

食品薬学：薬食同源の視点から薬用食品を科学する
—デイジーフラワーの中性脂質上昇抑制作用サポニン成分—

森川敏生,^{*,a} 村岡 修,^a 吉川雅之^{a,b}

Pharmaceutical Food Science: Search for Anti-obese Constituents from Medicinal Foods
—Anti-hyperlipidemic Saponin Constituents from the Flowers of *Bellis perennis*—

Toshio MORIKAWA,^{*,a} Osamu MURAOKA,^a and Masayuki YOSHIKAWA^{a,b}

^aPharmaceutical Research and Technology Institute, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashi-osaka, Osaka 577-8502, Japan, and ^bKyoto Pharmaceutical University, 1 Shichono-cho Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607-8412, Japan

(Received October 28, 2009)

Among a variety of food materials, some are being used as resources of traditional, alternative, and/or complementary medicines all over the world. These medicinal foods are known to have not only nutritive and taste values but also medicinal effects, and they are prescribed in various traditional preparations. Regarding this point, we focused on exploring bioactive constituents in these medicinal foods, which would be applicable to remedy so-called metabolic syndrome. In this review, our recent studies on anti-hyperlipidemic saponin constituents from flowers of *Bellis perennis* are described.

Key words—pharmaceutical food science; medicinal food; *Bellis perennis*; anti-hyperlipidemic activity; antiobesity

1. はじめに

近年、わが国における食生活の欧米化に伴う動物性食品の増加と、過食や偏食なども手伝って、生活習慣病やメタボリックシンドローム、アレルギー性疾患などが深刻さを増してきている。国民の健康志向が高まるにつれて、食事療法の重要性が叫ばれおり、さらには、高齢化社会になって、早期老化の防止や健やかな老いを求めた健康維持の願望も次第に大きなものになってきている。また、わが国において平成20年度から導入された特定検診は、内臓脂肪の蓄積を伴う肥満を予防し、肥満症や脂質異常症、あるいは糖尿病といった生活習慣病の発症リスクの軽減や改善に早期介入することを目的に実施されている。このような背景のもとに、食を通して健康の確保を目的とした様々な食品が開発され、今ではOTC医薬品市場をしのぐ規模の巨大産業に成長している。しかし、これらの“いわゆる健康食品”

の中には、科学的根拠に乏しく安全性の検討さえも不十分なものがあり、かつ、医師や薬剤師による管理や摂取（服食）指導が欠けており、これらを規制する法整備も十分ではない。また、情報化社会の今日、食物と健康に関して氾濫する多種多様な情報は、まさに玉石混淆で、科学的には不正確とも言える情報も数多く認められるなどの問題点がある。

われわれは、食経験のある天然薬物や薬効が伝承されている食品を薬用食品と称し、薬食同源の視点から、その科学的研究を進めている。洋の東西を問わず、身近な天然素材が薬用にされたり、一方では同じ素材が食用にもなってきたことから、古来より天然由来の薬物と食物の材料には共有されるものが多く存在することは言うまでもないことである。これら、「薬」にも「食」にも用いられる素材である薬用食品について、物質科学（マテリアルサイエンス）を基盤とした生体機能解明及び機能性成分の探索を薬学の視点から進め、正確な研究情報をまとめ、広く社会に発信していくことは、生薬学、天然物化学領域の研究分野に求められているものの一つである¹⁾と考える。

われわれはこれまでに、世界各地の伝統・伝承生

^a近畿大学薬学総合研究所食品薬学研究室（〒577-8502 東大阪市小若江3丁目4番1号）、^b京都薬科大学生薬学分野（〒607-8412 京都市山科区御陵四丁野町1）

*e-mail: morikawa@kindai.ac.jp

本総説は、日本薬学会第129年会シンポジウムS14で発表したものを中心に記述したものである。

薬あるいはハーブや香辛料などとしても用いられている食用素材などから、抗糖尿病、抗アレルギー、胃及び肝保護作用など種々の機能性成分を見い出している。²⁾ その研究の一環として、今回、西洋ハーブのデイジーフラワー (*Bellis perennis*, 花部) 抽出エキスについて、オリーブ油負荷マウスにおける血中の中性脂質 (TG) 上昇抑制作用が認められたことから、その生体機能成分の探索研究を実施した例について紹介したい。

