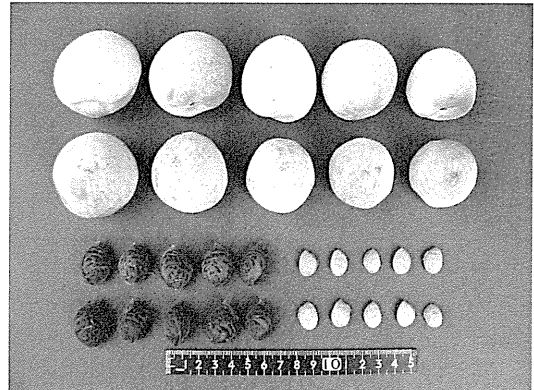




インドジャボク



モモ種子島在来種

根茎が腐らずそのまま残ってしまうため、株の更新時には同じ場所での保存栽培が出来ず、栽培できる場所が制限されてしまう問題があります。効率的な保存を行うためにも、植物種を同定し、保存系統数を厳選する必要があります。

インドジャボクは代表的な熱帯性植物で、根を血圧降下剤として利用されます。本種の栽培は4年以上必要ですが、寒さに弱いため国内では野外での越冬が困難です。種子島研究部ではよく生育し（冬期には地上部は枯れるが、根は生存）、過去に精力的に栽培研究が行われました。本種は種子を付けるため、種子での保存が可能ですが、多量の種子を得るには経年株が必要です。

現在、インドジャボクや前述のウコン属（ガジュツやウコン）の国内栽培の需要はほとんどない状態です。資源の保存は、利用や活用するための保存です。保存している資源を大いに利活用していただきたいものです。

4. 植物の育成

育成の中には、保存植物の育成、栽培および育種試験を含めています。栽培試験の主な目的は栽培指針を作成することで、種子島研究部がこれまでに担当した植物はガジュツ（Part 2, 以下 Part 略）、カギカズラ（3）、ウコン（4）、インドジャボク（5）、ドクダミ（6）、オオカラスウリ（7）、クチナシ（8）、ヒキオコシ（9）、ウツボグサ・テンダイウヤク（10）、オミナエシ（11）、トウガン（12）で、現在モモ、ニッケイ、ゴシュユについて、栽培試験を行っています。Part12までは前任者が1名で担当され、曰く「種子島の担当植物は初めてのものが多く、栽培試験と指針の作成が難しい」と奮闘されていました。

種子島は生食用のモモの産地ではありませんが、家々の庭先には在来種のモモの木がよく見られ、「イゲモモ」や「盆モモ」と呼ばれ、自家用に食されています。在来種の来歴は種々様々と思われませんが、いずれも果実は小さく、核は離核性で果肉離れがよ

く、核中の種子（仁）は比較的大きいことなどの特徴があります。そこで、在来種を用いて栽培試験を行い、生産性を確認するとともに、種子の生薬としての品質を検討しました。その結果、種子中のアミグダリン含量は2.45～3.41%であり、日局16の規格の1.2%以上に適合し、生薬として有用であることが明らかとなりました。しかしながら、加工調製の困難さや生薬の価格面から生薬「トウニン」の生産はほとんど期待出来ません。生薬トウニンの供給元としての資源（モモの木）を残し、いつでも生薬の供給が可能な状況を如何に構築するか、思案中です。ニッケイは定植後5年間を目途に栽培を開始し、今年度最終年を迎えます。ニッケイの利用部位は根皮で、栽培上の一番の課題は根の収穫と根皮の剥離・採取です。定植後4、5年生株はまだ大木ではありませんが、根の収穫にはバックホーなどの重機が必要です。そのため、ニッケイの栽培では山の斜面を利用した方法は困難と思われます。ゴシュユは3種類の種を用いて栽培試験を行い、主に果実の収穫時期について検討しています。

栽培試験関係では上記の他、マオウの国内生産を指向した栽培試験を行っており、3種類のマオウを用い、生育と成分について検討しています。

熱帯性植物の耐寒性を確認するため、種々の植物について露地栽培を行っています。これまでに、ジャクダン、トウシキミ、シナジンコウ、ニッケイ属（シナニッケイ、セイロンニッケイ）、キナノキ等の露地栽培を試み、それぞれほぼ順調に生育していますが、シナニッケイは場所にもよりますが、生育が困難です。

ニンジン属やトウキ、センキュウなど北方系の植物は、種子島研究部では生存が困難です。種子島研究部における植物種の適応性について、まだ十分に確認を行っておらず、今度さらにいろいろな植物種を導入、検証し、情報提供して行きたいと思っています。

薬用植物資源研究センター種子島研究部におけるソロモン諸島未利用植物資源の探索研究と絶滅危惧種タカクムラサキの保存育成研究
The researcher consortium that carries the future

独立行政法人医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター 種子島研究部 杉村 康司

はじめに

薬用植物の成分研究や遺伝子研究を進めるためには、まず材料となる植物自体を確保することが重要です。世界には未研究あるいは未利用の植物が多く残されており、そのような植物の中には、新たな薬用素材となりうる潜在的な価値を持った種が含まれていると考えられます。このような植物資源を見つけ出し導入することは、今後の薬用植物研究を進展させていく上で大きな意味を持つと考えられます。

しかし、近年では自国の植物資源を他国に流出させないように管理し、自国で開発する動きが高まってきています。また、生物多様性条約により、資源利用国に対して生物多様性の保全と構成種の持続的利用、遺伝子資源の公正な利益配分が求められています。そのため、外国から新規の植物を導入することは、とても困難になってきています。

一方、薬用植物の詳細な成分研究を行うためには、分析に必要となる十分な量を満たした研究試料を採取する必要があります。また、野生種の採取に多くを依存している薬用植物では、種の絶滅による資源の枯渇が懸念されています。このように、大量の研究試料を必要とする種や絶滅の危機に瀕している種については、まず、自生地における野生種の現状を調査した上で、種を保存し、育苗、増殖する栽培試験研究を行うことが重要であると考えられます。

こうした状況の中、種子島研究部では、2008年からソロモ

ン諸島における有用植物、特に薬用植物に着目した未利用植物資源の探索研究を行っています。さらに、種子島内に自生する絶滅危惧種であるタカクムラサキについては、生育状況を確認するモニタリング調査を実施するとともに資源保存と有効活用を検討するための育成研究を進めています。本稿ではこれらの研究について紹介します。

1. ソロモン諸島未利用植物資源の探索研究

ソロモン諸島は、南太平洋地域の中でも熱帯林が多く分布する場所として知られています。生育が確認されている植物が多いことに加えて、固有植物もたくさんみられます。また、ラン科植物の種類が多いことでも有名です。さらに、南太平洋最大の無人島テテパレ島では、手つかずの熱帯雨林が国際的な保護地区として残されています。このように、ソロモン諸島は、自然が豊かで植物の種多様性が極めて高い地域となっています。しかし、これまで有用植物に重点をおいた本格的な植物資源探索研究が行われていないため、未利用植

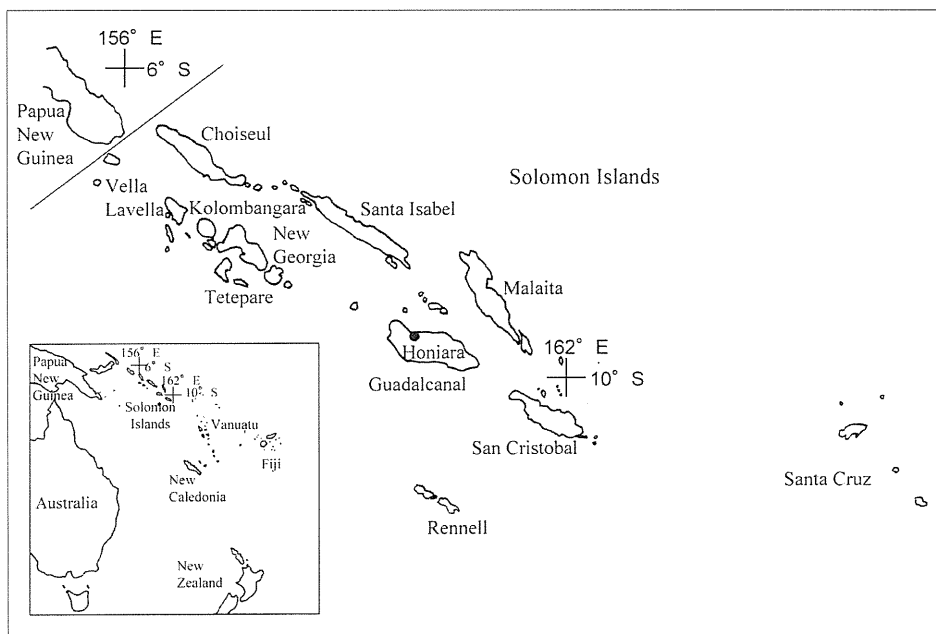


図1 ソロモン諸島の位置と調査地

物資源が豊富に残されていると思われます。本稿では、日本における植物の導入事例が少ないため、ほとんど知られていないソロモン諸島の有用植物について、基礎データを中心にとりまとめた研究成果の一部を紹介します。

