

# New Food Industry

食品加工および資材の新知識

<http://www.newfoodindustry.com>

2015 Vol.57 No.5

# 5

## 論 説

- 低分子米ぬかアラビノキシラン (オリザロース<sup>®</sup>) の恒常性維持作用を介する体調改善効果
- 分散ヘスレチンの製造と特徴
- キチンオリゴ糖ならびにキトサンオリゴ糖経口摂取による抗腫瘍および抗炎症効果  
Anti-tumor and anti-inflammatory effects of oral administrations of chitin and chitosan oligosaccharides
- イネ科植物含有成分 "Tricin" による抗ヒトサイトメガロウイルス作用機序の解明  
Study on action mechanisms of anti-cytomegalovirus activity by tricin of material in the rice family plants
- イヌトウキの生物活性と今後の展望  
Biological activity and future prospect of *Angelica shikokiana* Makino
- 高リグナン含有「リグナンリッチ黒ごま<sup>®</sup>」の素材紹介  
- 焙煎油の抗酸化性とマイクロパウダーの香り分析 -
- 人体への寄生虫感染を警戒すべき食材 (13)  
刺身・寿司からの感染が怖いアニサキスの予防策の背景となる基本的知見

**製品解説** 進化し続けるシート培地「サニ太くん」の最新情報 JNC 株式会社

**連載コラム** 野山の花 - 身近な山野草の食効・薬効 -

- カタクリ *Erythronium japonicum* Dence. (ユリ科 Liliaceae)

**連載** 健康食品のエビデンス 第1回

- 健康食品について考える

**隔月連載**

- 管理栄養士 第3回 口腔環境と食事

**シリーズ** 酒たちの来た道

- 酒造りの文明史②

**特別寄稿**

- 世界文化遺産ベームスター干拓地「ベームスターチーズ」の生産地を訪ねて

**News Release**

食品資材研究会





# イヌトウキの生物活性と今後の展望

## Biological activity and future prospect of *Angelica shikokiana* Makino

坂上 宏 (SAKAGAMI Hiroshi)<sup>1</sup> 佐藤 和恵 (SATO Kazue)<sup>2</sup> 金本 大成 (KANAMOTO Taisei)<sup>3</sup>  
寺久保 繁美 (TERAKUBO Shigemitsu)<sup>3</sup> 中島 秀喜 (NAKASHIMA Hideki)<sup>4</sup> 牧 純 (MAKI Jun)<sup>4</sup>  
白瀧 義明 (SHIRATAKI Yoshiaki)<sup>5</sup> 三間 修 (MITSUMA Osamu)<sup>6</sup> 齋田 圭子 (SAITA Keiko)<sup>7</sup>

<sup>1</sup> 明海大学歯学部 病態診断治療学講座 薬理学分野 <sup>2</sup> 昭和大学医学部 解剖学講座 顕微解剖学部門  
<sup>3</sup> 聖マリアンナ医科大学 医学部 微生物学教室 <sup>4</sup> 松山大学薬学部 生体環境系薬学講座 感染症学研究室  
<sup>5</sup> 城西大学薬学部 生薬学教室 <sup>6</sup> 株式会社 K's コレクション <sup>7</sup> 株式会社アビカ・コーポレーション

Key Words : イヌトウキ 抗ウイルス活性 ラジカル消去活性

### Abstract.

Close inspection of previous reports demonstrated that both *Angelica shikokiana* Makino and *Angelica furcujuga* Kitagawa showed comparable amounts of isoeopoxypteryxin, suggesting that this substance may not be suitable for classification of these two plants. *Angelica shikokiana* Makino extract showed comparable anti-HIV activity with lignin-carbohydrate complex, and scavenged superoxide and hydroxyl radical as well as NO radical.

