

## 栽培圃場株のアルカロイド含有率の年次変化

研究代表者 御影 雅幸 東京農業大学農学部バイオセラピー学科 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

研究要旨 代表者らは2013年から石川県羽咋郡志賀町において、日本国内初となるマオウ属植物栽培圃場を開始した。日本薬局方では生薬「マオウ」の総アルカロイド含量（エフェドリンとプソイドエフェドリンの和）を0.7%以上と規定している。マオウは栽培開始時はアルカロイド含量が低く、次第に上昇することが知られている。2013年に石川県羽咋郡志賀町里本江の砂地に定植したマオウ株の同一株について、2013年と2014年のアルカロイド含量を測定した結果、一年後には有意に上昇し、2013年度は0.7%に達する株はなかったが、2014年度には2株が基準を満たし、更なる栽培により日本薬局方の基準を満たす可能性が示された。

研究協力者 倪 斯然 東京農業大学農学部バイオセラピー学科 博士研究員  
森田 来夢 東京農業大学農学部バイオセラピー学科生

### A. 研究目的

漢方生薬「麻黄」は『第16改正日本薬局方』で、マオウは、*Ephedra sinica* Stapf、*Ephedra intermedia* Schrenk et C.A.Meyer 又は *Ephedra equisetina* Bunge (*Ephedraceae*) の地上茎であり、総アルカロイド〔エフェドリン ( $C_{10}H_{15}NO$  : 165.23) 及びプソイドエフェドリン ( $C_{10}H_{15}NO$  : 165.23)〕を0.7%以上を含むものと規定されている。マオウの国産化に際してはこの基準を満足する必要がある。

代表者らがこれまでに中国における栽培地を訪問調査した結果、発芽から5～6年を経過しないとアルカロイド含量が高く安定しないという情報を得ている。本研究事業において平成25年度に植え付けた *Ephedra sinica* 株は主として発芽3年生の苗であり、中国内蒙古自治区での調査結果からは定植後3年してようやく商品として出荷できるとする情報を得ていることから、同一株44個体について、植え付けた平成25年と翌26年のアルカロ

イド含有率を測定し、その動向を調査することにした。

### B. 研究計画

石川県羽咋郡志賀町里本江の圃場にて、平成25年4月17日に定植した *E. sinica* に由来する苗205株の中で目視的に正常に生育した39株を実験株として選択し、同一株から平成25年10月5日と平成26年9月26日に採集した地上部草質茎について、常法に従ってHPLC法によりアルカロイド含量を測定する。圃場は砂地で、肥料は植え付け時にマグアンプK一握り及び発酵油かすを施した後は追加肥料なしで管理した。

### C. 結果

5種のエフェドリン系アルカロイドの含量を定量したが、プソイドエフェドリン、ノルプソイドエフェドリン、メチルエフェドリンについては検出されなかつ

た。総アルカロイドについては個体ごとの数値の変動が大きかった。2013年の全サンプルにおける含量平均はプソイドエフェドリンが0.04%、エフェドリンが0.43%、総アルカロイド含量が0.47%であり、2014年のサンプルではプソイドエフェドリンが0.05%、エフェドリンが0.55%、総アルカロイド含量平均が0.61%であり、概ね1年後に1.3倍に増加した。また、『日本薬局方』の基準を上回ったものは比較検討した39株中、2013年には6株であったが、2014年には13株となった。

これまでの研究で、マオウ中のエフェドリンとプソイドエフェドリンの含量比は遺伝的要因に支配されていることを明らかにしている。今回の実験においても同一株は次年度も同様の含有比を示し、このことが確認された。

また、エフェドリンとプソイドエフェドリンは薬理作用が異なることが知られている。今回検討した株の多くは前者を多く含んでいたが、1株（NS-023）のみプソイドエフェドリンの方がエフェドリンよりも多かった。

#### D. 考察

同一株において、アルカロイド含有率は1年後（発芽後4年、栽培2年目）に有意に増加したことから、来年度はさらに増加することが予測される。今後2年後には多くの株が『日本薬局方』の基準を上回り、全体として『日本薬局方』に適した医薬品「マオウ」が収穫できることが期待される。

#### E. 結論

2013年から石川県羽咋郡志賀町で栽培を始めた *Ephedra sinica* の地上部草質茎のアルカロイド含量は着実に上昇しており、医薬品としての国産マオウの収穫に目処がついた。

マオウの栽培において、植え付け後数年を経ないとアルカロイド含量が高値に安定しない。圃場栽培を引き続き継続し、アルカロイド含量の動向を調査するとともに、1年でも早く生薬「マオウ」が生産できるようにする育成法を検討する必要もある。今後は、他の圃場の株についても検討し、栽培に適した土壌環境をも含めて調査する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし。

