成分研究 (2) プレニルクマリン誘導体の NO 産生抑制活性について、日本生薬学会第 50 回年会 (東京) 講演要旨、p173 (2003)。

4. 鈴木五男、岸田 勝、中園宏紀、山口博明、中野裕史、四宮範明、北中 進、青木継稔、スギ花粉症に対する天然植物シジュウムの点鼻液の有効性、第 53 回日本アレルギー学会 (岐阜) 講演要旨、p898 (2003)。

5. Nai-Li Wang, Xin-Sheng Yao, Susumu Kitanaka, Bioactive Constituents Obtained from *Bidens parviflora* Showed Inhibitory Activation on Production of NO and iNOS, Asian Symposium on Medicinal Plants, Spices and Other Natural Products XI, Kunming, China, p345 (2003).

6. 夔 常岳、北中 進、阜康阿魏 (*Ferula fukanensis*) の成分研究 (3)、日本薬学会第 124 年会、(大阪) (2004)、発表予定。

7. 王立岩、北中進、猫眼草 (*Euphorbia lunulata*) の抗炎症成分に関する研究、日本薬学会第 124 回年会 (大阪) (2004)、発表予定。

8. 大根谷章浩、北中 進、紅雪茶の成分および抗炎症作用に関する研究、日本薬学会第 124 年会 (大阪) (2004)、発表予定。

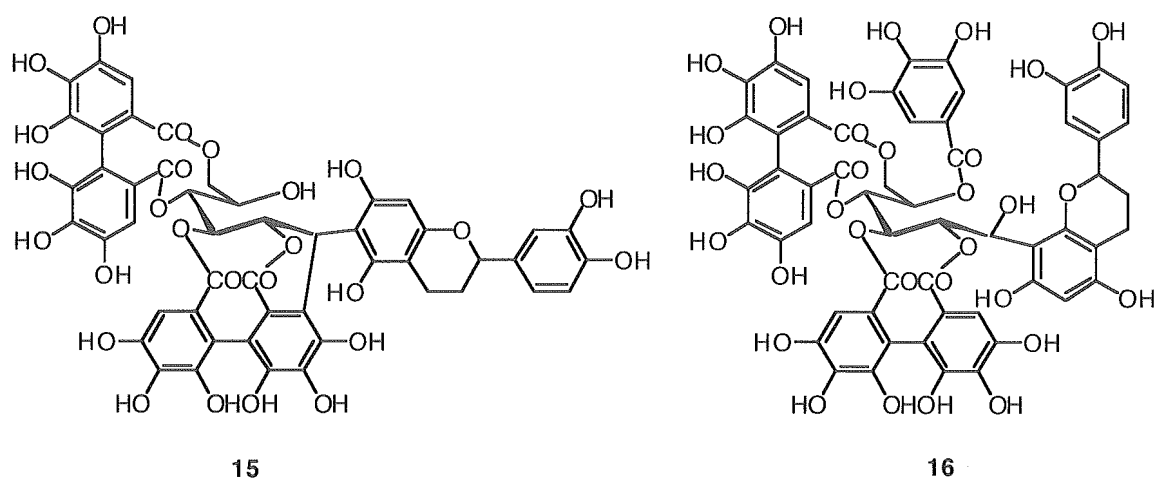


図1. シジウムから得られた化合物の構造式

表1. シジウムより得られた化合物7-9のNO産生抑制活

| 化合物 | 30 μ M | 10 μ M | 3 μ M | IC ₅₀ (μ M) |
|-----|------------|------------|-----------|-----------------------------|
| 7 | 87.7 | 61.2 | 31.4 | 7.5 |
| 8 | 76.8 | 58.3 | 41.2 | 6.7 |
| 9 | 81.5 | 71.4 | 48.3 | 4.7 |