1) 調査地の概要

ソロモン諸島は南太平洋のメラネシア地域に属する大小約 1,000 の島々からなる国です。

オーストラリアの北東部から約 1,800km の所に位置します。隣国には、東にツバル、南東にフィジー、南にバヌアツ、西にパプアニューギニア、北にはナウルがあります。面積は 29,785 km²、年平均気温は 26.5℃、最高気温は沿岸域で 32℃、内陸域で 35℃、最低気温は 21℃、年降水量は 2,048mm、雨季が 1～4 月、乾季が 5～12 月となっています。海岸域はココナツのプランテーションになっている所が多く見られますが、内陸域には熱帯低地林が広く分布しています。

2) 調査方法

ソロモン諸島のヴェララヴェラ島、コロバンガラ島、ニュージョージア諸島、サントイザベル島、ガダルカナル島、マライタ島、マキラ島、サンタクルーズ諸島、テテパレ島などの島(図 1)において、2008 年から 2011 年にかけて毎年約一ヶ月間の有用植物探索調査を行って、さく葉標本、生植物、種子、ケミカルサンプルを採集しました。さく葉標本は、花や実などがある植物、胞子をつけているシダ植物ならびに有効活用が期待される植物を重点的に作製しました。種の同定に関しては、さく葉標本を基に各種文献を用いて行いました。生植物は、ラン科植物、シダ植物などを重点的に採取し、種子は、完熟したもののみを採取しました。ケミカルサンプルは、基本的にさく葉標本を作製した植物の中から有効活用が期待される植物のみ作製しました。

3) 研究結果

(1) 研究成果の概要

アカネ科、ラン科、クワ科、トウダイグサ科、マメ科などの植物について、さく葉標本を 8,222 点(複製標本を含む)、ケミカルサンプルを 613 点作製しました。加えて、ラン科、アカネ科、ヒカゲノカズラ科、ウラボシ科の生植物 298 点、マメ科、トウダイグサ科、ショウガ科などの種子 72 点を導入し、種子島研究部にて栽培育成研究を継続中です。

(2) テテパレ島における有用植物の分布と生育環境との関係

南太平洋最大の無人島テテパレ島では、274 点の植物標本を採取し、74 科、124 属、175 種の植物を同定しました。有用植物の分布と生育環境との関係では、地形環境別の有用植物の出現種数が



図 2 *Dendrobium gouldii* (ラン科セッコク属)



図 3 *Huperzia phlegmaria* (ヒカゲノカズラ科ナンカクラン属)

川沿い域 15 種<内陸域 78 種<海岸域 111 種と多くなること、有効活用が期待される植物の分布と生育環境との関係では、樹幹着生のセッコク属植物(図 2)とナンカクラン属植物(図 3)が海岸域で最も多く出現することを明らかにしました。

(3) 伝統医が民間薬として使用しているラン科植物とシダ植物

伝統医の聞き取り調査によって、民間薬として解熱剤、強心剤、抗腫瘍薬に使用されているラン科のセッコク属(*Dendrobium*)植物が明らかになりました。さらに、シダ植物では、ケホシダ属(*Thelypteris*)の一種が糖尿病、イノモトソウ属(*Pteris*)の一種が痛風、キクシノブ属(*Humata*)の一種が前立腺肥大、ツルキジノオ属(*Lomariopsis*)の一種が黄熱病の治療に用いてい

ることが明らかになりました。これらの植物については、現在、生薬素材としての品質に関する研究を進めています。研究成果の詳細については、別の機会に譲りたいと思います。

4) 考察

ソロモン諸島の伝統医によって各種疾病の治療薬に使用されている民間薬については、今後も成分分析を行って、新規薬用素材の可能性を検討する研究を進めていくことが重要であると考えられます。さらに、未同定種ならびに既存の文献に未記載の不明種については、ハーバリウムでの標本調査を行うとともに、現地の研究者と協力して、種を正確に同定する必要があります。また、これまでの資源探索研究によって収集してきた世界的に希少なソロモン諸島のさく葉標本、ケミカルサンプル、生植物標本、種子標本などを十分に活用して、研究を継続していくことが重要であると考えています。

なお、本研究は、文部科学省科学研究費補助金基盤研究(A)海外学術研究・課題番号20256003「ソロモン諸島における有用植物、特に薬用植物資源の探索と天然物化学研究(研究代表者:渡邊高志)」の研究費の一部によって実施さ

れました。また、研究成果は「植物研究雑誌 86: 26-35 (2011)」に発表しました。

2. 絶滅危惧種タカクマムラサキの保存育成研究

タカクマムラサキ(*Callicarpa longissima* (Hemsl.) Merr., クマツヅラ科)は中国南部に広く分布しており、民間薬として葉や根を祛風消腫・止血などに利用されています。しかし、日本では絶滅危惧IA類(環境省)に選定されている稀少植物です。国内における分布や生態の詳細は、ほとんど明らかになっておらず、本種の明確な特徴である植物体全体に見られる腺点、粘着性および独特なおいについても諸文献でほとんどふれられていません。本稿では、種子島におけるタカクマムラサキの分布と生態、さらに香気成分の組成特性を明らかにした研究成果を紹介します。

1) 調査方法

(1) 種子島自生地の現地調査

タカクマムラサキの生育個体数、生育地の環境(地形、水分、土壌、日照など)を記録しました。

(2) 香気成分の組成分析

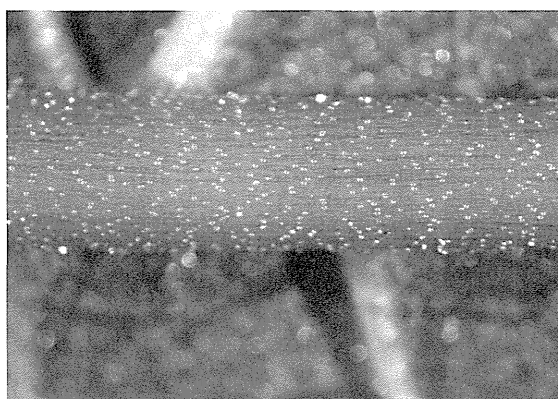
分析試料は、種子島産タカクマムラサキ4枝を使用しました。実験方法は、葉と茎を液体窒素で凍結後、ブレンダーにて粉碎し、試料粉末にエー



a: 花



b: 白く肥大した果実



c: 葉裏主脈上の腺点

図4 タカクマムラサキ *Callicarpa longissima* (Hemsl.) Merr.

テル：ペンタン = 2 : 1 の混合溶液を加え攪拌，超音波振動器に 1 分間かけ，抽出後ろ過しました。さらに，ろ液を蒸溜装置にかけた後 1 mL まで濃縮し，GC / MS による分析を行いました。分析カラムの温度条件は，50 °C - 220 °C，3°C / min です。

2) 研究結果

(1) 分布と生態

種子島南部の標高 50 ~ 70m において，樹高 2 ~ 5m，胸高直径 5 ~ 15cm の低木 12 個体を沢沿いで確認しました。これらの生育環境は，空中湿度がやや高く，土壌はやや肥沃で保水・排水が良く，少し開けた明るい場所でした。種子島での花期は 7 月 ~ 9 月で紫色のとともきれいな花を咲かせます (図 4a)。果期は 9 月 ~ 2 月で，果実の色は白緑色から紫色，さらに成熟果は急速に肥大し白色に変化しました (図 4b)。

(2) 香気成分の組成

葉と茎ともに腺点 (図 4c) が多数あり，揮発成分の主成分は monoterpene 類と sesquiterpene 類でした。その他，華やかで清涼感のある香り成分 (1,8-cineole, linalool, methyl salicylate) やフルーツ香成分 (2-pentanone) などが含まれていました。葉と茎の香気を比較すると，茎の方がほんのり漂う清涼な woody 香が強い傾向が見られました。このように，種子島産タカクマムラサキを特徴づける香り成分には，人間にとって良い香りと感じさせる清涼感がある香りとフルーツ香が含まれていました。

3) 考察

タカクマムラサキの自生地を保全して資源を確保するためには，沢沿いでかつ空中湿度がやや高く，土壌はやや肥沃で保水・排水が良く，少し開けた明るい場所という条件を全て満たした特殊な環境を残していくことが重要であると考えられます。また，種子島産タカクマムラサキに特徴的な清涼感がある香気成分は，今後，芳香剤，化粧品，アロマセラピーなど多方面での利用が期待されます。

なお，研究成果は「植物研究雑誌 85 : 90-98 (2010)」に発表しました。

おわりに

近年，海外から有用な植物を新規に導入すること自体が非常に難しくなっています。このような状況の中，ソロモン諸島から様々な可能性をもった植物を我が国に一つでも多く導入し保存することは，植物資源の確保という観点からとても重要なことだと考えられます。今後の研究課題として，これまでに収集してきたソロモン諸島産の貴重な植物資源について，具体的な有効活用法を検討できるように，筑波研究部ならびに北海道研究部と

連携し，遺伝子解析や成分分析を行う研究を進めていく予定です。

一方，絶滅危惧種であるタカクマムラサキという貴重な植物資源を十分に活用していくためには，まず，資源の枯渇を防ぐため，自生地の環境全体を保全し，現在確認されている個体群を維持していくこと，自生個体を用いた増殖試験研究を行っていくことが必要であると思います。さらに，今後の活用については，香り成分の利用にとどまらず，生薬原料としての活用も検討していくことが重要であると考えています。