##### 2. 学会発表

なし。

#### H. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

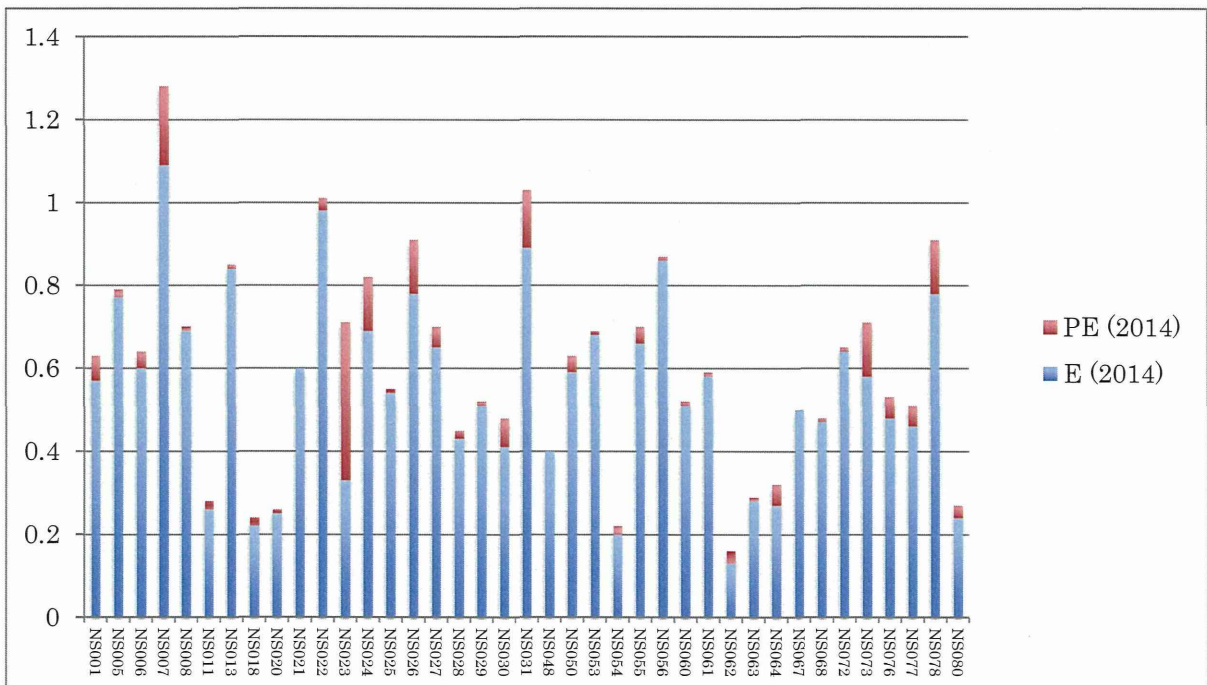
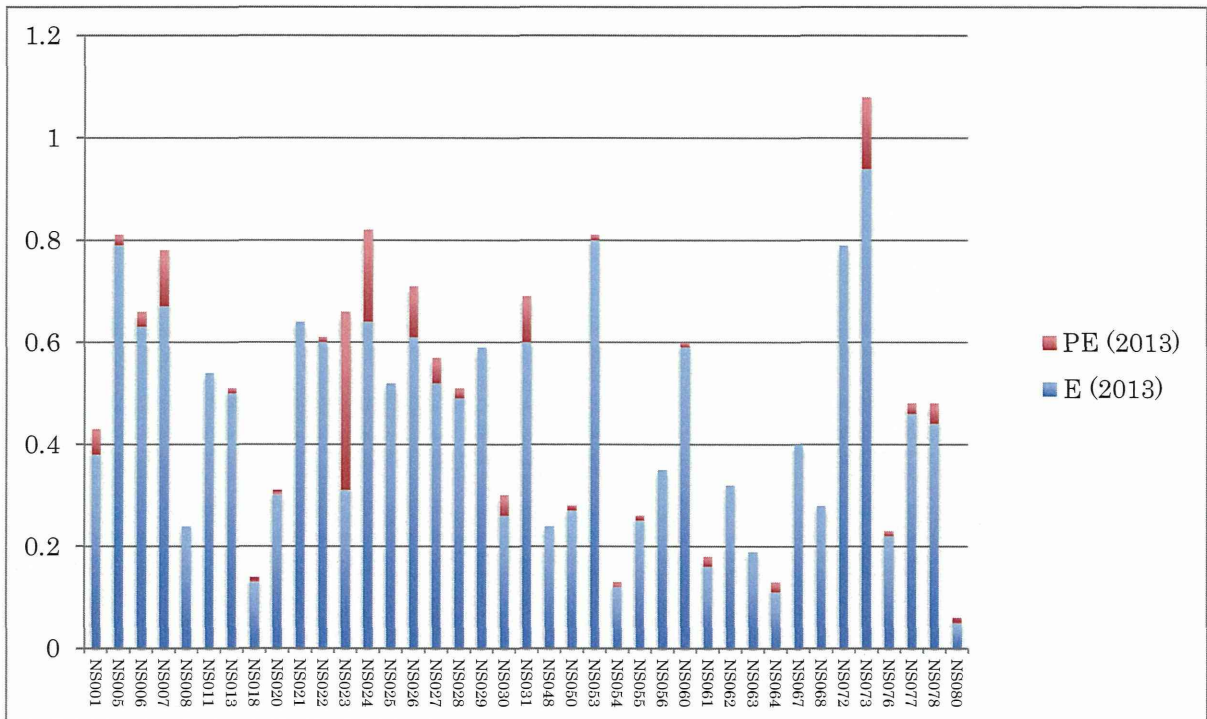
なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。



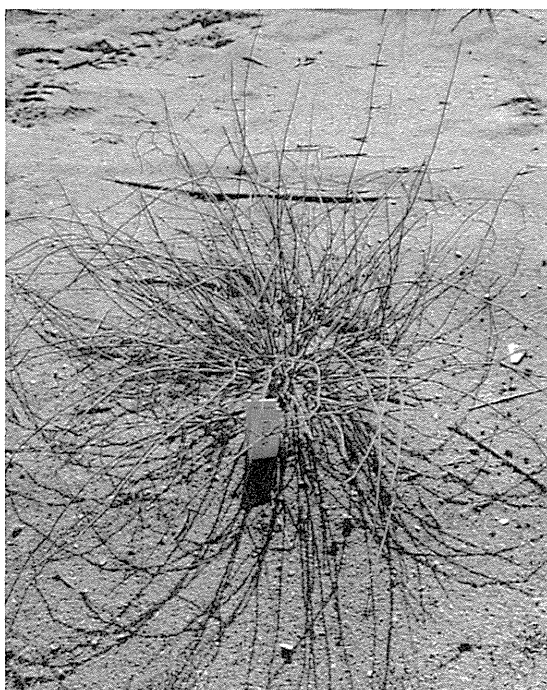
志賀町で栽培した同一株の2013年（上）と2014年（下）のアルカロイド含量と組成



