

201307039A

厚生労働科学研究費補助金
(創薬基盤推進研究事業)

能登半島における国産麻黄生産拠点の構築

平成 25 年度 総括・分担研究報告書
(H25-創薬-一般-002)

研究代表者 御影 雅幸
金沢大学医薬保健研究域薬学系

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
(創薬基盤推進研究事業)

能登半島における国産麻黄生産拠点の構築

平成 25 年度 総括・分担研究報告書
(H25-創薬-一般-002)

研究代表者 御影 雅幸
金沢大学医薬保健研究域薬学系

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 能登半島における国産麻黄生産拠点の構築 1
研究代表者 御影 雅幸

II. テーマ別研究報告

1. 中国内蒙古自治区における麻黄栽培の現地調査報告 7
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授
研究分担者 三宅 克典 金沢大学医薬保健研究域薬学系助教
2. 中国新疆における栽培地調査 18
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系 教 授
研究分担者 佐々木 陽平 金沢大学医薬保健研究域薬学系 准教授
研究分担者 三宅 克典 金沢大学医薬保健研究域薬学系 助 教
3. 同所的に栽培された *Ephedra sinica* Stapf と *E. equisetina* Bunge の
アルカロイド含量 21
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系 教 授
研究分担者 佐々木 陽平 金沢大学医薬保健研究域薬学系 准教授
4. *Ephedra equisetina* と *E. major* ssp. *procera* の分類学的位置に関する研究 24
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授
5. マオウ種子の発芽に関する検討 34
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授
6. シナマオウの増殖法の検討 ―株分け法― 36
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授
研究分担者 佐々木 陽平 金沢大学医薬保健研究域薬学系准教授
研究分担者 三宅 克典 金沢大学医薬保健研究域薬学系助教
7. シナマオウの増殖法の検討 ―木質茎の挿し木― 40
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授
研究分担者 佐々木 陽平 金沢大学医薬保健研究域薬学系准教授
研究分担者 三宅 克典 金沢大学医薬保健研究域薬学系助教
8. シナマオウの増殖法の検討 ―草質茎の挿し木― 47
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授
研究分担者 佐々木 陽平 金沢大学医薬保健研究域薬学系准教授
研究分担者 三宅 克典 金沢大学医薬保健研究域薬学系助教

9. マオウ属植物の交配実験	52
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授	
研究分担者 佐々木 陽平 金沢大学医薬保健研究域薬学系准教授	
研究分担者 三宅 克典 金沢大学医薬保健研究域薬学系助教	
10. 生育地の斜面の向き・位置・土質によるアルカロイド含量の相違	56
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授	
研究分担者 佐々木 陽平 金沢大学医薬保健研究域薬学系准教授	
11. 水耕法による麻黄栽培の可能性の検討	60
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授	
研究分担者 佐々木 陽平 金沢大学医薬保健研究域薬学系准教授	
研究分担者 三宅 克典 金沢大学医薬保健研究域薬学系助教	
12. 光量がアルカロイド含量に及ぼす影響に関する研究	64
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授	
研究分担者 佐々木 陽平 金沢大学医薬保健研究域薬学系准教授	
研究分担者 三宅 克典 金沢大学医薬保健研究域薬学系助教	
13. マオウの栽培品種選抜に関する研究 — エフェドリン系アルカロイドの 含量比率 —	69
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授	
研究分担者 佐々木 陽平 金沢大学医薬保健研究域薬学系准教授	
研究分担者 三宅 克典 金沢大学医薬保健研究域薬学系助教	
14. 国内初のマオウ栽培圃場の構築；志賀町圃場について	75
研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授	
研究分担者 佐々木 陽平 金沢大学医薬保健研究域薬学系准教授	
研究分担者 三宅 克典 金沢大学医薬保健研究域薬学系助教	

