

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)

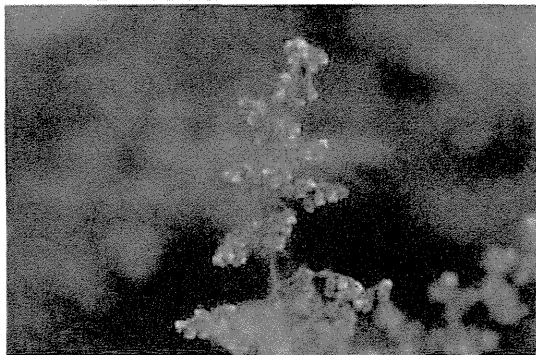


写真5 花(茨城県 9月上旬)

生態的特徴として<sup>9, 10)</sup>、クソニンジン<sup>7)</sup>は短日植物である<sup>7)</sup>。また、日長感应性は、生育期の温度によって変化し、生育期の温度が30℃を超えると日長感应性が鈍くなり、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<sup>11)</sup>(写真6)。

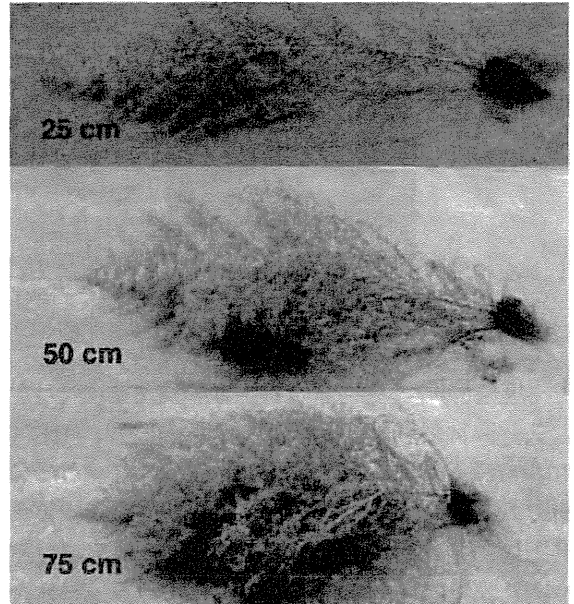


写真6 株間の影響

### 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<sup>12)</sup>。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<sup>13-15)</sup>。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<sup>16)</sup>、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.

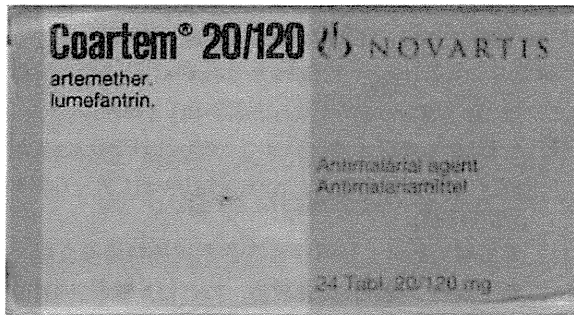


写真7 アルテミシニン为原料としたマラリア治療薬の一例

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カ国を含む世界40カ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<sup>13)</sup>クソニンジン栽培のガイドラインが示された<sup>14)</sup>。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。クソニジンは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の条件を検討する必要がある。窒素および燐肥の施用は、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、燐酸、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、果実は軽くついて粉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<sup>17, 18)</sup>。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)でクソニンジンを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の栽培は、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

## 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

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

研究サブリーター 菱田 敦之

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<sup>1)</sup>。「第四改正日本薬局方(1920年)」ではカノコソウの根を「縹草根」として記載し、「第五改正日本薬局方(1932年)」では「縹草根」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<sup>2)</sup>。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<sup>1, 3)</sup>。

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<sup>4)</sup>(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。根の横切面をルーペ視するとき、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<sup>1, 3)</sup>。

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<sup>5)</sup>、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<sup>6, 7)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

### 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<sup>2)</sup>では、神奈川県が生産量は年間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

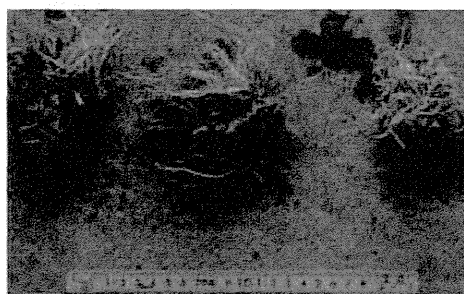


図7 北海道で用いられる種苗の性状



図4 カノコソウの生育状況 (つくば市 2007.10.2)

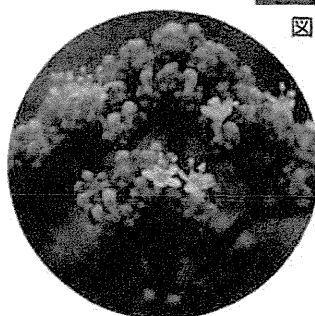


図5 カノコソウの花 (名寄市 2009.6.17)



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 収穫直した根茎部の形状

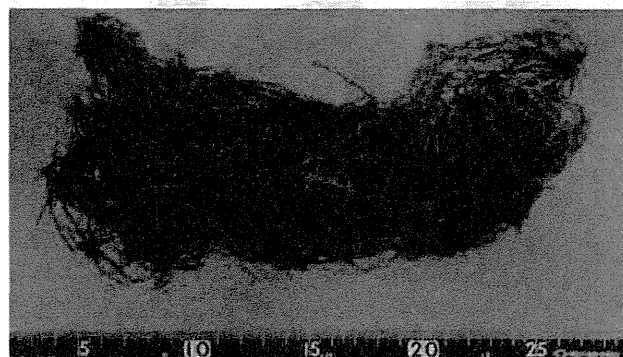


図9 調製した根茎部の性状(陰干し2日間)



よび宗谷地域で年間1,980~3,128kg生産されていた。吉草根の国内総生産量は、16,515~31,516kgであったが、国内の使用量は局方吉草チンキの原料および浴剤原料として年間3,000kg程度であり、多くは吉草油の原料としてドイツに輸出された。

日本特産農産協会の調査<sup>9)</sup>による1988年~2009年のカノコソウの国内生産は、北海道産カノコソウ(吉草根)の占める割合が40~100%と高く、現在、北海道はカノコソウの主産地であると言える