2. デイジーフラワーの血中 TG 上昇抑制作用サポニン成分

2-1. 抽出エキス及び分画の血中 TG 上昇抑制作用

キク科 (*Asteraceae*) 植物デイジー (*B. perennis*) は、和名をヒナギク (雛菊)、チョウメイギク (長命菊) 又はエンメイギク (延命菊) などと称される西ヨーロッパ原産の多年生草本である。日本には明治初期に伝えられたとされ、チョウメイギクやエンメイギクといった和名は、花期が長いことに由来すると言われており、現在では主に園芸品種として親しまれている植物である。³⁾ 西欧諸国においては、古くからその開花時の全草や根部を打撲傷、出血、筋肉痛及び皮膚病やリウマチの治療に用いられているとともに、その若葉や蕾、花弁などをサラダに加えて生食するなど、食用としても供される薬用食品である。⁴⁾ これまでに根部の含有成分について種々のサポニンが報告されているが、⁵⁻¹²⁾ 花部については、花弁の色素成分としてアントシアニン¹³⁾ やフラボノイド類¹⁴⁾ が報告されているのみであった。われわれは抗肥満作用シーズの探索研究の一環として、種々の薬用食品素材抽出エキスについて、Fig. 1 に示すマウスを用いたオリーブ油負荷モデルにおける血中 TG 上昇に及ぼす影響を検討し、これまでに西洋ハーブのアーティチョーク (*Cynara scolymus*)¹⁵⁾ から cynaropicrin などのセスキテルペン、セージ (*Salvia officinalis*)¹⁶⁾ から carnosic acid などのジテルペン、チャ (*Camellia sinensis*) の花部¹⁷⁾ から florthesaponin A-C 及びタイ天然薬物 *Sapindus rarak* の果皮^{18,19)} から hederagenin 3-*O*-(3,4-di-*O*-acetyl- α -L-arabinopyranosyl)-(1 \rightarrow 3)- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- α -L-arabinopyranoside などのサポニンを活性成分として見い出している。今回、デイジーフラワー抽出エキスに 500 mg/kg の経口投与において有意な血中 TG 上昇抑制作用が認

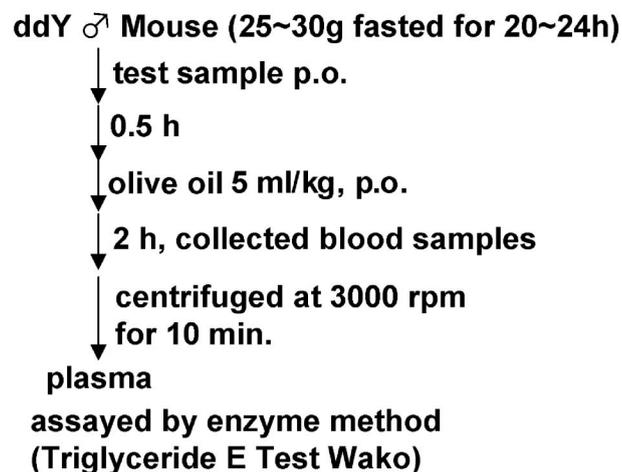


Fig. 1. Experimental Protocol for Anti-hyperlipidemic Activity in Olive Oil-treated Mice

められたことから、その活性寄与成分の探索研究に着手した。活性を指標に分画したところ、配糖体分画に活性が集約され、200 mg/kg の用量において有意な作用が認められた (Fig. 2)。

2-2. 活性成分の探索

配糖体分画について各種カラムクロマトグラフィー及び HPLC により含有成分を精査したところ、これまでに 20 種の新規サポニン perennisoside I-VII²⁰⁾ (1-7) 及び perenisaponin A-M^{21,22)} (8-20) を単離・構造決定するとともに、計 8 種の既知サポニン (21-28) を単離・同定した (Scheme 1)。いずれのサポニン成分も、bayogenin (1a) あるいは polygalacic acid (8a) をアグリコンとした 3-モノデスモドあるいは 3,28-ビスデスモド型トリテルペンサポニンであり、アグリコンの 23 位にアセチル基あるいは 28 位にエステル結合した糖鎖部にアシル基を有するものが多く、とりわけ特徴的な化学構造を有する化合物として、3-ヒドロキシブチリル基が連続したアシル基を有するサポニンが得られた。今回、これらのようなアシル基の種類あるいは結合位置などの微妙に異



