

数種のカンゾウ属植物に関する薬用植物学的研究

草野源次郎,^{*,a} 芝野真喜雄,^a 渡辺 斉,^b 尾崎和男^bPharmaceutical Botanical Studies on Some *Glycyrrhiza* Species

Genjiro KUSANO,^{*,a} Makio SHIBANO,^a Hitoshi WATANABE,^b and Kazuo OZAKI^b
 Osaka University of Pharmaceutical Sciences,^a 4-20-1, Nasahara, Takatsuki 569-1094,
 Japan and Kyoto Herbal Garden, Takeda Chemical Industries Ltd.,^b
 11, Takenouchi, Ichijoji, Sakyo-ku, Kyoto 606-8134, Japan

(Received March 31, 2003)

Some *Glycyrrhiza* species grown in several domestic research gardens of medicinal plants were collected by the Osaka University of Pharmaceutical Sciences and were cultivated to compare their morphological properties. HPLC profile analysis was performed and index compounds of MeOH extracts of aerial parts and EtOAc extracts of subterranean parts were determined. Glycyrrhizin contents and growth rates of the underground parts of some types of *Glycyrrhiza uralensis* and *Glycyrrhiza glabra* were compared and four excellent types were selected as candidates for cultivation. One of them was due to Kanzo-Yashiki (Enzan, Yamanashi prefecture), where *G. uralensis* was cultivated in the Edo period. Alkaloidal constituents of *G. uralensis* and *G. glabra* were also investigated and anabasine (an insecticide) and a new tricyclic alkaloid were obtained.

Key words—*Glycyrrhiza* species; index compounds; excellent types; Kanzo-Yashiki; alkaloid

はじめに

重要薬用資源のウラルカンゾウとスペインカンゾウ(マメ科)について、その優良品種候補を選抜し、国産甘草を実現することを目標にこの研究を開始した。現在研究は進行中であり、目標達成には困難な問題が山積している。しかし、優良品種の候補は選抜できたと結論するに至ったので、現在まで蓄積した知見をまとめて報告する。

日本薬局方第14局では、生薬カンゾウ(甘草) *Glycyrrhizae Radix* は *Glycyrrhiza uralensis* Fisher または *G. glabra* Linne の根及びストロン(走出茎)で、ときには周皮を除いたもの(皮去り甘草)で、グリチルリチン(グリチルリチン酸)2.5%以上を含むと規定されている。¹⁾ 前者は中国東北部、中北部、西北部、あるいはモンゴルに自生し、後者は中国西北部、中東、ヨーロッパ諸国、旧ソ連の一部に自生している。甘草の大部分は自生種を採集して調製しているが、乱獲による砂漠化が大きな社会問題

になっている。²⁾

そこで、一部には自生種を計画的に管理する方式の栽培、あるいは種苗からの栽培が試みられている。^{3,4)} また、わが国の製薬企業によるオーストラリアでの本格的な栽培も行われている。⁵⁾

中国政府は2年半前に甘草の輸出禁止令を布告するとともに、甘草の取り扱いを許可制にした。中国ではわが国及び諸外国の数社が参画する形で、付加価値を高めるための製品化も進み、中国から生薬としての甘草輸出は激減している。甘草輸出における最低価格制も噂されている。このことは周辺諸国にも影響を与え、モンゴルにおける乱獲など甘草を取り巻く事情は予断を許さない状況にある。⁶⁾

以上の考察から国内で消費する甘草のうち、数%を目標に国産甘草の生産を現実のものにするのが重要であると考えた。国産甘草の生産を試みるために、わが国の環境下で検討することにした。国内生産を目的とする研究では、種苗を外国に依存することは新たな問題を起こす心配がある。そこで、この研究では国内薬用植物園から長年植栽された種苗の分与を受けた。すなわち、これらの中からわが国の環境に適応した種の選抜が期待できると考えたから

^{a)}大阪薬科大学(〒569-1094 高槻市奈佐原4-20-1),

^{b)}武田薬品工業京都薬用植物園

*本総説は、平成14年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

である。

1. カンゾウ属植物の生育観察

わが国にはカンゾウ属植物の自生種はなく、数種が大学や製薬企業などの薬用植物園、あるいは国公立の薬用植物栽培試験場、植物園の薬草コーナなどに植栽されている。これらは国内外の植物園などの種苗交換などにより入手した種子や自生地の植生調査の折に入手した種子を播種して育成したもの、あるいはストロンの一部を移植して育成したものであった。見学すると、種の同定に不安があるものや、生育状況が良くないものが見られ、典型的な種の確保と育成が必要であると感じた。特に、漢方処方薬に配合する甘草の多くは東北甘草であるが、その基原種であるウラルカンゾウ *G. uralensis* が植栽されていることは少なく、スペインカンゾウ *G. glabra*, シナカンゾウ *G. echinata* L., イヌカンゾウ *G. pallidiflora* Max. などが代わりに植栽されており、この状況を変える必要性を痛感した。これは国内植栽のウラルカンゾウ *G. uralensis* とスペインカンゾウ *G. glabra* の開花結実がまれであり、代わりにイヌカンゾウ *G. pallidiflora* などが繁茂するためであった。

そこで、数大学と製薬企業の薬用植物園、及び国立薬用植物栽培試験場などから分与を受け、開花結実を目標に育成した。種の同定は形態観察、茎葉の HPLC Profile 分析、マメ科植物の分類での第一人者、大橋広好教授（東北大学大学院理学研究科）によるさく葉標本の検定を経て行った。また、武田薬品工業京都薬用植物園には、入手先の明確なものが良好な状態で系統保存されているので、形態の比較観察を行った。その結果を植物の分類検索表に倣って、Table 1 にまとめた。⁷⁾

2. 含有成分による種の鑑別

夏期の茎葉を用いた MeOH エキスの HPLC Profile 分析の結果も種の鑑別に有用であることが判った。Figure 1 から判るように、グリチルリチン含有種と非含有種の HPLC Profile は明らかに異なっていた。前者ではフラボノイド類とイソフラボノイド類が共存しているのに対し、後者ではフラボノイド類だけが含まれていた。また、スペインカンゾウ *G. glabra* は 4 パターンのクロマトグラムを示し、種内変異が大きいことを示唆した。⁸⁾

最近、林らはウラルカンゾウ *G. uralensis* のマーカーとして、8-prenyl eriodictyol, 6-prenyl eriodic-

Table 1. Characterization of *Glycyrrhiza* Plants for Classification

-
1. 地下部に **glycyrrhizin** を含有
 2. 小葉の葉裏に凸凹。さや果は有刺鎌形。茎に腺毛。有刺。
 3. 茎丈は 80 100 cm. **GU-2, GU-6**
 3. 茎丈は 50 70 cm. 茎は直立. **GU-1**
 3. 茎丈は 50 60 cm. 茎はほふく性. **GU-3**
 3. 茎丈は 30 40 cm. 茎はほふく性. **GU-4, GU-5**
 3. 茎丈は 40 50 cm. 茎は草質. **GI-1**
 2. 茎に短毛。小葉の葉面は平滑、又は、わずかにシワ
 3. 豆果の表面は無毛。
 4. 茎丈は 1.8 2.0 m. 茎葉に粘液. **GG-1**
 4. 茎丈は約 1.0 m. 茎葉は弱粘性. **GG-2**
 3. 豆果の表面に腺毛。
 4. 茎丈は約 60 cm. 茎葉に粘液. **GG-3**
 4. 茎丈は約 80 100 cm. 茎葉は弱粘性. **GG-4**
 1. 地下部に **glycyrrhizin** を含有せず、**macedonoside C** を含有。果実に多数の刺。夏の茎葉に異臭。
 2. 成熟果実は茎の中位につく。 **GE-1**
 2. 成熟果実は茎の先端部につく。
 3. 茎丈は 2.5 m. 果実の刺は、はじめから赤褐色. **GM-1**
 3. 茎丈は 2.0 m. 花は白色。花穂は数 cm. 果実の刺は、はじめから淡色、後に褐色、鋭い. **GP-1**
 3. 茎丈は 2.0 m. 花は淡紫色。花穂は 3 cm. 花穂は数 cm. 果実の刺は、はじめから淡色、後に褐色、鋭い. **GP-3**
 1. 地下部の成分は未検索。
 2. 茎丈は 70 90 cm.
-

