

研究成果普及計画書

研究機関名称：富山医科薬科大学和漢薬研究所

(現富山大学和漢医薬学総合研究所)

代表研究者氏名：小松かつ子

研究課題

助成年度 平成 12 年度

Curcuma 属植物の分子系統学的解析と鬱金類生薬の品質に関する研究

1 研究課題・内容の主旨

Curcuma 属植物は熱帯アジアに約 40 種が分布し、それらの根茎や塊根は各地で薬用または香辛料として用いられている。日本や中国では「鬱金」または「姜黄」及び「莪朮」が瘀血（血液循環改善）、健胃薬などとして広く用いられているが、それらの原植物は国によってまた産地によって多様で、約 10 種が報告されている。中国産姜黄（日本に輸入されると鬱金と称される）は *C. longa* の根茎、中国産鬱金（日本で玉金と称される）は *C. longa*、*C. wenyujin*、*C. phaeocaulis* または *C. kwangsiensis* の塊根、莪朮は中国産が *C. wenyujin*、*C. phaeocaulis* または *C. kwangsiensis* の根茎、日本産が *C. zedoaria* の根茎であるとされる。さらに健康食品として「ウコン」や「ハルウコン」の需要もある。本属植物は植物分類が難しく、植物体の一部を加工した生薬ではさらに同定が困難になる。近年、*Curcuma* 属生薬（鬱金類生薬）の含有成分に抗腫瘍、肝保護、抗炎症作用などが報告されており、臨床での使用上、原植物及び産地の違いによる薬理作用並びに成分の変化を明確にする必要がある。そこで、薬用または食用とされる鬱金類生薬について客観的な基原種の同定法を開発し、それらの品質上の差異を明確にする目的で次の研究を行った。1) 日本、中国及びインドに産する *Curcuma* 属植物を広く収集し、特定遺伝子領域の塩基配列に基づく分子系統学的解析を行う。同時に、同属生薬を同定する方法を開発する。2) 瘀血病態に関連する疾患では iNOS 由来の NO 量の過剰な増加による炎症の亢進が見られることから、原植物の異なる各種生薬の NO 産生抑制作用を比較する。3) NO 産生抑制作用を示した成分の組成と含量を各種生薬で精査する。

2 研究成果のアピール・ポイント

1) 遺伝子解析による中国及び日本産鬱金類生薬の客観的な同定法を開発した。中国及び日本産 *Curcuma* 属植物 6 種について核 18S rRNA 遺伝子及び葉緑体 *trnK* 遺伝子の塩基配列を決定したところ、前者（1810 塩基対）では上流から 234 番目の塩基にのみ置換が認められ、一方後者（2698~2705 塩基対）では *matK* 遺伝子以外のイントロン領域に 3 箇所の挿入・欠失、9 箇所の置換が認められ、各種は特徴的な塩基配列を有していた。*C. kwangsinensis* には 2 タイプがあり、その内 1 タイプは日本産 *C. zedoaria* と相同の配列であった。これらの配列をインデックスにして、鬱金類生薬を同様に解析したところ、中国産姜黄（鬱金）は *C. longa*、中国産片姜黄は *C. wenyujin*、莪朮は四川省産が *C. phaeocaulis*、広西壮族自治区など中国南部産が *C. kwangsiensis* など、日本産鬱金は *C. longa*、日本産莪朮は *C. zedoaria*、日本産ハルウコンは *C. aromatica* のそれぞれ根茎であることが判明した（*Biol. Pharm. Bull.*, 24: 1389-1394, 2001; 同誌, 25: 1593-1599, 2002）。インドで収集した生薬 Manjal はいずれの品種（Allepy, Nizamabad, Tamil Nadu）も *C. longa* の塩基配列に一致した。

Kasturi-manjal は *C. zedoaria* の配列と一致したが、インド産は根茎の断面が黄色であるのに対し、日本産 *C. zedoaria* は青紫色であり、成分上の違いが示唆された。

2) 中国産 *C. longa* の根茎 (鬱金) と塊根 (川玉金)、*C. wenyujin* の根茎 (片姜黄) のメタノールエキスに NO 産生抑制作用が認められた。5 種類の生薬のメタノール及び熱水抽出エキスを検討した。鬱金、川玉金及び片姜黄メタノールエキスの ID50 は 11.1 µg/mL、20.4 µg/mL 及び 23.6 µg/mL であった。鬱金エキスでは酢酸エチル可溶性画分が最も活性が強く (1.7 µg/mL)、この画分に含まれるクルクミノイド類 3 成分 (クルクミン、デメトキシクルクミン、ビスデメトキシクルクミン) の ID50 は 11.4-12.3 µM であった。

3) クルクミノイド類 3 成分を定量する HPLC 法を確立した。 *C. longa* の根茎に由来する生薬のクルクミノイド類総含量は、日本産鬱金が約 0.4%、中国産姜黄及びインド産 Manjal が 1.7~3.0% であり、その内クルクミンの割合は日本産約 80%、中国及びインド産 55~68% であった。中国及びインド産の一部に総含量が 4.5% 以上のものがあつた。ハルウコンには約 0.1%、インド産 Kasturi-manjal には約 1.0% のクルクミノイド類が含まれた。

3 研究成果に対する進捗ならびにその発展性

1) 遺伝子解析：簡便な鬱金類生薬の同定法として、Amplification-Refractory Mutation System 法及び SNaPshot 法を開発した (Biol. Pharm. Bull., 27: 144-146, 2004)。また、市販のウコン類健康食品に遺伝子解析による同定法を活用して、原植物を明らかにした。

2) 薬理作用：血管作動性を検討し、5 種類の生薬全てのメタノールエキスに NO 非依存性の血管弛緩作用が認められること、熱水エキスの多糖類画分には反対に収縮作用が見られること、及び *C. zedoaria* 由来日本産莖朮の多糖類画分にのみ NO 依存性の弛緩作用も認められことを明らかにした (Biol. Pharm. Bull. 26: 1135-1143, 2003)。アジュバント関節炎モデルマウスに対する抗炎症作用の検討では、*C. phaeocaulis* 由来中国産莖朮メタノールエキスが肢の腫脹と血清中の炎症マーカータンパク質の発現を有意に抑制し、また *in vitro* 実験において有意な COX-2 活性の抑制作用を示すことを明らかにした (Evid. Based Complement. Alternat. Med. 3: 255-260, 2006)。以上、駆瘀血作用の様式は、生薬の基原種により異なることが明らかになった。現在、作用成分を探索中である。

3) 成分：クルクミノイド類 3 成分の定量法及び生薬分析の結果は、「日本薬局方」収載ウコンの成分含量測定法で活かされる予定である。現在、鬱金類生薬の精油成分を検討中である。

4 研究成果に対する活用と今後の展望

同様の方法論を用いて、広くアジアの *Curcuma* 属植物及び生薬を研究し、各国における学名の統一、*Curcuma* 属植物の伝播経路の考察及び同属生薬の有用性の解明を計画している。

5 代表研究者として研究に関連する自己アピール

Curcuma 属植物は薬用植物または香辛料として長い歴史をもっている。グローバル化された現在、多くの同属生薬が健康食品原料として我が国に輸入されているが、その実体は不明である。原植物、成分組成と含量、薬理作用などに関する正確な情報が、安全性・有効性の上で求められている。その答えを出す目的で、私たちは科学的研究に取り組んでいる。