### 要旨

日本山人参は、セリ科に属する多年生植物であり、イヌトウキとヒュウガトウキの2種が知られている。過去の文献を精査したところ、これらはほぼ同量のイソエポキシプテリキシンを含むことが判明し、この物質は、2種の山人参の区別に有効ではない可能性が生じた。イヌトウキは、リグニン配糖体と同程度の抗HIV活性を示し、NOラジカル以外にも、スーパーオキシドアニオンおよびヒドロキシルラジカルを消去した。

### はじめに

トウキ(当帰)は英名を Japanese Angelica と言い、洋の東西を問わず、古くから婦人病の妙薬として用いられてきた。第16改正日本薬局方によると、トウキについて「本品はトウキ *Angelica acutiloba* Kitagawa またはホッカイト

ウキ *Angelica acutiloba* Kitagawa var. *sugiyamae* Hikino (Umbelliferae) の根を、通例、湯通ししたものである。」と記載されている。つまり、生薬「当帰」の基原植物は「トウキ」と「ホッカイトウキ」の2種に限定され、その他の近縁植物は除外されていることになる。トウキは主

連絡先 : 〒350-0283 埼玉県坂戸市けやき台 1-1

明海大学歯学部 病態診断治療学講座 薬理学分野

坂上 宏

Tel : 049-279-2758 Fax : 049-285-5171 E-mail : sakagami@dent.meikai.ac.jp

〒154-0024

東京都世田谷区三軒茶屋 2-11-24 サンタワーズ A 7F

株式会社アビカ・コーポレーション

齋田 圭子

Tel: 03-3412-5988; Fax: 03-3412-7988 e-mail : saita@yamaninjin.jp

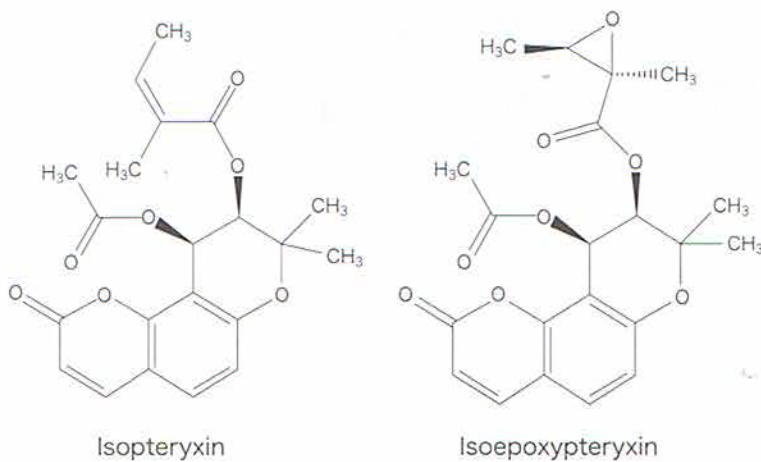


図1 *Angelica furcijuga* Kiagawa 由来のクマリン類

に江戸時代より京都・奈良で栽培されたもので、これは大和当帰と云われ、現在は、奈良・和歌山県境に近い大深地区で生産されており大深当帰とも呼ばれる。一方、ホッカイトウキは明治時代以後、大和当帰が北海道で栽培化されたものと云われ、トウキと比べ主根が太く、やや大型なのが特徴である。トウキの原種には、古来、我が国に自生する野生種として、ミヤマトウキやツクバトウキがあり、これらが長い年月の末、選別されてトウキとなったものと推察される。本稿における日本山人参と称されるイヌトウキやヒュウガトウキもこれら野生種の仲間か選別過程で出来た種類の一つと思われる。

日本山人参は、セリ科に属する多年生植物であり、イヌトウキ（学名 *Angelica shikokiana* Makino）とヒュウガトウキ（学名 *Angelica Furcijuga* Kitagawa）の2種が知られており、いずれも草丈が2 mに達する。イヌトウキは、九州・四国・近畿地方南部と幅広く自生しているのに対して、ヒュウガトウキの自生地は宮崎県北部と大分県南部に限られている。ヒュウガトウキの葉、茎、花からは、イブテリキシン (isopteryxin) やイソエポキシブテリキシン (isoepoxypteryxin, YN-1) などのクマリン類が存在することが既に報告されており (図1A)<sup>1-4)</sup>、この物質の多少がイヌトウキとヒュウガトウキの分類に使用されてきた。ヒュウガトウ