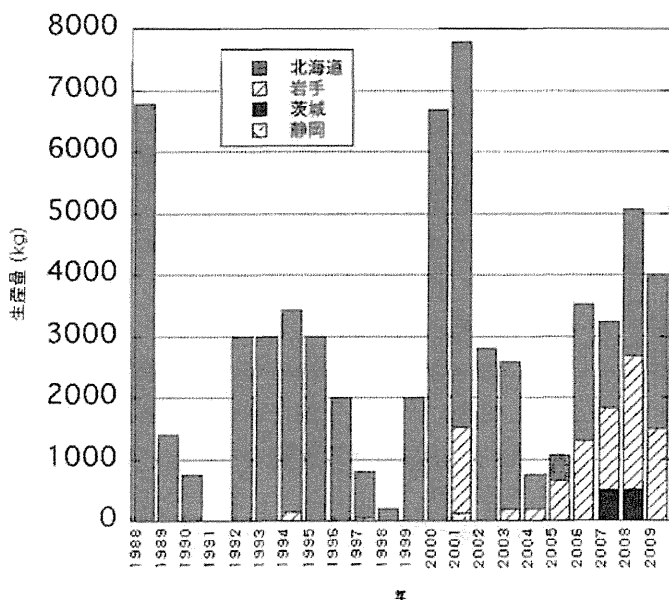


図2 日本におけるカノコソウ生産量の推移  
参考：日本特産農産協会編「薬用作物(生薬)に関する資料」

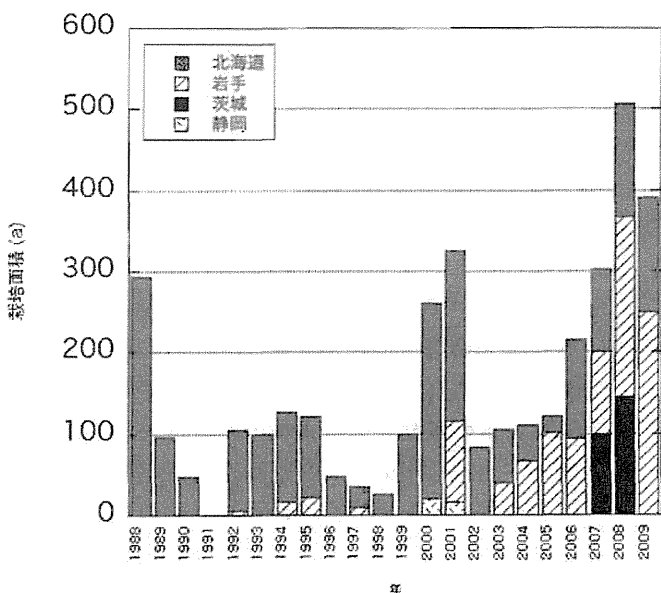


図3 日本におけるカノコソウ栽培面積の推移  
参考：日本特産農産協会編「薬用作物(生薬)に関する資料」

(図2, 3)。北海道における生産量は、1988年の6,780kg(栽培面積：292a)、2000年の6,680kg(241a)および2001年の6,251kg(210a)が多かったが、その後生産量が大きく減少する傾向があり、供給過剰による生産調整が行われたと思われる。90年代後半から2000年初頭にかけてカノコソウの生産量は大きく減少したが、2006年頃から再び国内の総生産量は3,000kgを超えるようになった。これはカノコソウを配合した一般用医薬品(婦人薬)の

販売が好調となり、生産量が増加したと推察される。2009年のカノコソウの生産量は4,000kgであり、その内訳は、北海道名寄市で2,500kg(140a)、岩手県で1,500kg(250a)である。業界関係者の話によると、現在、カノコソウの生産量は、市場の需要を満たしていない状態が続いているという。

#### V. 植物の特徴

カノコソウは、オミナエシ科の多年生草本植物である(図4, 5)。北海道、本州、四国、九州の山野にやや希に生育し、朝鮮半島、台湾、樺太および南千島にも分布する。形態的特徴として<sup>9)</sup>、カノコソウの地下部は短い根茎があり、細い根が開出する。短い匍匐茎が地上を這いその節から根や地上部を出して株が増える(図6)。茎は、直立して草丈が40~80cmになる。根茎から直接生じる根葉はやや小形で花の時期には枯れて消失する。茎葉は、下部に生じるものは柄があり、上部のものは小形で柄がない。葉の形状は、5~7個の羽片があり、複葉の羽片は長楕円状皮針形または倒卵皮針形で、鈍頭の粗鋸歯がある。葉の大きさは、長さが2~5cm、幅が7~15cmである。花序は茎の先端に生じ、多数の花を密に付ける。花期は、北海道では6月中旬~7月中旬に淡紅色の小形花が咲く。

#### VI. カノコソウの栽培<sup>2), 10)</sup>

カノコソウは、生薬生産を目指した栽培が難しい薬用植物である。日当たりがよく、水はけ水持ちがよい土壌を好み、新しく開墾した土地ではよく生育するが連作を続けると極端に収量が低下する。

土壌は耕土が深く、膨軟な壤土~植壤土が

よい。利用部位である根は細く長いことから根に土砂が付着ししやすい。従って、火山灰土壌のような軽い土質で栽培する方が、根の土砂を落としやすく、根茎および根が発達した良質な生薬が得られる。

カノコソウの種苗は、古くから栽培されている生産系統「北海吉草」があり、この系統を株分けして栽培する方法が一般的である。種子による栽培も可能であるが、収量性や品質の安定性の面を考慮すると「北海吉草」を用いた株分け栽培がよい。

定植は、北海道では雪融け直後の4月下旬～5月上旬の春植えを行う。本州の温暖な地域では、9月下旬～11月までの間に行い、春植えは活着が悪くなるので通常行わない。苗は重さが5～30gあればよい。名寄市の栽培では粘土質の土壌で栽培するため、土付きのまま100g程度の苗を調製し(図7)、ポテトプランターで機械的に定植する。通常の栽培では、苗の葉の一部を切除し、根を横斜めに広げて植え付ける(図8)。覆土は、5～6cm程度とする。栽植密度は、畝幅60cm、株間30cmまたは、畝幅70cm、株間20cmとする、10a当たりの施肥量は、基肥として、堆肥2,000kg、化成肥料(成分量として)窒素が5kg、リン酸が10kg、カリが5kgを目安とする。追肥として、7月中旬に成分量として窒素、リン酸およびカリをそれぞれ4～6kg程度施用する。秋植えの場合は、この他に同量の追肥を4月中旬に施用する。

主な管理作業としては、春に花茎が生じたら開花前に花序の下から切除する。

収穫は、名寄市では雪が降る10月中旬までに完了させる必要がある。温暖な地域では、9月下旬から11月の間に実施する。

収穫した根茎は、大株の場合適宜分割し、流水で土砂を十分に洗い流し、根を伸ばして陽干する(図9)。時期的に乾きにくい気候であれば、温風乾燥を行うが乾燥温度は低い方がよい。

## VII. 北海道における生産の課題

カノコソウの栽培は難しいと言われ、生産性がなかなか上がらないのが実情である。その原因として、土壌の過干過湿による生理障害、さらに連作による障害が考えられる。著者の経験では、カノコソウの農家栽培において降雨によって圃場が冠水し、また、水たまりなどの排水不良状態が続

くと、急激に株が枯死する現象がしばしば認められる。このような圃場を調べると、耕土の下(約30cmの深さ)に土壌が硬く締まった「耕盤」という層が形成されている。耕盤は、トラクターによる耕起により土壌の表面は軟らかく耕されるが、土壌の深い位置では踏み固められ耕盤が形成される。耕盤が形成された圃場は水はけを悪く、降雨により圃場に雨水がたまるとカノコソウの根は水に浸かり枯死の原因となる。

そこで著者は、土壌の物理性を改善するために、定植前の畑作りにおいて土壌心土破碎・改良装置(商品名:プラソイラー)またはトレンチャーを用いて耕盤を破壊し、畑を深く掘り起こす「深耕」を推奨している。これらの農業機器を用いて、耕盤を破壊して水はけを改善し、さらに、深耕することにより表面にある土と地下深くにある新鮮な土を入れ替え混合することでカノコソウの連作障害を防ぐことができる。

カノコソウは、夏期の干ばつにも弱いことから萌芽した後に、圃場全面に稲わらを敷き、土壌水分の保持と地温上昇の抑制を行うとよい。なお敷わらを厚く敷くことにより、雑草の発生を抑えることもできる。

## VIII. まとめ

日本における吉草根の利用は他の生薬に比べ比較的新しいが、現在、鎮静作用を目的に一般用医薬品の婦人薬に配合され、その需要は大きい。動物実験により吉草根と治療効果との関係が示され、さらに鎮静効果がある成分として、kessoglycol等が報告されている。

近年、吉草根の需要は増えつつあるが、原料となるカノコソウの栽培がやや難しく、栽培農家も少ないことから生産量が伸びていない。

カノコソウの栽培を難しくする原因として、土壌の過干過湿による生理障害、さらに連作による障害が考えられる。これらの障害を予防するためには、苗の定植前に、土壌の物理性を改善する目的で、土壌心土破壊・改良装置(プラソイラー)やトレンチャーを用いた深耕が効果的である。

日本は多くの生薬原料を中国等の外国産輸入に依存しているが、吉草根は全量を国内で生産している数少ない生薬である。その主産地は北海道であることから、吉草根の生産は北海道の特産物と

# 北海道の生薬

第19回

## 生薬「半夏」の生産とその課題

### I. はじめに

カラスビシャクの球茎は生薬「半夏」として利用されている。半夏は、一般用漢方処方内の46処方に用いられ、年間の使用量は629トンであり極めて汎用性の高い生薬である。現在、国内で消費される半夏の全てが中国産輸入品に依存している。市場品は、資源の枯渇から年々小粒になっている



図1 カラスビシャク(開花期)