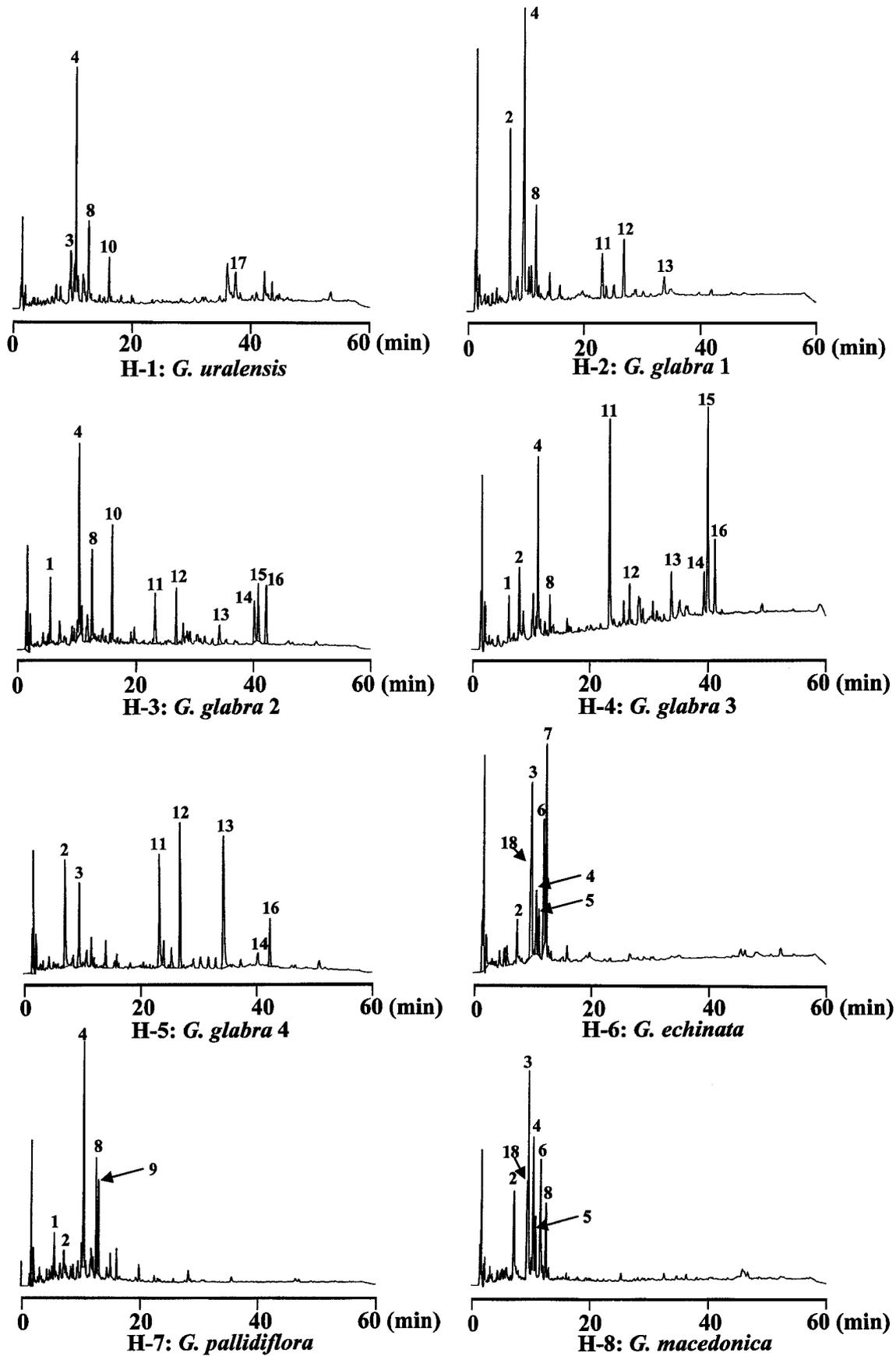


Fig. 1. HPLC Profiles of MeOH Extracts from Aerial Part of *Glycyrrhiza* Species and Index Compounds

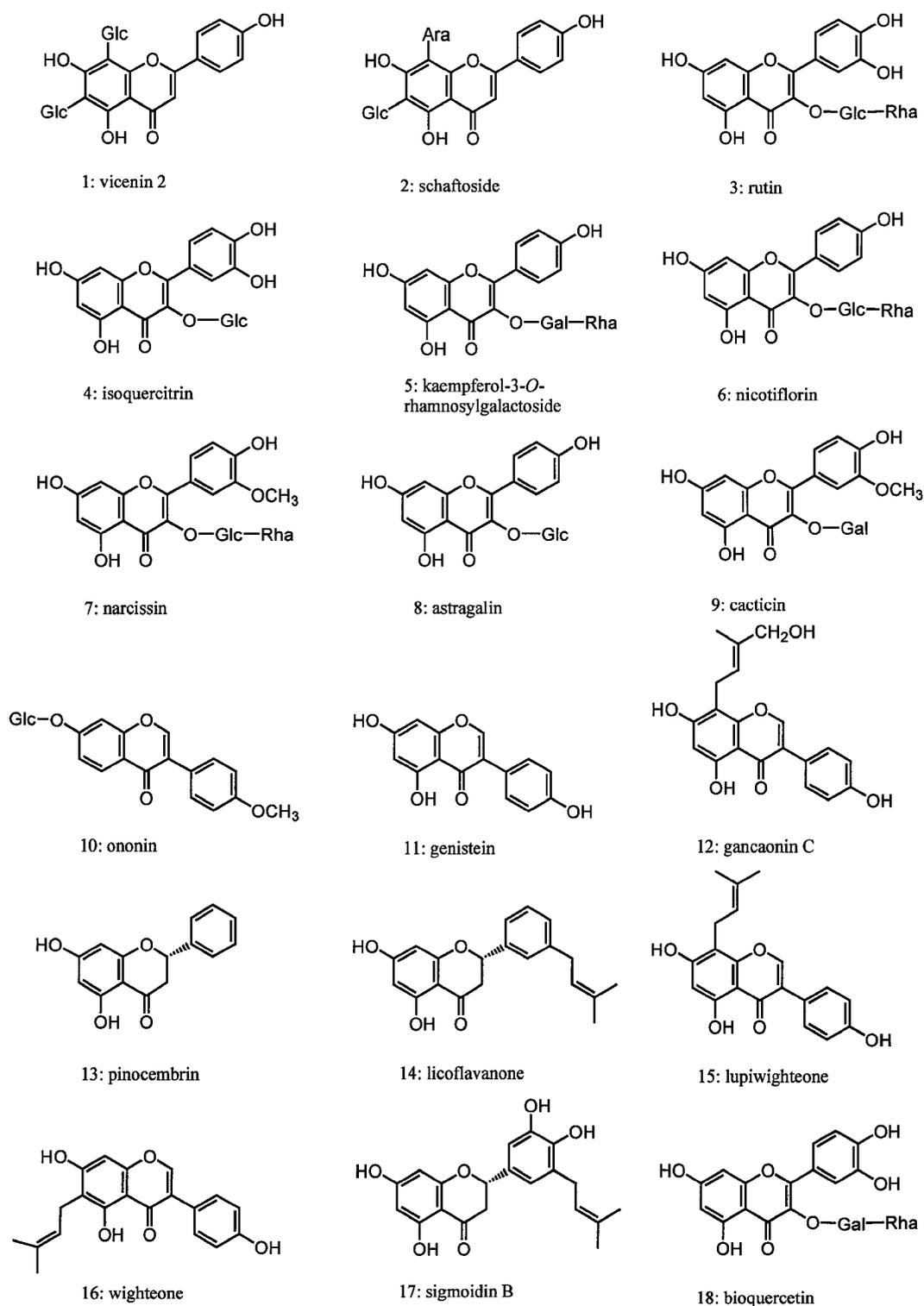


Fig. 1. Continued

tyol, sophoraflavone B, gancaonin B を、スペインカンゾウ *G. glabra* のそれとして、grabranin を追加した。⁹⁾