キの葉 1g から、0.19 mg のイブテリキシン、3.97 mg のイソエポキシブテリキシンが含まれることが報告されている<sup>4)</sup>。

しかし、イヌトウキの地下部（根及び根茎中）には、1g 中に 0.64 mg のイブテリキシン、1.96 mg のイソエポキシブテリキシンが、地上部には、1g 中、6.0 mg のイソエポキシブテリキシンが含まれていることが報告されていた<sup>5)</sup>。この結果は、イヌトウキにもヒュウガトウキとほぼ同量のイソエポキシブテリキシンが含まれていることを示しており、イソエポキシブテリキシンの含量の多寡がヒュウガトウキとの区別に妥当なものか疑問を投げかける。この点に関しては、今後の詳細な解析が必要である。

ヒュウガトウキの効能としては、ノルアドレナリンの活性の阻害、一酸化窒素 (nitric oxide) の消去、ロイコトリエン B4, C4 の活性の抑制、アンジテオシン変換酵素の活性の阻害、血小板凝集の抑制、末梢でのインスリン活性の上昇、アルドース還元酵素の阻害、過酸化脂質の蓄積の阻害、幹細胞内の中性脂肪の代謝の促進及び肝臓内の脂肪蓄積の抑制、発ガンプロモーターの抑制、NK細胞 (ナチュラルキラー細胞) の活性化、ガン組織より生成されるトキソホルモンの活性の阻害、男性ホルモンの活性化などが報告されている<sup>6)</sup>。ヒュウガトウキの根は、2002年11月、厚生労働省により医薬品の生薬



リストに加えられ、和漢医薬学会により正式に学名を「ヒュウガトウキ」に統一された。ヒュウガトウキには糖尿病や高血圧、癌、アレルギー症状の改善に驚くべき薬効があること報告されたが、一般に出回ってはいない。

これに対して、イヌトウキに関しては、成分分析は生物活性を調べた報告書は、上記一編しか見当たらない<sup>5)</sup>。最近、イヌトウキの根、茎、葉、種は、抗腫瘍、抗炎症、抗菌、抗アレルギー、血管拡張作用以外に、メラニン合成阻害効果を示すことが報告された<sup>7)</sup>。臨床家の間では、イヌトウキに抗糖尿作用、免疫増強作用、血圧低下作用などの望ましい効果を見出しており、現在では、「日本山人参」という商品名の健康食品として、一般の利用者が多い。

### 1. イヌトウキの5年根に着目して

著者の一人(齋田)は、イヌトウキの特に5年根に着目して、1993年3月“日本山人参”事業を開始した(図2)。1996年9月“日本山人参”ティーバッグの販売を開始。1997年4月日本山人参生薬研究会発足、1998年4月有限会社アピカ・コーポレーションを設立。2000年10月大手通販各社への本格営業を開始、2000年10月有限会社から株式会社化、2003年4月社屋を移転、同時に女性向けサロン「K'sサロン」の運営を開始。2003年5月不老フードとして日本山人参が、有名レストランのメニューに採用され、レストランコラボがスタート。2005

年12月大手旅行会社との「アンチエイジングバックツアー」企画が実行された。2008年10月不老ライフを発信、衣食住を変えるライフデザインプロデュース開始。2009年4月不老フード協会設立・山人参エステサロンスタート。2009年6月miss けいこアカデミースタート。2010年1月miss けいこ協会スタート。2010年4月日中女性企業家協会スタート。2010年8月美と健康飲茶協会スタート。2010年11月日本山人参協会スタート。2011年11月山田養蜂場グループビタミンライフから日本山人参青汁発売に至る。最近では、海外の病院では、糖尿病患者、癌患者、高血圧の患者の治療薬として使用している。