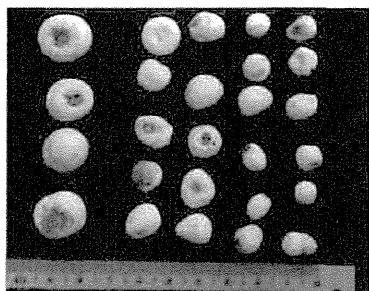


図2 生薬 半夏(中国産)



図3 カラスビシャクの地下部の性状(7月下旬)

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

と言われ、国内外において本種の栽培技術の確立が望まれている。しかし、利用部位である球茎は直径が1~2cmと小さく、収穫を人力に頼らざるを得ない点、市場品の切断面は真白の粉状を呈しているが調製方法が不明な点など、商業生産を阻む要因が多い。

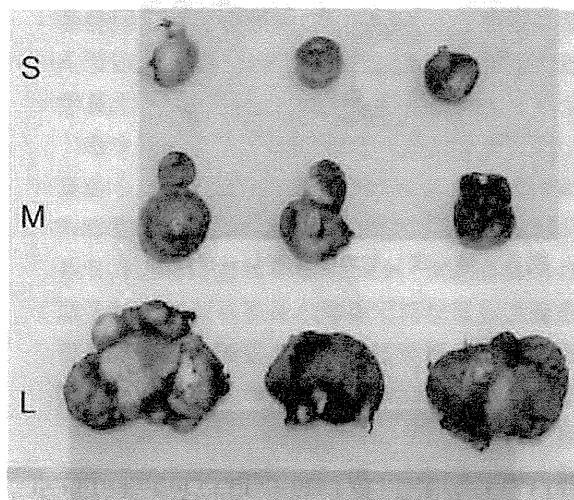


図4 種苗の一例(名寄在来系)

サイズL: 目開き22.4mmを通過しないもの

サイズM: 目開き22.4mmを通過し11.2mmを通過しないもの

サイズS: 目開き11.2mmを通過し、3.35mmを通過しないもの



図5 カラスビシャクのマルチ被覆栽培(北海道名寄市)



本稿では、生薬「半夏」を取り巻く状況と北海道におけるカラスビシャク栽培化の取り組みを紹介する。

## II. カラスビシャクの特徴

カラスビシャク *Pinellia ternate* Breitenb. は、サトイモ科の多年生草本植物であり、その球茎は生薬「半夏」として利用されている(図1、2)。カラスビシャクの和名は、花茎の姿が柄杓に似ていることから、また別名のハンゲは中国名の「半夏」に由来する。半夏とはもともと「礼記」月令に記された夏至から11日目にあたる日(新暦で7月2日頃)を指し、李時珍は、「礼記月令に『五月半夏生ず』とある。(旧暦の五月は)おおよそ夏の半ばに

相当する」とし、カラスビシャクがよく生い茂る夏半ばの時期に因み半夏の名前が付けられたとしている<sup>1)</sup>。生薬に丸いくぼみがありその形状を臍(へそ)に見立て、俗称として「かたほそ(臍)」や「ほそくみ」などがある。カラスビシャクは、田畑に雑草として生えるため農家の女性が除草作業の合間に集めて加工し、生薬採集人に売り換金する貴重な現金収入源であった。これが転じて、主婦が儉約して内緒にためたお金を表す「へそくり(がね)」の語源になったとも言われている。

カラスビシャクは、北海道、本州、四国、九州の全域、朝鮮半島、中国遼東から広東、西は甘肅、雲南まで広く分布する。日本には畑地の雑草として中国から古代に帰化したものと考えられている<sup>2)</sup>。

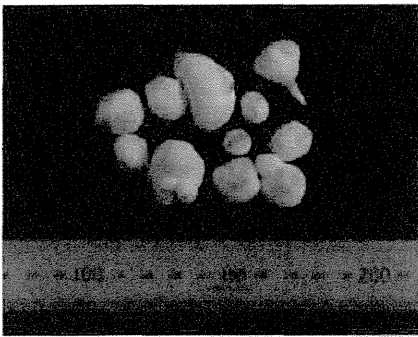


図6 はく皮したカラスビシャク球茎

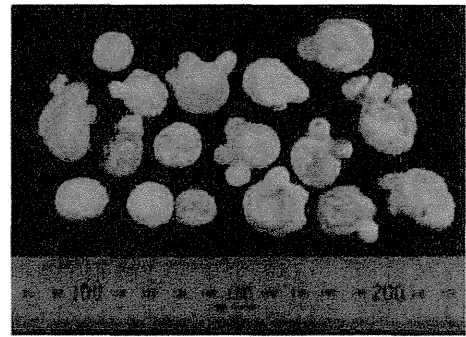
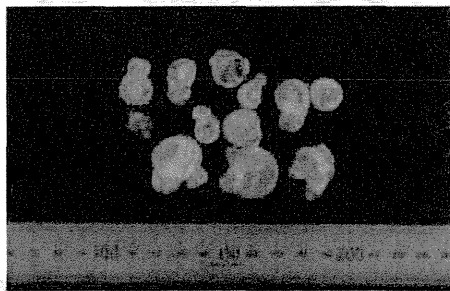
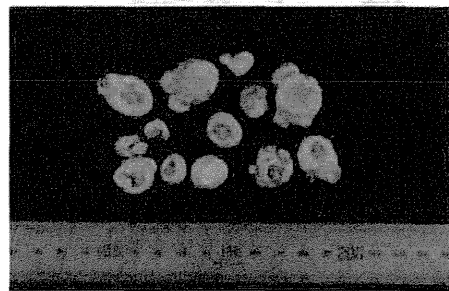


図8 低温低湿乾燥法により調製した半夏の試作品



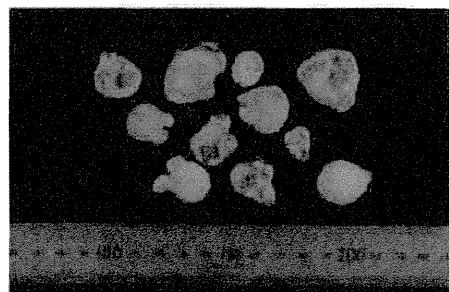
70°C



30°C



50°C



5°C

図7 乾燥温度と球茎の色調の変化

カラスビシャクの形態的な特徴として<sup>3)</sup>、地下部には直径が0.5~2.5cmの球茎がある(図3)。葉は長い柄があり、その柄には各1個ずつ球芽を付ける。小葉は3枚ありほとんど柄はなく全縁である。葉は平滑で無毛、長さが3~12cm、幅が1~5cmである。6月~7月に球茎から高さ20~30cmの花茎が生じ、つぼみを包む葉の苞は緑色もしくは帯紫色である。花序の先端部は糸状で直立し、長さが6~10cm、液果は小形で緑色である。

### III. 生薬の性状、利用および含有成分

生薬「半夏」は、「神農本草経」の下品に収載され、古来より鎮嘔、鎮吐の要薬とされている<sup>4)</sup>。漢方では、鎮吐、鎮咳去痰、健胃消化を目的とした処方に配合され、妊娠嘔吐、慢性胃腸炎、頸部リンパ腺炎等に応用されている。一般用漢方処方236処方では、半夏を配合した処方が48処方ある<sup>5)</sup>。半夏を配合した処方、小青竜湯、麦門冬湯、六君子湯、小柴胡湯、柴苓湯、釣藤散、半夏厚朴湯、柴胡桂枝湯、柴朴湯等があり、これらは国内生産量が多い代表的な処方である。

第十六改正日本薬局方では生薬「半夏」の性状は次のように規定されている<sup>6)</sup>。本品は、やや偏圧された球形~不整形を呈し、径0.7~2.5cm、高さ0.7~1.5cmである。外面は白色~灰白黄色、上部には茎の跡がくぼみとなり、その周辺には根の跡がくぼんだ細点となっている。質は充実する。切面は白色、粉状である。本品はほとんどにおいがなく、味は初めなく、やや粘液性で、後に強いえぐ味を残す。

