

収量と二次代謝物含量を調査し、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 クローンを選抜した。本株は、植物組織培養での増殖効率が低いものの、水耕栽培で得たストロンを挿し穂とする挿木増殖が可能であり、本優良株の苗 (GuTS71-08IV2) を同様に 200 日間水耕栽培した結果、二次代謝物高生産性が維持されていることを確認した (根中の含量: グリチルリチン酸 2.5%、リキリチン 0.7%、グリシクマリン 0.3%)。グリシクマリン (図 2) 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¹³⁾、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¹⁴⁾。

5. 植物工場におけるベラドンナの水耕栽培

ベラドンナ (*Atropa belladonna* L.) は、ヨーロッパから西アジア自生のナス科の多年草で、その根は、生薬「ベラドンナコン」として日本薬局方¹⁾に収載され、その葉は、生薬「ベラドンナヨウ」として英国・米国薬局方に収載されている。また、ベラドンナは、日本薬局方収載医薬品「アトロピン硫酸塩」(自律神経の一つである副交感神経の作用を抑制する)の製造原料であり、ベラドンナから得られる「ベラドンナ総アルカロイド」は、咳、風邪、鼻水、鼻づまり症状を抑える市販薬に配合されている。しかし、国内野外圃場での栽培が可能であることが確認されているものの(筑波研究部野外圃場での生育は良好)、日本では商業栽培されていない。

当センターでシュート培養として継代維持中のベラドンナの培養植物体を材料に、閉鎖温室内での水耕栽培¹¹⁾を行った。水耕栽培装置及び養液肥料は、前述のウラルカンゾウと同様で、環境条件は、室温 20℃、相対湿度 50%、明期は補光照明を用い 14 時間/明とした。

その結果、わずか半年間で日本薬局方規格値のヒヨスチアミン含量 0.4%以上を示す根(生薬名: ベラドンナコン)が得られ、本培養クローン苗が植物工場でのベラドンナコン生産に適していること、および、ウラルカンゾウと同じ水耕栽培方法がベラドンナに適用できることが確認された。

6. 植物工場におけるセリバオウレンの水耕栽培

セリバオウレン [*Coptis japonica* Makino var. *dissecta* (Yatabe) Nakai] は、北海道から本州、四国のやや湿り気のある針葉樹林の林床に分布するキンポウゲ科の多年草で、その根茎は生薬「黄連」として日本薬局方¹⁾に収載されている。生薬「黄連」は、止瀉薬および健胃薬として胃腸薬に配合される他、のぼせ、精神不安、充血の治療を目的とする漢方処方に配合されており、繁用される重要な生薬の一つである。「黄連」の主成分のベルベリンは、抗菌・抗ウイルス作用、血圧降下作用、抗炎症作用、鎮痙作用、鎮痛作用、胆汁分泌促進作用等の様々な生理活性を有し、「塩化ベルベリン」も日本薬局方収載の医薬品である。さらに最近では、ベルベリンの新しい薬理作用として、血中コレステロール低下作用が報告されており¹⁵⁾、メタボリックシンドローム治療薬として有望視され、今後も需

要が伸びていくと考えられる植物である。従来、オウレンは兵庫県、福井県、鳥取県、石川県や日本各地で栽培されてきた。しかし、収穫までには5-10年の年月を要すること、生薬の調製に手間を要すること、農村部の高齢化、中国からの安価な輸入品の増加などにより国内生産は減少し続けており、2001年においては輸入量100トンに対し、国内生産量は約6トンである。2007年においては静岡県、富山県、福井県の3県でわずか1.8トン、さらに2009年においては同県でわずか0.4トンが生産されているのみである¹⁶⁾。

当センターで不定胚（受精卵由来である通常の胚と同様な機能および形態形成上の特徴をもつが、受精卵由来ではなく、植物の体細胞由来の「胚様体」）培養として継代維持中のセリバオウレン不定胚より再生した培養苗を水耕栽培装置¹¹⁾に植付け、環境条件は、室温20℃、相対湿度50-60%、明期は補光照明を用いて14-16時間/明又はグロースチャンパー室内で14時間/明とし、水耕栽培を行った。