グリチルリチン含有種のウラルカンゾウ *G. uralensis* とスペインカンゾウ *G. glabra* の鑑別は地上

部の形態と茎葉の MeOH エキスの HPLC Profile 分析からできるようになった。次に、地下部での鑑別を検討した。その結果、地下部の EtOAc エキスの HPLC Profile 分析が有用であることが判った。

Figure 2 に見られるように、ウラルカンゾウ *G.*

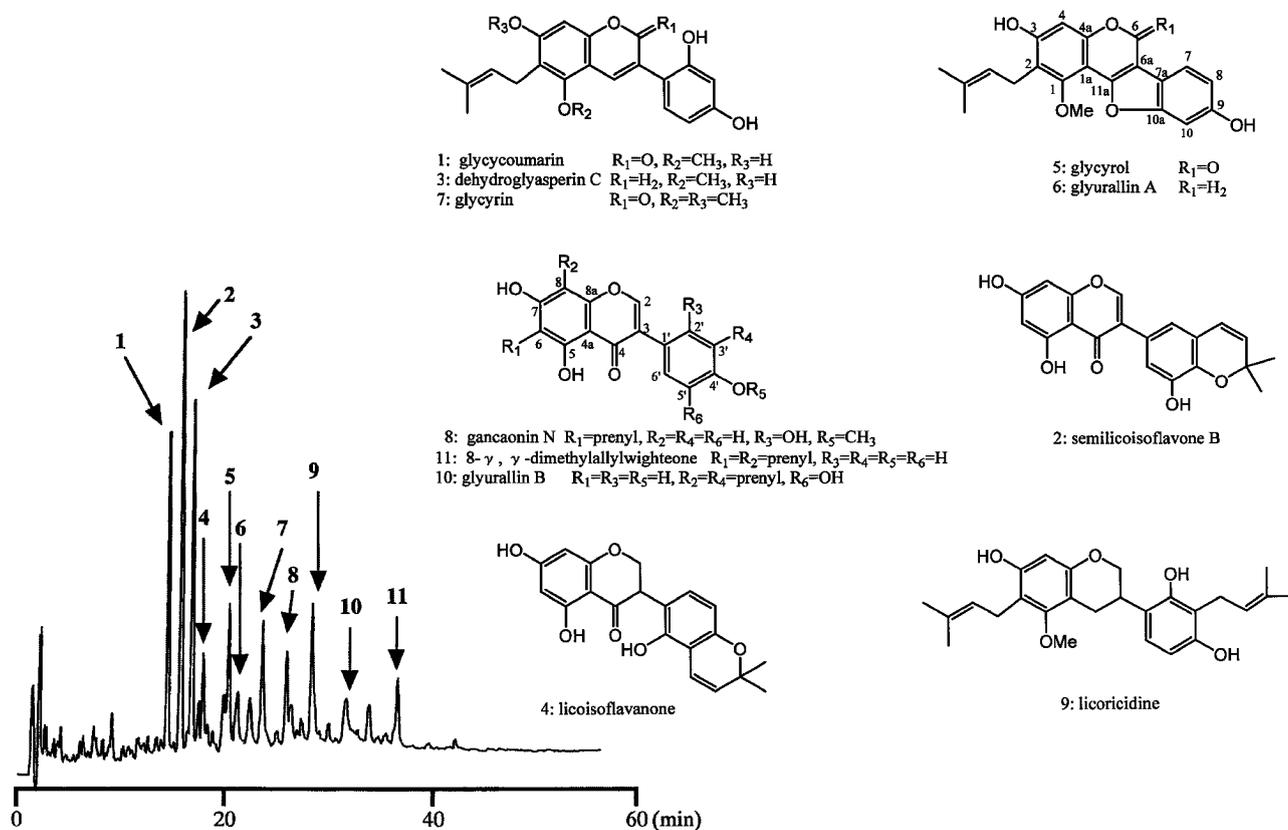


Fig. 2. HPLC Profile of EtOAc Extract from the Underground Part of *G. uralensis* and Index Compounds

uralensis のそれからは、2 種の新規化合物を含む 11 種の成分を得た。¹⁰⁾ 一方、Fig. 3 に示すように、スペインカンゾウ *G. glabra* からは 2 つのタイプの HPLC Profile と計 10 種の成分を得た。¹¹⁾ 両者の成分は、ともにプレニル基を有したが共通する成分はなく、両種の鑑別のためには地下部の EtOAc エキスの HPLC Profile, あるいは大きなピークを示す成分であるウラルカンゾウ *G. uralensis* の glycycomarin, dehydroglyasperin, glycyrin, スペインカンゾウ *G. glabra* の glabren, glabridin, 3,4-didehydroglabridin などによって鑑別可能であった。

一方、グリチルリチン非含有種のうち、シナカンゾウ *G. echinata*, イヌカンゾウ *G. pallidiflora*, マケドニアカンゾウ (仮称) *G. macedonica* の地下部の含有成分は類似していた。Figure 4 のように、トリテルペン配糖体のうち、macedonoside C が際立って多いことが、マケドニアカンゾウ *G. macedonica* の特徴であった。¹²⁾

また、トルコ産の *G. flavescens* の地下部を入手し、含有成分を調査した。その結果、この種はグリ

チルリチンを含まないグループに属することが判った。さらに、4 種の既知スチルベン類と 10 種の新規スチルベン類を単離した (Fig. 5)。¹³⁾ いずれも分子内に 1, 2 個のプレニル基を有した。カンゾウ属植物はカルコン類, フラボノイド, イソフラボノイド, クマリン類など、一連の経路で生合成される芳香族成分を含む。¹⁴⁾ これに対し、*G. flavescens* はそれらを含まず、代わりに生合成経路を異にするスチルベン類を含む。スチルベン類には強い植物エストロゲン活性を示す成分や 5-lipoxygenase や cyclooxygenase を阻害する成分が知られており、生物活性の有する成分のソースとして興味が持たれる。¹⁵⁾ 現在、種子による増殖を試みている。

3. 優良品種候補の選抜

生育観察を通して、入手先の違いにより、種内変異と思われる差異が認められたウラルカンゾウ *G. uralensis* について大阪薬科大学附属薬用植物園で試験栽培を行った。また、比較のため、スペインカンゾウ *G. glabra* も用いた。実験期間中の気温変動範囲 (於大阪薬科大学附属薬用植物園, 大阪府高槻