薬用植物の研究では，高精度測定が可能な最新式の分析機器を用いた遺伝子解析や成分分析などが数多く行われ，脚光を浴びています。これらの研究では，これまで知られていなかった薬用成分や構造などを比較的短期間で発見することも稀ではありません。加えて，研究成果として新規性が高くアピールしやすい面があるため，ますます盛んになってきています。それに対して，薬用植物の栽培試験研究は，気温，降水量，風向・風速，日照など，常に変化していく自然環境の影響を強く受けるため，諸先輩方によって築かれた長年のデータと経験の蓄積が必要とされる研究です。また，このような栽培試験研究は，遺伝子解析，成分分析，新薬開発などの出発点となる研究材料を入手するために必要不可欠な研究です。しかし，近年では最先端の研究ばかりに目が向けられることが多く，それらを支える基盤的研究が軽視される傾向があるように思えます。この傾向は，これからの薬用植物研究の発展に大きな支障をきたす危険性があると思われます。

このような厳しい状況を少しでも変えていけるように，薬用植物資源研究センターの一員として，種子島研究部で今後も熱帯・亜熱帯性の薬用植物ならびに有用植物の資源収集，保存，育成および有効活用法の関する研究に取り組み，薬用植物研究の基盤を支える一助となれるよう努力したいと思っています。合わせて，植物資源の探索ならびに保存の必要性と栽培試験研究の重要性についても広く知ってもらえるよう努めていきたいと考えています。

次号は京都大学大学院薬学研究科の伊藤美千穂先生から寄稿していただく予定です。

◀ 特集 ▶

植物工場での甘草生産に適した ウラルカンゾウの選抜と育成

独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター筑波研究部

吉松 嘉代・河野 徳昭・乾 貴幸

生薬「甘草」は、国内で使用される漢方製剤の7割以上に配合され、医薬品、化粧品、甘味料原料として重要である。しかしその供給の100%は中国からの輸入品であるため、中国内の物価・人件費上昇、需要増加、採取・輸出規制に伴い、供給価格が高騰し、持続的安定供給が危ぶまれている。本稿では産学官共同研究「甘草の人工水耕栽培システムの開発」において、筆者らが担当した「植物工場での甘草生産に適したウラルカンゾウの選抜と育成」について紹介する。

1. はじめに

日本の医薬品の規格基準書である日本薬局方（第十六改正）¹⁾において、生薬の「甘草」は、「本品は *Glycyrrhiza uralensis* Fischer 又は *Glycyrrhiza glabra* Linné (*Leguminosae*) の根及びストロンで、ときには周皮を除いたもの（皮去りカンゾウ）である。本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、グリチルリチン酸 ($C_{42}H_{62}O_{16}$: 822.93) 2.5% 以上を含む。」と記載され、基原植物としてウラルカンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis* Fisher) 及びスペインカンゾウ (*Glycyrrhiza glabra* Linné) の2種が規定されている。どちらも主成分はグリチルリチン酸（グリチルリチンとも呼ばれている）であるが、主成分以外の成分には違いがあり、実際に漢方製剤等の原料として利用されているのはウラルカンゾウより製造された甘草である。

ウラルカンゾウは、中国東北部、中北部、西北部あるいはモンゴルに自生するマメ科カンゾウ属 (*Glycyrrhiza* 属) の多年生草本である。生薬「甘草」は、医師の指示に従って処方される医療用漢方製剤 148 処方中 109 処方 (73.6%)

YOSHIMATSU Kayo, KAWANO Noriaki,

INUI Takayuki

〒305-0843 茨城県つくば市八幡台1-2

に、また、薬局で販売されている一般用漢方製剤 236 処方中 168 処方 (71.2%) に配合されている^{2,3)}。甘草の主成分であるグリチルリチン酸は、抗炎症作用、肝臓保護作用、抗アレルギー作用等の薬理活性を有し、また、砂糖の200倍とされる強い甘み⁴⁾を有することから、甘草より抽出・精製されたグリチルリチン酸も医薬品、化粧品、甘味料として広く利用されている⁴⁾。しかし、甘草の供給の100%は中国からの輸入品であり、そのほとんどが野生植物の採取に依存しているため、乱獲による環境破壊や資源の枯渇化が顕在化し、中国では資源保護のための政策（採取制限、輸出規制など）が強化されている⁵⁾。さらに、中国国内や外国でも甘草の需要が増加し、また、最近の中国の著しい経済成長に伴う物価・人件費上昇も相まって供給価格が高騰し、甘草資源の持続的確保が年々困難になっている。

甘草の安定確保あるいは国内商業生産をめざし、これまでに多くの圃場栽培研究が行われてきた⁵⁻⁹⁾。例えば、優良系統の選抜と、筒栽培法（径10cm、長さ50cmの塩化ビニール製のパイプに培養土を充填して植物を栽培）を用いた1年間の野外での栽培により、グリチルリチン酸含量5%以上の甘草の生産が報告されている^{7,9)}。しかし報告例の多くでは、甘草の栽培品

は概して野生品よりもグリチルリチン酸含量が低く、日本薬局方の規定値 2.5%以上¹⁾を満たすためには、少なくとも3年以上の栽培期間が必要とされている^{5,8)}。また、野外圃場栽培は異常気象や今回の大地震のような自然災害及び人為的な環境かく乱等の影響を受けやすい。

一方、植物工場における薬用植物の生産は、表1のような優れた点を持ち、薬用植物の安心・安全な安定供給に有効であると考えられる。

表1 植物工場における薬用植物生産の利点

- ・ 自然環境（気温，日照量，降水量，湿度，土質等）の影響を受けず安定的に生産可能
- ・ 植物種が明確で品質が安定した薬用植物の供給が可能
- ・ 農薬，土壤汚染や人為的環境攪乱を回避できる
- ・ 連作障害がなく，計画栽培・多角栽培が可能
- ・ 人手がかからない（耕うん，土壤改良，除草等が不要で収穫が容易）
- ・ 短期間で収穫可能

2. 植物工場におけるウラルカンゾウの養液栽培

植物工場における薬用植物の生産に関する研究は、これまでも水耕法を中心に行われてきたが、地上部（葉，茎，花など）を使用部位とする薬用植物に関する報告が多い。

一般に水耕法で栽培した植物の根は分枝根が多くなり、根部が肥大しないことから、特に肥大した根を使用する薬用植物の生産において、水耕栽培の実用化は困難であるとされてきた。根を使用する薬用植物の水耕・養液栽培研究は、ミシマサイコ¹⁰⁾やスペインカンゾウ^{11, 12)}の例があるが、根の収量や薬用成分含量の点で満足出来る成果は得られていない。筆者らの研究室でも1990年頃より、循環型湛液水耕法による薬用植物の生産に関する研究を実施し、地上部を使用部位とする薬用植物（ケシ，キダチコミ

カンゾウ，ジギタリス，ハッカ，クソニンジンなど）については、生育期間，薬用成分含量と収量において良好な結果が得られた。しかし、地下部（根，根茎など）を使用部位とする薬用植物では、地上部は良好に生育するものの肥大した根が得られず、地下部を使用部位とする生薬の生産には不向きであった。

そこで、植物工場内での甘草の養液栽培のため、根が養液中に浸されない養液栽培装置、すなわち通気性・保水性が高い支持体が充填された植木鉢に植物体の地下部を植付け、底面給水により鉢の下部から養液が供給される養液栽培装置¹³⁾を考案し、閉鎖温室内（温度 20-25℃，相対湿度 50-60%，明期 14-16 時間/日）でウラルカンゾウの養液栽培を行った（図1）。材料植物は、当研究室の薬用植物の組織培養物コレクションの中のウラルカンゾウ 2 系統（Gu，GuH）のうち、予備的に実施した閉鎖温室内での土耕栽培で、根の収量及びグリチルリチン酸含量がより高かった Gu 系統を選択し、さらに、本系統の培養シュートより、ストロン様組織¹⁴⁾を誘導して植物組織培養での増殖効率の高いサブクローン Gu2-3-2 を得、養液栽培装置への植付け材料とした。閉鎖温室内において、前述の Gu の土耕栽培では、根のグリチルリチン酸含量が 2.5%以上になるまでに 1000 日以上を要した。一方、養液栽培した Gu2-3-2 の根のグリチルリチン酸含量は、約 1 年後に 2.95%，約 2 年後に 5.22%となり、同生育環境の土耕栽培に比べてグリチルリチン酸の生産効率が高いことが判明した。前述の野外で筒栽培され、グリチルリチン酸含量 2.5%以上を満たすウラルカンゾウ 2 年生根は、市場品の甘草に比べて、フラボノイドであるリキリチン含量が低いことが報告されている⁹⁾。リキリチンは、ウラルカンゾウの主要成分の一つで、抗うつ作用，抗酸化作用や神経栄養作用（アルツハイマー型認知症やパーキンソン病等の神経変性の疾患の治療に効果的とされている）が報告されており¹⁵⁾，甘草が有する多様な薬理活性の一端を担っていると思われる成分の一つである。約 2 年間養液栽培し

た Gu2-3-2 の根は 1.0%以上のリキリチン含有していたことから、植物工場での養液栽培は甘草が含有するフラボノイド類の生産方法としても優れていると思われる。