森川敏生

近畿大学薬学総合研究所准教授。1972 年生まれ。京都薬科大学卒業。京都薬科大学大学院博士後期課程中退。2001 年京都薬科大学生薬学教室助手。2005 年近畿大学薬学総合研究所講師に就任。2010 年より現職。生薬学、天然物化学、食品薬学。

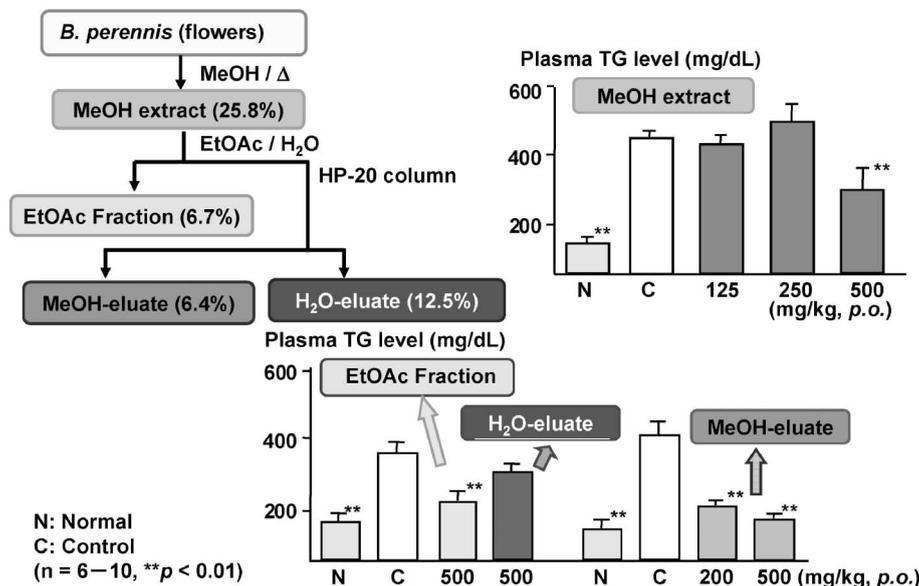


Fig. 2. Inhibitory Effects of Extract and Its Fractions from Flowers of *B. perennis* on Plasma Triglyceride Elevation in Olive Oil-treated Mice

なるサポニン類の詳細な分離・精製については、親水性相互作用クロマトグラフィー (HILIC, Hydrophilic Interaction Chromatography) カラムを用いた HPLC 分取が奏効し、良好な分離が可能であった。近年、HILIC カラムを用いた高極性塩基性化合物の HPLC あるいは LCMS 分析が報告されているが、これまでにサポニン類での適用例はほとんどなく、HILIC カラムの活用法として期待できるのではと考える。