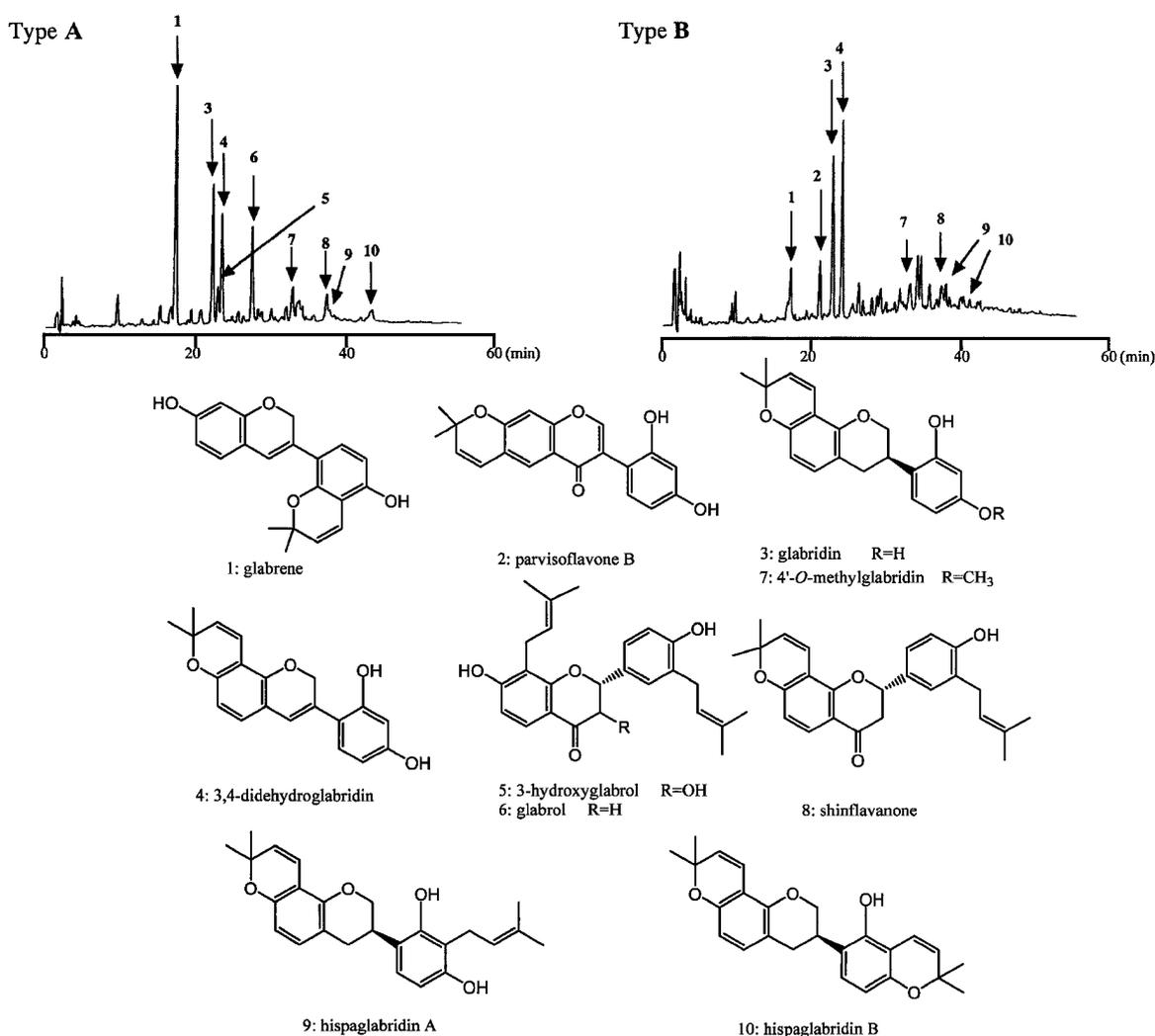


Fig. 3. HPLC Profile of EtOAc Extract from the Underground Part of *G. glabra* and Index Compounds

市)は Fig. 6 のごとくであった。Figure 7 には北海道医療大学附属薬用植物園から恵与されたウラルカンゾウ (A) の生育状態の概略を示した。試験した 11 検体すべてがよい生長を示したが、ウラルカンゾウ (A—F) が順調で、特に A, B は生育がよく、晩夏には 1 次生長を終了するが、その後、腋芽の 2 次生長が始まり初冬に落葉するまで緑を保った。

北海道医療大学附属薬用植物園由来 (A) と厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所北海道薬用植物栽培試験場由来 (2 タイプの一方, B) のタイプは開花結実し、地下部の肥大化も速く、グリチルリチン含量は約 3.5% に達した (Figs. 8, 9)。また、その後の調査で、甘草屋敷 (山梨県塩山市) 由来のタイプも開花結実し、地下部の肥大化とグリチルリチン含量も A, B に匹敵した。さらに、御薬園 (福島県

会津若松市) 由来のタイプはグリチルリチン含量が約 2.5% ではあるが、生長が速く、多くの花と果実を付け、地下部の肥大化も速いことが判った。北海道大学大学院薬学研究科附属薬用植物園由来 (C) と伊豆薬用植物栽培試験場由来 (E) の 2 タイプも開花結実し、グリチルリチン含量は 3% を超えたが、地下部の肥大化が十分ではなかった。東京都立薬用植物園由来 (モスコワ植物園由来, D) と厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所北海道薬用植物栽培試験場由来 (2 タイプの一方, F) の 2 タイプは開花結実を達成できなかった。¹⁶⁾ 以上の結果より、A, B, 甘草屋敷、御薬園由来の 4 タイプを優良品種として選抜した。

一方、スペインカンゾウ *G. glabra* は種内変異がさらに大きく、また本種として分与を受けたが、未

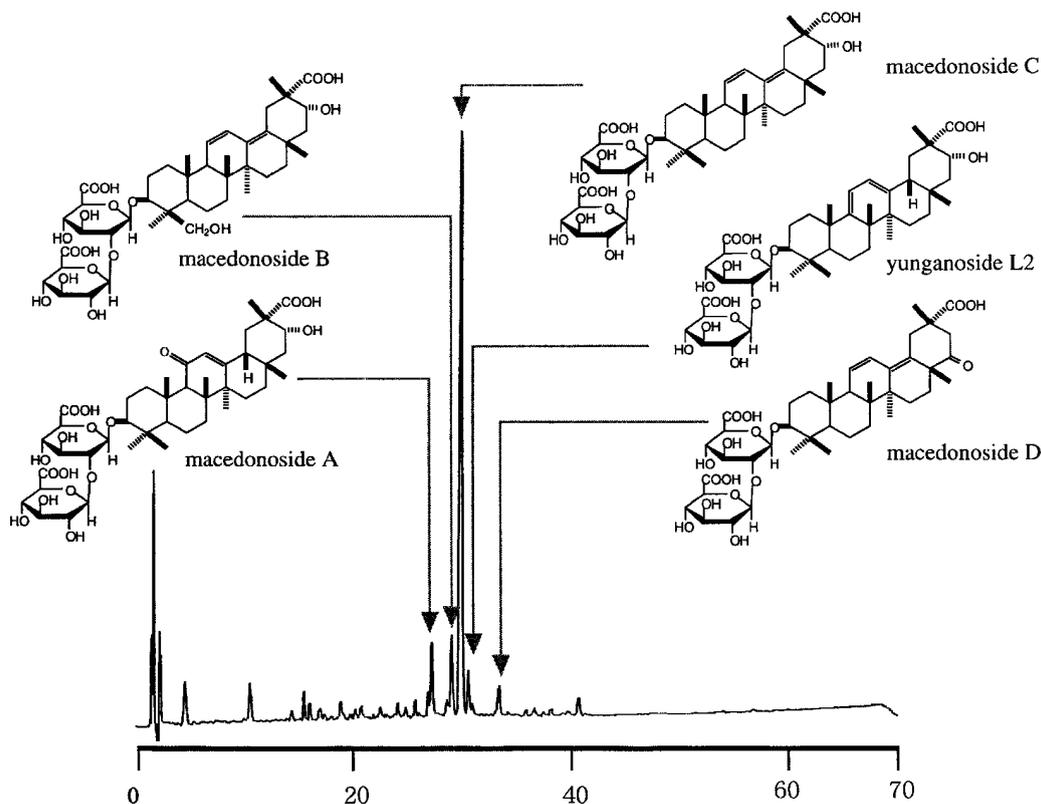


Fig. 4. HPLC Profile of MeOH Extract from the Underground Part of *G. macedonica* and Index Compounds