III. 分担研究報告

分担研究課題：麻黄の含有成分に関する化学的・生物学的検討及び栽培地保護対策	87
研究分担者 関田 節子 昭和薬科大学 特任教授	

IV. 資料

1. Anatomical, Chemical, and Molecular Genetic Studies of <i>Ephedra distachya</i>	101
2. マオウ属植物の栽培研究（第2報） 海水がシナマオウの生長およびアルカロイド含量に及ぼす影響	113
3. マオウ属植物の栽培研究（第3報） シナマオウの株分け及び木質茎の挿し木による種苗生産の検討	121

能登半島における国産麻黄生産拠点の構築

研究代表者 御影 雅幸 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授

マオウ属植物(*Ephedra* spp.)は世界中の乾燥地域や高山帯等に自生する植物で、これまでに約50種が知られている。そのうちの3種(*E. sinica* Stapf, *E. intermedia* Schrenk et C.A.Meyer, *E. equisetina* Bunge)が現在、漢方生薬「麻黄」の原植物として、日・中の薬局方で規定されている。また、アルカロイドのエフェドリンが日本人研究者の長井長義博士により単離され、西洋医学で喘息治療薬として利用されている。『第16改正日本薬局方』では、麻黄にはアルカロイド(エフェドリンとプソイドエフェドリンの総和)として0.7%以上含有することを規定している。

マオウ属植物は日本には分布せず、近年は「麻黄」の必要量の全量を中国から輸入している。1999年1月から、中国は資源保護と砂漠化防止を理由に麻黄の輸出を規制し、その供給が危ぶまれている。よって、本課題では日本での麻黄栽培供給を目的として、能登半島において麻黄の国内生産の実用化を目指すことを目的とした。

麻黄の国内生産は初めての試みであり、不明な点が多く、解決すべき課題が多い。そこで本研究では、(1)栽培種の選択、(2)種苗生産法に関する研究、(3)栽培適地の選定、(4)栽培条件の研究、(5)栽培拠点の構築、(6)有効成分その他含有成分の解明、を目的とした。同時に、エフェドリンを10%以上含む製品は覚せい剤原料となるので、マオウ栽培の栽培地保護対策も検討事項とし、3年後の事業化を計画し、本年はその初年度である。

(1)栽培種の選択：麻黄の原植物は日本薬局方で3種が規定されており、現時点ではそれらの中から栽培種を決定する必要がある。代表者らがこれまで検討してきた結果、根茎を延ばして増殖する性質が強い *E. sinica* が栽培適種であると考えてきた。一方、今年度の中国新疆における現地調査で、同一場所に植えられた *E. sinica* と *E. equisetina* では、後者の方が有意にアルカロイド含量が高いことが明らかになり、*E. equisetina*の栽培も検討すべきであることが明らかになった。また、トルコなどに生育する *E. major* Host ssp. *procera* (C.A.Mey.) Bornm を *E. equisetina* のシノニム(同種)であるとする説があり、事実であれば *E. major* ssp. *procera* を日局「麻黄」として使用することが可能であるので、分子生物学的にITS1領域を検討した。その結果、*E. equisetina* には1塩基の挿入があることが明らかになり、*E. major* ssp. *procera*を別種とするよりは *E. equisetina* の亜種あるいは変種とすることが適切であるとする結果が得られた。

(2)種苗生産法に関する研究：大規模な栽培化にあたっては、種苗の大量生産法の確立が欠かせない。代表者らはすでに種子生産法に関してはその方法を確立しており、今年度は株分け法や挿し木法について検討した。その結果、地下に伸長した根茎を利用して株分けするのが有利であることを明らかにした。また、挿し木法ではこれまでは木質茎を利用すると容易であるが、草質茎では困難であるとされてきた。本研究で、草質茎でも人工気象器を利用する等して条件を整えば約80%の発根率が得られることを明らかにした。また品種改良を目的に、株間の交配実験を行なった。その結果、Ep-13株(♀株、*E. distachya* L. とされるが現時点では詳細不明)と *E. sinica* (♂)との交配、また *E. sinica* 間での交配に成功し、いずれも種子から発芽苗を得ることができた。