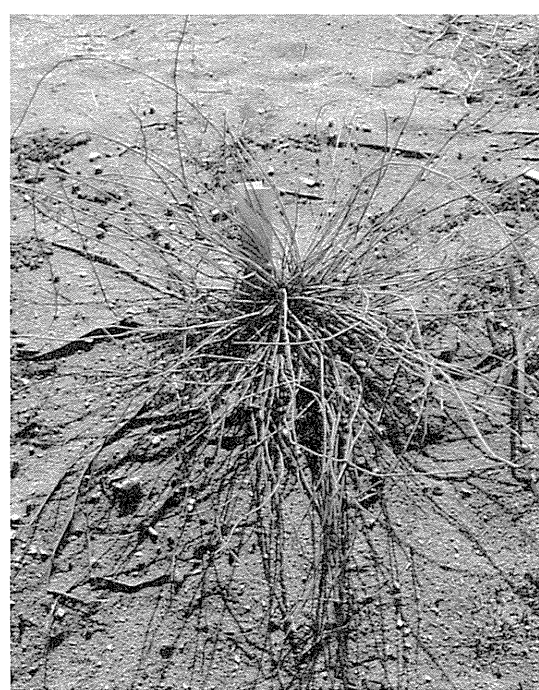
NS-001 (総アルカロイド含量日局適株)



NS-007 (総アルカロイド含量日局適株)



NS-023 (プソイドエフェドリンが多い株)



NS-005 (エフェドリンが多い株)

## 尿素有効なエフェドリン系アルカロイド含有率への影響

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

研究要旨 第十六改正日本薬局方では、漢方生薬「麻黄」は総アルカロイド（エフェドリン及びプソイドエフェドリン）を 0.7%以上含有すると規定している。マオウの栽培ではこの基準を満たすことが必須条件であり、最大の課題でもある。そのため、栽培マオウの総アルカロイドを増加させる事を目的に、尿素有効によるアルカロイド含有率への影響を検討した。その結果、尿素有効群は無肥料群に比して有意に高含有率となった。よって、アルカロイド含有率を増加させるには、尿素有効が有効であると考えられる。

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 倪 斯然 東京農業大学農学部 PD  
研究協力者 須藤 雅彦 合同会社菜友館

### A. 研究目的

漢方生薬「麻黄」は第 16 改正日本薬局方（JP16）では、*Ephedra sinica* Stapf を始めとする 3 種の原植物を規定するとともに、含有成分として総アルカロイド（エフェドリン及びプソイドエフェドリン）を 0.7% 以上を含むものとしている。従って、JP16 に適合した麻黄を栽培するためには、この規定をクリアする必要がある。

中国では甘粛省、内蒙古自治区、寧夏回族自治区、新疆ウイグル自治区などでマオウ（*E. sinica*）の栽培が行われている。しかし、栽培品のアルカロイド含有率の不足やそれに伴う価格の低下によって、近年では栽培を放棄する農家が出てきている。また、これまで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で栽培したマオウにおいてもアルカロイド含有率の不足は顕著である。そのため、マオウの総アルカロイドを増加させる栽培技術の開発が必要とされている。

これまでに代表者らは、人工海水を用いた栽培によってアルカロイド含有率が増加することや、土壌 pH が高い場所に生える野生のマオウはアルカロイド含有率が高いことを報告している。しかし、安定的に 0.7%以上の総アルカロイドを含むマオウの栽培には至っていない。

昨年度の中国における栽培地での聞き取り調査から、内蒙古自治区の栽培地では化学肥料として尿素有効を与えているとの情報を得た。そこで、石川県羽咋郡志賀町里本江のマオウ属植物栽培圃場にて平成 26 年 4 月 29 日から平成 26 年 7 月 29 日にかけて尿素有効の施肥を行い、同年収穫したマオウのアルカロイド含有率を測定する事によって、尿素有効によるアルカロイド含有率への影響を検討した。

### B. 研究方法

#### B-1 尿素有効の施肥について

*E. sinica* の1株に対して、約 3 g の尿素を水に溶解させ、週に 1 回与えた。施肥は平成 26 年 4 月 29 日から平成 26 年 7 月 29 日にかけて全 14 回行った。

#### 播種後 3 年目のロングポット苗

尿素施肥群を 2013 年 4 月 17 日に定植した *E. sinica* に由来するロングポット苗 28 株とし、無肥料群を同日に定植した *E. sinica* に由来するロングポット苗 30 株とした。

#### 播種後 2 年目のペーパーポット苗

尿素施肥群を 2014 年 4 月 5 日に定植した *E. sinica* に由来するペーパーポット苗 120 株とし、無肥料群を同日に定植した *E. sinica* に由来するロングポット苗 120 株とした。

### B-2 アルカロイド含量について

平成 26 年 9 月 4 日から平成 26 年 11 月 30 日にかけて地上部を刈り取り、乾燥後 HPLC 法によってアルカロイド含量の測定を行った。

## C. 結果

### C-1 生育状況について

#### 播種後 3 年目ロングポット苗

無肥料群では 30 株中 5 株が枯死した。尿素施肥群は 28 株中 12 株が枯死した。両群とも残った株の生育は良好である。

#### 播種後 2 年目ペーパーポット苗

無肥料群では 120 株中 4 株が枯死した。尿素施肥群は 120 株中 2 株が枯死した。3 年目の苗に比して株は小さいが生育は良好である。

3 年目苗、2 年目苗ともに、目視的には施肥群よりも対照群の方が全体的に生育が良いように判断された。

### C-2 アルカロイド含量について

#### 播種後 3 年目ロングポット苗

概ね良好に育った大型の株について、無肥料群 16 株、尿素施肥群 16 株のアルカロイド含量の測定結果を図 1 に示した。無肥料群の総アルカロイド含量は 0.42～1.18% (平均 0.79%±0.05%) であった。

尿素施肥群の総アルカロイド含量は 0.51～2.02% (平均 1.12%±0.09%) であった。また、無肥料群と尿素施肥群の間には統計学的に有意差を認めた ( $P<0.005$ )。