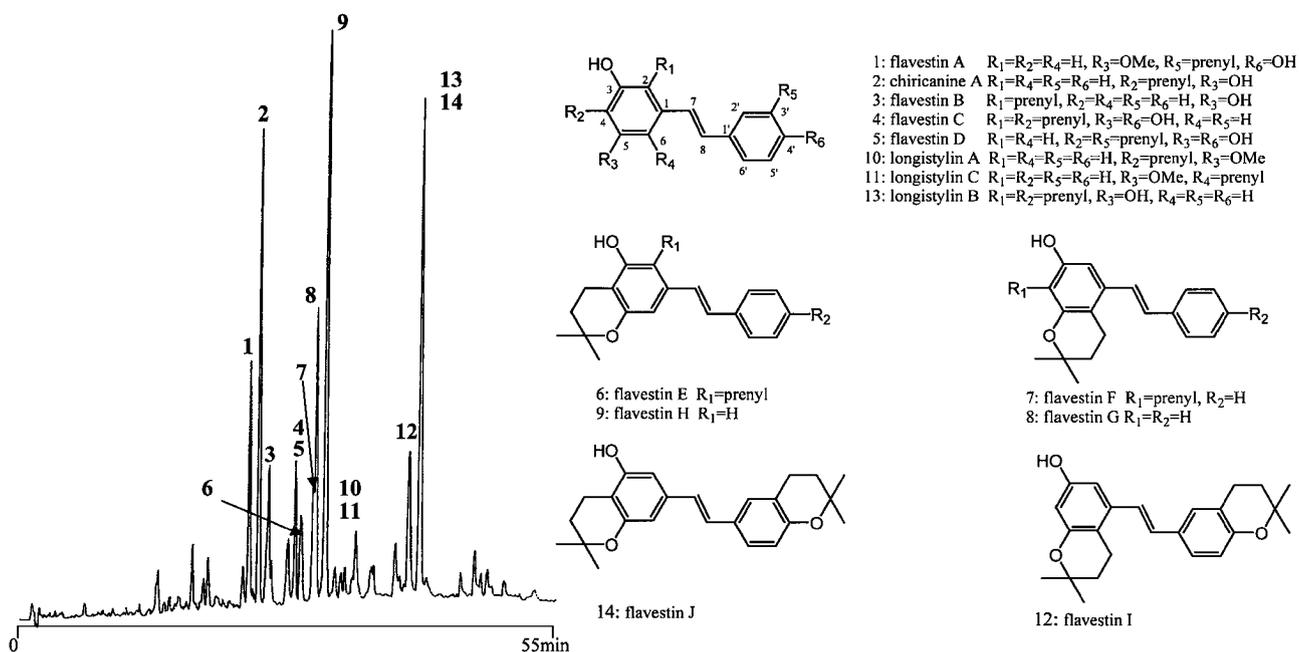


Fig. 5. HPLC Profile of EtOAc Extract from the Underground Part of *G. flavescens* and Index Compounds

同定の別種と思われるタイプ (Table 1 に含まず) も含まれることが判った。これらを数年間育成したが、スペインカンゾウ *G. glabra* ではグリチルリチ

ン含量を数%に到達させることは困難であると判断した。また、漢方処方薬に配合する甘草の多くはウラルカンゾウ *G. uralensis* であることも考慮し、こ

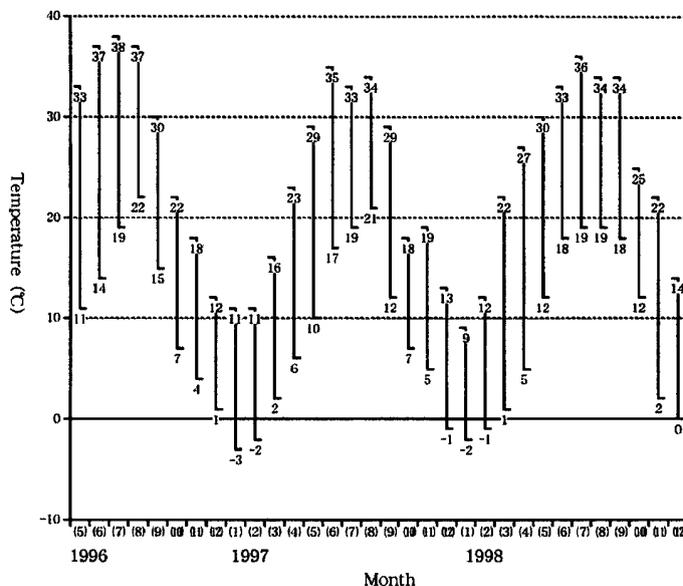


Fig. 6. Maximum and Minimum Temperature at Osaka University of Pharmaceutical Sciences

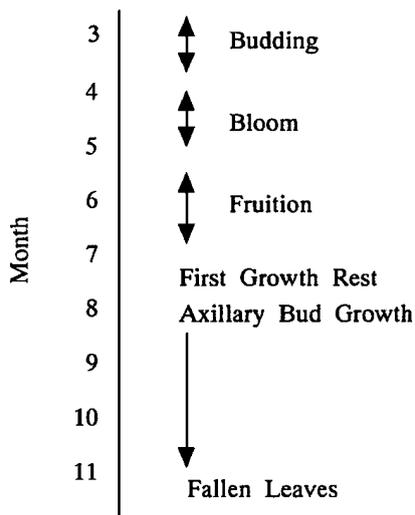


Fig. 7. A Growth Pattern of A in Osaka

の種を栽培品種候補から除外することにした。市場生薬の調査結果では、スペインカンゾウ *G. glabra* 由来の甘草にもグリチルリチン含量が数%を超えるものがあり、¹⁷⁾ 品種選抜と栽培条件を検討すれば、優良甘草の生産が可能であると思われたが、今後の検討課題とした。

4. 遺伝子に関する知見

上述したように、調査したカンゾウ属植物は形態や茎葉と地下部の含有成分の違いで鑑別できること

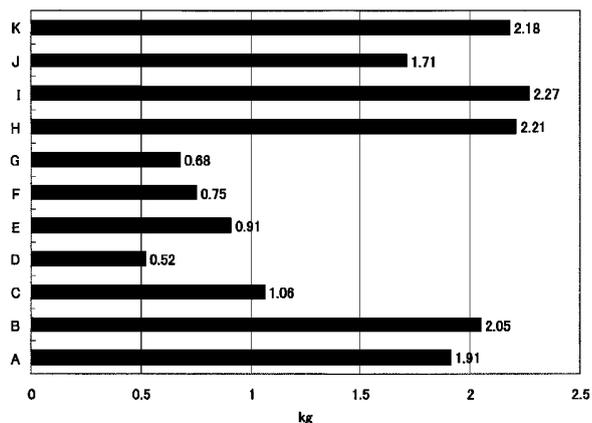


Fig. 8. Dried Stolon Weight of A—K

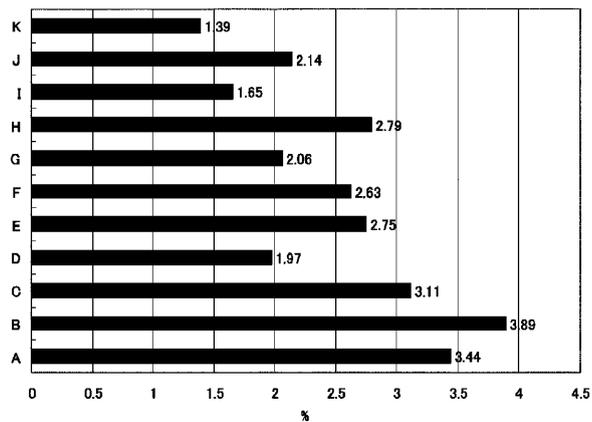


Fig. 9. Contents of Glycyrrhizin in Dry Stolons of A—K

が判った。近藤らの中国新疆地区での調査や林らのカザフスタンでの調査では、ウラルカンゾウ *G. uralensis* とスペインカンゾウ *G. glabra* が交配したと推定される種も存在するので、遺伝子の解析は急がれるところである。われわれが育成した標本を一部提供する形で研究が進められ、現在まで次のことが判っている。ウラルカンゾウ *G. uralensis* でも DNA 多形が認められ、¹⁸⁾ 今回選抜したタイプが遺伝子レベルで鑑別できる日がくると期待している。