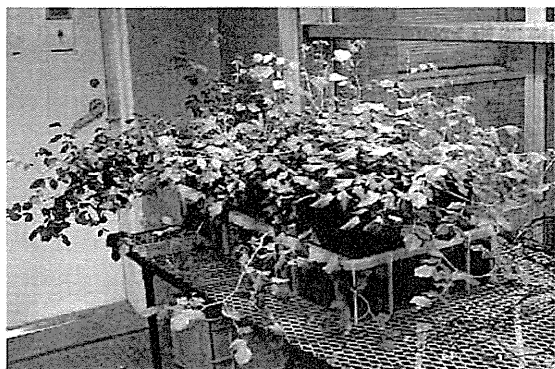


図 1. 養液栽培 4 ヶ月後のウラルカンゾウ

3. 植物工場での養液栽培に適したウラルカンゾウ優良株の選抜と育成

筆者らが所属する独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターは、北海道、筑波及び種子島の 3 研究部より構成され、それぞれの環境に適応した国内外の薬用植物が野外圃場で保存栽培されている。ウラルカンゾウは、北海道及び筑波研究部の野外圃場で保存栽培されているが、筑波研究部では開花・結実が認められないため、種子の生産は北海道研究部で行っている。

植物工場内での甘草生産効率をより高めるため、北海道研究部圃場で採取した 3 系統のウラルカンゾウの種子 (GuTS291-04, GuTS71-08, GuTS321-08) を材料に、植物工場での生産に適した優良系統の選抜を行った。3 系統のうち、GuTS291-04 は、前述の Gu と同系統の植物体から得られた種子である。まず、3 系統の種子より育成した植物体を前述の養液栽培装置に植付けて閉鎖温室内で半年及び 1 年間養液栽培し、収量と二次代謝物含量を調査した。いずれの系統も 1 年後の根のグリチルリチン酸含量は 2.5%に満たなかった。生育及び二次代謝物含量は系統間で大きく異なっており、いずれの形質も GuTS71-08 系統が最高値 (株あたりの根の収量：10.8g, グリチルリチン酸含量：1.5%) を示した (図 2)。

次に、優良株選抜のため、グロースチャンパー室内 (温度 25℃, 相対湿度 60%, 明期 18 時間/日) で GuTS71-08 系統種子より育成した植物体を 4 ヶ月間養液栽培し、収量と二次代謝物含量を調査した。その結果、グリチルリチン酸含量が高く根の収量が良好な優良株 2 クローンが得られた (図 3 左表)。本株は、前述の Gu2-3-2 に比べて植物組織培養での増殖効率が低いものの、養液栽培で得たストロンを挿し穂とする増殖が可能であった。得られた GuTS71-08IV2 挿木苗を、同様にグロースチャンパー室内で養液栽培したところ、良好に生育

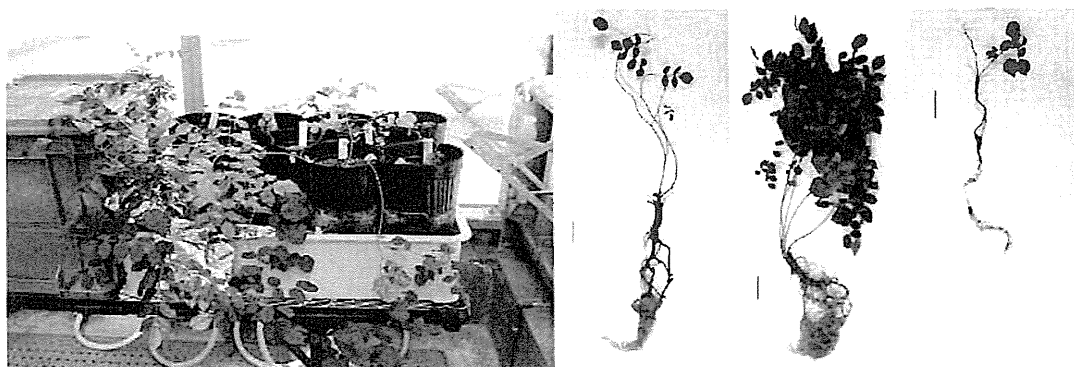


図 2. 養液栽培 1 年後のウラルカンゾウ GuTS291-04 GuTS71-08 GuTS321-08
写真中のスケールは 5cm

し(図3右),栽培198日後の根のグリチルリチン酸含量は2.5%,リキリチン含量は0.7%,グリシクマリン含量は0.3%であり,二次代謝物高生産性を維持していることを確認した。グリシクマリンもウラルカンゾウの主要成分の一つで,抗けいれん作用を有することが報告されている¹⁶⁾。本成分は,こむら返りに対し著効を示す漢方製剤「芍薬甘草湯」の薬理活性の一端を担うと考えられている。これらの優良株及び増殖法については特許を出願した¹⁷⁾。

4. 遺伝子情報を用いたウラルカンゾウ優良株の識別

遺伝子情報を利用した植物の優良品種や系統の識別は,コメの品種鑑定に代表されるように,外部形態等で判断が困難な検体間の客観的な識別が,簡便かつ迅速に可能な一般的ツールとして認知されており,キットとして販売されるまでになっている。本手法は有用物質の多産系統や,植物工場での栽培・増殖に適した系統であるといった,外部形態の差異では識別,特定が困難な薬用植物の優良系統の識別にとくに適していると考えられる。

薬用植物資源に関しては,植物そのものの資源保護の問題もさることながら,偽ブランド米の問題のように,今後,品種や系統といったレベルの知的財産権の主張並びに保護が,国内のみならず,国家間においても重要な課題となると考えられ,遺伝子情報を活用した品種識別の

手法は,優良系統の選抜・育種と共にその開発が求められている。

これまでにコメなどを対象に実用化されている品種鑑定法の多くは,AFLP法やPCR-RFLP法をはじめとするSNPs等の変異を検知する手法により,識別対象とする遺伝子領域を限定せずに,目的とする植物を他の植物群と識別できれば可とするものであった。また,植物の分子遺伝学または進化生物学的な識別においては,植物に普遍的に存在する葉緑体DNAやミトコンドリアDNA,またはリボソームDNA等の植物種間の多型を利用することが一般的であり,近年では植物種識別のための上記遺伝子領域の網羅的な情報集積,いわゆるバーコード化も国際的なコンソーシアムによって進められている。しかしながら筆者らは,薬用植物の優良系統・優良株の遺伝子識別においては,薬用植物の生産する有用物質の二次代謝経路の酵素遺伝子の多型に着目することとした。

二次代謝経路は,その多くが薬理活性を示すテルペノイド,ポリケタイド,アルカロイド等の天然物の生産に関わる生合成経路であり,本経路の酵素遺伝子の多型は,薬用植物の生理活性の本体である二次代謝物の生産能に直接的に影響すると考えられ,とくに有用物質の生産性等を直接議論できるマーカーとしての利用が期待される。

筆者らは,ウラルカンゾウの生産するトリテルペン配糖体であるグリチルリチン酸の生合成経路(図4)上の,骨格形成段階に関わるスク

クローン	根の収量 (乾燥重 g)	グリチルリチン酸 含量(%)	グリチルリチン酸 収量(mg)
GuTS71-08 IV1	7.8	2.1	161.7
GuTS71-08 IV2	16.1	1.6	258.3



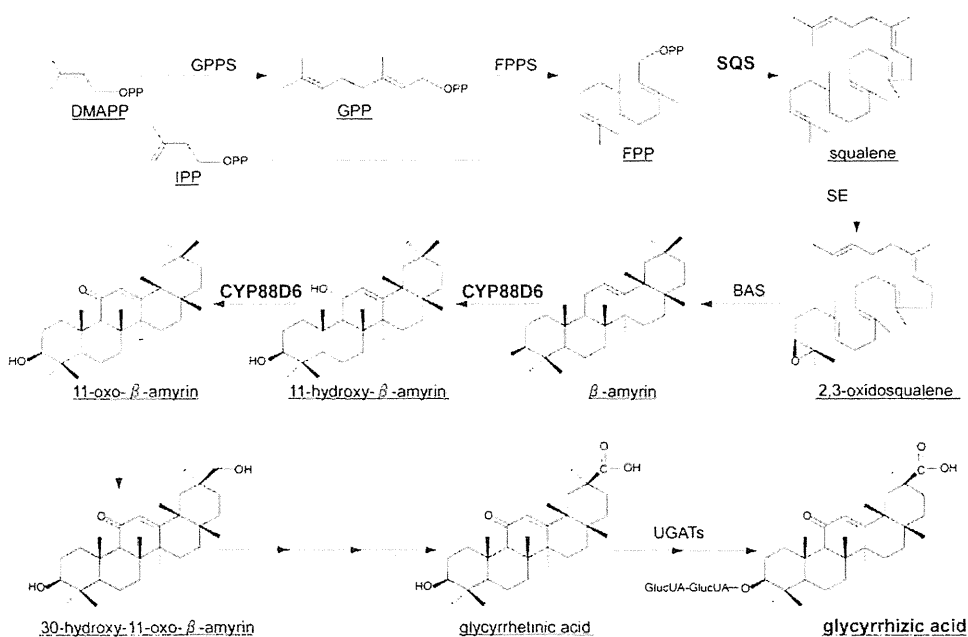
図3. 養液栽培4ヶ月後の優良クローンの形質(左表)及びGuTS71-08IV2挿木苗(右)

アレン合成酵素(squalene synthase, SQS)及び生合成経路下流の修飾過程の P450 酵素である β アミリン 11 位酸化酵素 (β -amyrin 11-oxidase, CYP88D6) の 2 遺伝子を解析対象とし、とくに、ゲノム DNA 上のコーディング領域のうち、タンパク質に翻訳されないため変異が蓄積しやすいと考えられるイントロン領域の多型情報による優良株の識別について検討した。