#### 播種後 2 年目ペーパーポット苗

概ね良好に育った大型の株について、無肥料群 38 株、尿素施肥群 36 株のアルカロイド含量の測定結果を図 2 に示した。無肥料群の総アルカロイド含量は 0.10～1.10% (平均 0.53%±0.03%) であった。また、尿素施肥群の総アルカロイド含量は 0.21～1.23% (平均 0.58%±0.04%) であった。

## D. 考察

播種後 3 年目のロングポット苗では、無肥料群、尿素施肥群の両群において、平均値は JP16 の総アルカロイド含量の規定を満たした。また、尿素施肥群は無肥料群に比して有意に総アルカロイド含量が高かった。とくにプソイドエフェドリン含量は無肥料群の 1.9 倍であった。尿素を施肥する事によってプソイドエフェドリンが増加したことが考えられるが、生長株のアルカロイド成分比は遺伝的に支配されていることを明らかになっているので、生育年齢(生長度)が関係している可能性が考えられる。

一般的に、尿素は土壤微生物の作用で炭酸アンモニウムとなり、アンモニウムイオンまたは硝酸イオンの形で吸収され植物の窒素源として利用される。植物において窒素は根、葉、莖を大きくし、細胞を増殖させる。そのためマオウにおいても細胞の増殖が促進され、アルカロイド含量の増加につながったことが考えられる。また、尿素は他の植物において葉面からも吸収される事が知られている。本研究では水に溶解した尿素を灌水する方法を採用しており、根だけでなく葉茎からも吸収され、窒素が供給されたものと考えられる。しかし、尿素施肥群は 28 株中 12 株が枯死した。その理由として過剰な尿素の施肥が原因であると考えられる。そのため、今後は適正な尿素の

施肥量、投与の時間帯などを検討する必要がある。

播種後2年目（定植後1年目）のペーパーポット苗は、3年目（定植後2年目）のロングポット苗に比して総アルカロイド含量が低く、JP16の規定を満たさなかった。また、無肥料群と尿素施肥群の間に有意差は得られなかった。生育状況では、3年目ロングポット苗に比して枯死率が少ない結果となった。播種後2年目ペーパーポット苗は株がまだ小さく、肥料の吸収が不十分であったため、総アルカロイド含量が低く、枯死率も低くなったものと考えられるが、先述したごとく、年齢との関連も否定できない。

## E. 結論

播種後3年目の *E. sinica* の総アルカロイド含量は、尿素的施肥によって有意に増加し、日本薬局方の規定を満たす収獲物が得られることが明らかになり、日局「マオウ」の国産化に目処がついた。

中国の栽培地における調査では、播種後5～6年しないとアルカロイド含量が十分に上がらないとされていたが、半分の期間で日局「マオウ」の生産が可能となった。このことは、中国における栽培よりも少なくとも2～3年速い結果である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし。

## H. 知的財産の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他



発芽後2年目のペーパーポット苗区

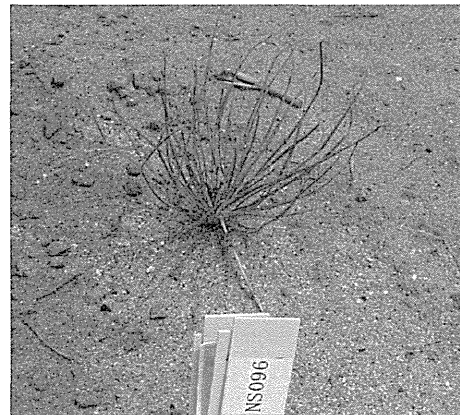


発芽後3年目のロングポット苗区

《肥料区（手前）と肥料外区（奥）》



施肥により枯れたと思われる株





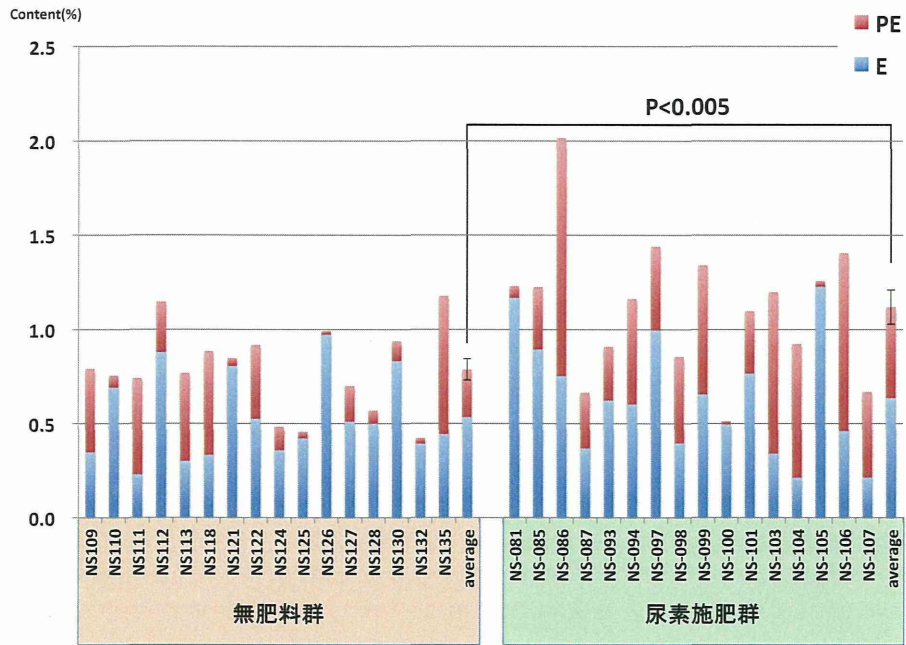
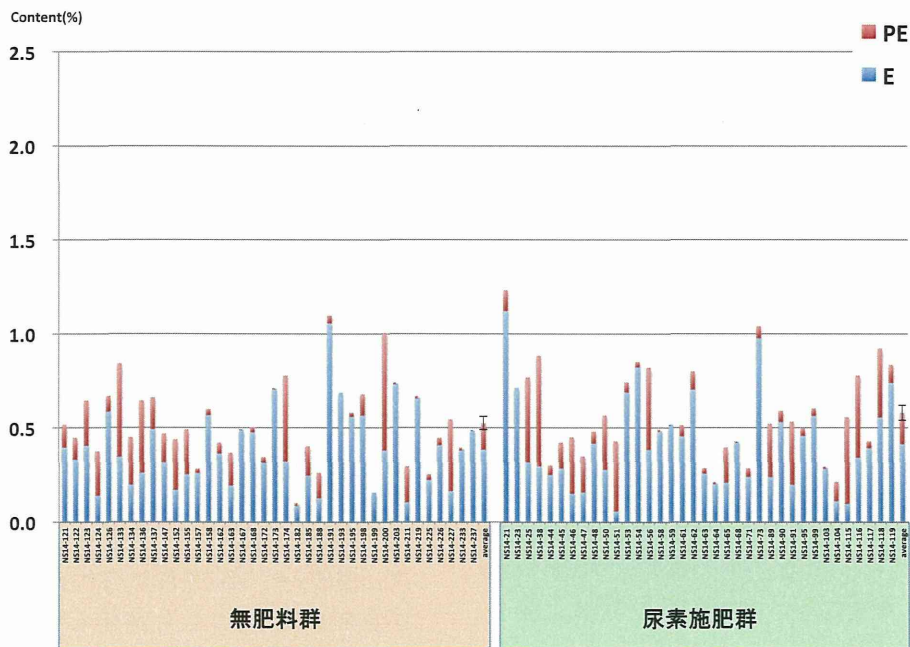