種の鑑別のためには、葉緑体 DNA のうち、*rbcL* と *matK* 遺伝子のシーケンスが比較される。すなわち、グリチルリチン含有種と非含有種では *rbcL* のシーケンスに数塩基の置換があり、鑑別に有用であった。また、前者の *rbcL* では 2 塩基置換した A-T 型と G-A 型が認められた。前者の *matK* では standard (ST) 型と 6 塩基が欠損する deletion (DEL) 型が認められている (Fig. 10).¹⁹⁾ ウラルカンゾウ *G. uralensis* は G-A 型と ST 型の組み合わせであり、スペインカンゾウ *G. glabra* は A-T 型と ST 型の組み合わせであった。しかし、前者では A-T 型と ST 型及び A-T 型と DEL 型の組み合わせも見られた。²⁰⁾

核 DNA のシーケンスがウラルカンゾウ *G. uralensis* を他の種から識別するのに有用であることが報告された。²¹⁾ また、H-AP₅ (AAGCTTAG-TAGGC) と H-AP₇ (AAGCTTAACGAGG) プライマーを用いた RAPD 分析では、ウラルカンゾウ *G. uralensis* とスペインカンゾウ *G. glabra* から特異的な増幅断片を得ることができた。²²⁾ これらのことから、われわれが優良品種候補と結論した種が遺伝子レベルでも鑑別される日が近いことを予感した。特に、甘草屋敷由来のウラルカンゾウ *G. uralensis* は後述するように、江戸時代から生き続けている種と推定され、²³⁻²⁷⁾ 国内にある他のタイプと

は違っていると思われるので、遺伝子レベルでの鑑別が待たれる。

5. 利国鉞の新疆甘草 (1982 年) に見るウラルカンゾウの植生調査と栽培

国産甘草の実現を目指すのには中国の調査研究の資料が欠かせない。利国鉞による新疆甘草は詳細な総説であり、ウラルカンゾウについても以下のような知見を報告している。

1) ウラルカンゾウはシンキョウカンゾウに比し、耐旱性がやや劣る。正常に生育するには十分な水分が必要である。その地が極度に乾燥した地域に見えても、地下水位が 1—3 m であるところではよく育つ。その点ではスペインカンゾウに似ている。排水が良好である軽質土壌を好み、溜まり水や多過ぎる水、あるいは沼沢地では根茎は腐る。

2) 土質に対する要求はそれほど厳密ではない。軽質土壌が最適であるが、砂土壌、重土壌、粘土土壌でもよく生長する。河谷などの石や砂の堆積したところでも、ウラルカンゾウは良く生育する。カルシウムイオンを要求する。

3) グリチルリチン含量は 545 nm の吸光度で測定している (HPLC でないと他の吸収のある成分も加算される)。根には 2.6% で、根茎には 2.3% で大きな差異はない。根の太さと含量の関係では、1.5—3 cm では 3.3%、1—1.5 cm では 2.9%、1 cm 以下では 2.5% で太い方がやや高い。根の皮部は 2.2%、木質部は 2.5% で後者の含量がやや高いことなどと結論している。

4) 地下部は垂直根茎、水平根茎、根から成り生育場所により様子が違う。垂直根茎は水平根茎より上に生長し、その上端は太く、頭状あるいはこん棒状になる。径 3—5 cm、年数を経たものでは 10 cm 以上になる。垂直根茎の先端から毎年萌芽し茎葉を伸ばす。典型的なものでは、新旧の茎が密生し大きな株を形成する。

5) 水平根茎は垂直根茎から生長し、四方に向かって水平に伸長する。それはさらに分枝し、一面に蔓延する。水平根茎から芽が生長し、上に向かって伸長し、その芽は垂直根茎となり、さらに伸長し地上茎となる。また、その節 (水平根茎から垂直根茎が生長したところ) から不定根を伸展し、新しい株を形成する。状況の変化により独立株になることもあるが、その新しい株はそれまでの根茎と連絡して

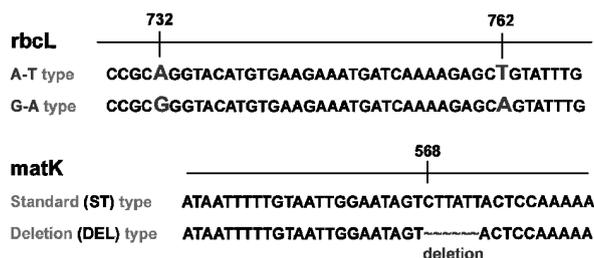


Fig. 10. DNA Polymorphisms of Glycyrrhiza Plants

いる。良好な条件（適度な水分，軽度な塩分土壌など）では水平根茎の出芽率は高く，10—15 cm に1新芽というようなこともある。

6) 根茎にはともに明瞭な分節があり，節上に鱗片葉がある。その鱗片葉の付け根に芽がある。根茎と根は剖検をしなくてもこれらの特徴から容易に区別される。2年目までの根茎は太くならないだけでなく，髓部が大きく，すかすかしており，薬用には適さない。その後コルク層が発達し始め，外皮は黄灰色から深紅色に変色し，内部は木質化し薬効成分も多くなる。

7) 水平根茎の太さは垂直根茎のそれに及ばない。4—5年後で径1.5—2 cm に達すると掘り起こして薬用に供される。水平根茎が伸びている深さは，生育条件により異なり，条件が良ければ地表から約30 cm であるが，表土の硬度，土地の乾燥状態，地下水の深さなどにより約1 m のところを横に這うこともある。

8) 根は当然ながら根茎の下に生える。その深さは土壤条件や地下水の深浅によって異なる。一般には1.5 m 以下，深い場合は8—9 m，稀に10 m を超える。地下水が比較的浅いところにある場合は，根はそこを通り過ぎてさらに下向きに伸びることはなく，地下水の毛管上昇水の層内を横向きに生長する。不定根は深くは伸長しない。さらに，条件が適当でないとその生長は十分ではなく，その發育不良が植物個体の生長を不健全にする。

9) 種子を使う栽培では低い発芽率が問題になる。フィールドで実生種が少ない原因としては胚の成熟に時間がかかり，未成熟種子が多いこと，種子が虫などに食べられること，種子の表面に硬い細胞壁があり破るのが容易でないことなどが挙げられている。

10) 成熟充実した種子を使って，室温18—20°C で十分な水分を与えた良好な条件での発芽実験で発芽率は11%であった。30分間サンドペーパーで擦って試験すると，その発芽率は70—80%に上げることができたが，種子の損傷もあり，腐敗率は10—12%に達した。種子を沸騰水で短時間処理後，冷水，ついで温水に保存すると，その発芽率は15—20%に上昇した。現在，大規模には温水に漬けた後，湿った砂に混ぜ，1—2ヵ月保存した後，種まきをする。あるいは60°C の温水で4—6時間処理

後，水を切り，温暖なところに置き，湿った布で覆い，毎日2回清水で湿らせ，芽切りができてから種まきをする。種子を比率で1:1.5にした硫酸に1時間浸漬した後に，水洗して発芽させると，その発芽率は94%，出芽率は91%，腐敗率は2%，不発芽率は4%であったと報告されている。

11) 根茎を種苗にする方法が広く用いられる。春あるいは秋の甘草収穫時に，太い根は薬用に供し，細い根茎を5—10 cm に切る。その各片には2—3個の芽がある。畝幅50 cm，株間30 cm，溝の深さ10 cm に整地する。その溝の中に平らに種苗切片を置き，土をかけ，平らにならし，鎮圧して散水する。水分管理に努め，幼苗が出芽生長し，本葉が2—3枚のとき，間引きをして株間を整えるが，混み合っている場合でも生長に影響が少ない。除草，追肥，病虫害対策はよい生長のためには必要である。

6. 甘草屋敷由来ウラルカンゾウ *G. uralensis* の復活とバイオ苗調製

甘草屋敷（山梨県塩山市）にはウラルカンゾウ *G. uralensis* が植栽されている。現存のウラルカンゾウが何時から生育していたかについては，確かな証拠はない。記録によると，江戸時代中期にその地に移植され，7—80年後に茶畑に数本が生えていたのが発見された。それが幕府の保護の元に栽培され，明治初年まで続いた。²³⁾ 物類品鑑に平賀源内によって書かれたカンゾウのスケッチが残っており，それはウラルカンゾウの特徴をよく表している。²⁴⁾ その後，昭和初年の調査ではその地はブドウ畑になっており，その中に数本のカンゾウが発見された。²⁵⁾

