

学位論文題名

薬用植物の産生するストレス化合物と生薬成分

—セリ科薬用植物を中心として—

学位論文内容の要旨

【緒言】一次代謝産物が動物、植物、微生物に普遍的に分布するのに対し、二次代謝産物は生物種に特徴的で生物種を化学的に特徴づけている。植物に含まれる二次代謝産物は化合物として多種多様であり、そのなかから医薬、香料、色素などに役立つものが見出され利用されている。近年、植物の二次代謝産物が動物や微生物との関わりにおいて重要な役割を果たすことが明かとなり、植物における二次代謝産物の存在意義が認められてきた。さらに、植物に病原菌感染等のストレスが加わると、健全植物では認められないストレス化合物と呼ばれる異常二次代謝産物が産生する現象が知られている。そのなかで抗菌活性を有するストレス化合物（ファイトアレキシン）の産生・蓄積は、植物の重要な病害抵抗機構の一つとして重視されている。また、ストレス化合物は様々な生理活性を示し、化合物としても新規である場合が多いことから新たな生理活性物質源として注目されている。

食用植物のストレス化合物、特にファイトアレキシンについては、我々の研究を含め多くの研究がある。しかしながら、薬用植物のストレス化合物研究はほとんど行われていない。申請者は、新たな生理活性物質や薬効成分の類縁化合物などの産生を期待して薬用植物の産生するストレス化合物の研究に着手した。

【結果】まずはじめに、北海道で入手可能な薬用植物を中心として、ストレス化合物が産生するかスクリーニングテストを行った。その結果、テストした45科95種のうち、25科54種がストレス化合物を産生することが判明した。これらの中には、生薬に調製加工後、漢方処方用薬として用いられる重要な薬用植物であるセンキュウ、ホッカイトウキ、ハマボウフウ、ヨロイグサ（以上セリ科）、シャクヤク（ボタン科）、ダイオウ（タデ科）、ハナトリカブト（キンポウゲ科）、エゾウコギ、オタネニンジン（以上ウコギ科）、ゲンチアナ（リンドウ科）、ニガキ（ニガキ科）、カラスビシャク（サトイモ科）が含まれていた。

最初にストレス化合物の分離を行ったセリ科薬用植物ハマボウフウから、ストレス負荷により誘導される化合物を単離し、構造決定を行ったところ、ハマボウフウのストレス化合物は、生薬浜防風の成分として既に報告されている一連のフロクマリン psoralen、xanthotoxin、bergapten と一致した。これらの化合物は、無処理のハマボウフウではほとんど検出されず、また、ストレスを与えることにより含量が経時的に増加したことが

ら、浜防風成分として報告されている上記フロクマリンはハマボウフウの真正成分ではなく、ストレス化合物と推定された。浜防風にこれらのフロクマリンが含まれることは、ストレスの視点から次のように考えると説明がつく。薬用植物は収穫後、保存、水洗、切断、加温、乾燥など様々な調製過程を経て生薬となるが、その過程が、まだ生きている植物組織にとってストレスとなり、ストレス化合物が産生・蓄積し、生薬成分となる。この様に考えると、生薬中のストレス化合物含量は、調製法によって変動する可能性が高い。そこで次に、ハマボウフウから種々の調製条件で浜防風を調製し、フロクマリンを定量したところ、調製条件によってその含量に大きな差が見られた。北方型および南方型いずれの型のハマボウフウにおいても、乾燥するまでに時間がかかると、その間にストレス化合物が産生・蓄積する傾向が見られ、温風による強制乾燥では産生の度合いが低かった。さらに、南方型ハマボウフウから調製した浜防風においてストレス化合物含量と薬理活性に関連が認められたことは、誘導されるストレス化合物が生薬の薬理活性にまで影響を及ぼす可能性を示唆する。

ハマボウフウの地下部が生薬浜防風に調製されるのに対し、若芽は高級野菜として食される。ハマボウフウの前述したフロクマリンは、セロリ栽培農家や市場取扱者にみられる接触性皮膚炎の原因物質と報告されており、また、ハマボウフウの栽培農家においても接触性皮膚炎が知られていることから、ハマボウフウ若芽に対するストレスの影響を調べた。ハマボウフウの若芽を種々の条件で保存した後、フロクマリン含量を分析した結果、ハマボウフウの保存条件がフロクマリン含量に影響すること、特に切り口褐変部に蓄積することが明らかとなり、ハマボウフウの若芽においても取扱いに注意が必要なが分かった。

次に、セリ科の重要薬用植物であるボウフウ、トウキおよびホッカイトウキについて調査し、含有比、量に違いはあるものの、ハマボウフウの場合と同じフロクマリン類がストレスにより産生することを明らかとした。ここでも、自然乾燥の方が温風乾燥よりストレス化合物を多く与える傾向が認められた。一方、同じセリ科薬用植物でも、センキュウではストレスを与えてもフロクマリンは産生せず、フタライド類である *senkyunolide B* がストレス化合物として産生した。

科が異なるボタン科薬用植物シャクヤクにストレスを加えたところ、トリテルペノイド系化合物 *hederagenin* が産生した。*hederagenin* は、最近、生薬芍薬の微量成分として報告されているが、生シャクヤクでは検出されないことから、芍薬中の *hederagenin* は調製過程で生成したストレス化合物と推定される。