図1 播種後3年目ロングポット苗の無肥料群と尿素施肥群のアルカロイド含量 average ± S.E.



厚生労働省科学研究補助金（創薬基盤推進研究事業）  
研究報告書

国内初のマオウ栽培圃場の推移；志賀町圃場について

研究代表者 御影 雅幸 東京農業大学農学部バイオセラピー学科 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

研究要旨 昨年度、日本初となるマオウ属植物栽培圃場を石川県羽咋郡志賀町里本江の砂地に構築した。今年度も新たに苗 (*Ephedra sinica*) を定植し、現在 939 株に至っている。生育状況からこの圃場はマオウ属植物の栽培適地と判断でき、また管理委託先の合同会社菜友館の管理も行き届いている。着実に生育しており、昨年定植株は試験用のサンプリングが可能な大きさに生長した。今年度はこれらの株からアルカロイド含量分析用サンプル、挿し木増殖用の挿し穂の採取を行った。現在 3 年目で、経過観察継続中である。

研究協力者 松村 博行 合同会社菜友館  
研究協力者 須藤 雅彦 合同会社菜友館

## A. 研究目的

漢方生薬「麻黄」は『第16改正日本薬局方』で、マオウ科の *Ephedra sinica* Stapf, *Ephedra intermedia* Schrenk et C. A. Meyer 又は *Ephedra equisetina* Bunge の地上茎であると植物種が規定され、さらに含有成分として、総アルカロイド〔エフェドリン ( $C_{10}H_{15}NO$  : 165.23) 及びプソイドエフェドリン ( $C_{10}H_{15}NO$  : 165.23)〕を 0.7% 以上含むものと定められている。

現在、日本の漢方医療で使用される麻黄はその全量を中国からの輸入品に依存しているが、現地の野生資源が激減しており、リスク回避と漢方医療の確保のためには、麻黄の国内生産地を構築することが必要である。

本研究は能登半島に麻黄生産拠点（栽培圃場および事業地）を構築することを目的としている。昨年度の取り組みにより、石川県羽咋郡志賀町に国内初のマオウ属植物栽培圃場が構築された。栽培種を *Ephedra sinica* とし、合同会社菜友館の管理のもと一年が経過した。

今年度は生育調査を実施するとともに新たな株の定植を行い、さらに良く育った株について収穫を行うこととした。

今年度、新たに 712 株の *Ephedra sinica* を定植し、昨年度の 227 株と合わせると 939 株になった。定植株の内訳は、種子からの実生株と挿し穂によるクローン増殖株があり、それぞれ個体管理していることから活着率や生育度合いも含めて観察中である。

## B. 研究計画

### B-1 栽培圃場について

昨年同様に石川県羽咋郡志賀町里本江において、研究協力者である合同会社菜友館の管理のもと実施し、さらなる新苗を定植するとともに、本圃場での年間の推移を調査した。

### B-2 栽培圃場の状況について

昨年同様に石川県羽咋郡志賀町里本江において、研究協力者である合同会社菜友館の管理のもと実施した。雨天を避

け、ほぼ定期的に圃場の状況を写真撮影した。

## C. 結果

### C-1 苗の定植について

追加分定植した苗はすべて *E. sinica* に由来するもので、平成26年4月5日に 300 株（ロングポット苗240+ペーパーポット苗60）、平成26年9月4日に 79 株（ペーパーポット苗）、10月11日に151株（ペーパーポット苗）。平成26年11月2日に 92 株（ペーパーポット苗）、平成26年11月30日に90株（ペーパーポット苗）を定植した。昨年度植え付け分と合わせて、志賀町圃場における現在の植え付け総数は939株になった。

また、比較的大型に育った *E. sinica* 株に関して、平成26年9月4日に16 株、平成26年9月26日に *E. sinica* 40 株、平成26年11月2日に9 株、平成26年11月21日に50 株、平成26年11月30日に18 株、合計171 株の地上部草質茎を刈り取り、乾燥後に保存およびアルカロイド分析用の試料とした。

### C-2 株の生長について

1年間の圃場の景観の推移を、合同会社菜友館の松村博行が撮影記録した。写真を後掲する。

マオウ属植物の越冬株からの新芽は志賀町圃場では3月中旬に始まり、5月中には当年度の茎の生長をほぼ止め、それ以降は茎の高さは変わらなくなるが、少数のわき目は伸び出て来る。本圃場ではまだ開花を見ない。