5. SQS イントロン領域を用いたウラルカンゾウ優良株の遺伝子識別

我々が最初に着目したのは、トリテルペンであるグリチルリチン酸の炭素数 30 のユニット形成の鍵酵素であるスクアレン合成酵素(SQS)である。本酵素は 2 分子のファルネシル 2 リン酸より炭素数 30 の直鎖状のスクアレンを合成するものであり、植物ステロールの生合成においても重要である。モデル植物であるシロイヌ

ナズナにおいては、AtSQS1 (GenBank accession No. AF004560) 及び AtSQS2 (AF004396) の 2 種のホモログが見出されており、両者のエキソン・イントロン構造においてはイントロンの挿入箇所がよく保存されている。このエキソン・イントロン構造は他の植物種でも保存されている傾向にあり、カンゾウ属植物の SQS においてもその構造は保存されていると推定された。そこで、既にデータベースに登録されているカンゾウ属植物由来の SQS の cDNA 配列から、エキソン 1-3 領域の増幅用プライマーを設計し、PCR により増幅した同領域のイントロン領域の多型情報を収集し、株間の遺伝子識別が可能か否かを検討した。ウラルカンゾウ優良株 2 種、GuTS71-08IV2 及び Gu2-3-2 より調製したゲノム DNA を鋳型に PCR を行い、増幅産物の塩基配列を解析した結果、各株よりそれぞれ SQS 相同遺伝子、GuSQS1 及び GuSQS2 のエキソン 1-3 領域の塩基配列が得られた。



DMAPP, dimethylallyl diphosphate; IPP, isopentenyl diphosphate; GPP, geranyl pyrophosphate; FPP, farnesyl diphosphate; GPPS, GPP synthase; FPPS, FPP synthase; SQS, squalene synthase; SE, squalene epoxidase; BAS, β -amyrin synthase; UGATs, UDP-glucuronosyltransferases.

図 4. カンゾウ属植物におけるグリチルリチン酸生合成経路 (太字：解析対象)

取得した塩基配列について、多重整列解析、両株間の変異点の抽出を行い、両株間の識別が可能と期待されるプライマーを2セット設計した。本プライマーセットを使用し、GuTS71-08 IV2 及び Gu2-3-2 各植物試料由来ゲノム DNA を鋳型として PCR を行った。GuSQS2 を標的としたプライマーセットの場合、GuTS71-08 IV2 では約 250 bp の増幅産物が得られたのに対し、Gu2-3-2 では増幅産物が検出されなかった（図 5 右）。また、GuSQS1 を標的としたプライマーセットの場合、GuTS71-08 IV2 の方が増幅産物のサイズが Gu2-3-2 よりも大きく、そのサイズの差異で識別が可能であった（図 5 左）。以上の結果は、これらのプライマーを用いた PCR により両者の識別が可能であることを示している。

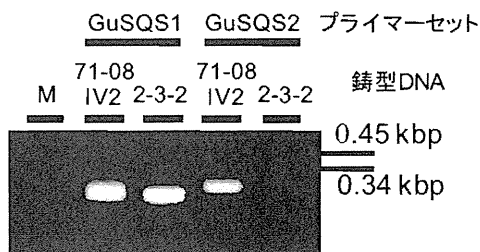


図 5. GuSQS1 及び GuSQS2 特異的プライマーによる GuTS71-08IV2 と Gu2-3-2 の識別
71-08IV2 : GuTS71-08IV2, 2-3-2 : Gu2-3-2, M : DNA サイズマーカー

6. CYP88D6 イントロン領域を用いたカンゾウ属植物の遺伝子識別

次に筆者らは、グリチルリチン酸生合成経路の修飾段階に関わるβアミリン 11 位酸化酵素 CYP88D6¹⁸⁾に着目した。P450 酵素の一種である CYP88D6 はマメ科植物に特異的に見出される遺伝子群である CYP88D サブファミリーに属し、マメ科で特異的に進化し、トリテルペン配糖体の代謝に関与すると考えられている。非グリチルリチン生産性のカンゾウ属植物では、本酵素のホモログの酵素活性がかなり低いこ

とが報告されており¹⁹⁾、グリチルリチン酸生合成において CYP88D6 が重要な機能を担っていることが示唆されている。

ゲノム情報が公開されているタルウマゴヤシ、ミヤコグサの CYP88D 遺伝子では、エキソン・イントロン構造がよく保存されており、これらのゲノム DNA 情報より、カンゾウ属植物の CYP88D6 遺伝子のエキソン・イントロン構造を予測した。

データベース上の CYP88D6 遺伝子のコーディング配列 (AB433179.1) をもとに、イントロン 6 及び 7 を含む領域を増幅するプライマーを設計し、ウラルカンゾウ優良株、GuTS71-08 IV2 及び Gu2-3-2 について、CYP88D6 のイントロン 6 及び 7 を含む領域を PCR 増幅し、塩基配列解析を行った結果、イントロン 6 に関しては変異に富む配列が得られたが、株特異的ではなく、本領域による識別は困難と考えられた。

一方、イントロン 7 では、大きく分けて 2 タイプの配列情報が得られた。このうち、一方は、GuTS71-08IV2 に特異的であり、もう一方との共通配列には認められない *HincII* サイトを含んでいた。そこで、PCR 増幅産物の *HincII* 処理を行ったところ、GuTS71-08IV2 由来の PCR 増幅産物を *HincII* で処理した場合のみに、約 600 bp 及び 500 bp の制限酵素断片が得られ(図 6)、PCR-RFLP 法により、簡便に GuTS71-08 IV2 と Gu2-3-2 を識別できることが示された。さらに、イントロン 7 の配列情報を精査した結果、GuTS71-08IV2 と他のウラルカンゾウ株及びスペインカンゾウ等の他のカンゾウ属植物とも識別可能であることが判明した。以上述べたように、グリチルリチン酸生合成遺伝子の多型情報は、ウラルカンゾウ優良株の遺伝子識別に有用と考えられる。

筆者らは、厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業「漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究」の一環として、薬用植物資源の安定供給を指向し、生薬情報の多様性の範囲確認を目的として、国内に流通する生薬の遺伝子

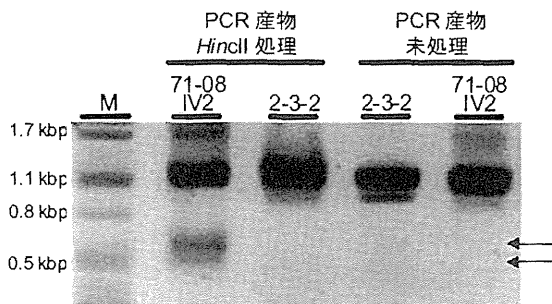


図6. PCR-RFLPによるGuTS71-08IV2とGu2-3-2の識別

71-08IV2 : GuTS71-08IV2, 2-3-2 : Gu2-3-2,
M: DNAサイズマーカー, 矢印: 制限酵素 *HincII* 処理によるPCR産物の断片

情報の解析及び収集を進めているが、本研究において収集した市場流通甘草について、CYP88D6のゲノムDNAイントロン領域の多型を精査した結果、グリチルリチン酸を高蓄積するウラルカンゾウに高頻度で認められる配列タイプが、グリチルリチン酸含有量の高い甘草試料に有意に高い頻度で存在することが明らかになってきている。これは、本領域が、グリチルリチン酸の高含有量を目標とした育種において、植物体が成長し、根が肥大し、グリチルリチン酸含有量が測定可能となるまで待つことなく、葉や種子等から調製したゲノムDNAについて高グリチルリチン酸含有量タイプの配列の存否を調べることにより、グリチルリチン酸含有量の「予測」が可能なマーカーとして利用できることを示唆するものであり、さらなるデータの集積を進めているところである。

7. 甘草の人工水耕栽培システムの開発

植物工場でのウラルカンゾウの養液栽培に関する研究は、「植物機能を活用した高度モノ作り基盤技術開発/植物利用高付加価値植物質製造基盤技術開発」(経済産業省)及び「薬用植物資源の安定確保と有効活用のための基盤的技術の研究」(厚生労働省科学研究費補助金)の一環として2006年頃より開始し、2008年下半期からは、3者共同研究(医薬基盤研究所、鹿島建設、千

葉大学)「甘草の人工水耕栽培システムの開発」として実施している(但し、2009年は豊田通商を加えた4者)。

3者共同研究「甘草の人工水耕栽培システムの開発」において、筆者らの医薬基盤研究所は、養液栽培に適した優良株の選抜・育成と増殖法の開発及び人工水耕栽培で生産された甘草の品質評価を担当し、鹿島建設は新規の人工水耕栽培装置の設計と当該装置での栽培を、千葉大学は人工栽培環境制御を担当した。その成果として、短期間の水耕栽培で肥大した根が生産可能な人工水耕栽培装置及び生産システムの開発に成功し、2010年10月28日にプレスリリースを行うとともに特許を出願した²⁰⁾。また、本成果は、医薬基盤研究所、鹿島建設、千葉大学が、それぞれの知見、ノウハウ、技術を高次元で連携させ、高品質の甘草を安定的かつ継続的に生産可能とした画期的な成果の好例として高い評価を受け、2011年9月22日、第9回産学官連携功労者表彰において、厚生労働大臣賞を受賞した(図7)。