【まとめ】ハマボウフウのストレス化合物研究は、このように「生薬調製時におけるストレスの影響」という生薬全般に関わる研究に発展した。生薬に関するこれまでの研究は、生の薬用植物を対象とせず、調製済みの生薬から出発している。それ故、従来の生薬学では収穫してから生薬に至る過程における成分変化は見逃されてきた。生薬における成分含量のばらつきは、基原植物の違い、栽培条件、収穫時期など様々な要因に依存することが知られている。本研究は、それら要因に加えて、収穫後の保存および調製加工時に受ける

ストレスによりストレス化合物が誘導され、生薬成分さらには薬効にまで影響を及ぼす可能性を示した。「生薬調製時におけるストレスの影響」という新しい概念の導入は、これまで伝統が重んじられ、科学的な検討が十分でなかった生薬の調製法を再検討する切り口を与え、化学的品質評価の指標物質としてストレス化合物を利用することにより生薬の品質向上に寄与する。また、ストレス化合物に薬理活性が見出される場合には、利用価値が無く廃棄されていた薬用植物の未利用部位からストレス化合物を誘導し、薬用植物資源を有効利用することが可能となる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 高 杉 光 雄
副 査 教 授 田 中 俊 逸
副 査 教 授 田 原 哲 士 (大学院農学研究科)
副 査 助 教 授 鈴 木 稔

学 位 論 文 題 名

薬用植物の産生するストレス化合物と生薬成分

—セリ科薬用植物を中心として—

病原菌感染等のストレスが植物に加わると、健全植物には殆ど存在しないファイトアレキシンと呼ばれる抗菌性ストレス化合物が産生する現象が知られている。ファイトアレキシンについては、植物の動的病害抵抗性と関連して多くの研究がある。ストレス化合物は新規化合物である場合が多く、また、様々な生理活性を示す点から注目されている。しかしながら、薬用植物の産生するストレス化合物については、これまでに殆ど報告がない。申請者は、この点に着目して研究に着手した。

まず、北海道で栽培されている薬用植物と関連植物46科95種についてストレス化合物の産生能を調査し、21科45種がストレス化合物を産生することを明らかとした。そのなかには重要な漢方処方用薬の原料となる多くの薬用植物が含まれる。

次に、ストレス化合物の産生能が認められたセリ科薬用植物ハマボウフウからストレス化合物を単離し、構造決定したところ、既に生薬浜防風の成分として報告されている一連のフロクマリンと一致した。申請者は、これらの化合物が生根では殆ど検出されないことに疑問を抱き、ストレスを負荷したハマボウフウ根スライスに含まれるフロクマリン含量を経時的に分析し、これらの含量が経時的に増大することを確認した。従って、生薬浜防風成分として報告されているこれらのフロクマリンは、生根の成分ではなく生薬調製の過程で生成したストレス化合物と推定した。

この推定を裏付けるため、種々の条件で浜防風を調製し、フロクマリン含量を分析して調製条件との関連を調べた。その結果、調製条件によってフロクマリン含量に大きな差が見られ、乾燥する迄に時間がかかると、その間にストレス化合物が産生・蓄積する傾向が見られ、温風による強制乾燥では産生の度合いが低かった。さらに、ストレス化合物含量と薬理活性に関連が認められたことは、誘導されるストレス化合物が生薬の薬理活性にも影響を及ぼす可能性を示唆した。

ハマボウフウ地上部の若芽は食材に用いられる。ハマボウフウのストレス化合物であるフロクマリンは、光接触性皮膚炎の原因物質と報告されていることから、ストレスの影響を調べた。若芽を種々の条件で保存し、フロクマリン含量を分析したところ、保存時間の増大につれて含量が増加し、カットして保存したものでは特に増加が著しかった。また、切り口褐変部に蓄積することを明らかとした。近年、利便性からカット野菜の普及が著しいが、カット・保存に伴う成分変化については注目されていない。本研究は、安易なカット野菜利用への警鐘となるものである。

申請者は、さらにセリ科の薬用植物ボウフウ、トウキおよびホッカイトウキについても調査し、フロクマリン含有比、量に違いはあるものの、ハマボウフウの場合と同様の結果を得ている。ここでも、自然乾燥が温風乾燥よりストレス化合物を多く与える傾向が認められた。一方、同じセリ科薬用植物でもセンキュウではストレスを与えてもフロクマリンは検出されず、フタライド類である *senkyunolide B* がストレス化合物として産生した。さらに科が異なるボタン科薬用植物シャクヤクでは、ストレス化合物としてトリテルペノイド系化合物 *hederagenin* が産生した。*hederagenin* は、最近、生薬芍薬の微量成分として報告されているが、生シャクヤクでは検出されないことから芍薬調製の過程で生成したストレス化合物の可能性が高い。

薬用植物は収穫後、保存、水洗、切断、加温、乾燥など様々な調製過程を経て生薬となるが、その過程が、まだ生きている植物組織にとってストレスとなり、ストレス化合物が産生・蓄積して生薬成分の一部となる。これまでの生薬学は、調製加工された乾燥品から研究がスタートし、収穫してから生薬に至る過程は生薬学の盲点であった。申請者は、ストレスの視点から生薬調製過程の重要性を指摘し、さらにストレス化合物を生薬の化学的品質評価の指標物質として利用することにより、伝統的な生薬調製法を再評価する手がかりを得、品質のより均質な生薬生産に役立つ知見を得た。また、従来は利用価値がなく廃棄されていた薬用植物の地上部が、ストレス負荷によりストレス化合物を産生することを見出し、新たな生理活性物質の供給源と成りうることを示した。

以上のように、申請者は「薬用植物の産生するストレス化合物と生薬成分」に関して先駆的な知見を得、関連分野への寄与が大である。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（地球環境科学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。