その結果、わずか半年間で日本薬局方規格値のベルベリン含量3.8%（ベルベリン塩化物として4.2%）以上を示す根茎（生薬「黄連」）が得られ、さらに1年間の水耕栽培で生産した「黄連」のベルベリン含量は、かつての一大生産地であった丹波地方の圃場栽培5年生「黄連」に匹敵し、水耕「甘草」と同様に、日本薬局方の他の規格：生薬の性状、確認試験（TLC法）、純度試験、乾燥減量、灰分、酸不溶性灰分の全ての規格を満たした¹⁷⁾。

オウレンの種子は貯蔵が困難で、発芽するまでに長い期間を要し、また、種子を得るまでには3年以上の栽培期間が必要であることが知られている¹⁸⁾。一方、我々が育成したセリバオウレン不定胚は、短期間に多数の培養苗を得ることができ、また、本培養苗の水耕栽培は植物工場における生薬「黄連」の効率的生産およびベルベリン生産方法として優れていることが確認された。

7. これからの展望

以上のように、植物工場での水耕栽培に適した薬用植物優良苗とそれぞれの薬用植物に好適な装置及び栽培環境の組合せにより、生薬あるいは薬用成分の効率的生産が短期間で可能であることが確認できた。植物工場におけるウラルカンゾウの水耕栽培の項で紹介した医薬基盤研究所、鹿島建設、千葉大学の3者共同研究「甘草の人工水耕栽培システムの開発」は、産官学の高次元での連携の好例として第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（2011年9月22日）。

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い。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みなす傾向がある。そこで、2012年度から、医薬基盤研究所を中心に、厚生労働科学研究「人工水耕栽培システムにより生産した甘草等漢方薬原料生薬の実用化に向けた実証的研究」を開始し、上記2者に加え複数の企業・大学の協力のもと、「甘草」をはじめとした漢方薬原料生薬の安心・安全な安定供給を目指し、水耕栽培による生薬生産の実用化を進めるとともに、生産された生薬の安全性・有効性の検証を進めている。

植物工場における生薬生産を実用化する上で、課題となるのが生産コストである。植物工場におけるセリバオウレンの水耕栽培の項で紹介したように、国内栽培が可能な薬用植物であるにもかかわらず、国内栽培（生薬の国内生産）が衰退してしまった主な原因は、安価な中国からの輸入品に対抗できる価格での国内生産ができなかったことである。国内の漢方製剤等生産金額の約 8 割（2010 年は 78.9%、図 1）を占める医療用漢方製剤は、薬価が定められているため（図 3）、中国産に比べて高価な国産生薬を、漢方製剤等の製造・販売企業が利用し難い事情がある。野外圃場での栽培に比べ、高価な設備が必要で、光熱水料等のランニングコストが割高である植物工場で生産された生薬の状況はさらに厳しい。

しかし、生薬の安心・安全で持続的な安定供給のため、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や薬用植物の保存栽培及び効率的増殖は不可欠な技術である。

今後、植物工場における生薬の実生産を行うためには、生産された生薬が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ろう。

なお、本研究は、育種生理研究室の河野徳昭主任研究員、乾貴幸特任研究員、千田浩隆元リサーチレジデントらとともに実施し、川原信夫センター長、木内文之前センター長、柴田敏郎前北海道研究リーダー、飯田修種子島研究リーダー、北澤尚主任技術専門員他、多くの薬用植物資源研究センター職員に支援して頂いた。この場を借りてお礼申し上げる。

薬事法

（製造販売業の許可）

第12条 次の表の上欄に掲げる医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の種類に応じ、それぞれ同表の下欄に定める厚生労働大臣の許可を受けた者でなければ、それぞれ、業として、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の製造販売をしてはならない。

医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の種類	許可の種類	備考
第49条第1項に規定する厚生労働大臣の指定する医薬品	第1種医薬品製造販売業許可	医療用医薬品
前項に該当する医薬品以外の医薬品	第2種医薬品製造販売業許可	一般用医薬品
医薬部外品	医薬部外品製造販売業許可	いわゆる薬用化粧品
化粧品	化粧品製造販売業許可	