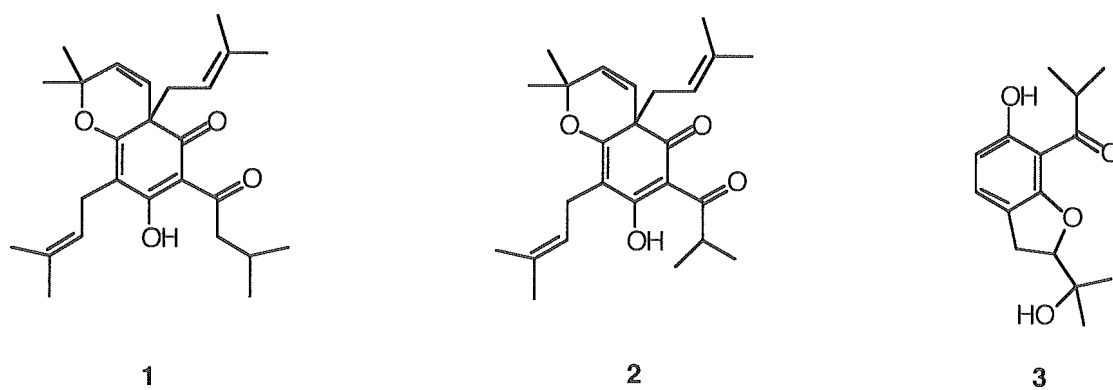
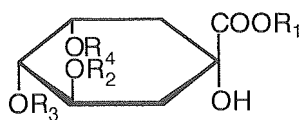
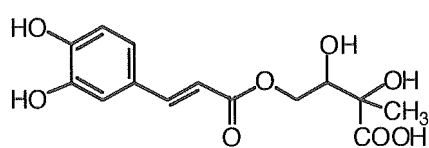


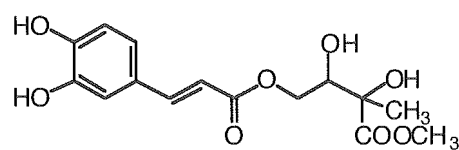
図2. ホップから得られた化合物の構造式



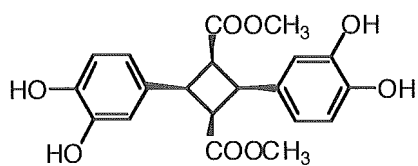
| 化合物 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ |
|-----|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | H | Caffeoyl | H | Caffeoyl |
| 2 | H | Caffeoyl | H | Caffeoyl |
| 3 | CH ₃ | H | Caffeoyl | H |
| 4 | CH ₃ | Caffeoyl | H | Caffeoyl |
| 5 | CH ₃ | Caffeoyl | Caffeoyl | H |
| 6 | H | H | H | H |
| 7 | CH ₃ | H | H | H |