(3) 栽培適地の選定：これまでの海外学術調査で、マオウ属植物、特に *E. sinica* は砂地、がれき地、畑地、黄土等、様々な土壌に適応して生育することを明らかにしている。一方、*E. equisetina* は岩場やがれき地を好んで生える特徴がある。今年度は、*E. sinica* を能登地方の海砂地、山砂地、畑地にそれぞれ植え付けし、生育状況を観察中である。また、中国における麻黄栽培地を現地調査し、*E. equisetina* が畑土に栽培されていることを確認し、また麻黄の収穫時期が9月中旬から下旬であること、野外で乾燥されていること等の知識を得た。

(4) 栽培条件の研究：麻黄は日本薬局方では総アルカロイドを0.7%以上含むことを規定しており、栽培収穫物がこの規定を超える必要がある。大規模栽培化にあたり、アルカロイド含量が上昇する栽培条件を検討する必要がある。本年度は日照条件を検討した結果、日照が強いほどアルカロイド含量が高くなることが明らかになった。また新規に、青森県産業技術センターと共同で水耕栽培法の検討を始めた。

(5) 栽培拠点の構築：能登半島は砂浜や山地など多様な地理を有している一方で、耕作放棄地など栽培研究に利用可能な圃場が各地に点在している。本年度は、石川県羽咋郡志賀町及び石川県金沢市大野町で試験栽培を開始した。

以上の研究事業の協力体制として、今年度は申請者が所属する金沢大学医薬保健学域薬学類・創薬科学類附属薬用植物園の研究者を中心に、水耕栽培を青森県産業技術センター及び株式会社グリーンファーム、栽培研究を株式会社くさのね、合同会社菜友館、および能登町地域活性化推進協議会とした。

(6) 有効成分その他含有成分の解明：マオウ属植物からは鎮咳活性成分のエフェドリンが単離されているが、漢方生薬「麻黄」としての有効成分は未解決である。麻黄栽培においては収穫までに数年を要することから、栽培の方向性を決定するには有効成分の早期発見が不可欠である。本年度は *E. americana* にはアルカロイドを含有しないこと、その他フラボノイド成分、タンニン成分などを分析し、数種の化合物を同定した。

研究分担者 佐々木 陽平

金沢大学医薬保健研究域薬学系 准教授

研究分担者 三宅 克典

金沢大学医薬保健研究域薬学系 助教

研究分担者 関田 節子

昭和薬科大学 特任教授

研究協力者 倪 斯然

金沢大学大学院自然科学研究科 ポスドク

研究協力者 松本 昌士

金沢大学大学院自然科学研究科 院生

研究協力者 安藤 広和

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 院生

研究協力者 ニルファエル ムタリフ

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 院生

研究協力者 金田 あい

金沢大学医薬保健研究域薬学系

研究協力者 高野 昭人

昭和薬科大学薬学部 教授

研究協力者 中根 孝久

昭和薬科大学薬学部 准教授

研究協力者 國本 崇

徳島文理大学理工学部 教授

研究協力者 代田 修

徳島文理大学香川薬学部 教授

研究協力者 黒柳 正典

静岡県立大学薬学部 客員教授

研究協力者 中出 喜美子

株式会社くさのね 代表

研究協力者 松村 博行、須藤 雅彦

合同会社菜友館

研究協力者

株式会社グリーンファーム

研究協力者 今井 照規

青森県産業技術センター施設園芸部 部長

研究協力者 飯田修、杉村康司

医薬基盤研究所薬用植物資源研究センター

A.研究目的

漢方生薬「麻黄」は葛根湯等に配合される重要生薬である。日本には原植物のマオウ属植物（マオウ科の *Ephedra* spp.）が自生しないため、現在は必要量（年間約 500 トン）を 100% 中国からの輸入品に依存している。一方、中国におけるマオウ資源の現状には厳しいものがあり、中国政府は 1999 年から輸出規制を行なっている。そこで本研究では、麻黄の国内生産を目指して、能登半島を中心に栽培拠点を構築することを目的とする。