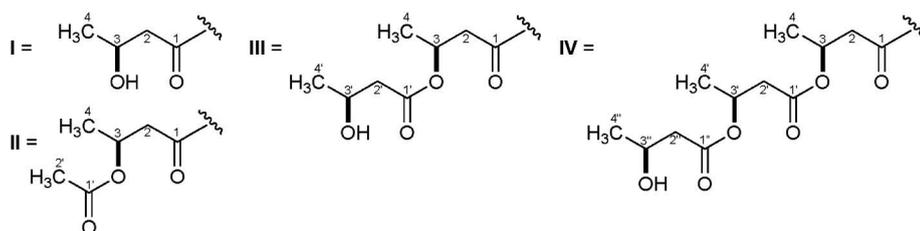
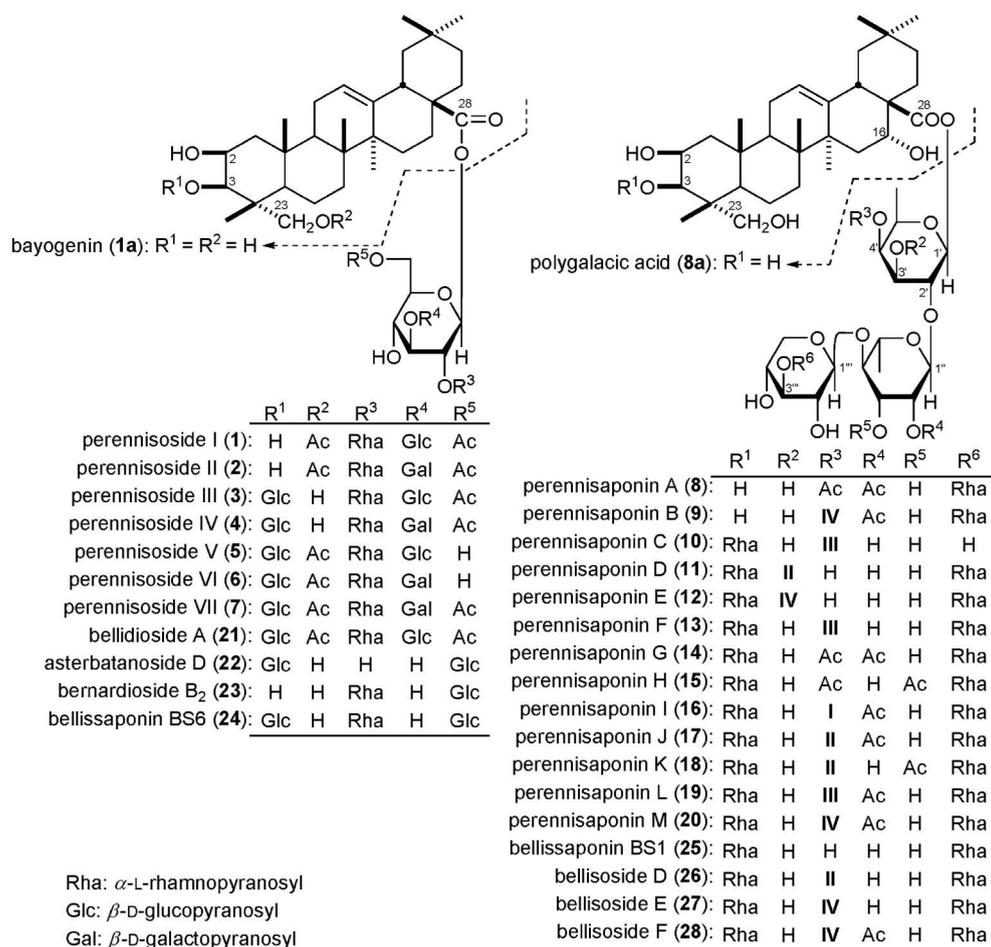
2-3. 含有サポニン成分の血中 TG 上昇抑制作用

次に、得られたダイジーフラワーのサポニン成分のうち、比較的高含量で得られた化合物 **1**, **2**, **22–24** 及び **27** について、エキス及び分画と同様にオリーブ油負荷試験を実施した。^{20,22)} その結果、新規化合物として得られた perennisoside I (**1**) 及び II (**2**) に 25–50 mg/kg、また、ダイジーフラワーの根部からの単離報告もある既知化合物の bellisoside E (**27**) に 100 mg/kg の経口投与において有意な血中 TG 上昇抑制作用が認められた (Fig. 3)。一方、asterbatanoside D (**22**)、bernardioside B₂ (**23**) 及び bellissaponin BS6 (**24**) について、200 mg/kg の経口投与においても有意な作用は認められなかったことから、その活性の発現にはアグリコン部や 28 位糖鎖部のアシル基の存在が重要であることが示唆された。