12月に霜が降りると茎は赤くなり始めるが、青いままの茎もある。その後積雪や降霜を繰り返すうちに徐々に地上茎は枯れたような様子になった。

中国では、11月に新芽が出て来るという情報を得ているが本圃場ではそうした現象は確認できなかった。なお、9月に地上部を刈り取った株については新芽が見られ、12月までに15cm程度にまで生長した。

## D. 考察

昨年度に定植した *Ephedra sinica* に由来するビニルポット苗は、約3割が枯死した。そこで今年度は、試験的にペーパーポット（日本甜菜製糖株式会社）を用いた移植方法を検討した。これらの結果については別のところで述べる。

また、肥料の検討として、昨年度の中国における栽培地での聞き取り調査結果から、週に1回1株に対して約3gの尿素の施肥を行った。施肥は平成26年4月29日から平成26年7月29日にかけて14回行った。しかし成長が明らかに抑制されたうえ、枯死株も出たことから少なくとも能登半島においては必ずしも良い方法ではないと判断し、中止した。一方、アルカロイド含有量は尿素施肥群で有意に増加した。本件についても別の頁で詳説する。

## E. 結論

これまでに定植した *E. sinica* 株は概ね順調に育っている。

今後も圃場栽培を引き続き継続し、課題や対策を見いだす。昨年度の定植株の一部はすでに収穫可能な大きさに生長している。これらの株を利用した苗の生産、アルカロイド含量の測定を引き続き実施する。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

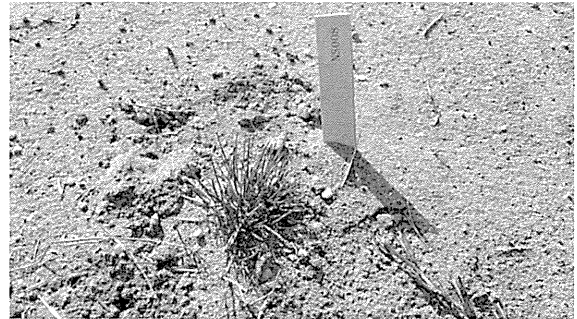
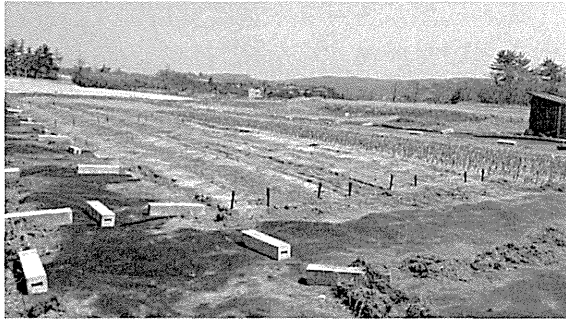
1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし。

## H. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)

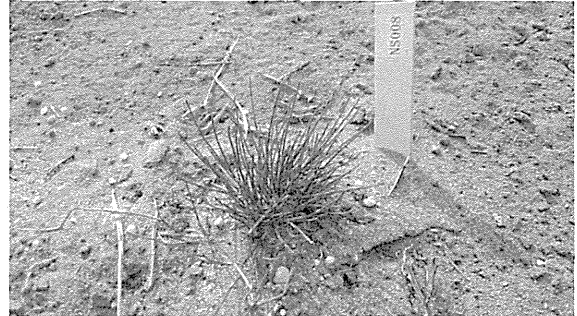
1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