半夏の含有成分は<sup>4,7)</sup>、主にデンプンが含まれ、この他に精油、パルミチン酸、ステアリン酸等の脂肪酸、粘液、脂肪油、 $\beta$ -sitosterol およびその配糖体、コリン、アセチルコリン、グルコース、ラムノース、グルクロン酸が含まれている。半夏独特の強いえぐ味成分として、フェノール類の homogendric acid, 3,4-dihydroxybenzaldehyde などが知られている。アルカロイドでは、t-ephedrine の存在が確認されている。

### IV. カラスビシャクの栽培とその課題

現在、日本における生薬「半夏」の使用量は629,063kg(平成20年度)であり、全てが中国産である<sup>8)</sup>。半夏の国内価格は、薬事日報社の調査に

よると、2010年11月~12月頃から1kg当たりの価格が3,000円から3,500円に上昇し、現在3,500円である。

カラスビシャクの国内栽培は<sup>9)</sup>、平成5年頃まで岩手県を中心に、宮城県、山形県、新潟県、三重県および熊本県で行われていた<sup>9)</sup>。当時、岩手県では、年間20~200kg程度生産され、最盛期の昭和63年には年間8,900kgの生産量があった。なお当時の生産者価格は、1kg当たり1,000~3,000円であった。

市場関係者の話によると、「近年の生薬価格の高騰に伴い生薬「半夏」の価格も上昇傾向にある。品質面においてやや粒が小さいものが出回るようになり、安価で良質な半夏の入手が難しくなった」と言う。このような背景からカラスビシャクの栽培技術の確立が望まれている。

弊所では、カラスビシャクの大規模機械化栽培を目指し、北海道における栽培法の研究に取り組んでいる。以下では北海道研究部の栽培法を紹介する。

カラスビシャクの種苗は、前年秋に収穫した球茎から直径が1.0~2.0cm程度の腐れがない良質なものを種苗として選び、雪解け直後の4月下旬から5月上旬に定植する(図4)。生薬原料用の球茎は7月下旬から8月上旬までに収穫し、種苗用は雪が降る前の10月上旬までに収穫して翌春まで仮植または冷蔵庫内で保存する。

生薬原料用の球茎を7月下旬頃に収穫する理由として、この時期以降は球茎の表皮が厚く硬くなり、はく皮が難しくなること、また夏以降の収穫では分球が進み、球茎の形が不定形となり、丸い性状の生薬が得られにくいことによる。

カラスビシャクの球茎の増殖を観察した結果、定植した親芋の表面に子芋が生じ(分球)、次世代の種芋となる球茎を発達させる。さらに生育が進み秋になると子芋に孫芋が生じて球茎が不定形になる場合が多い。古代においても半夏(カラスビシャク)の採集は夏とするが、これはカラスビシャクの生態に即した合理的な方法と言える。

北海道におけるカラスビシャクの栽培では、中国産生薬と価格的に対抗できる大規模機械栽培を目指しているが、栽培面積が拡大すると、除草等の管理、収穫および加工の作業量が飛躍的に増加して実用化の課題となる。

特に除草作業の省力化はカラスビシャク栽培に限らず薬用植物において共通の課題であり、カラスビシャクでは登録農薬の除草剤がない現在において除草は手作業で行うしかない。そこで、ニンニク栽培を参考にして、圃場をポリフィルムで覆うマルチ被覆栽培法により栽培した結果、圃場の雑草量は減少し、除草の作業時間が短縮されることが示された(図5)。

収穫方法は、現在のところ、収穫物の球茎の直径が1~2cmと小さく、収穫を人力に頼らざるを得ないが、今後、一般農作業機の中でニンニク収穫機がカラスビシャクへ応用できるのではないかと考えている。

#### V. 生薬「半夏」の加工調製法

カラスビシャクの球茎を生薬「半夏」に加工するためには、球茎表面の皮を剥く「はく皮工程」と、表面を変色させずに白く乾燥させる「乾燥工程」の技術開発が必要である。特に大規模機械化栽培では、大量の原料を失敗することなく同じ品質に仕上げる技術が必要である。ここでは、生薬「半夏」の乾燥法について紹介する。

生薬「半夏」の品質は、古代中国の本草学者である陶弘景によると「肉の白いものを佳しとする。」とあり、古来、半夏は色が白いものが良品とされていた。現在の日本では、日本薬局方により半夏の性状は「外面は白色~灰白黄色」と規定されている。従って、半夏の加工では、白く仕上げることが目標となる。

半夏の乾燥では、通常の温風乾燥を行うと表面の色が黄色に変色することが知られている(図6、7)。一方、輸入される半夏の多くは非常に色が白い。これは、中国では半夏を白く加工するために硫黄燻蒸による漂白が行われているからである。

ところが日本では硫黄燻蒸による食品等の漂白法は、作業時に発生する硫化ガスや加工品に残留する硫化物の問題から実施できない。

また生薬の加工では、特殊な薬品を用いる方法、特殊な設備、機器を利用する方法は、既存の生薬との同等性の証明、経済的負担などを考慮すると実用化が難しい。

著者らは、さまざまな方法を試行錯誤した結果、薬品や特殊な機器を使わず、温度と湿度を制御した低温低湿度条件で<sup>10,11)</sup>、カラスビシャクの球茎

を変色させずに白く乾燥させる方法を考案した(図8)。この方法は、食品乾燥施設で汎用されている産業用低温除湿機を用いることで容易に産業化できる方法である。つまり低温除湿機を備えた食品乾燥施設が利用できる。

#### VI. まとめ

弊所では、良質で安価な生薬「半夏」の生産を目指し、北海道におけるカラスビシャクの大規模機械化栽培に関する研究を行っている。これまでの研究の成果から定植や収穫時期等の基本的な栽培法を明らかにした。大規模栽培では除草作業に労力を要することから、マルチ被覆による栽培法を検討し、この方法は雑草量を低減して除草時間が短縮されたことから除草作業の省力化の可能性が示された。さらに、薬品や特殊な機材を使わずに温度と湿度を制御した低温低湿度条件で半夏を変色させずに白く乾燥できる技術を開発した。

一方、直径が1~2cmのカラスビシャクの球茎を土中から効率的に収穫する方法は研究途上にある。

カラスビシャクを原料とする生薬「半夏」は汎用性が高い重要生薬の一つである。北海道におけるカラスビシャクの栽培化は、新規作物として潜在的な可能性は高く、半夏の国内安定供給は、日本の医薬品産業の一助となる取り組みである。さらに中国においては資源の減少も危ぶまれていることからカラスビシャクの栽培化研究は急務の課題と思われる。

#### 引用文献及び注

- 1) 木村康一(編), 鈴木真海(訳): 新註校定國譯本草綱目 第六冊, pp48-67, 春陽堂書店, 東京 (1979)
- 2) 北村四郎: 北村四郎選集Ⅱ 本草の植物, p241, 保育者, 大阪 (1985)
- 3) 大井次三郎: 新日本植物誌頭花植物編改訂版, pp346-347, 至文堂, 東京 (1983)
- 4) 難波恒雄: 原色和漢薬図鑑(上), pp46-48, 保育社, 大阪 (1989)
- 5) 久保道徳, 吉川雅之: 医療における漢方・生薬学, pp289-290, 廣川書店, 東京 (2003)
- 6) 厚生労働省: 第十六改正日本薬局方, p1571, 厚生労働省 (2011)
- 7) 鳥居塚和生: モノグラフ生薬の薬効・薬理, pp381-389, 医歯薬出版社, 東京 (2003)
- 8) 日本漢方生薬製剤協会: 原料生薬使用量等調査報告書—平成20年度の使用量—, 日本漢方生薬製剤協会, 平成23年7月15日
- 9) 財団法人日本特産農産協会編: 薬用作物(生薬)に関する資料, 日本特産農産協会
- 10) 菱田敦之, 柴田敏郎: 生薬およびその製造法(出願人: ヒューマンサイエンス振興財団, 出願番号: 特願2010-114052 (2010.5.18))
- 11) 菱田敦之, 柴田敏郎: 生薬「半夏」の加工調製法に関する研究, 日本生薬学会第57回年会・第5回日中韓生薬学会合同シンポジウム (2010.9.24-25, 徳島)