B.研究方法

（１）栽培種の選択、（２）種苗生産法に関する研究、（３）栽培適地の選定、（４）栽培条件の研究、（５）栽培拠点の構築、（６）有効成分その他含有成分の解明、などに関する調査研究を行なった。

（倫理面への配慮）

該当なし

C.研究結果

（１）栽培種の選択：*Ephedra sinica* Stapf が中国各地で栽培され、栽培適種であることが明らかになった。一方、本年度に中国の栽培地を見学した新疆では *E. sinica* とともに *E. equisetina* Bunge が植えられている畑があり、アルカロイド含量は後者の方が有意に高かった。

（２）種苗生産法に関する研究：挿し木法を検討した結果、木質茎では容易であるが、草質茎では人工気象器を利用するなどして約 80% の発根率が得られた。また、秋期に挿し木し、春に定植することが効率的であることが明らかになった。株分け法では、地下茎を利用する方法が好成績であった。また、交配実験では、同種間のほか他種間との交配も可能であった。

（３）栽培適地の選定：石川県羽咋郡志賀町及び金沢市大野町の山砂地、砂地、畑地などに *E. sinica* の主として 3 年生苗を植え付けし、現在、継続的に観察中である。

（４）栽培条件の研究：アルカロイド含量を確保するには、日照が多い方が良いことが明らかになった。

（５）栽培拠点の構築：能登半島各地に休耕地（栽培放棄地）やタバコ栽培の跡地などがあり、利用可能な土地は多いが、働き手が少ないことが問題点として浮かび上がった。

（６）有効成分その他含有成分の解明研究：アルカロイド成分のほか、フラボノイド、タンニン成分などを解析中で、単離した化合物の構造を徐々に解明しつつある。

D.考察

（１）栽培種に関しては *Ephedra sinica* Stapf が適していると判断され、実際、現在中国では多くの栽培地で本種を栽培している。一方、同時に、アルカロイド含量が高くなる *E. equisetina* を栽培している場所もあり、今後、本種の栽培を検討する必要もあると考える。

（２）種苗生産に関しては、現在中国では全て種子からの発芽苗を利用している。本研究により、乾燥した条件下で種子生産が可能であることが明らかになったので、今後はそうした設備のもとで大量の種子生産が可能になろう。一方、今後、優良品種が選抜できた際には、株分け、挿し木等の方法によるクローン株の生産も重要となろう。今年度の研究により多量に得られる草質茎による挿し木法に目処がついた。

（３）栽培適地については現在様々な土壌や環境で試験栽培中であり、苗を確保した上で、今後さらに異なる環境で試験栽培する必要がある。

（４）栽培条件については、アルカロイド含量を確保するにはできる限り日照が妨げられない場所が適していることが明らかになった。今後は南斜面に植える等の検討も必要であろう。

（５）栽培拠点の構築に関しては、現在の能登半島各地は耕作放棄地が多く、栽培可能な面積は大きい、働き手がいまいことが問題となっており、この問題を解決する必要がある。また、麻黄は栽培開始から 5 年を経過しないと商業ベースでの収穫が見込めない（中国）ことから、高齢化した地方で初期投資が困難なことも問題点として解決する必要がある。

（６）麻黄の含有化学成分に関して、近年はエフェドリン以外の成分の有効性が期待されている。今後多方面からの研究が必要である。

E.結論

現時点において、麻黄の国産化において解決すべき最大の問題点は、収穫物のアルカロイド含量が日局規定の 0.7% を超えることである。従来、この点に関する研究は代表者らの報告以外にはなく、今後

もこの点を重視して、アルカロイド含量が高くなる栽培方法を多角的に探索していく必要がある。また、栽培者にとっては換金作物としての魅力がない場合には栽培を手がけることが困難である。とくに、収穫までに数年を要する麻黄栽培においては、公的な初期投資等も考慮する必要があるだろう。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