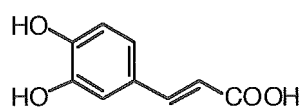
8



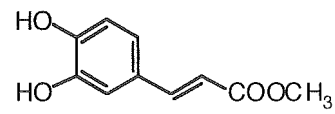
9



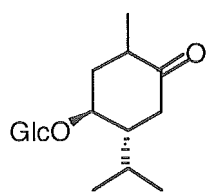
10



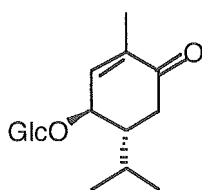
11



12



13



14

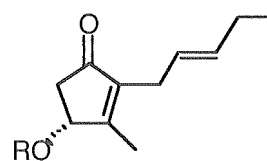
15: R = Glc
15a: R = H

図3. ホソバキシソウから得られた化合物の構造式

表 2. ホソバキシソウより得られた化合物 1-10 の NO 産生抑制活性

| 化合物 | 用量($\mu\text{g/ml}$) | 阻害率(%) | IC_{50} (μM) |
|-----|------------------------|--------|------------------------------------|
| 1 | 100 | 23.6 | >300 |
| 2 | 100 | 21.1 | >300 |
| 3 | 100 | 67.1 | 136 |
| | 30 | 29.8 | |
| | 10 | 9.5 | |
| | 3 | 2.5 | |
| 4 | 100 | 65.9 | 172 |
| | 30 | 31.9 | |
| | 10 | 6.1 | |
| | 3 | 0.1 | |
| 5 | 100 | 88.7 | 88 |
| | 30 | 27.0 | |
| | 10 | 10.3 | |
| | 3 | 0.01 | |
| 6 | 100 | 25.5 | >300 |
| 7 | 100 | 40.3 | >300 |
| 8 | 100 | 20.6 | >300 |
| 9 | 100 | 33.2 | >300 |
| 10 | 100 | 85.2 | 82 |
| | 30 | 37.9 | |
| | 10 | 20.1 | |
| | 3 | 2.2 | |

表 3. ホソバキシソウより得られた化合物 1-16 のヒスタミン遊離抑制活性

| 化合物 | IC_{50} (μM) | 化合物 | IC_{50} (μM) |
|-----|------------------------------------|--------------|------------------------------------|
| 1 | 38.8 | 10 | 12.5 |
| 2 | 63.0 | 11 | >300 |
| 3 | 44.6 | 12 | 82.1 |
| 4 | 27.5 | 13 | >300 |
| 5 | 46.7 | 14 | >300 |
| 6 | >300 | 15 | >300 |
| 7 | >300 | 15a | 64.8 |
| 8 | 90.5 | 16 | 33.1 |
| 9 | >300 | Indomethacin | 62.5 |