今回、イヌトウキの新たな作用を追及する一環として、抗ウイルス作用、各種ラジカルに対する消去作用について紹介する。

### 2. サンプルの調製

関東で栽培されたイヌトウキを2~4月頃採取した。蒸気滅菌後微粉碎した。日本山人参(イヌトウキ)の葉は、メッシュのパウダーおよび乾燥葉として、根は乾燥チップの原料、メッシュパウダーおよび粗く粉碎したものとしてアピカコーポレーションより供与された。サンプルは、1.39%NaHCO<sub>3</sub>に溶かし、オートクレーブ滅菌(20分、120℃)を行ったものを実験に供した。

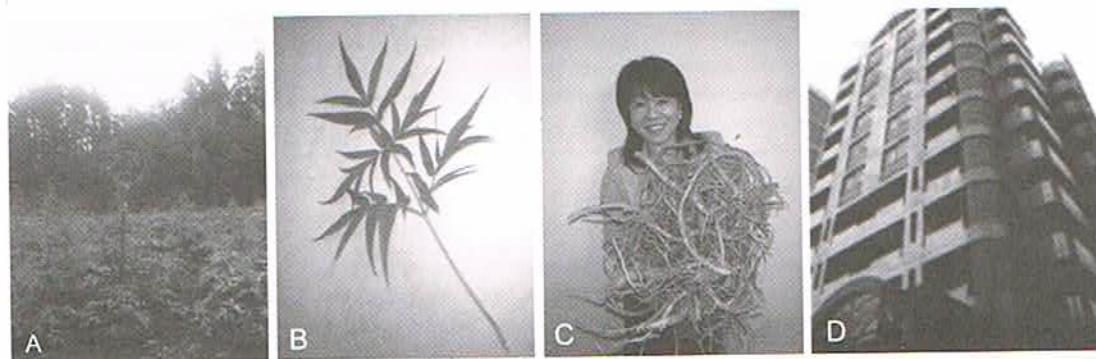


図2 日本山人参(イヌトウキ)の全景(A)、葉(B)、5年根(齋田社長)(C)、及びアピカ・コーポレーション(7F)のある建物(D)

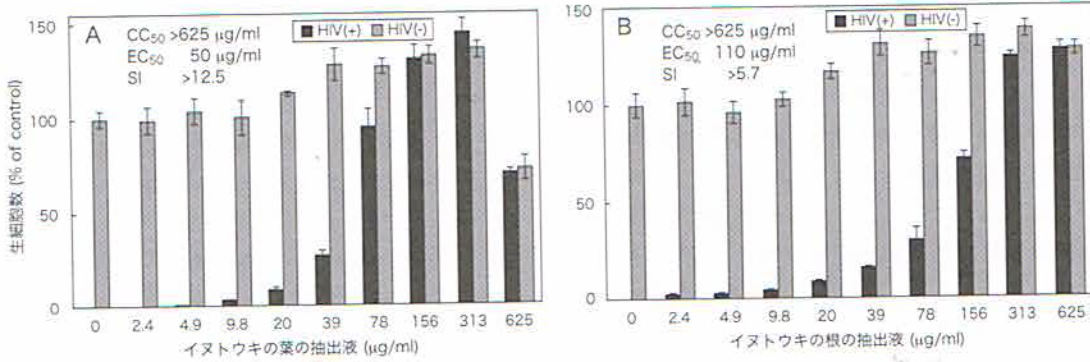


図3 イヌトウキの葉 (A) および根 (B) の抗 HIV 活性

96 穴マイクロプレートに、種々の濃度の試験物質とともに HIV 感染 MT-4 細胞 ( $3.0 \times 10^4$ /well, MOI:0.01) を感染直後に加える。試験物質の MT-4 細胞に対する細胞毒性を知るために、ウイルス非感染細胞を同様に種々の濃度の試験物質とともに培養を行う。CO<sub>2</sub> インキュベーターで 37°C 5 日間培養した後、MTT 法で生存細胞数を測定した。抗ウイルス活性は、HIV 感染による細胞傷害を 50% protection する濃度 (EC<sub>50</sub>; 50% effective concentration)、細胞毒性は試験物質による 50% 細胞傷害濃度 (CC<sub>50</sub>; 50% cytotoxic concentration) でそれぞれ表現している。有効係数 (Selectivity Index; SI) は CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub> として計算した。