志賀町里本江 栽培圃場 定点観察

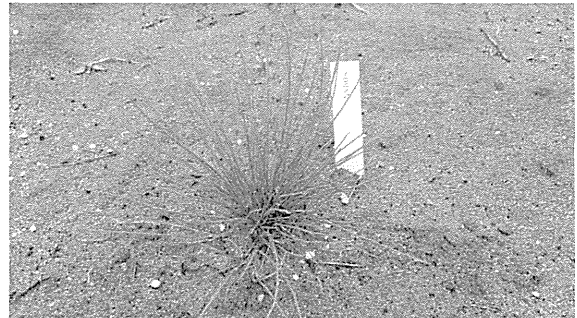
2014.4.8



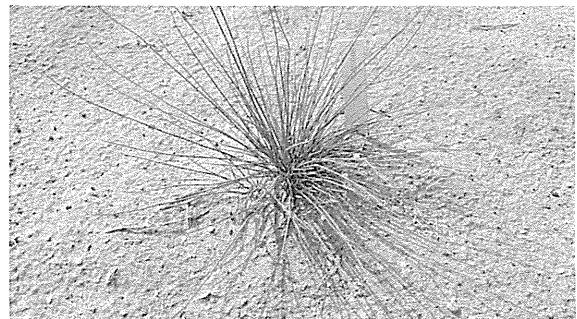
2014.4.15



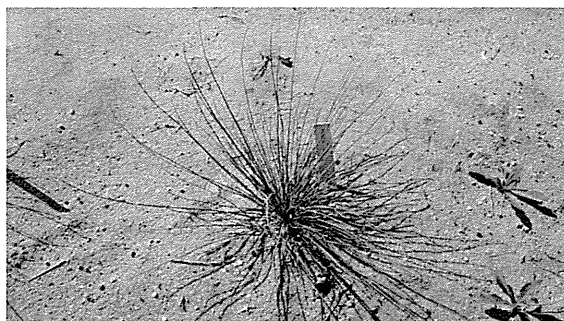
2014.5.6



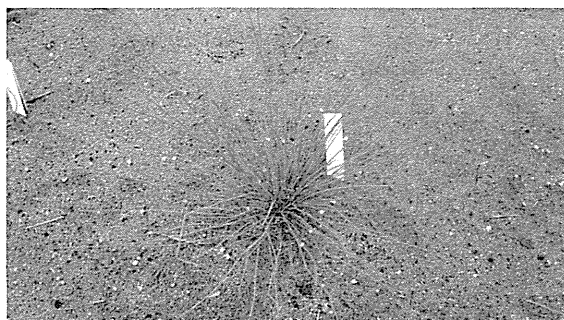
2014.5.12



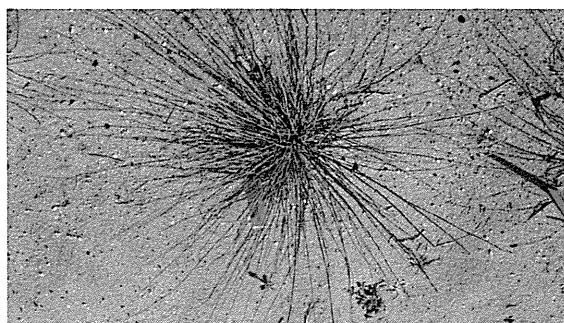
2014.5.20



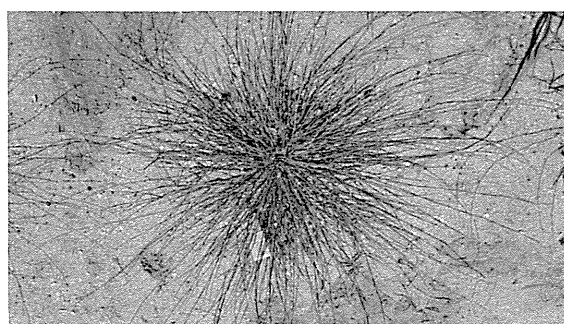
2014.5.26



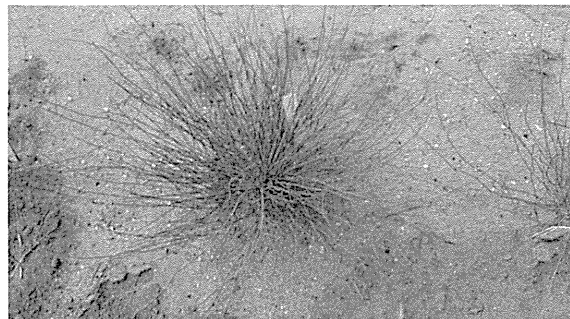
2014.6.2



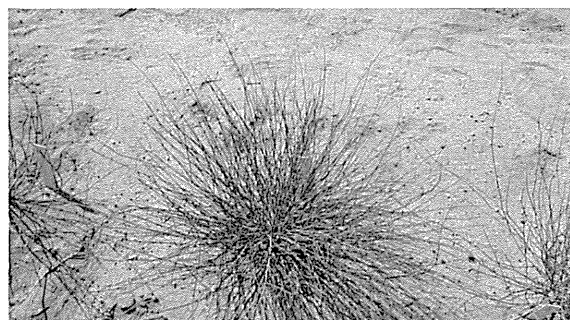
2014.6.11



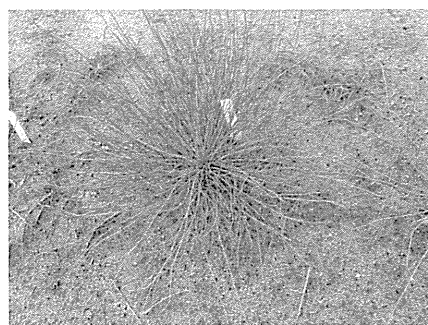
2014.6.18



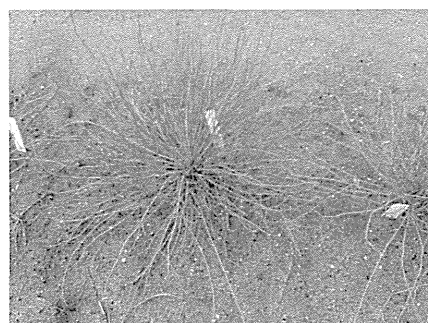
2014.6.23



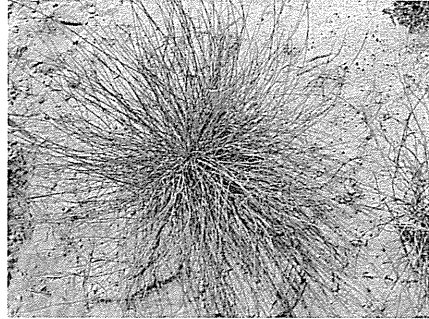
2014.7.8



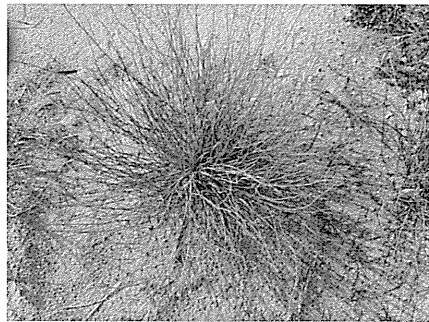
2014.7.16



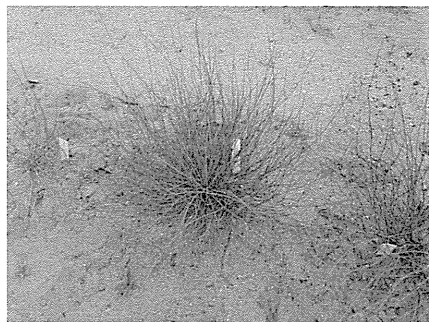
2014.7.23