発表論文

1. Masashi Matsumoto・Manabu Hirayama・Norihito Ohtomi・Takeshi Ohno・Yukihiro Nomura・Osamu Iida・Koji Sugimura・Nobuo Kawahara・Takashi Tsuchida・Masayuki Mikage : Influence of genetic factors on the ephedrine alkaloid composition ratio of *Ephedra* plants : *J. Nat. Med.* (投稿中)
2. 野村行宏, 佐々木陽平, 三宅克典, 御影雅幸 : マオウ属植物の栽培研究 (第 3 報) シナマオウの株分け及び木質茎の挿し木による種苗生産の検討。薬用植物研究, 35 (2), 10–15 (2013)
3. 大富規弘, 野村行宏, 井出達也, 大野剛史, 毛利千香, 御影雅幸 : マオウ属植物の栽培研究 (第 2 報) 海水がシナマオウの生長およびアルカロイド含量に及ぼす影響。薬用植物研究, 35 (1), 1-8 (2013)
4. Siran Ni, Masashi Matsumoto, Yui Shimoyama, Nathalie Allain, Maksut COŞKUN, Turgut YILMAZ and Masayuki Mikage : Anatomical, Chemical, and Molecular Genetic Studies of *Ephedra distachya*: *J. Jpn. Bot.*, 88 (3), 144-155 (2013)

招待講演

1. 御影雅幸 : 中国におけるマオウ栽培に関する調査結果と現状。第 14 回加賀・能登の薬草勉強会。平成 25 年 10 月 26 日 (金沢市)
2. 御影雅幸 : 生物多様性と生薬の品質 (マオウを例に紹介)。第 63 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 平成 25 年 10 月 12 日 (京田辺市)
3. 御影雅幸 : 葛根湯が作れなくなる—マオウを求めて世界中を駆け巡る—。放送大学創立 30 周年記念講演会。平成 25 年 7 月 13 日 (富山市)

新聞記事の掲載

能登半島における薬草栽培に関する記事が、「北國新聞」(平成 25 年 6 月 17 日付け朝刊)及び「富山新聞」(同)に、志賀町でマオウを植え付けしたときの写真とともに紹介された。

(次ページに掲載)

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

北國新聞

北國新聞社
〒920-3588
金沢市南町2番1号
電話(076)263-2111
富山本社 富山県内(076)491-8111
〒920-8520 高山市大字町5番1号
©北國新聞社 2013年

医療法人社団隆聖会
川北病院
整形外科 リハビリテーション科
理事長 院長 川北 哲
金沢市野町1丁目3番55号 ☎241-8351(代)

ホムベニジ
<http://www.hokkoku.co.jp/>

金大産学連携で栽培拠点

金大が能登に、漢方薬の原料となる薬用植物の生産拠点を構築する。金沢市の企業から穴水町の農地約13畧の提供を受け、薬用植物園として整備する方向で検討している。国内市場の8割を占める中国産薬用植物の価格が高騰する中、栽培地を拡大しながら安定した収穫量を確保するとともに、雇用創出などに貢献し、高齢化が進む能登の活性化につなげたいと考えた。

プロジェクトは金大医薬健康研究域薬学部の御影雅幸教授らのグループが担当。廃棄物処理を手掛ける金剛(金沢市)が、穴水町、旭ヶ丘地区の農地約13畧の提供を申し出ている。

計画では秋までに、金大の研究者や学生、金剛の従業員が研修効果があるシャクヤクを中心に栽培を開始。品種を徐々に増やす。

金剛は穴水町で食品廃棄物をリサイクルした肥料でシャクヤクを栽培する。また、能登にシネンブでも実績があり、栽培が軌道に乗れば、地元で従業員を雇用して大規模生産を展開する予定だ。