### 3. 抗ウイルス活性

細胞が、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) に感染すると、感染細胞の細胞膜表面に発現したウイルスの膜タンパク質の働きによって、隣接した非感染細胞との融合が形成される。日本山人参は、HIV 感染による細胞変性効果を抑制した。それぞれの有効係数 (SI) は 12.5 以上、および 5.7 以上であり (図 3)、緑茶熱水抽出液 (SI<0.022)、

ウーロン茶の熱水抽出液 (SI<0.033)<sup>8,9)</sup> よりも強かった (表 1)。

### 4. 活性酸素の消去

ヒポキサンチン-キサンチンオキシダーゼ反応で生成したスーパーオキシドアニオン、フェントン反応 (酸性条件で過酸化水素と二価の鉄化合物を触媒的に反応させる方法) で生成した

表 1 イヌトウキ葉および根抽出液の抗 HIV 活性

|           | CC <sub>50</sub> (µg/ml) | EC <sub>50</sub> (µg/ml) | SI (CC <sub>50</sub> /EC <sub>50</sub> ) |
|-----------|--------------------------|--------------------------|--|
| イヌトウキ葉抽出液 | >625                     | 50                       | >12.5                                    |
| イヌトウキ根抽出液 | >625                     | 110                      | >5.7                                     |
| 緑茶熱水抽出液   | 22                       | >1000                    | <0.022                                   |
| ウーロン茶抽出液  | 33                       | >1000                    | <0.033                                   |
| AZT (µM)  | 259                      | 0.03                     | 8558                                     |
| ddC (µM)  | 2548                     | 1.01                     | 2535                                     |

表 2 イヌトウキの葉および根抽出液のラジカル消去活性

|                     | ラジカル消去活性 (IC <sub>50</sub> : µg/ml)             |                      |                    |
|---------------------|---|----------------------|--------------------|
|                     | スーパーオキシド<br>アニオン (O <sub>2</sub> <sup>-</sup> ) | ヒドロキシル<br>ラジカル (·OH) | 一酸化窒素<br>ラジカル (NO) |
| イヌトウキ葉抽出液           | 153   | 1167                 | 855                |
| イヌトウキ根抽出液           | 1012  | 1804                 | 1700               |
| 松の実の殻アルカリ抽出液        | 639   | 858                  |                    |
| 松かさリグニン配糖体 (Fr. VI) | 71  | 109                  |                    |
| 没食子酸                | 0.3   | 3                    |                    |
| ビタミン C              | 7   | 5                    |                    |



ヒドロキシルラジカルをスピントラップ剤のDMPOで捕捉して、それぞれ、DMPO-OOH, DMPO-OHとしてESRを用いてラジカル強度を測定した。NOC-7から発生するNOラジカルの強度は、carboxy-PTIO存在下で測定した。イヌトウキのスーパーオキシドアニオン消去能は、松の実の殻アルカリ抽出液とほぼ同等、松かさリグニン配糖体 (Fr. VI) の約1/10, タンニンの基本構造である没食子酸の約1/2000, ビタミンCの約1/100であった。

イヌトウキのヒドロキシルラジカル消去能は、松の実の殻アルカリ抽出液の約1/2, 松かさリグニン配糖体 (Fr. VI) の約1/10, タンニンの基本構造である没食子酸の約1/500, ビタミンCの約1/200であった (表2)。