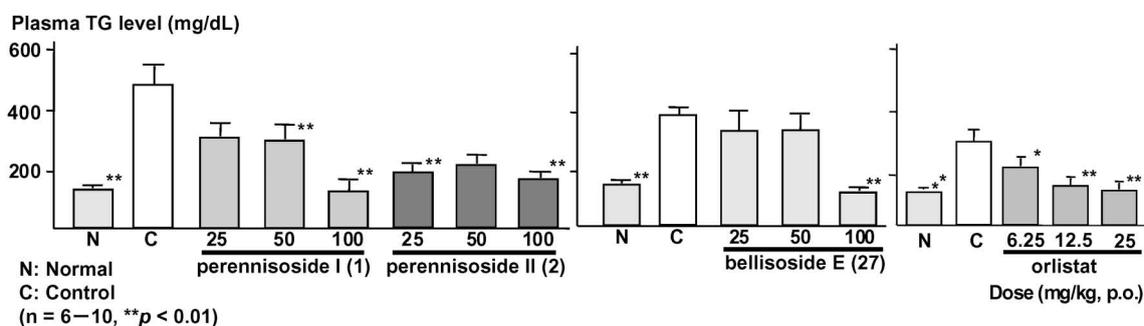
2-4. ダイジーフラワー由来サポニン成分の TG

吸収に及ぼす影響 食事時の TG は、消化管内に分泌される胆汁とコレステロールとともに複合ミセルを形成し、そこに膵臓から分泌されるリパーゼによって一旦加水分解され、小腸細胞内に吸収された後、細胞内で TG に再合成される。そこで、血中 TG 上昇抑制作用の作用点の一つとして、まず、膵リパーゼ阻害活性^{16,18)} について検討したところ、ダイジーフラワー抽出エキス (IC₅₀ = 455 µg/ml) に活性が認められた。他のサポニン成分についても同様に膵リパーゼ阻害活性を検討したところ、上述したオリーブ油負荷マウスにおける血中 TG 上昇抑制作用の認められた化合物 **1**, **2**, **27** 及び perennisaponin G–M (**14–20**) においては、IC₅₀ 値として 41.4–223 µM の濃度において活性が認められた。²²⁾ その活性強度は、強力な膵リパーゼ阻害物質として知られている orlistat²³⁾ (IC₅₀ = 56 nM) の活性強度と比較すると弱いものであったが、これまでに本活性が報告されているチャ種子由来サポニンの theasaponin E₁²⁴⁾ (IC₅₀ = 270 µM) と比較して強い活性を示した。一方、オリーブ油負荷モデルにおいて作用の認められなかった化合物 **22–24** においては、膵リパーゼ阻害活性が認められず (IC₅₀ > 800 µM)、*in vivo* モデルでの結果と同様にアシル基の存在が活性発現に重要であることが示唆された。

Orlistat の経口投与によるオリーブ油負荷マウスにおける血中 TG 上昇抑制作用は、6.25–25 mg/kg



Scheme 1.

Fig. 3. Inhibitory Effects of Saponin Constituents from Flowers of *B. perennis* on Plasma Triglyceride Elevation in Olive Oil-treated Mice

の用量において有意な作用が認められている (Fig. 3) が, *in vitro* 酵素阻害活性における orlistat の活性強度を鑑みると, 化合物 **1**, **2** 及び **27** などのアシル基を有するデイジーフラワー由来のサポニン成分は, 比較的 *in vivo* モデルにおいて強い作用を示すため, 臍リパーゼ阻害活性とは異なる作用点による TG 吸収阻害作用も考えられることから, 次に, 胃排出能に及ぼす影響について検討した. 一般的に胃内容物は, 胃の蠕動運動が強まり, 胃内圧が幽門部の括約筋の収縮力や十二指腸の内圧より大きくなったときに十二指腸へ移送される. 胃排出速度は血糖値や血中 TG 濃度などの調節に大きく関与し, 糖尿病や肥満症患者において健常人と比較して速いとされるなど, その調節は消化器系における重要な調節機構の一つである.²⁵⁻²⁸⁾ すなわち, 胃排出能を抑制し, 食後の血糖や血中 TG 濃度を調節することは, 糖尿病や肥満症などの生活習慣病の予防や改善につながると考えられる. そこで, デイジーフラワー由来サポニン類のオリーブ油負荷マウスにおける胃排出能に及ぼす影響について, 抽出エキスの配糖体分画をフェノールレッド法^{15,29)} を用いて検討したところ, 200 mg/kg の用量において有意な胃排出能抑制作用が認められた. 以上の結果から, デイジーフラワーの含有サポニン成分の血中 TG 上昇抑制作用は, 臍リパーゼ阻害活性及び胃排出能抑制作用の双方が関与していることが示された.

3. おわりに

薬用食品素材に新たな生体機能を見出し, その機能性成分を明らかにするとともに, 活性発現の必須構造や構造活性相関に関する知見を得るなどの研究成果の蓄積は, 新たな創薬シーズの提案につながるとともに, 機能性食品素材開発の基盤研究としても有用であると考えられる. 高齢化社会を迎え, アンチエイジングや健康長寿への関心が高まり, より予防医学的なニーズが高まっている昨今, 本総説において紹介したようなマテリアルサイエンスを基盤とした薬用食品の生体機能解明及び機能性成分の探索研究が, 実学であるべき薬学研究の中の生薬学・天然物化学領域に求められるものの一つであるのではと考えている.

謝辞 本研究は, 文部科学省私立大学高度化推進事業ハイテク・リサーチ・センター整備事業

(2007-2011) 及び科学研究費補助金の援助により行われたものであり, ここに深謝いたします.