薬価

保険医療機関及び保険薬局（以下「保険医療機関等」という。）が薬剤の支給に要する単位（以下「薬価算定単位」という。）あたりの平均的な費用の額として銘柄毎に定める額（厚生労働大臣が告示） 医療用医薬品の公的価格

新規性に乏しい医薬品は低い薬価→医療用漢方製剤の薬価は抗生剤・抗がん剤等には比べるとはるかに低い

一般用医薬品（医師の処方箋がなくても薬局で購入できる薬）、化粧品の価格はメーカーが設定

図 3. 医薬品等の種類と薬価について

引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方, 厚生労働省, 1474-1475 (2011)
- 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、1-51(2010)
- 3) 日本医薬品集、医療薬、2007年版、じほう、2651-2733 (2007)
- 4) Hayashi H., et al., *Plant Biotechnology*, 26, 101-104 (2009)
- 5) Yamamoto Y., et al., *J. Trad. Med.*, 22 (Suppl. 1), 86-97 (2005)
- 6) 尾崎和男ら、生薬学雑誌、61(2)、89-92 (2007)
- 7) 尾崎和男ら、生薬学雑誌、64(2)、76-82 (2010)
- 8) Kojoma M., et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 34(8), 1334-1337 (2011)
- 9) 芝野真喜雄ら、*Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences*, 5, 59-68 (2011)
- 10) 戸田則明ら、生薬学雑誌、66(2)、65-70 (2012)
- 11) 吉松嘉代、特願 2009-131442 「栽培装置、及び、栽培方法」(2009)
- 12) Chen, Z. et al., *Cytotechnology*, 60, 125-132 (2009)
- 13) Sato, Y. et al., *Journal of Ethnopharmacology*, 105(3), 409-414 (2006)
- 14) 吉松嘉代ら、特願 2011-245757、「カンゾウ属植物株及びカンゾウ属植物増殖方法」(2011)
- 15) W. Kong et al., *Nat. Med.* 10, 1344-1351 (2004)
- 16) 薬用作物(生薬)関係資料, 平成 23 年 12 月, 財団法人 日本特産農産物協会, p13 (2009)
- 17) 乾貴幸ら、日本生薬学会第 59 回年会講演要旨集、p. 151 (2012)
- 18) 薬用植物、栽培と品質評価、Part 1、監修 厚生省薬務局、薬事日報社、p. 3-14 (1992)

北海道の生薬

第23回

甘草の栽培について(前編)



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

研究員 林 茂 樹

はじめに

マメ科の多年草、カンゾウ属、ウラルカンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch., 図1) およびスペインカンゾウ (*G. glabra* L., 図2) の乾燥した

根およびストロン(地下茎)は、生薬「甘草(図3)」として第十六改正日本薬局方に収載され、漢方薬(小柴胡湯、葛根湯、甘草湯、等)の原料として用いられている。「甘草」はグリチルリチン酸(トリテルペンサポニン)やリクイリチン(フラボノイド)等の活性成分を含み、一般用漢方製剤において約70%に処方される最も汎用度が高い生薬である。また、上記2種および *G. inflata* Batal. の抽出物