8. おわりに

本稿で紹介した支持体を用いた底面給水式の養液栽培装置は、1株当りの根の収量が低い(1年間の栽培で1株あたり乾燥重量10~20g)ため、現時点では植物工場での養液栽培による甘草の商業生産に適した栽培システムとはいえない。しかし、短期間の栽培で優良株の選抜が可能(ウラルカンゾウの場合は4ヶ月間)、クローン増殖のための植物材料(ウラルカンゾウの場合はストロン挿し穂)の生産が2-3ヶ月で可能、除草等の手間がかからず、植物工場内で多種・多数の植物体を栽培可能、二次代謝物高含量の地下部(根、根茎など)を生産可能などの優れた面を持つ。筆者らの研究室では、他の薬用植物、生薬「黄連」の基原植物であるセリバオウレン(*Coptis japonica* Makino var. *dissecta* Nakai)や生薬「ベラドンナ根」の基原植物であるベラドンナ(*Atropa belladonna*

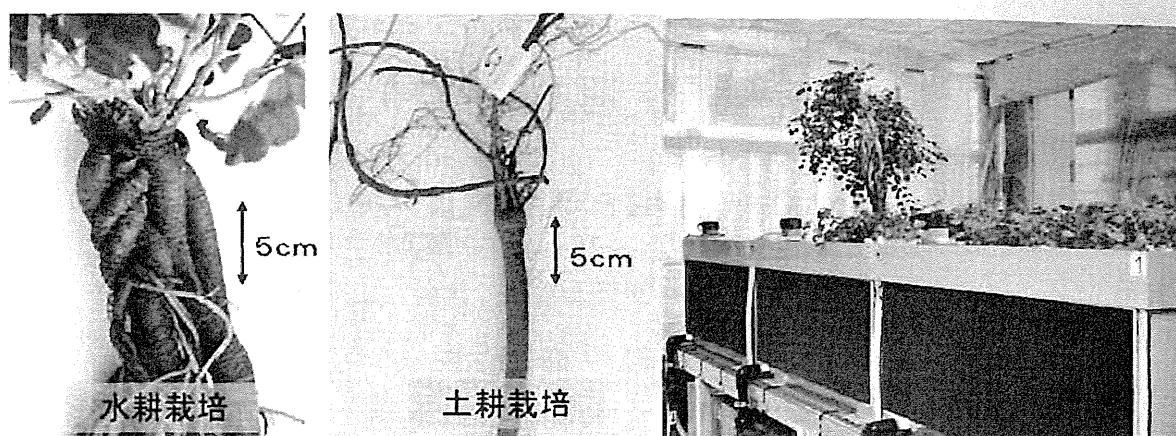


図7. 栽培300日後のウラルカンゾウ根（左：水耕栽培、中：圃場栽培）及び鹿島技術研究所内の新規人工水耕栽培装置（右：写真はウラルカンゾウ植物体を引き上げたところ）

Linné) に本養液栽培法を適用し、わずか半年間で日本薬局方規格値以上の薬用成分（セリバオウレン根茎：ベルベリン塩化物として4.2%以上、ベラドンナ根：ヒヨスチアミン0.4%以上）が得られることを確認している。とくに、養液栽培したセリバオウレン根茎のベルベリン含量は、圃場栽培5年間に匹敵する。

一方、3者共同研究で開発した新規の人工水耕栽培装置は、支持体を使用しておらず、また、図7に示したように短期間で高収量の根が生産可能である。従って、甘草の商業生産を指向した植物工場の施設及びシステム設計により適していると思われる。このような装置や施設の設計・開発やシステム構築は、筆者らが所属する独立行政法人の研究所や大学単独ではなし得なかったことである。

植物工場で生産された生薬が医薬品として製品化された事例は未だなく、また、生薬・漢方製剤業界内では、野生品を栽培品より良品とする傾向が強く、従来の圃場栽培品であってもすぐには野生品と同等であるとは見なされない。しかしながら、生薬の持続的安定供給のための手段として、また、生薬資源及び自然環境の保全のため、さらには天災や人災による生薬資源枯渇防止のためにも、植物工場での生薬の生産は不可欠な技術である。

植物工場は、生育環境を人工的に制御する特殊な施設であるため、施設の建設は畑の整地よりもはるかに費用がかかり、また、栽培にかかる光熱水費等も畑での栽培よりも割高である。したがって、植物工場における生薬の実生産を具現化していくためには、生産された生薬が従来品と同等あるいはより高品質であることを検証するとともに、生産コストの削減やコストに見合う製品開発など、経済性を考慮した戦略が必須であると思われる。

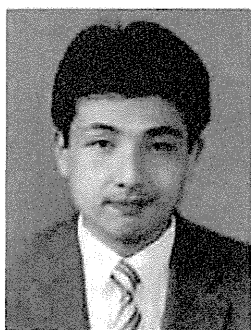
文 献

- 1) 第十六改正日本薬局方(2011), 厚生労働省, 1474-1475
- 2) 厚生労働省医薬食品局, 一般用漢方製剤承認基準, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知(2010), 1-51
- 3) 日本医薬品集(2007), 医療薬, 2007年版, じほう, 2651-2733
- 4) Hayashi, H. et al. (2009), *Plant Biotechnology*, 26, 101-104
- 5) Yamamoto, Y. et al. (2005), *J. Trad. Med.*, 22 (Suppl. 1), 86-97
- 6) 尾崎和男ら(2007), 生薬学雑誌, 61(2), 89-92

- 7) 尾崎和男ら(2010), 生薬学雑誌, 64(2), 76-82
- 8) Kojoma, M. et al. (2011), *Biol. Pharm. Bull.*, 34(8), 1334-1337
- 9) 芝野真喜雄ら(2011), *Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences*, 5, 59-68
- 10) 南基泰ら(1995), 薬学雑誌, 115, 832-842
- 11) 角谷晃司ら(1997), *Natural Medicines*, 51, 447-451
- 12) 角谷晃司(2003), *Bull. Pharm. Res. Technol. Inst.*, 12, 133-138
- 13) 吉松嘉代(2009), 特願 2009-131442 「栽培装置, 及び, 栽培方法」
- 14) 高上馬希重ら(2005), 特開 2005-137291, 「カンゾウ属植物の組織培養方法」
- 15) Chen, Z. et al.(2009), *Cytotechnology*, 60, 125-132
- 16) Sato, Y. et al.(2006), *Journal of Ethnopharmacology*, 105(3), 409-414
- 17) 吉松嘉代ら(2010), 特願 2010-250700, 「カンゾウ属植物株及びカンゾウ属植物増殖方法」
- 18) Seki, H. et al.(2008), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 105, 14204-14209
- 19) 澤井学ら(2009), 第 27 回日本植物細胞分子生物学会講演要旨集, p.167
- 20) 澤田裕樹ら(2010), 特願 2010-250701, 「養液栽培システム及び養液栽培方法」

北海道の生薬

第17回



アルテミシニンの生産を目的とした クソニンジンの栽培

独立行政法人医薬基盤研究所
薬用植物資源研究センター北海道研究部
研究サブリーダー 菱田 敦之



写真2 葉の性状

I. はじめに

クソニンジン(別名ホソバニンジン) *Artemisia annual* L. は、生薬「青蒿」及び「黄花蒿」の基原植物である¹⁻³⁾。青蒿は、クソニンジンの乾燥した地上部で長さが60~100cm。茎は円柱状で縦に稜があり、色はうすい褐色~灰褐色である。質は硬く、断面はあらく、中央に白色の髄がある(写真1)。若い枝には葉が多数あり、もろく砕けやすい。花穂を持った枝はほとんど葉がない。花序は、小球形で黄褐色。特徴的な芳香がある。

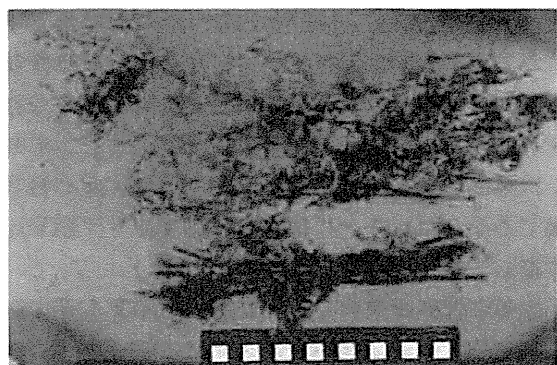


写真1 青蒿(市場品)

日本では、青蒿はほとんど用いられないが、解熱薬として、結核の熱、慢性の間歇熱、産褥熱、黄疸、各種神経性熱症病などの慢性熱病に用いる。また止血薬として、衄血、便血の治療に、殺虫薬として疥癬、蜂毒に外用する。青蒿を配合した処方として、青蒿亀甲湯、蒿苓清胆湯がある³⁾。

一方、クソニンジンの葉(写真2)には、アルテミシニン(artemisinin, 図1)が含まれ、アルテ

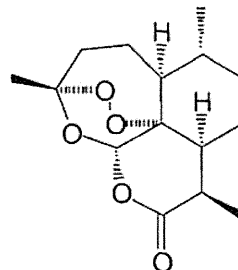


図1 アルテミシニンの構造式

ミシニンが抗マラリア剤として非常に有効であることから、現在、中国、ケニア、タンザニア及びベトナムでは大規模栽培が行われ、インド、アフリカ諸国、西ヨーロッパ及び南アメリカで小規模で栽培が行われている⁴⁾。

II. 植物の特徴

クソニンジン(別名ホソバニンジン)は、キク科ヨモギ属の1年生草本植物である。中国原産とされ、中国、朝鮮半島、シベリア、インド、西アジア及び東欧に分布する。日本では帰化植物として北海道、本州、四国及び九州に広く分布する⁵⁾。日本への導入時期は古く、おそらく中国から薬用として渡来したのが野生化したと考えられている⁶⁾。