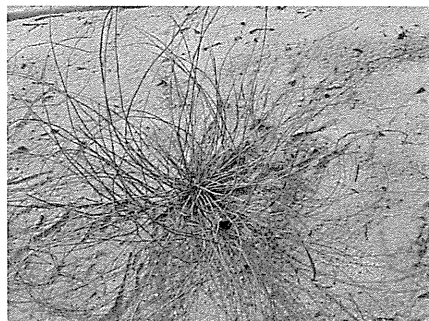
2014.7.30



2014.8.6



2014.8.14



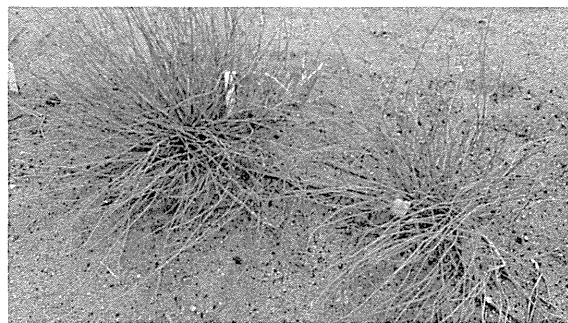
2014.8.21



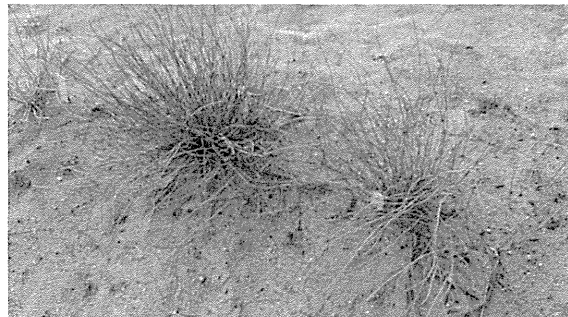
2014.8.26



2014.9.5

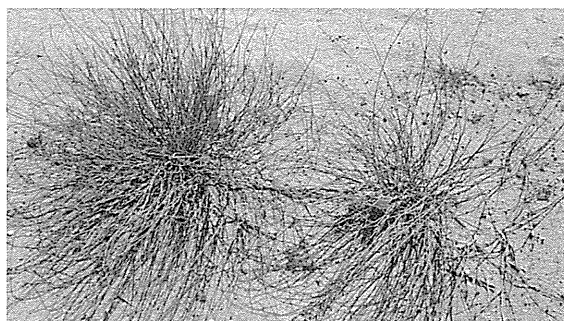


2014.9.10

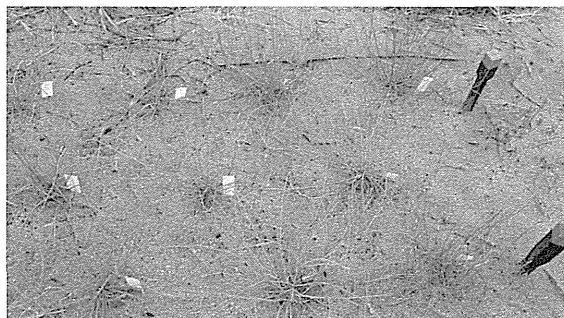




2014.9.16



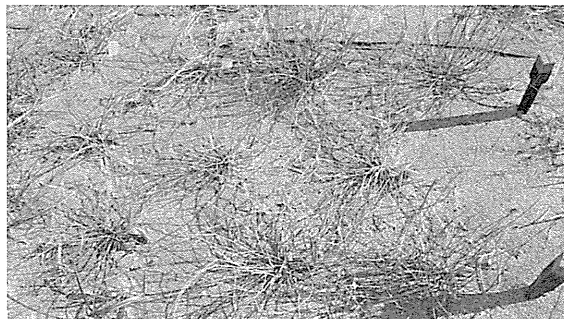
2014.10.3



2014.10.10



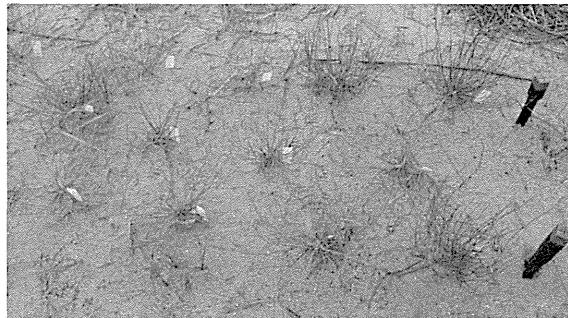
2014.10.14



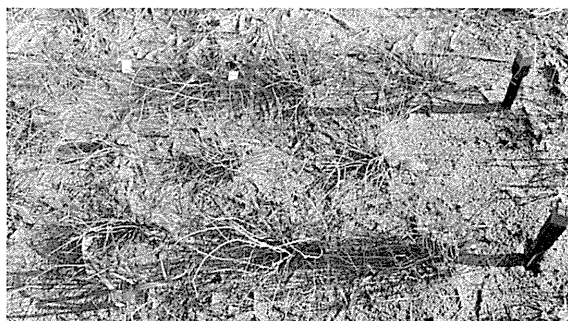
2014.10.21



2014.10.31



2014.11.04



2014.11.14



2014.11.18



2014.11.26



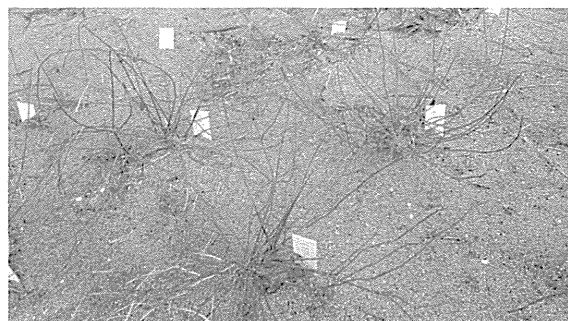
2014.11.28



2014.12.05



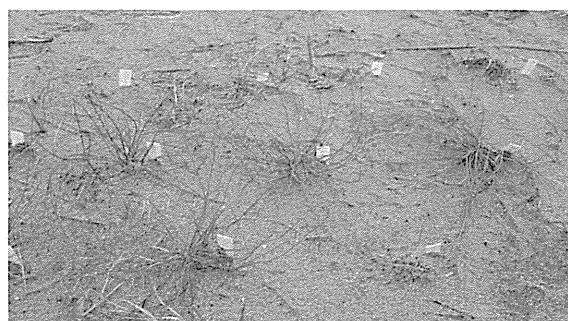
2014.12.12



2014.12.17



2014.12.25



2014.12.30