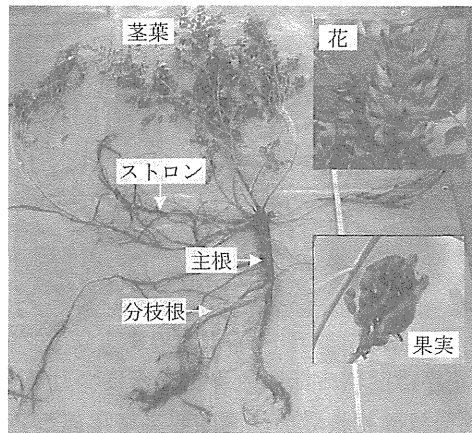


図1 ウラルカンゾウ



図2 スペインカンゾウ

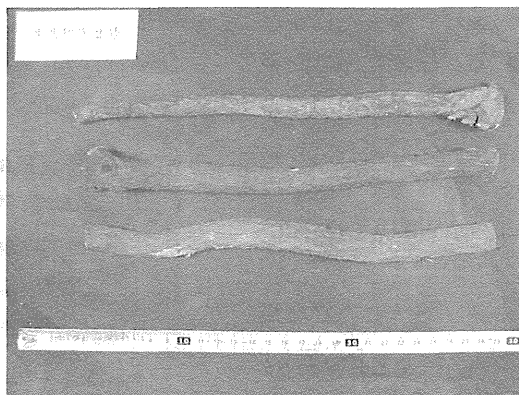


図3 生薬「甘草」

が医薬品、化粧品の原料として利用される他、グリチルリチン酸がショ糖の約200倍の甘さを持つことから、食品添加物として広く利用されている¹⁾。さらに、北アメリカやヨーロッパではお菓子として古くから親しまれている。

ウラルカンゾウは中国(東北、華北、西北)、モンゴル、ロシア、中央ア

ジア等に、スペインカンゾウはエジプト、スペイン、イタリア、トルコ、イラン、イラク、中央アジア、中国(西北)等に自生しており²⁾、紀元前1550年頃の古代エジプトの医学書「エーベルス・パピルス」や³⁾、中国最古の薬物書「神農本草経」にも記されている⁴⁾。日本では756年に光明皇太后により正倉院に献納されたのをはじめ、「薬種寄付状、1525年」には甲州で栽培されていたことが記述されている⁵⁾。

植物の形態および生態

根茎から四方にストロンを走出し、また、赤褐色を呈する主根は深さ1~2mに達する(図1)。茎は短毛で密に覆われ木質を帯び、りん片状または点状あるいは小刺状の腺体がある。

ウラルカンゾウの茎は、ほふく~やや斜上して高さ40~70cm。葉は奇数羽状複生し、小葉は9~17枚、卵形または倒卵形あるいはだ円形で波打ち(図4)、長さ2.5~5cm、全緑、両面は短毛および腺点で覆われるが変異が大きい。

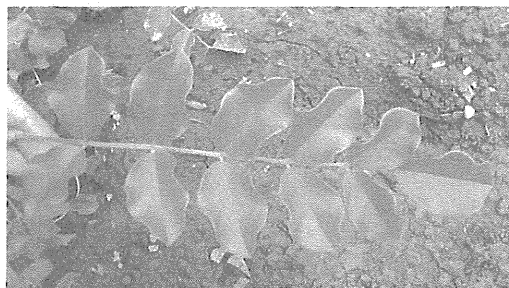


図4 ウラルカンゾウの葉

総状花序は淡紫~赤紫色の花を密につける(図1)。莢果は線状長球形、湾曲して鎌形あるいは環状、表面は毛状の腺体で覆われる。スペインカンゾウの茎は、高さ40~100cm。葉は奇数羽状複生し、小葉は9~19枚、長卵状ひ針形または狭長だ円形、裏面は腺点で覆われる。総状花序は淡紫色の花を密につける。莢果は扁平、長だ円形、表面は平滑または短刺で覆われるが変異が大きい。莢果表面に腺体が見られるものをロシアカンゾウ(*G. glabra* L. var. *glandulifera* (Waldst. & Kit.) Galushko)という²⁾。

半乾燥地、貧栄養、アルカリ土壌⁶⁾ および塩類集積土壌といった極めて過酷な環境下でも自生し、気温が約50℃の高温⁷⁾、土壌凍結の深さが80cm以上⁷⁾、土壌溶液の電気伝導度(EC)が25mS/cm以上の高塩濃度土壌⁸⁾でも生育が可能であることから、