形態的な特徴^{7, 8)}は、茎は直立して高さ1.5~

2 mに達し、無毛で分枝を多く発生する。縦に浅い溝を生じ、株元は木化する。若い枝は緑色であるが、老成すると黄褐色になる。茎葉は互生し、3回羽状に細裂し、裂片の先はとがり、上面は緑色、下面黄緑色、葉軸の両側には狭い翼があり、茎の上部の葉は、上に行くほど小さくなり、分裂も細くなる。全草に特有の強い芳香があり和名の由来となったが、その芳香は悪臭ではなくむしろよい香りである(写真3)。



写真3 生育最盛期(茨城県 8月中旬)

頭果は球形で小形。総苞は2~3裂し、外片は狭い長だ円形、中片及び内片はだ円形。瘦果は約0.7mm。関東地方では、8月下旬から10月にかけて大形の円すい花序にたくさんの黄色の花を付ける。なお、北海道名寄市における試作では開花始まりが10月頃に観察されている(写真4, 5)。



写真4 開花最盛期(茨城県 9月下旬)

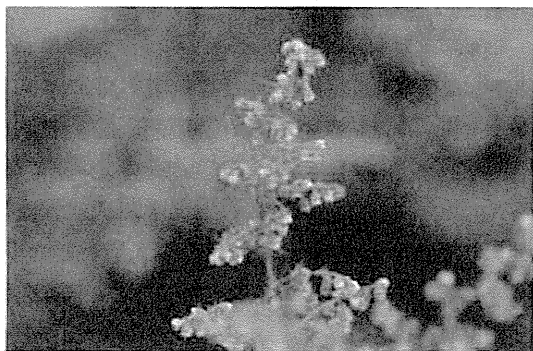


写真5 花(茨城県 9月上旬)

生態的特徴として^{9, 10)}、クソニンジンは短日植物である⁷⁾。また、日長感応性は、生育期の温度によって変化し、生育期の温度が30℃を超えると日長感応性が鈍くなり、花芽誘導が遅くなる。種子の発芽適温は15~25℃であるが、播種時期が早いと生育最盛期に発達した分枝によって株間が閉塞し、株元から枯れあがることもある¹¹⁾(写真6)。

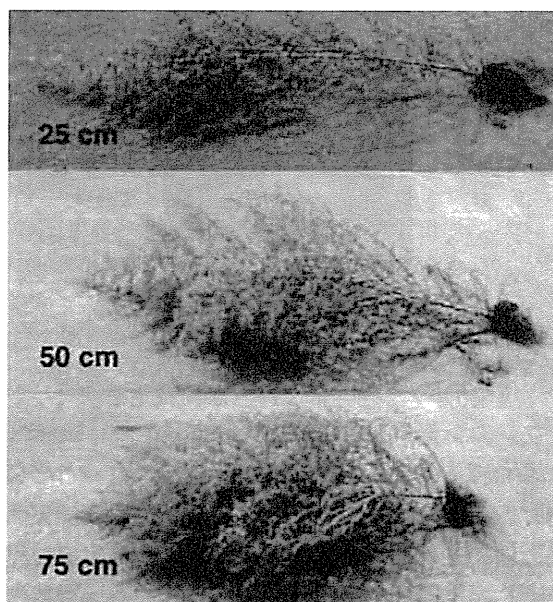


写真6 株間の影響

Ⅲ. 抗マラリア剤原料への利用

マラリアは、蚊を媒介してマラリア原虫がヒトに感染して発症する感染症である。マラリアは、熱帯アフリカ、赤道域を中心に毎年300万人が感染し、100万人以上が死亡している¹²⁾。世界保健機関(WHO)は、マラリアを三大感染症の一つに挙げてその予防対策に取り組んでいる¹³⁻¹⁴⁾。しかし、最も重篤な症状となる熱帯マラリア症の特効薬であるクロロキンに耐性を持つマラリア原虫が出現して事態は深刻になっている。

1970年代にクソニンジンに含まれるアルテミシニンが抗マラリア活性を示すことが発見され¹⁰⁾、また従来のクロロキンに比べ抗マラリア剤として効果が高く、低毒性であることも明らかになった。さらにクロロキン耐性マラリア原虫にも有効であることから、アルテミシニンおよびその誘導体を原料とした抗マラリア剤がマラリアの治療に用いられている。現在、WHOは、次の4種の医薬品を用いた治療を推奨している(写真7)。

- (1) Artemether-lumefantrine (Coartem®)
- (2) Artesunate-mefloquine

- (3) Artesunate-amodiaquine
- (4) Andartesunate-sulfadoxine/pyrimethamine.

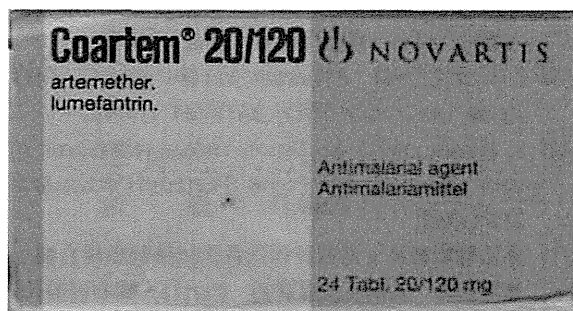


写真7 アルテミシニン为原料としたマラリア治療薬の一例

さらにアルテミシニンを主体とした混合治療法 (ACTs, Artemisinin-based Combination Therapies) の普及活動を行っている。この治療方法は、アフリカ地域の20ヵ国を含む世界40ヵ国で最も重要な治療法として公式に採用されている。2004年1月から18の国では、マラリアの治療はACTsを採用した。

マラリア症の治療に安全で効果があるACTs治療であるが、医薬品購入希望に対して十分な供給が進んでいない。多くの場合、国単位でACTsに用いる医薬品を発注してから入手できるまでおよそ4ヵ月を要している。特にWHO向け製品が不足し、原料となるクソニンジンの増産が望まれている。

V. クソニンジンの栽培法

クソニンジン栽培研究は各国の研究機関により進められている。WHOでは2007年、日本では2011年に¹¹⁾クソニンジン栽培のガイドラインが示された¹²⁾。ここでは、日本における栽培方法について説明する。

クソニンジンには、種子および挿し芽によって増殖できるが、一般的には種子を用いる方が簡便である。クソニンジンには20℃前後で発芽し、日本の関東地方における播種時期は、4月から5月中旬である。北海道では、5月中旬以降に播種、または4月中旬に播種してビニルハウス等で育苗して5月上～下旬に移植する。種子は非常に小さく、播種は種子と細かい砂を混ぜて播種するか、点播する方がよい。播種した後、覆土せず鎮圧するだけでよい。適当な降雨があれば5～7日で発芽する。

従来の治療薬に比べ低毒性、クロロキン耐性マラリア原虫にも有効。

WHOでは、ACTsと呼ばれるアルテミシニンを原料とした医薬品の使用を推奨。

原料不足のため、十分に供給ができていない。ケニアで原料となるクソニンジンの栽培が開始された。

関東地方では、8月には草丈が2mに達することもあり、栽植密度は、畝幅が80cm、株間が50cm以上とし、生育状況、収穫時期を考慮して最適な条件を検討する必要がある。窒素およびリン肥の施用は、肥料の施用量に比例して葉の収量増加に効果があるが、1作あたりの施用量は窒素、リン、カリ肥料の成分量として10a当たり各10kgを目安にするとよい。

収穫は、アルテミシニン原料とする場合、着蕾・開花前の生育最大となる時期が適当で、日本では8月上～中旬である。収穫した地上部は、直ちに乾燥し、できれば温風乾燥機によって速やかに乾燥させる方がよい。筑波研究部(茨城県つくば市)で行った試験成績では、10a当たりの葉の収量は130～240kg、乾燥葉に含まれるアルテミシニン量は、0.5～2.8mg/gであった。

種子は、開花した後、約1～2ヵ月で果実が熟し、その時期を見計らって収穫し、果実は軽くついて糊を除去して調製する。種子は非常に小さいので、調製の際に誤って種子を廃棄しないように注意する。

VI. 北海道におけるクソニンジンの栽培

クソニンジンには、生薬「青蒿」の基原植物であり、その葉に抗マラリア剤原料であるアルテミシニンが含まれている。さらに最近の研究ではアルテミシニン誘導体の抗腫瘍活性が着目され、新規抗がん剤や治療法の開発が進められている¹³⁾。その一方で、抗マラリア剤の原料となるアルテミシニンは不足し、WHOでは世界的な増産を呼びかけている。

日本では青蒿はほとんど利用されていないが、世界に数百万人いるとされるマラリア患者の治療

薬、新規がん治療薬の原料としてクソニンジンに含まれるアルテミシニンの需要は非常に大きいと思われる。クソニンジンは、北海道から九州まで広く野生し、冷涼な気候でも栽培できる植物である。2011年に北海道研究部(北海道名寄市)でクソニンジン移植栽培法により試作した結果、北海道北部でも生育できることを確認した。

北海道では、大規模機械化農業が進んでおり、この農業体系はアルテミシニン抽出原料の生産を目的とした栽培に適していると思われる。大規模栽培では、特に労働力が集中的に必要な除草等の管理作業や収穫作業の省力化、機械化技術が必要であるが、クソニンジンは休耕地での代替緑肥に、また輪作体型に取り入れることができる薬用植物として期待できる。