薬草生産で能登元気に



金沢の企業13ヶ所提供

るほか、美しい花が咲く薬用植物を多数栽培して植物園としての性格も持たせ、県内外からの観光誘客を図る。

漢方薬の原料となる薬用植物は、伝統医学の再評価を背景に日本や中国、欧米で消費が伸びている一方、主産地の中国では工業化の進展などで生産量が減少しており、今後、供給不足に陥る懸念もあるとされる。国内では北海道などで栽培

穴水 雇用創出、誘客に活用

穴水町でのプロジェクトに先行して薬草の苗を植える学生

11年4月、志賀町

れているが、十分な収穫量はまだ確保できておらず、金大は独自に能登で産地化を進めることにした。

金大はこれまで角間キヤンパスの薬用植物園で、優良品種の種苗確保や栽培方法の開発を進めており、今年4月からは志賀町の農地約300平方畧で先行的に薬用植物約1千株を栽培している。志賀町と穴水町のほかに、能登各地の耕作放棄地などを利用し、生産を拡大する方針だ。

御影教授は、薬用植物は栽培にかかる努力が比較的少なく、高齢者に適した作物の一つとした上で、「能登を薬草産地にする取り組みは、国民の健康を守ると同時に、高齢化が進む能登を元気にすることにもつながる。企業や行政と連携し、成果を残したい」と語った。

「北國新聞」記事(平成25年6月17日付け朝刊)
1面トップ記事でマオウの植え付け作業写真とともに紹介された。
(この時点ではマオウの名前は掲載せず単に薬草とするよう依頼した。)



金沢市大野町(株式会社金剛敷地内)に植え付けた *Ephedra sinica* (手前。奥はニラ)

能登で薬用植物生産

金大が産学連携事業 収穫量確保し雇用創出へ

金大が能登に、漢方薬の原料となる薬用植物の生産拠点を構築する。金沢市の企業から穴水町の農地約13畝の提供を受け、薬用植物園として整備する方向で検討している。国内市場の8割を占める中国産薬用植物の価格が高騰する中、栽培地を拡大しながら安定した収穫量を確保するとともに、雇用創出などに貢献し、高齢化が進む能登の活性化につなげたい考えだ。

プロジェクトは金大一ている。

医薬保健研究域薬学系の御影雅幸教授らのグループが担当。廃棄物処理を手掛ける「金剛」（金沢市）が、穴水町兜、旭ヶ丘地区の農地約13畝の提供を申し出る。栽培を開始。品種を徐々に増やす。



薬草の苗を植える学生＝今年4月、志賀町

金剛は穴水町で食品廃棄物をリサイクルした肥料でキャベツを栽培するなど農業ビジネスでも実績があり、栽培が軌道に乗れば、地元で従業員を雇用して大規模生産を展開する予定だ。

将来的には、薬学生の実習の場としても活用するほか、美しい花が咲く薬用植物を多数栽培して植物園としての性格も持たせ、県内外から観光客を呼び込みたい考えだ。

漢方薬の原料となる薬用植物は、伝統医学の再評価を背景に日本や中国、欧米で消費が伸びている一方、主産地の中国では工業化の進展などで生産量が減少しており、今後、供給不足に陥る懸念もあるとされる。国内では北海道などで栽培され

ているが、十分な収穫量はまだ確保できておらず、金大は独自に能登で産地化を進めることにした。

金大はこれまで角間キャンパスの薬用植物園で、優良品種の種苗確保や栽培方法の開発を進めており、今年4月からは志賀町の農地約300平方メートルで先行的に薬用植物約1千株を栽培している。志賀町と穴水町のほかに、能登各地の耕作放棄地などを利用し、生産を拡大したい考えだ。

御影教授は、薬用植物は栽培にかかる労力が比較的少なく、高齢者に適した作物の一つとした上で、「能登を薬草産地にする取り組みは、国民の健康を守ると同時に、高齢化が進む能登を元気にすることにもつながる。企業や行政と連携し、成果を残したい」と語った。

「富山新聞」記事（平成25年6月17日付け朝刊）
（前ページと同様の記事が富山新聞でも紹介された。）