特集Ⅰ

# 生薬の生産振興と展望

国の食に関する将来ビジョン検討本部では「医薬品原料となる生薬の生産振興」が打ち出されるなど、薬用植物への関心が高まっている。また、企業や道内自治体でも生産振興を検討するとしている。今特集では薬用植物の現状や課題、北海道農業の可能性などについて考えてみたい。(編集部)

薬用植物の栽培と  
今後の展望

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

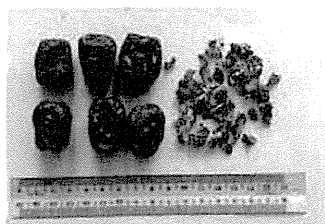
はじめに

薬用植物の国内栽培に注目が集まり、北海道では大手漢方製薬会社とその原料生産拠点を設立した。このような背景から(独)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(以下センター)には、昨年来、生薬や薬用植物の栽培に関心を持つ生産者や自治体からの問い合わせが多くなった。これらの問い合わせに対しては、まず始めに薬用植物は必ずしも高い収益が得られるわけではなく、その一方で製薬メーカーより魅力的な価格や高い品質が求められていることを説明している。

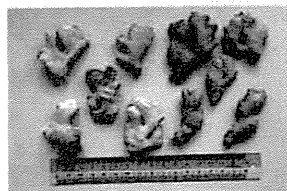


図1 葛根湯（カクコントウ）に配合される生薬の例  
構成生薬の薬効

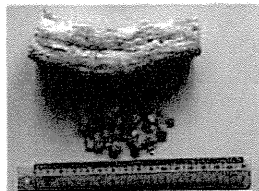
- 葛根（カクコン）：発汗、止渴、鎮痛作用の他、項背部の凝りをとる作用
- 麻黄（マオウ）：発汗作用が強く、鎮咳作用がある
- 大棗（タイソウ）：強壮、緩和、鎮静作用がある
- 桂皮（ケイヒ）：発汗、発散、健胃作用や、のぼせをとる作用がある
- 芍薬（シャクヤク）：鎮痛、鎮痙作用がある。
- 甘草（カンゾウ）：緩和、止渴作用がある他、急性の痛みや痙攣を治す作用
- 生姜（ショウキョウ）：発散、健胃、鎮嘔吐作用がある



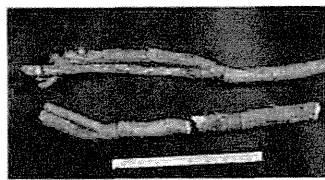
大棗（タイソウ）



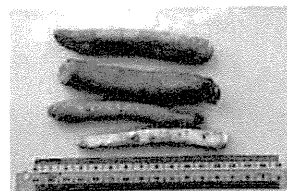
生姜（ショウキョウ）



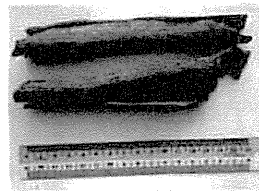
葛根（カクコン）



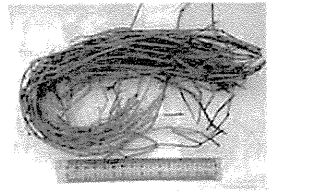
甘草（カンゾウ）



芍薬（シャクヤク）



桂皮（ケイヒ）

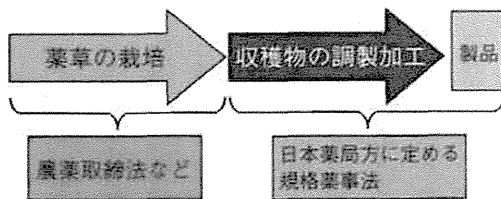


麻黄（マオウ）

図3 センキュウの栽培（訓子府町）



図2 生薬・薬用植物の生産における注意点



- ◆収穫物および生産物が局方の規格や薬事法の対象となる。規格外のものには製品にならない
- ◆一般の農作物と同様に農薬取締法の対象であることに注意する。適用のある農薬しか使えない！

薬用植物は、医師や薬剤師の指導に基づき用いる医薬品の原料と、健康食品、化粧品および食品添加物の原料となるものに大別される。本稿では、漢方薬に配合される生薬の原料となる薬用植物の栽培と今後の展望について考察する。

### 漢方医学と生薬

漢方医学は、奈良時代から近世にかけて大陸から伝わった医療技術をもとに、日本で独自に発展して体系化した日本固有の医療技術である。漢

方薬は漢方医学における治療薬であり、医師の診断に基づき複数の生薬を配合した医薬品である。生薬は、薬効を持つ植物の根や葉、果実など、動物の分泌物、貝殻、化石、鉱石などの天産物を用いる。現在、日本では漢方医学によ

る治療は医師が行い、その治療は健康保険が適用されている（図1）。

### 高まる国内栽培への期待

薬事工業生産動態統計年報によると、平成23年度の漢方製剤の生産金額は1320億円で前年度に比べ3・7%増加している。野村総合研究所の調査では、漢方薬の国内生産額は2015年（平成27年）には2000億円に達すると予測している。一方、生薬原料の83%は中国で生産され、近年、中国の経済成長に伴い価格は上昇し、安価で良質な生薬の入手が難しくなっている。新たな生薬生産地を第三国に求める気運もあり、日本の国内栽培の再開に期待されている。

### 薬用植物の栽培とその課題

薬用植物は、マイナー作物に分類され、その多くは機械化、省力化栽培技術が確立されていない。また登録農薬は



表1 都道府県別薬用植物の栽培面積と主な品目

平成21年度（2009年度）

順位	都道府県名	栽培面積 ha	主な薬用植物（作付面積ha）				
			1	2	3	4	5
1	島根県	216.3	ハトムギ(102.0)	ケール(44.8)	キハダ(18.0)	ワサビ(15.6)	青刈(葉)麦(14.7)
2	北海道	211.7	センキュウ(129.1)	トリカブト(21.7)	ダイオウ(17.7)	キバナオウギ(17.4)	トウキ(16.3)
3	栃木県	211.6	ハトムギ(190.1)	トウキ(9.1)	ミシマサイコ(5.4)	シソ(3.5)	モロヘイヤ(2.7)
4	和歌山県	196.4	サンショウ(165.0)	テンダイウヤク(17.7)	キジツ(7.5)	ミシマサイコ(4.8)	トウキ(1.0)
5	富山県	159.2	ハトムギ(146.8)	キハダ(6.4)	シャクヤク(3.7)	トウキ(0.8)	ラベンダー(0.5)
6	福井県	111.3	オウレン(90.0)	イチョウ(15.5)	トチュウ(3.0)	ナツメ(2.7)	
都道府県の合計		1839.0					

資料：薬用作物（生薬）に関する資料、日本特産農産物協会、平成23年12月

図5 ダイオウの開花期（2年生株）



図4 トウキの開花期（3年生株）



ほとんどなく、生産者から要望が多い除草剤の整備が急務である。  
一般農作物は収穫が終

わると集荷して生産者は作業から解放される。一方、生薬原料となる薬用植物は、収穫した後、洗浄・乾燥などの加工調製が必要である。生薬

の生産では、この加工調製が極めて重要であり、日本薬局方に定める形状や品質に適合するよう仕上げる必要がある。加工調製法には経験を

要する伝統的な技術もあり、加工調製を失敗すると商品価値を失うこともある(図2)。

### 生薬流通の特殊性

漢方製剤は、各社が生産計画に基づき原料（生薬）を調達して製造する。従って、生薬の原料となる薬用植物の栽培も計画的であり、そのほとんど全てが契約栽培である。

薬用植物の収穫物は、生産者が収穫した段階ではあくまで「農産物」であるが、薬事法に基づき生薬の製造・販売の許認可を受けた生薬原料メーカーでこれらは2次加工、品質評価を経て、医薬品原料「生薬」として流通することが可能になる。

このような流通の特殊性から、薬用植物の価格は、生薬の価格と収穫物の価格（生産者価格）があり、前者は薬事日報などの業界紙に定期的に市場価格として公表されているが、後者がほとんど公表されることはない。生産者価格は、生薬の市場価格の20%