平成2年夏に著者の1人が甘草屋敷を見学した。前庭は駐車場に舗装され，一部はキウイ栽培に利用されていた。そのキウイ棚の下に3本のカンゾウ属植物を確認することができた。その1小枝の分与を受け，MeOHエキスを調製し，HPLC Profile 分析に付し，ウラルカンゾウであることを確認した。甘草屋敷が塩山市に移管されたのを機会に，キウイ栽培の中止とウラルカンゾウの育成のための環境整備を申し出て，ウラルカンゾウは増殖復活した。一方，バイオ苗を調製し増殖を検討した。その経過の概要は以下のようなものである。^{26,27)}

甘草屋敷の圃場より1997年5月に採取した根茎を鉢植えして萌芽させ，展開前の新芽を得た。滅菌

後、茎頂部を初期培地（MS 培地を 3 分の 1 濃度に希釈後、IAA 0.1 mg/l, ゼアチン 0.3 mg/l を添加）に置床し、25°C、16 時間照明下で培養した。初期培地で 2 回継代培養しシュートを形成させた。5—6 葉に生長したシュートの各節を切り出し、発根培地（1/3 濃度に希釈した MS 培地に IBA 0.1 mg/l を添加）に置床し、シュートの伸長とともに根の形成を促し多数の幼植物体を得た。これらの幼植物を馴化処理後、排水のよい園芸用土に植付け育成した後、コンクリーポットに移植し育成した。

これらのバイオ苗は地上茎葉の展開もよく、地下部の肥大化も速かった。グリチルリチン含量も 5% に達し、優良品種候補であると結論した。現在、その栽培法を検討しており、近い将来、良質甘草を生産できると期待している。

7. 甘草の水可溶塩基性成分

生薬の含有成分調査では有機溶媒で抽出して得られるエキスについて、調査するのが一般的であった。また、抽出溶媒を水に変えることで、それまで捕捉できなかった成分を得ることが多い。カンゾウ属植物がマメ科に属することから、水可溶塩基性成分について検索した。これまで、ウラルカンゾウ *G. uralensis* から 2 種の tetrahydroquinoline alkaloid,²⁸⁾ 1 種の pyrrolopyrimidine alkaloid²⁹⁾ が報告された。また、*G. yunnanensis* から glyyunnanenine と名付けられた C₁₄H₁₈O₂N₂ の 2 環性アルカロイドが報告された。³⁰⁾ さらに、生薬甘草から putrescin³¹⁾ の含有が報告された。われわれの調査ではウラルカンゾウ *G. uralensis* とスペインカンゾウ *G. glabra* に共通の成分が含まれ、それらはグリチルリチン非含有の種には含まれないことが判った。単離した成分は 4 種で、3 種はそのスペクトルデータから、2-piperidinyl acetic acid, methyl 2-piperidinyl acetate, anabasin であると同定した。アルカロイド anabasin はタバコ *Nicotina tabacum* から、nicotine 及び 20 種の類縁アルカロイドとともに得られ、硫酸塩は殺虫剤として使用される。この成分は初め市場の甘草から得られたので、栽培地で使われる農薬に由来するのではないかと考えられたが、大阪薬科大学附属薬用植物園で栽培した地下部を使って調査しても、単離同定することができた。³²⁾ もう 1 種の成分は新規アルカロイドで、licorine A と命名した。そのスペクトルデータの解析結果から、Fig. 11 に示す構造

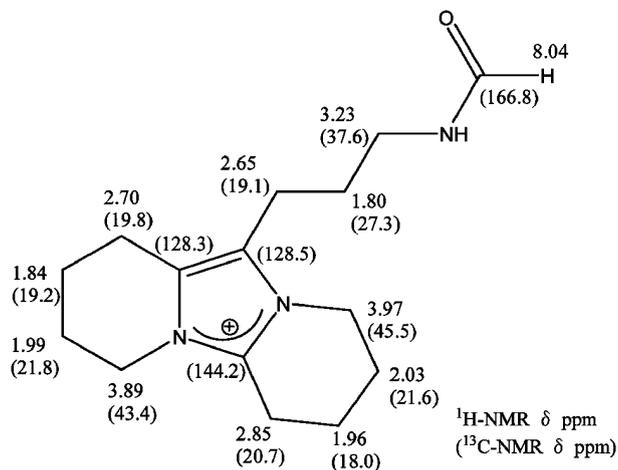


Fig. 11. Structure of Licorine A

式で示されることを明らかにした。³²⁾ その構造式からは、毒性も含めて生物活性を有することが考えられたので、Pan Lab. での試験を依頼した。その結果、10 μM で 58% の中枢神経系ニコチン性コリン受容体阻害活性が認められた。なお、このアルカロイドについては X-ray 結晶解析を行い、アルカロイド部分の構造は Fig. 11 のものであることが判ったが、MeOH-CH₃Cl からの再結晶の際、入り込んだカウターイオンが何であることを確認することができず、R 値を下げることはできなかった。甘草からは先に 0.1% の収率で putrescin が確認され、ベンツピレンなどの変異原性抑制作用があると報告された。³¹⁾ しかし、われわれの調査では putrescin は証明できなかった。カンゾウ配合の漢方薬による副作用情報が出され、それらがグリチルリチンによるとされているが、連用されたときの肝炎などにこれらのアルカロイドなどが関与している可能性が心配され、慢性毒性に関する調査が必要であると考えている。

あとがき

国内で消費する生薬及び関連素材の自給率は数%であり、高い自給率を回復することが緊急の課題である。農業離れとともに農村の過疎化が進み放置遊休農地が拡大した。それは耕地の 1 割に達すると見積もられている。³³⁾ 特に、里山地区の荒廃が進んでおり重大な社会問題になっている。³⁴⁾ 一方、諸外国は農作物を重要天然資源とみなし付加価値を高めている。農産物安全保障が言われ、国家の安全を確保するためには自国産農産物の確保が重要な課題であ

ることが一般化している。³⁵⁾ 生薬についても同様であり、国民の健康を保証するためには生薬の必要量の確保や採算性保持などとともに品質の確保が不可欠である。生薬の生産地、流通関連機関、利用現場が抱える諸問題を直視し、その根元にある諸問題を解析すべく、その象徴として甘草を取り上げた。

北海道医療大学附属薬用植物園、国立医薬品食品衛生研究所北海道薬用植物栽培試験場、甘草屋敷(山梨県)、御薬園(会津若松市)由来のウラルカンゾウ *G. uralensis* が優良品種候補であると考えている。追加される種があると期待されるが、これらの候補で先に進みたいと考える。優良品種候補の選抜にあたり、栽培面を含めた条件として、1) 地下部の成長が速く、2) 薬用成分グリチルリチン含量が2.5%以上で再現性があること、3) 2年間の栽培で収穫できること、4) 根の太さはφ2—0.5 cm×70 cm、5) 乾燥重量が100 g以上であること、6) 収穫法と生薬調整法が簡便で、7) 生薬収率は70%以上であると高い目標を設定した。

栽培法の検討は始まったばかりであるが、わが国では地表近くに水分が多く、ウラルカンゾウ *G. uralensis* の深い水源を感知し、根を伸ばす特性を見落としてきたと思われた。そこで、その特性を引き出すために、筒を使った試験栽培を始めた。これまでの結果では、直根性蔬菜のゴボウに類似した形状の地下部を得ており、それは1年間の栽培品ですでに生薬「甘草」の基準値であるφ0.5 cm以上の太さ、グリチルリチン含量2.5%以上を示した。

一方、砂漠緑化の試みの中でシードベース工法が考案され成果を上げている。³⁶⁾ 上記の植物の特性を生かす方法であると思われ、モンゴルのウラルカンゾウ *G. uralensis* の種子を使って、信州大学を中心に試験栽培が試みられ始めた。