アルテミシニンの生産を目的としたクソニンジン栽培は、単に医薬品原料の供給のみならず、数百万人のマラリア患者を救う世界に貢献できる重要な取り組みであると考えられる。

引用文献及び注

- 1) 国家薬典委員会：中華人民共和国薬典 2005年版一部, p.137-138, 化学工業出版社, 北京 (2005).
- 2) 江蘇新医学院編：中薬大辞典, p2052-2523, 上海人民出版社, 上海 (1977).
- 3) 難波恒雄：原色和漢薬図鑑(下), pp38-39, 保育社, 大阪 (1980).
- 4) World Health Organization: *WHO monograph on good agriculture and collection practices (GACP) for Artemisia annua L.*, WHO, (2006).
- 5) 清水武美編：日本の帰化植物, p218, 平凡社, 東京 (2003).
- 6) 北村四郎：北村四郎選集Ⅱ 本草の植物, p192, 保育社, 大阪 (1985).
- 7) 大井次三郎：北川政夫改訂 新日本植物誌 顕花植物編, p1504, 至文堂, 東京 (1983).
- 8) 中国科学院植物研究所編：中国高等植物図鑑 (第4巻), p.530, 科学出版社, 北京 (1980).
- 9) J. Janick (ed.) : *Progress in new crops*, ASHS Press (Arlington VA), p.579-584 (1996).
- 10) J. Janick and J. E. Simon (eds.): *Advances in new crops*, Timber Press (Portland OR), p.522-526 (1990).
- 11) 薬用植物栽培・品質評価指針作成検討委員会編：薬用植物 栽培と品質評価 Part12, 薬事日報社, pp37-47, 東京 (2011).
- 12) M. H. Gelb and W. G. J. Hol: Drugs to Combat Tropical Protozoan Parasites, *Science*, 297, p.343-344 (2002).
- 13) World Health Organization: "THE USE OF ARTEMISININ & ITS DERIVATIVES AS ANTI-MALARIAL DRUGS", WHO, 1998.
- 14) WHO: "ANTIMALARIAL DRUG COMBINATION THERAPY", WHO, 2000.
- 15) WHO: "THE USE OF ANTIMALARIAL DRUGS", WHO, 2001.
- 16) Q. Li, W. K. Milhous and P. J. Weina: *Artemisinins in Malaria Therapy*, pp1-9, Nova Biomedical Books, New York (2007).
- 17) J. Schaller: *Artemisinin, Artesunate, Artemisinic Acid and Other Derivatives of Artemisia Used for Malaria, Babesia and Cancer*, pp55-62, Hope Academic Press, Tampa (2006).
- 18) G. H. Posner *et al*: Anticancer and Antimalarial Efficacy and Safety of Artemisinin-Derived Trioxane Dimers in Rodents, *J. Med. Chem.*, 47, 1299-1301 (2004).

北海道の生薬

第18回

生薬「吉草根」の生産と その課題

独立行政法人医薬基盤研究所

薬用植物資源研究センター北海道研究部

研究サプリーダー 菱田 敦之

I. はじめに

オミナエシ科の多年生草本植物であるカノコソウ *Valeriana fauriei* Briq. は、その根茎を乾燥して生薬「吉草根」として利用する。吉草根は、1819年に刊行された和蘭薬鏡に初めて記載され以来鎮静薬として利用されている。現在、吉草根は、鎮静、鎮痙および駆風薬として婦人薬の処方に配合され、主に一般用医薬品の原料として使用されている。近年、女性の漢方処方に対する期待感から、吉草根を配合した一般用医薬品の婦人薬の需要が顕著に増加し、吉草根の需要も増している。

吉草根は、全て国産品で賄われており北海道および岩手県等で生産されている。ところが、吉草根の原料となるカノコソウの栽培はやや難しく、栽培農家も少ないため、カノコソウの生産量は国内の需要に満たない状況が続いている。

本稿では、北海道における吉草根の生産とその課題を考察する。

II. 日本における吉草根の利用と歴史

吉草根は「和蘭薬鏡(宇田川榛齋著、1819年)」に初めて記載され以来鎮静薬として利用されている。明治に入り輸入および国内の医薬品の品質管理を

行うため薬局方の整備が開始された。吉草根は、ヨーロッパ産のセイヨウカノコソウ *V. officinalis* L. を基原植物としたワレリアナ根の代用品として「日本薬局方(1986年)」に記載された¹⁾。「第四改正日本薬局方(1920年)」ではカノコソウの根を「纈草根」として記載し、「第五改正日本薬局方(1932年)」では「纈草根」は「吉草根」に改められた。戦後に改正された「第六改正日本薬局方(1952年)」では「吉草根」を植物名の「カノコソウ」として記載し、その後、「第十三改正日本薬局方(1996年)」の改正によりセイヨウカノコソウが基原植物から削除され、日本産のカノコソウのみが記載され、現在の「第十六改正日本薬局方(2011年)」に至るまで記載されている。

戦前、吉草根は、浸剤またはチンキ剤として神経過敏症、ヒステリーなどに鎮静薬として利用された²⁾。また、水蒸気蒸留により吉草根から製造された吉草油は、海外に輸出されドイツでは香料として使用された。当時のドイツ薬局方では日本産吉草油を記載している。この背景には、ヨーロッパ産のセイヨウカノコソウは、日本産のカノコソウに比べ、根茎の精油含量が著しく低かったことによると思われる。

現在、吉草根は、鎮静、鎮痙、駆風薬として、ヒステリー症、心悸亢進時に浸剤またはチンキ剤として応用するが、主に一般用医薬品原料として婦人薬に配合されて利用されている^{1, 3)}。

吉草根の性状は日本薬局方では以下のように規定されている⁴⁾(図1)。倒卵円形の短い根茎の周囲に多くの細長い根を付けたもので、外面は暗褐色～灰褐色を呈する。根の長さは10～15cm、直径は0.1～0.3cm、外面に細かい縦じわがあり折りやすい。根茎の長さは1～2cm、直径は1～2cm、



図1 生薬「吉草根」

上端には芽及び茎の残基があり、質は堅く折りにくい。その側面にストロンが付いていることがあり、ストロンは太くて短いか、または細長くて極めて小さいりん片葉を持つ。根の横切面をルーベ視するとき、皮層は淡灰褐色で厚く、中心柱は灰褐色を呈する。本品は強い特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。

Ⅲ. 吉草根の成分と薬理作用

吉草根には、吉草酸、モノテルペノイドの bornyl formate, (+)-bornyl isovalerate, bornyl acetate、イリドイド配糖体の kanokoside A~D、セキステルペノイドの kessyl alcohol, kessoglycol が含まれている^{1, 3)}。

日本産カノコソウのエキスをマウスに経口投与した結果、hexobarbital 睡眠延長、自発行動抑制および受動的回避反応抑制の鎮静反応があることが明らかとなり⁵⁾、吉草根と治療効果との関係が示唆された。さらに鎮静効果がある成分として、kessoglycol, kessoglycol 2-monoacetate, kessoglycol 8-acetate, kessoglycol diacetate が報告されている^{6, 7)}。

カノコソウとヨーロッパ産のセイヨウカノコソウでは成分が異なり、セイヨウカノコソウには、

表1 日本における吉草根の生産量(1933-1935年)

年	生産量 (kg)				
	北海道	群馬県	神奈川県	栃木県	全国
1933年(昭和8年)	2,628	6,408	4,884	9,000	31,516
1934年(昭和9年)	1,980	1,830	-	11,452	16,515
1935年(昭和10年)	3,128	2,590	5,805	1,240	20,002

参考: 刈米, 若林「薬用植物栽培法(1934年)」

bornyl formate および kessylglycol を含み、日本のカノコソウに含まれる kessyl alcohol を含まない³⁾。

Ⅳ. 日本におけるカノコソウの生産

戦前、神奈川県で生産された吉草根は良品とされ同地が日本の主産地であった。1933~1935年における吉草根の生産量に関する資料²⁾では、神奈川県の生産量は年間4,884~5,805kgであった(表1)。当時、北海道は新興の生産地として留萌、網走お



図4 カノコソウの生育状況 (つくば市 2007.10.2)

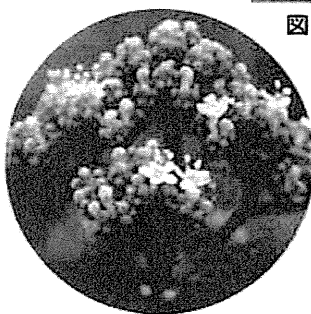


図5 カノコソウの花 (名寄市 2009.6.17)



図7 北海道で用いられる種苗の性状



図8 一般的な種苗の性状と定植方法 種苗は横斜めにして根を広げて定植する



図6 収穫直した根基部の形状

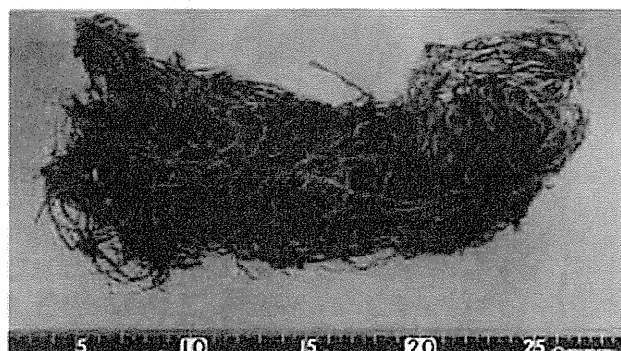


図9 調製した根基部の性状(陰干し2日間)