30%程度と推定している。なお健康保険が適用される漢方薬は、厚生労働省が定める薬価に基づき価格が決定され、近年、薬価引き下げの方向にあることから製薬メーカー各社は原料調達コストの削減を目指している。

### 北海道における薬用植物の栽培状況

平成21年度における北海道の薬用植物の栽培面積は211.7ha。島根県(216.3ha)に次ぐ全国第2位の栽培面積である。なお全国の栽培面積は1839.0haである。この調査では、健康食品や雑穀用途の薬用植物も含まれていることから、これらを除くと生薬原料用の栽培面積は北海道が実質的に第1位である。北海道で栽培されるこれらの薬用植物は、センキュウ（生薬名：川芎）、トリカブト（附子）、ダイオウ（大黃）、キバナオウギ（黄耆）およびトウキ（当帰）である。いずれも寒冷地の栽培が適し、生薬の使用量が多い品目である

図6 ゴボウ収穫機を利用したナイモウオウギの収穫



薬用植物栽培の展望

(表1、図3～図5)。

薬用植物は、マイナー作物であるために栽培技術や登録農薬の整備が遅れている。また、流通方法や薬価引き下げ



図7 ハトムギ「北のはと」登熟期2012年9月12日  
在来種よりも出穂が極めて早く道内でも収穫ができる



による医療費抑制など社会的事情から原料価格抑制の構造があり、必ずしも収益性が高い作物とは言えない。  
このような状況の中で医薬品原料となる薬用植物は、医療を支えるため国民生活において必要不可欠であり農産生産者にもかわる事案であることから、農林水産省に設置されている「食に関する将来ビジョン」の本年7月19日の

会議で検討が開始された。薬用植物の国内栽培に関する具体的な施策に至るまでにはしばらく時間を要すると思われるが、議論が開始された意義は大きい。  
薬用植物栽培の主産地候補として北海道は有力と思われる。その理由として、現在、量的・質的ともに国内最大の薬用植物の産地であり、暖地を好む薬用植物を除き多くの品目が北海道で栽培できる。また、北海道の農業は、主要作物の大規模化、省力化・機械化栽培技術が進み、大規模圃場の整備や農業機械が普及している。

の移行が容易であると思われる。  
北海道における薬用植物の栽培を普及させるためには、その技術開発が必要である。当センターでは、薬用植物の栽培を普及させるために、機械化・省力化技術に関する研究、品種育成に関する研究などを行っている。センターで開発された技術の一例として、ゴボウ収穫機を利用したナイモウオウギの収穫技術がある(図6)。センターで育成した寒冷地向けハトムギ品種「北のはと」は北海道土別市、八雲町、滝川市で商業栽培が開始され、生薬「薏苡仁」<sup>コウライニン</sup>、化粧品や食品原料として利用されている(図7)。

北海道における薬用植物の栽培は、生産者をはじめ北海道、市町村自治体、農協、製薬会社およびセンターが協力して成し遂げる事業であり、長期的視点に基づき行う必要がある。薬用植物の栽培は、地域活性化にとどまらず、国民生活で重要な「医療」の支援に大きく貢献すると思われる。



Symposium in the 28<sup>th</sup> Annual Meeting of Medical and Pharmaceutical Society for WAKAN-YAKU  
“The forefront of research on natural medicines”

## Innovative cultivation: Hydroponics of medicinal plants in the closed-type cultivation facilities

Kayo Yoshimatsu\*

Research Center for Medicinal Plant Resources, National Institute of Biomedical Innovation, Hachimandai 1-2, Tsukuba, Ibaraki 305-0843, Japan.

### 1. Importance of hydroponics of medicinal plants in the closed-type cultivation facilities

Medicinal plants synthesize substances that are useful to human and animal health. Most of the substances are so-called secondary metabolites, such as alkaloids, terpenoids, phenols, *etc.* Medicinal plants have been the important source of modern allopathic medicines as well as the crude drugs for traditional herbal medicines such as Kampo (Japanese traditional herbal medicine). Approximately 20,000 tons of crude drugs are used annually as pharmaceutical ingredients in Japan. However, Japan's self-sufficiency rate for crude drug is only 12% according to the inspection performed by the Japan Kampo Manufacture Association (JKMA) in 2008.<sup>1)</sup> Therefore its constant and stable supply is threatened; in fact, import of ephedra and licorice (glycyrrhiza) is restricted. In general, medicinal plants need long-term cultivation and require considerable human labor that such tendencies would lead to a decline in domestic cultivation further enhanced by the aging farm-workers. In addition, constitution and concentration of active medicinal ingredients in crude drugs are largely influenced by factors such as growth environment, genetic background, harvesting time, drying, storage and processing methods of medicinal plants.

Under these circumstances, sufficient and stable supply of medicinal plants which are well-identified and of high quality enable us to secure high value medicinal

resources. This largely contributes to our present and future medical care. For this purpose, hydroponics of medicinal plants in the closed-type cultivation facilities that can optimally control the growth environment is one of the effective solutions. If this kind of cultivation becomes possible, it would prevent overharvesting of wild medicinal plants and improve the integrity of the native habitat. In this cultivation system, non-agrochemical and non-radiation contaminated plant materials could be produced and multilateral and less labor cultivation become possible by appropriate entrance and exit managements, and by systematic and sophisticated cultivation. Furthermore, it might promote domestic production of medicinal plants.

Glycyrrhiza, referring to the dried root and stolon of *Glycyrrhiza uralensis* (leguminous perennial plant, Chinese licorice), is the most frequently prescribed crude drug in Kampo medicines (over 70% of commercialized Kampo formulations contains Glycyrrhiza in Japan). Glycyrrhizin (glycyrrhizic acid) extracted from glycyrrhiza is generally used as curatives for liver and allergies, and as a natural sweetener. Circumstances referring to the supply of *G. uralensis* and the merits of hydroponics are summarized in Figure 1.

### 2. Hydroponics for medicinal plants whose underground parts are utilized

Although hydroponic studies on medicinal plants have been performed at a laboratory level, most of them were on the plants whose terrestrial parts (leaf, stem and

\*To whom correspondence should be addressed.  
e-mail : yoshimat@nibio.go.jp

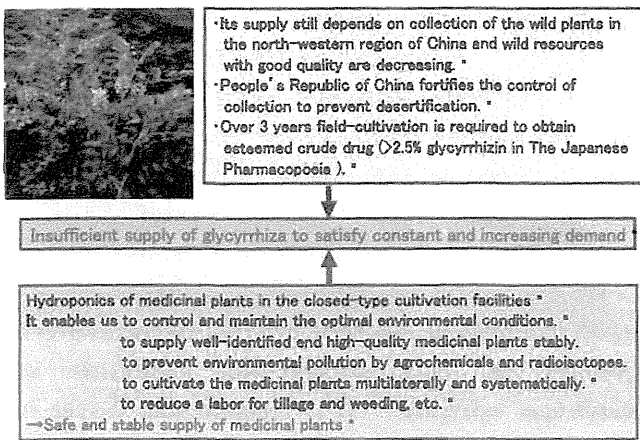


Figure 1 Circumstances around *Glycyrrhiza uralensis*

flower, etc.) are utilized. Lateral root branching rather than main root thickening is generally pronounced in the case of hydroponically cultivated plants that make hydroponics unfit for the production of medicinal plants whose underground parts (roots, rhizome and stolon, etc.) are utilized. There are several reports on hydroponics of medicinal plants whose roots are utilized including *Bupleurum falcatum*<sup>2)</sup> and *Glycyrrhiza glabra*.<sup>3,4)</sup> However, productivity of hydroponically-cultivated *B. falcatum* roots was insufficient compared with the soil-cultivated ones<sup>2)</sup> and hydroponically-cultivated *G. glabra* roots failed to accumulate sufficient active ingredients (not less than 2.5% of glycyrrhizic acid) as specified in the Japanese Pharmacopoeia.<sup>5)</sup>

We succeeded in the production of crude drugs made from underground plant parts (roots and rhizome) with sufficient active ingredients as specified in the Japanese Pharmacopoeia<sup>5)</sup> by using a novel hydroponics (Figure 2) for a year. Some of our works on hydroponics of medicinal plants are introduced but with special focus on *G. uralensis*.