REFERENCES

- 1) Kitagawa I., Yoshikawa M., "Medicinal Food Pharmaceutical Science," Kodansha Scientific Ltd., Tokyo, 2005, pp. 3-6.
- 2) Morikawa T., *J. Nat. Med.*, **61**, 112-126 (2007).
- 3) Makino T., "Makino's Illustrated Flora in Color," Hokuryukan Co., Ltd., Tokyo, 1982, p. 553.
- 4) "PDR for Herbal Medicines," 3rd ed., Thomson Healthcare U.S.A., Montvale, 2004, pp. 877-878.
- 5) Li W., Asada Y., Koike K., Nikaido T., Furuya T., Yoshikawa T., *Tetrahedron*, **61**, 2921-2929 (2005).
- 6) Hiller K., Schöpke T., Wray V., Schulten H. R., *Pharmazie*, **43**, 850-852 (1988).
- 7) Schöpke T., Wray V., Kunath A., Hiller K., *Pharmazie*, **45**, 870-871 (1990).
- 8) Schöpke T., Wray V., Rżazewska B., Hiller K., *Phytochemistry*, **30**, 627-631 (1991).
- 9) Schöpke T., Wray V., Kunath A., Hiller K., *Phytochemistry*, **31**, 2555-2557 (1992).
- 10) Schöpke T., Hiller K., *J. Nat. Prod.*, **57**, 1279-1282 (1994).
- 11) Schöpke T., Hiller K., *Sci. Pharm.*, **64**, 663-668 (1996).
- 12) Glensk M., Wray V., Nimtz M., Schöpke T., *Sci. Pharm.*, **69**, 69-73 (2001).
- 13) Toki K., Saito N., Honda T., *Phytochemistry*, **30**, 3769-3771 (1991).
- 14) Gudej J., Nazaruk J., *Fitoterapia*, **72**, 839-840 (2001).
- 15) Shimoda H., Ninomiya K., Nishida N., Yoshino T., Morikawa T., Matsuda H., Yoshikawa M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 223-228 (2003).
- 16) Ninomiya K., Matsuda H., Shimoda H., Nishida N., Kasajima N., Yoshino T., Morikawa T., Yoshikawa M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1943-1946 (2004).
- 17) Yoshikawa M., Morikawa T., Yamamoto K., Kato Y., Nagatomo A., Matsuda H., *J. Nat. Prod.*, **68**, 1360-1365 (2005).
- 18) Morikawa T., Xie Y., Asao Y., Okamoto M.,

- Yamashita C., Muraoka O., Matsuda H., Pongpiriyadacha Y., Yuan D., Yoshikawa M., *Phytochemistry*, **70**, 1166–1172 (2009).
- 19) Asao Y., Morikawa T., Xie Y., Okamoto M., Hamao M., Matsuda H., Muraoka O., Yuan D., Yoshikawa M., *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 198–203 (2009).
- 20) Morikawa T., Li X., Nishida E., Ito Y., Matsuda H., Nakamura S., Muraoka O., Yoshikawa M., *J. Nat. Prod.*, **71**, 828–835 (2008).
- 21) Yoshikawa M., Li X., Nishida E., Nakamura S., Matsuda H., Muraoka O., Morikawa T., *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 559–568 (2008).
- 22) Morikawa T., Li X., Nishida E., Nakamura S., Ninomiya K., Matsuda H., Oda Y., Muraoka O., Yoshikawa M., *Helv. Chim. Acta.*, **93**, 573–586 (2010).
- 23) McNeely W., Benfield P., *Drugs*, **56**, 241–249 (1998).
- 24) Han L.-K., Kimura Y., Kawashima M., Okuda H., Kimura Y., *BMC Compl. Alternative Med.*, **25**, 1459–1464 (2005).
- 25) Phillips W. T., Schwarz J. G., McMahan C. A., *J. Nucl. Med.*, **33**, 1496–1500 (1992).
- 26) Horowitz M., Edelbroek M. A. L., Wishart J. M., Straathof J. W., *Diabetologia*, **36**, 857–862 (1993).
- 27) Tosetti C., Corinaldesi R., Stanghellini V., Pasquali R., Corbelli C., Zoccoli G., Di Febo G., Monetti N., Barbara L., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **20**, 200–205 (1996).
- 28) Green G. M., Guan D., Schwartz J. G., Phillips W. T., *Diabetologia*, **40**, 136–142 (1997).
- 29) Yoshikawa M., Wang T., Morikawa T., Xie H., Matsuda H., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1308–1315 (2007).