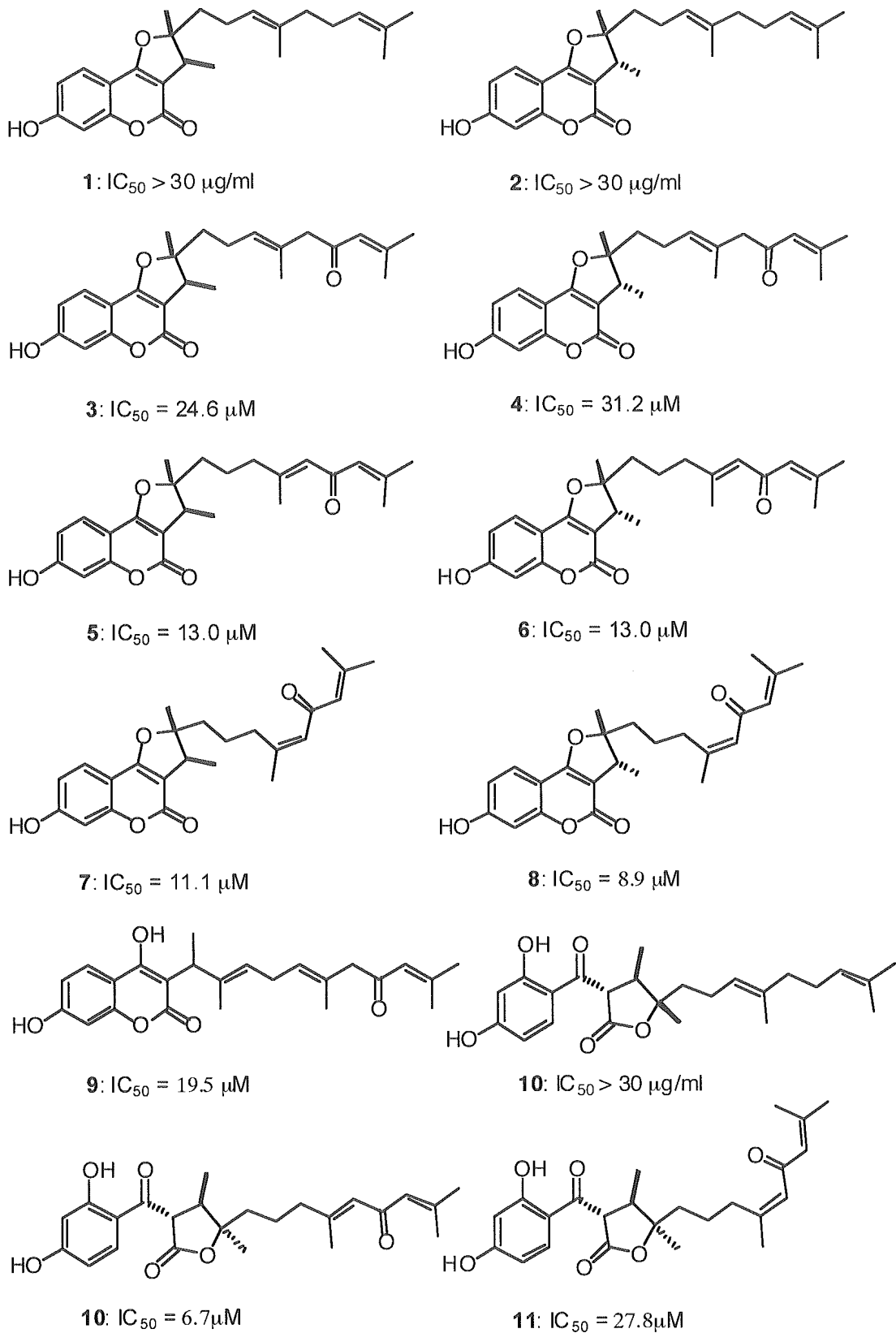


図 4. 阜康阿魏から得られた化合物の構造式

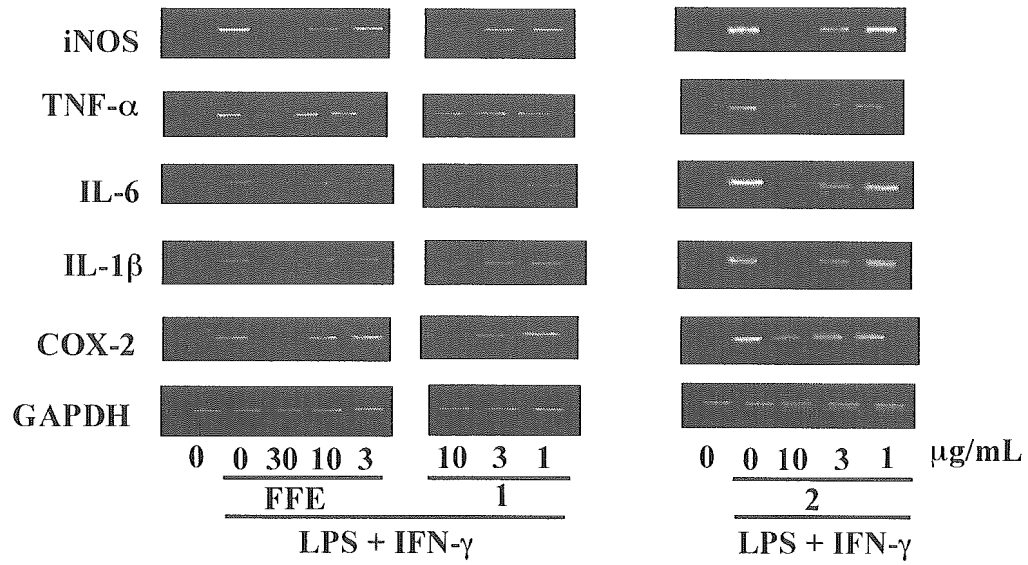