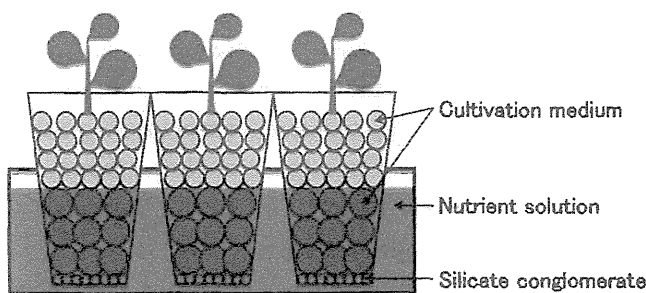


Figure 2 Hydroponics of medicinal plants whose underground parts are utilized

### 3. Production of glycyrrhiza by hydroponics of *G. uralensis*

Among crude drugs produced in China, glycyrrhiza as well as ephedra herb and pueraria root have been prepared from wild plants. Supply of medicinal glycyrrhiza used in Japan depends on wild *G. uralensis*.<sup>6)</sup> Many field-cultivation studies have so far been done for stable and sufficient supply of glycyrrhiza.<sup>6-10)</sup> Ozaki *et al.*<sup>8,10)</sup> recently reported successful production of glycyrrhiza with performing over 5% glycyrrhizin by the selection of pharmaceutically fine strains and by their novel field-cultivation method of *G. uralensis* for a year using 10 cm diameter and 50 cm length plastic tube filled with compost. However, glycyrrhiza from a field-cultivated plant generally contains much less glycyrrhizin than that from a wild plant and most of field-cultivation studies<sup>6,9)</sup> on *G. uralensis* reported that over 3 years of field-cultivation was required to obtain the esteemed crude drug (>2.5% glycyrrhizin) in The Japanese Pharmacopoeia.<sup>5)</sup> In addition, field cultivation is amenable to unusual weather, natural disaster and artificial environmental disturbance by chemical pollutants and radioisotopes, etc.

Our Breeding and Physiology laboratory in Research Center for Medicinal Plant Resources (RCMPR), National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO) preserves *in vitro* culture collections of tropical, subtropical, temperate and boreal medicinal plant species. Utilizing them, we are developing medicinal plants with new trait and efficient production system for pharmaceutically important secondary metabolites in the closed-type cultivation facilities. There were two *in vitro* *G. uralensis* plant strains when we launched hydroponics of medicinal plants whose underground parts are utilized. They were transplanted to soil in pots and cultivated in a closed-type greenhouse under constant growth environment (temperature, light cycle and relative humidity, etc.) to examine their growth and glycyrrhizin productivity. The results revealed that the strain that performed better in terms of root yield and glycyrrhizin productivity after one-year cultivation produced similar results after two- and three-years cultivation. In soil-cultivated *G. uralensis* roots, over a thousand days were required to obtain over 2.5% dry weight glycyrrhizin. There appeared high correlation between

terrestrial stem yield and root yield ( $r^2=0.902$ ) as well as between root yield and glycyrrhizin content ( $r^2=0.835$ ). Therefore the *in vitro* plant strain that performed better root yield and glycyrrhizin productivity in the soil was selected and subjected to the further selection by shoot growth and shoot multiplication capability *in vitro*. Thus two subclones of *G. uralensis* were established. The micropropagated *in vitro* plant subclones were subjected to hydroponics in the closed-type greenhouse.

Among the cultivation medium tested in our hydroponics (Figure 2), promising results were obtained with the use of hydroball. The *G. uralensis* roots (diameter size > 1mm) harvested after 401 days hydroponic cultivation accumulated approximately 3% dry weight glycyrrhizin with small variation of value. Glycyrrhizin content in the roots of the same subclone reached 5.5% dry weight after 738 days of hydroponic cultivation.

#### 4. Selection of *G. uralensis* clones suitable for hydroponics

Our RCMPR comprises 3 divisions including Hokkaido, Tsukuba and Tanegashima, and are preserving over 2,000 species and over 4,000 groups of medicinal and useful plants. *G. uralensis* are field-cultivating in Hokkaido and Tsukuba, and its seeds are produced in Hokkaido. Seeds of three *G. uralensis* strains harvested in Hokkaido were utilized to select pharmaceutically fine and productive clone for hydroponics. Three strains of *G. uralensis* plants germinated from seeds were subjected to hydroponics in the closed-type greenhouse. As observed in soil-cultivation in pots, the strain that performed the best root yield and glycyrrhizin content after a half-year cultivation also did after one-year cultivation though the data within the strain varied widely compared to the clonally propagated plants by *in vitro* culture. Thus one strain was selected and plants further germinated from the seeds of selected strain were subjected to hydroponics in growth chamber (artificial lighting).

*G. uralensis* roots of the selected strain were harvested and analyzed their secondary metabolite contents after 4-month hydroball hydroponic cultivation. There were great variations of the data (yield and contents) among the clones and two promising clones were

obtained (one clone performed 2.1% glycyrrhizin and another did 1.6% glycyrrhizin with the best root yield).

The selected *G. uralensis* clone (1.6% glycyrrhizin with the best root yield after 4 months hydroponics) clonally propagated by stolon cuttings demonstrated 3.1% dry weight glycyrrhizin together with 1.0% dry weight liquiritin, 0.10% dry weight isoliquiritin and 0.24% dry weight glycy coumarin within a year (353 days). Liquiritin in glycyrrhiza is one of the active ingredients that show antidepressant, antioxidant and neurotropic activities.<sup>11)</sup> It is reported that 2-year old *G. uralensis* roots field-cultivated by the use of plastic tube accumulated much less liquiritin than commercially available glycyrrhiza.<sup>10)</sup> On the other hand, the roots of our selected clone in hydroponics accumulated comparable liquiritin to the commercially available ones and relatively high glycy coumarin. Glycy coumarin in glycyrrhiza is also one of the active ingredients that act as a potent antispasmodic.<sup>12)</sup> Therefore our clone might be useful for Kampo formulation of shakuyakukanzoto that commonly being prescribed for cramp.

#### 5. Development of artificial hydroponic system for glycyrrhiza

Our hydroponic studies of medicinal plants whose underground parts are utilized started in 2006 as a part of projects subsidized by Ministry of Economy, Trade and Industry, "Development of fundamental technologies for advanced manufacturing using plant biology: Development of fundamental technologies for production of high-value materials using transgenic plants", and by Ministry of Health, Labour and Welfare, Health Labour Sciences Research Grant, "Study on fundamental technology of stable preservation and effective utilization for medicinal plant resources". Development of artificial hydroponic system for glycyrrhiza has been launched since second half of 2008 as a joint research program within industry (Kajima Corporation), university (Chiba University, Department of Horticulture) and national research institute (RCMPR, NIBIO) on the basis of our precedential studies on hydroponics of medicinal plants including glycyrrhiza. Novel hydroponics device that differ from Figure 2 (Figure 3, without using culture medium) and *G. uralensis* plants suitable for





**Figure 3** Novel hydroponics device for glycyrrhiza (left) and *G. uralensis* roots cultivated in hydroponics (center) and field (soil) (right) for 300 days (Photos: Kajima Corporation)

hydroponics have been invented in this project. The results of this study titled “Development of hydroponic cultivation system of licorice” was awarded Minister's Prize, the Ministry of Health, Labor and Welfare for the Industry-university-government cooperation meritorious person commendation on Sep. 22, 2011.<sup>13)</sup>

## 6. Efficient production of crude drugs made from plant underground part by hydroponics

Our hydroponics (Figure 2) was applied to belladonna (*Atropa belladonna*) and Japanese goldthread (*Coptis japonica*) as a part of the above mentioned project subsidized by Ministry of Economy, Trade and Industry, “Development of fundamental technologies for advanced manufacturing using plant biology: Development of fundamental technologies for production of high-value materials using transgenic plants”. Clonally propagated *A. belladonna* and *C. japonica* plants by *in vitro* culture were subjected to hydroball-hydroponics and pumice sand-hydroponics, respectively.