中国の黄土高原の観察結果では、ウラルカンゾウ *G. uralensis* がクコ栽培圃場とリンゴ畑の周囲でよく成長していた。これらは、ウラルカンゾウ *G. uralensis* の自生地がクコヤリンゴの栽培地に転用された結果であり、周囲は土手になっておりその生育に適していたためと思われた。その外側は半砂漠地帯であったことから考えて、それは砂漠化に抵抗する植物であると推定した。ウラルカンゾウ *G. uralensis* で砂漠化を抑制し、一部を薬用、食用に利用しながら土地を安定化させ、必要が生じれば他

の作物の栽培などに転用する方策が賢明であると思われる。

里山地区は広い平坦な耕地のある地区とは明らかに条件が異なる。段差があり、ウラルカンゾウ *G. uralensis* など地下部を利用する多年生の薬用植物栽培に適している。里山地区の活性化は社会的課題であり、ウラルカンゾウ *G. uralensis* がその解決に役立つと期待している。

甘草エキスとグリチルリチンが薬物代謝酵素P450 (CYP3A1, 3A2>1A2, 2B1) を誘導することが報告された。³⁷⁾ 甘草やグリチルリチンの解毒作用や緩和作用とされてきた知見と関係があるかも知れない。また、甘草が多く漢方薬に配合され、それらの漢方薬は証により効果が異なる。遺伝子が関与する薬物代謝酵素の誘導は証と漢方薬の相関に示唆を与えるように思われる。多くの甘草配合漢方薬の添付文書に注意事項が記載されている。³⁸⁾ 重症患者に連用したことによる副作用を根拠にしたと思われ、頓服薬として用いられる葛根湯、芍薬甘草湯、大黃甘草湯などでは心配の少ない副作用と思われる。甘草資源の確保のための研究は今後も重要である。

謝辞 本研究に際し、国立医薬品食品衛生研究所北海道薬用植物栽培試験場 柴田敏郎場長、株式会社ツムラ漢方生薬研究所 近藤健児研究員、岐阜薬科大学 林宏明助教授、武田薬品工業創薬研究所の方々、大阪薬科大学 石田寿昌教授、大石宏文講師にお礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) “The Interpretation of the Japanese Pharmacopeia XIV,” Hirokawa, Tokyo, 2001, D-242.
- 2) Kahara R., Abstract papers, Symposium on Licorice, Yamanashi, 2001, pp. 43-46.
- 3) Yamamoto Y., Tani T., *J. Trad. Med.*, **19**, 87-92 (2002).
- 4) “Cultivation and Quality Assessment of Medicinal Plants,” 10th ed., Yakujinippo, Tokyo, 2002, pp. 50-62.
- 5) Nakamura S., Abstract papers, Symposium on Licorice, Yamanashi, 2001, pp. 17-21.

- 6) Ohnishi K., private note.
- 7) Kusano G., Shibano M., Kita S., Hayashi H., Watanabe H., *J. Japan. Med. Botany*, 23–38 (2000).
- 8) Shibano M., Matsumoto Y., Kusano G., Shibata T., *Nat. Med.*, **50**, 273–283 (1996).
- 9) Hayashi H., Shimura K., Nakaizumi T., Hattori S., Yamaguti M., Inoue K., Ito M., Honda Y., Sarsenbaev K., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, (in press).
- 10) Shibano M., Henmi A., Matsumoto Y., Kusano G., Miyase T., Hatakeyama T., *Heterocycles*, **45**, 2053–2060 (1997).
- 11) Shibano M., Matsumoto Y., Nakao E., Henmi A., Kusano G., Shibata T., Hatakeyama Y., Hayashi H., Kinoshita T., *Nat. Med.*, **52**, 279–283 (1998).
- 12) Shibano M., Kawase S., Murakami R., Kita S., Kusano G., Shibata T., Hatakeyama Y., Agata I., *Nat. Med.*, **54**, 70–74 (2000).
- 13) Kusano G., Koguchi S., Shibano M., Takahashi K., Okada Y., Coskun M., Ozgen U., Erdurak C. S., Okuyama T., *Nat. Med.*, **56**, 129–135 (2002).
- 14) Gorham J., Tori M., “The Biochemistry of Stilbenoids,” Chapman & Hall, London 1995, pp. 2–3.
- 15) Nomura T., Fukai T., *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, **73**, 73–140 (1998).
- 16) Shibano M., Kawase S., Murakami R., Kita S., Kusano G., Shibata T., Hatakeyama Y., Agata I., *Nat. Med.*, **54**, 70–74 (2000).
- 17) “Data for the Technician Group in Osaka Shoyaku Association,” 1995, pp. 40–53.
- 18) Hayashi H., Hosono N., Kondo M., Hiraoka N., Ikeshiro Y., Shibano M., Kusano G., Yamamoto H., Tanaka T., Inoue K., *Bio. Pharm. Bull.*, **23**, 602–606 (2000).
- 19) Kondo K., Kahara R., Abstract papers, Symposium on Licorice, Yamanashi, 2001, pp. 35–47.
- 20) Kondo K., Shiba M., Yamaji H., Terabayashi S., Nakamura R., Sakakibara I., Mametani S., Honda Y., Ban K., Muta S., “The 55 Annual Meeting of Japan. Pharmacognosy,” Hakata, 2002, p. 146.
- 21) Hayashi H., Shimura K., Nakaizumi T., Hattori S., Yamaguchi M., Inoue K., Sansenbaev K., Ito M., Honda Y., “The 55 Annual Meeting of Japan. Pharmacognosy,” Hakata, 2002, p. 71.
- 22) Kakutani K., Ozaki K., Watanabe H., Shibano M., Kusano G., Tomoda K., *Nat. Med.*, **55**, 287–293 (2001).
- 23) Fujita M., “Annual Research Bulletin of Faculty of Arts and Sciences of Yamanashi University,” 1953, 4th, pp. 81–116.
- 24) Hiraga G., “The Revised Publication of Butsurui Hinshitsu,” 3rd ed. Yasaka-shobo, Tokyo, 1972, p. 34.
- 25) Ueda S., “Studies on the History of Japanese Medicinal Botanical Gardens,” Maruzen, Iwanami, Tokyo, 1930, pp. 201–206.
- 26) Kusano G., Shibano M., Suzuki N., Watanabe H., Ozaki K., Shibata T., Hatakeyama Y., Iijima I., *Nat. Med.*, **54**, 199–203 (2000).
- 27) Watanabe H., Ozaki K., Abstract papers, Symposium on Licorice, Yamanashi, 2001, pp. 12–16.
- 28) Han Y. N., Chung M.S., Kim T. H., Han B. H., *Arch. Pharm. Res.*, **13**, 101–102 (1990).
- 29) Han Y. N., Chung M. S., *Arch. Pharm. Res.*, **13**, 103–104 (1990).
- 30) Hu J. F., Shen F. J., *Chem. J. Chinese Universities*, **16**, 1245–1247 (1995).
- 31) Higuchi I., Kamibaba K., Matsumoto T., Te S., Ohotsuka K., Matsumoto Y., *J. WAKAN-IGAKU*, **2**, 250–251 (1985).
- 32) Nakamura K., Shibano M., Kusano G., “The 118 Annual Meeting of Japan Pharm. Soc. Abstract Papers,” Kyoto, 1998, p. 157.
- 33) Asahi News Papers, 2003, 2. 5.
- 34) Tanaka T., “The 122nd Annual Meeting of Pharm. Soc. Japan,” Chiba, 2002, p. 161.
- 35) Koyama T., Abstract papers, “The 46th Annual Meeting of SYOYAKU-GAKKAI, Osaka, 1999,” pp. 46–47.
- 36) Yamadera Y., Yang X. T., Miyazaki T., *J. Jpn. Soc. Reveg. Tech.*, **28**, 197–200 (2002).
- 37) Paolini M., Pozzetti L., Sapone A., Cantelli-Forti G., *Life Sci.*, **62**, 571–582 (1998).
- 38) “Drugs in Japan Ethical Drugs 2003,” 26th ed., ed. by JAPAN Pharmaceutical Information Center, Jiho Inc., Tokyo, Japan, pp. 2440–2535.