高いストレス耐性を持つ。北海道における萌芽期は5月中旬~下旬、開花期は6月下旬~7月上旬である。

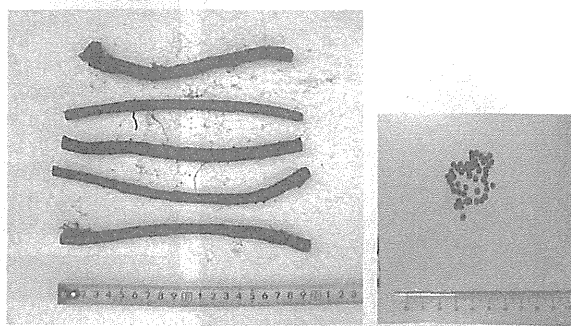
資源の供給

現在、国内における商業生産は無く、海外からの輸入にすべて依存している(第1位 中国 1,771t、第2位 トルクメニスタン 517t、第3位 アフガニスタン 200t、総計 2,659t、2011年財務省貿易統計)。生薬として国内流通するのは、「東北甘草(内蒙古自治区東部、東北地域産)、図3」や「西北甘草(内蒙古自治区西部、西北地域産)」等の中国産が中心で、主に野生のウラルカンゾウの根に由来する⁹⁾。ただし、近年中国では、乱獲により急激に資源が減少し、環境破壊や砂漠化が助長されることから、2000年6月14日付の国務院通達「濫掘の禁止(採集許可制度)」をはじめとして、野生資源の採取を厳しく制限し、栽培化を奨励している¹⁰⁾。しかし、中国の栽培品では日本薬局方の規格に適合するものが少なく、生薬としては日本国内でほとんど流通していない⁹⁾。また、1990年代から日本の製薬会社がグリチルリチン酸の抽出原料としてオーストラリアでスペインカンゾウの栽培を開始し、年間100~300tを生産していたが¹¹⁾、干ばつが原因で現在は生産を中止している。このような背景から、カンゾウの持続的供給を目指した栽培体系の確立が強く望まれる。

栽培、収穫および加工

ここでは北海道における圃場試験栽培の一例を示す。カンゾウは3年以上の栽培期間を要し、繁殖には種子もしくはストロンを用いる(図5)。

種子繁殖は省力的であるが、遺伝的に固定された品種がない現状では変異が大きく、収量や品質



ストロン苗

種子

図5 カンゾウの繁殖様式

が不安定である。一方、ストロン繁殖では、苗の作成や定植に労力を要するが、無性繁殖であることから収量や品質が比較的安定している。

種子繁殖では株間10~20cm、畝幅60cmで10a当り400~500gを播種する。なお、種子は乾燥すると硬実性があるが、家庭用精米機等(胚芽米レベル)で硬実打破処理すると硫酸処理と同等の高い発芽率(80%以上)が簡易に得られる¹²⁾。ストロン繁殖では、2芽以上入るよう10~20cmに切断し、深さ5cm、株間20~50cm、畝幅60cmで定植する。播種および定植は5月上旬~中旬に行う。

前述したように過酷な環境下で自生するが、砂土や火山灰土壌でも良好な生育を示し、生育適応土壌の範囲は広い。主根が地中深く伸長するため、膨軟で通気性・排水性が良好な土壌に適する^{2, 13)}。基肥として10a当り堆肥500~1000kg、苦土石灰60~100kgを施用。2年目萌芽直後(5月中旬~下旬)に10a当たり窒素6~8kg、リン酸5~7kg、加里8~12kg、苦土石灰60~100kg、3年目萌芽直後に10a当たり窒素10~15kg、リン酸12~18kg、加里15~20kg、苦土石灰100kgの追肥を行い中耕する²⁾。中耕・除草は適宜行う。

播種またはストロン定植後3年目の落葉時(9月下旬~10月上旬)に地上部を刈り取る。根とストロンを収穫後、それらを切断・分離し、水洗後に天日乾燥する。ウラルカンゾウ実生3年生における10a当りの乾物収量はストロン300~500kg、根300~400kgである。