### おわりに

イヌトウキの葉および根の抽出液は、卓越した抗HIV活性を示すことが判明した。これらの抗HIV活性 (SI>12.5, >5.7) は、他の植物由来のリグニン配糖体画分 (SI=7~311) とほぼ同等であり、ルテオリン配糖体 (SI=2~7), 置換基導入ゲルカン (SI<1), タンニン類 (SI=1-11), フラボノイド類 (SI<1), 没食子酸 (SI<1), (-)-epigallocatechin 3-O-gallate (EGCG) (SI<1), クルクミン (SI<1), クロロフィリン (SI=5), 漢方

製剤 (SI<1) およびその構成植物抽出液 (SI=1.3) よりも高い<sup>8)</sup>。アルカリ抽出は、効率良く抗HIV物質を抽出できるようである<sup>9,10)</sup>。

イヌトウキは、NOラジカル消去能以外に、スーパーオキシドアニオンおよびヒドロキシルラジカルを消去した。これらのラジカルに対する消去能は、ラジカル種によらずほぼ同程度であった (表2)。松の実の殻アルカリ抽出液の約1/2, 松かさリグニン配糖体 (Fr. VI) の約1/10, タンニンの基本構造である没食子酸の約1/500, ビタミンCの約1/200であった (表2)。ヒドロキシルラジカルは活性酸素分子種のなかでは最も反応性が高く、最も酸化力が強い。そのため、DNAのグアニンやアデニンを酸化してしまい突然変異の原因になる。イヌトウキは、若干のヒドロキシルラジカル消去活性を有するので、癌化予防に役立つ可能性がある。

### 著者の利益相反

坂上 宏 (株式会社アピカ・コーポレーション)

### 謝辞

水野敦夫先生の博士論文の内容を開示していただきました明治薬科大学の馬場正樹先生に感謝いたします。

### 参考文献

1. 松下洋一, 菅本和寛, 松井隆尚, 藤原将智: ヒユウガトウキ (*Angelica furcijuga* Kitagawa) 葉および茎の分離・分析, 富崎大学工学部紀要第38号, 87-90, 2009.
2. Matsuda H, Morikawa T, Ohgushi T, Ishiwada T, Nishida N and Yoshikawa M: Inhibitors of nitric oxide production from the flowers of *Angelica furcijuga*: Structure of hyuganosides IV and V. *Chem Pharm Bull* 53 (4): 387-392, 2005.
3. Matsuda H, Murakami T, Nishida N, Kageura T and Yoshikawa M: Medicinal foodstuffs. XX. Vasorelaxant active constituents from the roots of *Angelica furcijuga* Kitagawa: structures of huginins A, B, C, and D. *Chem Pharm Bull* 48: 1429-1435, 2000.
4. Matsuda H, Murakami T, Kageura T, Ninomiya K, Toguchida I, Nishida N and Yoshikawa M: Hepatoprotective and nitric oxide production inhibitory activities of coumarin and polyacetylene constituents from the roots of *Angelica furcijuga*. *Bioorg Med Chem* 8, 2191-2196, 1998.
5. 水野敦夫, 明治薬科大学博士論文 (1994年度)
6. 水野修一「不老長寿の神草 ヒユウガトウキ」リヨン社 2009年6月24日
7. Mira A, Tanaka A, Tateyama Y, Kondo R and Shimizu K: Comparative biological study of roots, stems, leaves, and seeds of *Angelica shikokiana* Makino. *J Ethnopharmacol* 148(3) 980-987, 2013.
8. Sakagami H: Biological activities and possible dental application of three major groups of polyphenols. *J Pharmacol Sci* 126: 92-106, 2014
9. Sakagami H, Ohkoshi E, Amano S, Satoh K, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Sunaga K, Otsuki T, Ikeda H and Fukuda T: Efficient utilization of plant resources by alkaline extraction. *Altern Integr Med* 2, 2013 ISSN:2327-5162, 2013
10. Ohno H, Miyoshi S, Arahō D, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Tsuda T, Sunaga K, Amano S, Ohkoshi E, Sakagami H, Satoh K and Yamamoto M: Efficient utilization of licorice root by alkaline extraction. *In Fiv* 28, 785-794, 2014.