*A. belladonna* is a perennial solanaceous medicinal plant mainly cultivated in Europe and USA<sup>14)</sup> and is not commercially cultivated in Japan. It contains alkaloids, the chief of which is hyoscyamine. Hyoscyamine has anticholinergic activity and used as a depressing drug for gastric secretion and gastrospasm. It is also used as eye drops for mydriasis and local anesthetic.<sup>15)</sup> *A. belladonna* roots hydroponically-cultivated for 6 months in the closed-type greenhouse accumulated over 0.4% dry weight hyoscyamine which matched the value in the Japanese Pharmacopoeia.<sup>5)</sup>

*C. japonica* is a perennial ranunculaceous medicinal plant grown in Asia, and its rhizome is used as crude drug, in which berberine is highly accumulated as the main alkaloid. Berberine shows strong antimicrobial activity toward both Gram-positive and -negative bacteria as well as other microorganisms.<sup>16)</sup> It has also been reported that berberine has beneficial effects on meta-

bolic syndrome including blood cholesterol-lowering activity via upregulation of low-density lipoprotein receptor expression,<sup>17)</sup> anti-hypertension effects via induction of mobilization of circulating endothelial progenitor cells,<sup>18)</sup> and lowering of blood glucose level through increasing insulin receptor expression.<sup>19)</sup> Although various clinical trials of berberine for metabolic syndrome have been conducted,<sup>17-19)</sup> *C. japonica* is a slow-growing plant which requires over 5 years cultivation to obtain an esteemed crude drug matching the Japanese Pharmacopoeia (not less than 4.2% of berberine as berberine chloride). *C. japonica* rhizome hydroponically-cultivated for 6 months in the growth chamber accumulated over 7% berberine which is much higher than the ingredient value in the Japanese Pharmacopoeia. This value (over 7% dry weight berberine) of hydroponic *C. japonica* rhizome was comparable to the *C. japonica* rhizome field-cultivated for over 5 years. These two examples other than glycyrrhiza indicate our hydroponics is one of the promising tools for the production of crude drugs that is made from underground plant parts.

## 7. Future perspectives

Hydroponics of medicinal plants in the closed-type cultivation facilities is in one of the effective and promising solutions for sufficient and stable supply of high-value medicinal resources as mentioned above, especially for Japan which is the country with insufficient natural resources. However, its production costs are much more than that of field-cultivation because it needs the construction of specified facilities with additional running costs of electric, fuel, light and water

charges, etc. Therefore to expand this technology in an economically feasible manner, cost reduction is an important issue to address.

There is no case of commercialization of crude drugs produced by hydroponics. Crude drugs prepared from wild resources are still highly valued inside crude drug and Kampo manufacture industry. Even the crude drugs prepared from the field-cultivated plants were compared with those prepared from wild plants pharmacologically and biopharmaceutically in the industry.<sup>6)</sup> However, hydroponics of medicinal plants is an indispensable technology for the sustainable and sufficient supply, preservation, and prevention of medicinal resources from depletion with natural disaster and unexpected accident. It is our hope that our studies on hydroponics of medicinal plants will contribute to the sustainable supply of medicinal materials that promote and maintain Japanese health.

## References

- 1) <http://www.nikkankyo.org/topix/news/111001/shiyouyouchousa.pdf>, cited 4 January, 2012.
- 2) Minami, M., Yomo, T., Hasegawa, C., Ohe, C., Ashida, K., Sugino, M.: Production of medicinal plants by soilless culture system. I. Studies of morphological characteristics and saikosaponins content in *Bupleurum falcatum* cultivated by Ebb & Flood system. *YAKUGAKU ZASSHI*, **115** (10), 832-842, 1995.
- 3) Kakutani, K., Ozaki, K., Watanabe, H., Tomoda, K.: Preparation of licorice seedling by node culture, and glycyrrhizin production by several nutricultures using the seedling. *Nat. Med.*, **51** (5), 447-451, 1997.
- 4) Kakutani, K.: Glycyrrhizin production of licorice by nutricultures using several material. *Bull. Pharm. Res. Technol. Inst.*, **12**, 133-138, 2003.
- 5) The Japanese Pharmacopoeia 16th edition, Ministry of Health, Labor and Welfare, 2011.
- 6) Yamamoto, Y., Tani, T.: Field study and pharmaceutical evaluation of *Glycyrrhiza uralensis* roots cultivated in China. *J. Trad. Med.*, **22** (Suppl. 1), 86-97, 2005.
- 7) Ozaki, K., Shibano, M., Kusano, G., Watanabe, H.: Aim for production of *Glycyrrhizae Radix* in Japan (1) A novel cultivation method of *Glycyrrhiza uralensis* Fisher. *Japan J. Pharmacog.*, **61** (2), 89-92, 2007.
- 8) Ozaki, K., Shibano, M., Kusano, G., Watanabe, H.: Aim for production of *Glycyrrhizae Radix* in Japan (2) Selection of pharmaceutically fine strains from *Glycyrrhiza uralensis* Fisher. *Japan J. Pharmacog.*, **64** (2), 76-82, 2010.
- 9) Kojoma, M., Hayashi, S., Shibata, T., Yamamoto, Y., Sekizaki, H.: Variation of Glycyrrhizin and liquiritin contents within a population of 5-year-old licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) plants cultivated under the same conditions. *Biol. Pharm. Bull.*, **34** (8), 1334-1337, 2011.
- 10) Shibano, M., Ozaki, K.: Aim for production of *Glycyrrhizae Radix* in Japan. *Bull. Osaka Univ. of Pharm. Sci.*, **5**, 59-68, 2011.
- 11) Chen, Z., Wang, J.-L., Liu, R.-T., Ren, J.-P., Wen, L.-Q., Chen, X.-J., Bian, G.-X.: Liquiritin potentiate neurite outgrowth induced by nerve growth factor in PC12 cells. *Cytotechnology*, **60**, 125-132, 2009.
- 12) Sato, Y., Akao, T., He, J.-X., Nojima, H., Kuraishi, Y., Morota, T., Asano, T., Tani, T.: Glycynoumarin from *Glycyrrhizae Radix* acts as a potent antispasmodic through inhibition of phosphodiesterase 3. *J. Ethnopharmacol.*, **105**, 409-414, 2006.
- 13) <http://www.sendenkaigi.com/sangakukan/award/#health01>, cited 21 January, 2012.
- 14) Evans, W.C.: in Trease and Evans' Pharmacognosy, 13<sup>th</sup> edition, ed. by Evans W.C., Baillière Tindall, London, 1989.
- 15) Yamazaki, M., Saito, K., II. In vitro induction of herbicide resistance in *Atropa belladonna* L., in Biotechnology in Agriculture and Forestry, Vol. 36, Somaclonal Variation in Crop Improvement II, ed. by Bajaj Y.P.S., pp. 241-249, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1996.
- 16) Iwasa, K., Nanba, H., Lee, D.U., Kang, S.I.: Structure-activity relationships of protoberberines having antimicrobial activity. *Planta Med.*, **64**, 748-751, 1998.
- 17) Kong, W., Wei, J., Abidi, P., Lin, M., Inaba, S., Li, C., Wang, Y., Wang, Z., Si, S., Pan, H., Wang, S., Wu, J., Wang, Y., Li, Z., Liu, J., Jiang, J.D.: Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat. Med.*, **10**, 1344-1351, 2004.
- 18) Xu, M.G., Wang, J.M., Chen, L., Wang, Y., Yang, Z., Tao, J.: Berberine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells improves human small artery elasticity. *J. Hum. Hypertens.*, **22**, 389-393, 2008.
- 19) Zhang, H., Wei, J., Xue, R., Wu, J.D., Zhao, W., Wang, Z.Z., Wang, S.K., Zhou, Z.X., Song, D.Q., Wang, Y.M., Pan, H.N., Kong, W.J., Jiang, J.D.: Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism*, **59**, 285-292, 2010.