品質について

生薬としては、日本薬局方においてグリチルリチン酸2.5%以上、灰分7.0%以下、酸不溶性灰分2.0%以下、希エタノールエキス25%以上と規定される。図6に示すように栽培日数に伴ってグリチルリチン酸含量が直線的に増加するが、3年目以降では2%前後で頭打ちとなる¹⁴⁾。また、一次根よりも二次根¹⁵⁾、主根よりも分枝根¹⁶⁾、主根よりもストロンから発生した不定根¹⁷⁾、根またはストロンの基部よりも先端に近い部位^{18, 19)}の含量がそれぞれ高くなる。

国内栽培化における課題点

カンゾウの国内生産を実現するためには、克服すべき二つの大きな課題がある。第一は、生産コ

ストの削減であり、そのためには栽培、収穫および加工作業における機械化が不可欠である。第二は、品質の向上を目指した栽培技術の開発および品種の育成である。すなわち、栽培品は年数を経てもグリチルリチン酸含量が野生品よりも顕著に低く、日本薬局方の規定値2.5%を安定的に満たさないことが大きな問題点となっている。今回は、これらの課題克服を目指した取り組みについて紹介する。

引用文献

- 1 Hayashi H., Sudo H. (2009): *Plant Biotechnology*, 26, 101-104.
- 2 厚生省薬務局監修 (2002): 薬用植物, 栽培と品質評価 Part10, 51-62, 薬事日報社.
- 3 Shibata S. (2000): *Yakugaku zasshi*, 120, 849-862.
- 4 内藤蕉園 (1969): 詳解 古方薬品考 (難波恒雄解説), 8-9, 古方薬品考刊行会.
- 5 鳥越泰義 (2003): 正倉院薬物の世界, 230-237, 平凡社.
- 6 Zhang J.T., et al. (2010): *Journal of Medicinal Plants Research*, 4, 830-836.
- 7 林 茂樹, 柴田敏郎 (2009): 薬用植物研究, 31, 86-88.
- 8 林 茂樹ほか (2012): 日本生薬学会第59回年会講演要旨集, p.148, 木更津.
- 9 山本 豊 (2009): 薬用植物研究, 31, 78-80.
- 10 大西佳二 (2003): 第2回甘草に関するシンポジウム講演要旨集, 北杜, 5-7.
- 11 田村幸吉 (2004): 薬用植物フォーラム2004講演要旨集, つくば, 33-38.
- 12 柴田敏郎 (2005): 第3回甘草に関するシンポジウム講演要旨集, 名寄, 3-7.
- 13 上海科学技術出版社 (1985): 中薬大辞典 第一巻, 371-378, 小学館.
- 14 林 茂樹, 柴田敏郎 (2011): 第5回甘草に関するシンポジウム講演要旨集, 京都, 6-13.
- 15 熊谷健夫ほか (1997): *Natural Medicines*, 51, 403-407.
- 16 Yamamoto Y. and Tani T. (2002): *Journal of Traditional Medicines*, 19, 87-92.
- 17 尾崎和男ほか (2010): 生薬学雑誌, 64, 76-82.
- 18 Yamamoto Y. and Tani T. (2001): *Journal of Traditional Medicines*, 18, 197-202.
- 19 芝野真喜雄, 尾崎和男 (2010): 薬用植物研究, 32, 3-8.

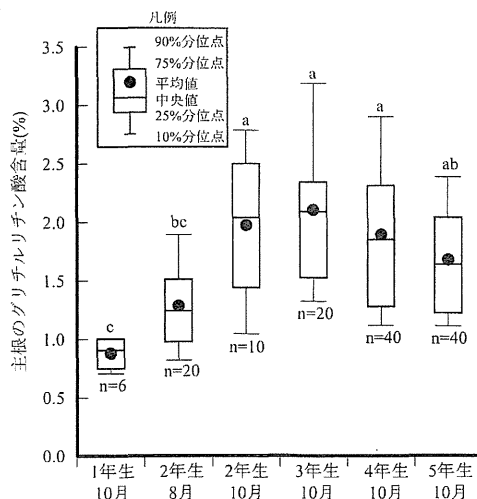


図6 生育期間と主根のグリチルリチン酸含量の關係異なるアルファベット間に5%水準で有意差あり(Tukey-KramerのHSD検定)。ウラルカンゾウの実生繁殖株を調査対象とした。