図 5. 阜康阿魏から得た化合物 1 及び 2 の RT-PCR による炎症性サイトカインの遺伝子変動

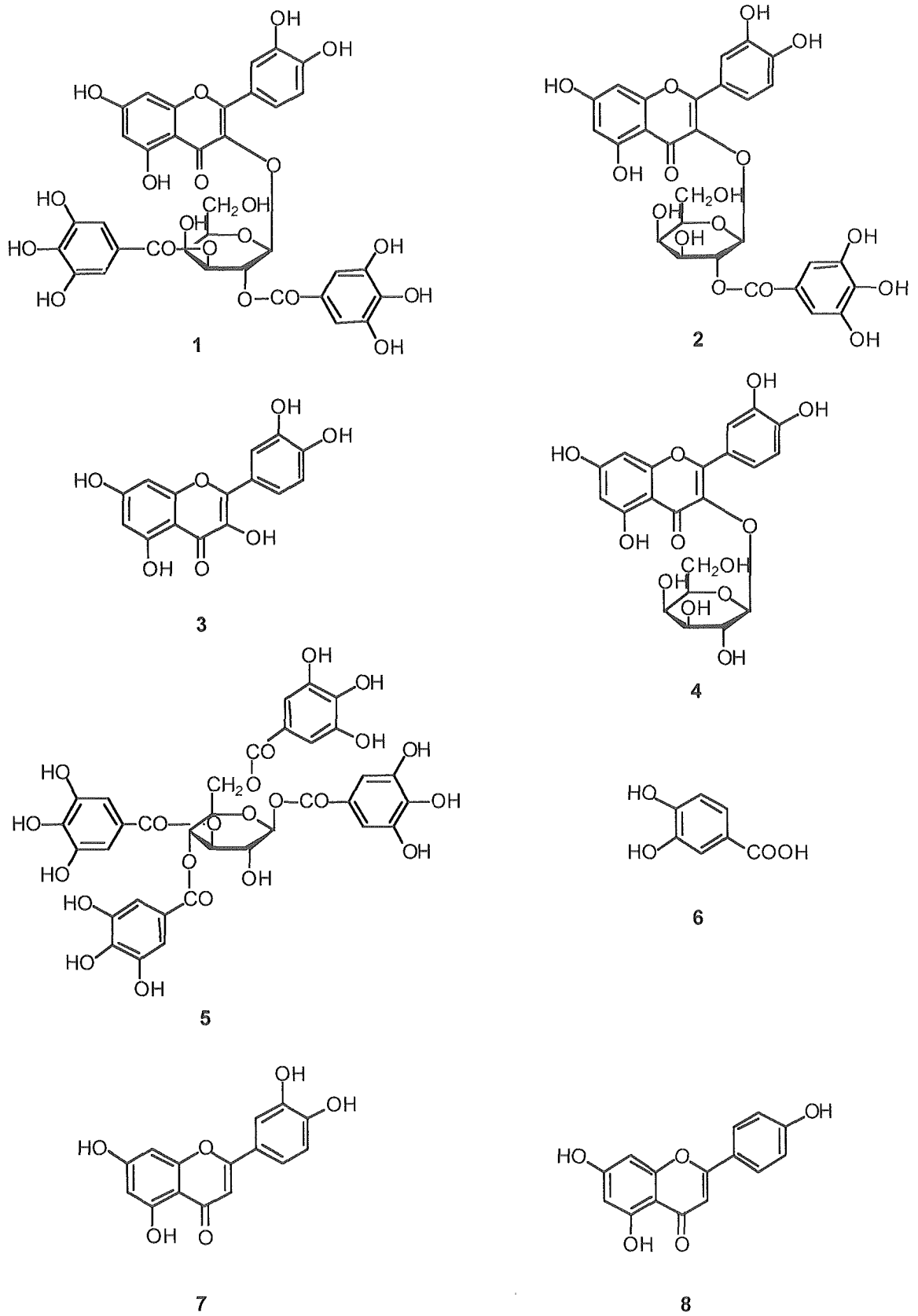


図 6. 猫眼草から得られた化合物の構造式