

【話 題】

## 薬用系機能性樹木に関する研究の取り組みについて

谷口 亨<sup>\*1</sup>

### はじめに

我が国の医薬品生産金額は6.8兆円であり、そのうち漢方製剤の占める割合は2.3% (1,547億円) と決して多くはない。しかし、ここ10年間の漢方製薬の生産額は1.5倍に増えている (厚生労働省 2015)。その理由として医学教育において「和漢薬を概説できる」ことが必修化され、その結果、医師による漢方製剤の使用量が増加したことが考えられる。国内で使用されている漢方薬などになる原料生薬は270品目であり、その総使用量は2.5万トンである。2014年度の総使用量に占める国産品の割合は10.2%と少なく、中国産は78.6%と高い (日本漢方生薬製剤協会 2016)。この中国依存の傾向は近年は変わっていない。一方、中国国内での使用量の増加や野生種の乱獲などによる資源減少から輸出規制がなされている品目もある。また、中国産の価格も年々上昇し、使用量上位30品目の価格は2006年から2014年の8年間で24倍に上昇している (日本漢方生薬製剤協会 2015)。このような状況により、日本国内で生薬栽培を推進する動きが見られる。

本稿では、農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業 (発展融合ステージ) にて平成26-28年度に実施した研究課題「薬用系機能性樹木の生産効率化手法の開発」の概要を報告する。本研究課題では、国内に自生する薬用樹木のうちの3種について、優良個体選抜のための薬用成分等の形質の評価、組織培養等によるクローン増殖方法の開発及び栽培方法の開発に向けた研究を行い、国内栽培の推進を目指した。以下、各樹種の紹介と樹種別の取り組みについて概説する。

### カギカズラ

カギカズラ (*Uncaria rhynchophylla*) はアカネ科カギ

カズラ属のつる性の常緑の木本植物である。自生地域は中国南部と国内では房総半島以西から鹿児島県である。本種の枝の葉腋には枝が変形したとされる釣り針のような形のかぎ状のとげが1または2本ある。かぎを持つつる性の植物 (カズラ) なのでカギカズラと呼ばれると思われる。とげを付けた枝が生薬「チョウトウコウ (鈎藤鈎)」であり、本種の他、中国に自生する華鈎藤 (*Uncaria sinensis*) 及び大葉鈎藤 (*U. macrophylla*) も用いられている。チョウトウコウには、リンコフィリンやヒルスチンなどのアルカロイドが含まれ、これらアルカロイドが主要な薬用成分である。期待される作用は、精神過敏で興奮しやすい、イライラする、眠れないなどの神経症状への効果、認知症の周辺症状改善や血圧降下作用である。チョウトウコウの年間の国内使用量は223トン (生薬全品目中31位) であるが、その全量が中国産で、国内に自生するカギカズラはチョウトウコウとして全く利用されていない。また、2008年から2014年までの6年間で使用量は2.6倍に増加している (日本漢方生薬製剤協会 2016)。

国内に自生するカギカズラから優良個体を選抜・クローン増殖して栽培し、生薬とすることを目指している。個体別の薬用成分含有率を評価する手法の開発のために、まず、カギカズラの枝の部位別の薬用成分含有率を測定し、その結果、枝の先端から基部にかけて含有率が低下することを明らかにした (谷口ら 2015)。これにより個体別の含有率測定の際のサンプリング部位を枝の4と5節目とすることに決定した。また、国内自生地のうち、千葉県、高知県、福岡県、宮崎県及び鹿児島県からカギカズラの山引き苗またはさし穂を収集し、茨城県日立市の温室で栽培した。2年間程度栽培して薬用成分含有率を測定した結果、日本薬局方で規定される基準 (リンコフィリンとヒルスチンの含有率の合計が0.03%以上) をほとんどの個体が満たし (谷口ら 2017)、国産カギカズラは生薬として利用可能であることが判明した。

\* E-mail: toru.t@affrc.go.jp

<sup>1</sup>たにぐちとおる 森林研究・整備機構 森林総合研究所森林バイオ研究センター

また、これらの個体を温室で栽培した場合、含有率の地域間の違いは少ないが地域内の個体間での変異が4倍程度と大きいことが示された。クローン苗作成のために組織培養での枝の部位別の増殖効率を検討したところ、どの部位でも培養可能であるが、とげを付けていない枝の培養が腋芽の発生とその後の成長に優れることがわかった。さし木については2年生程度の若い個体の発根のみがこれまでに知られていたが、成木のさし木を実施したところ、個体により発根率はバラツキが大きいこと、60%以上と高い発根率を示す個体があることを見出した。また、組織培養で先行的に増殖した1クローンを高知県内の水田跡地で3年間栽培し、カギカズラの成長特性と生薬収量を調査し、収量増加が期待できる栽培方法を検討した。その結果、植栽2年目につるを高さ150cm程度に水平に誘引し、秋に側枝を収穫する方法を開発した(図-1)。この方法では植栽2年目から収穫可能であり、その後収量は年々増加することがわかった。さらに、クローン栽培では個体間の薬用成分含有率のバラツキが少なく、生薬原料の品質の安定性の観点からクローン栽培は有利であることを実証した。



図-1 カギカズラの試験地

## キハダ

ミカン科キハダ属の落葉高木であるキハダ(*Phellodendron amurense*)は、アジア北東部と日本の北海道から九州に分布する。キハダの内樹皮は黄色く、黄色い肌という意味でキハダと呼ばれると思われる。外樹皮と内樹皮の分離の容易な7月頃に直径20cm程度以上のキハダを伐採して内樹皮を採取する。これを乾燥させたものがオウバク(黄蘗)と称される生薬である。オウ

バクには、キハダの他、中国のシナキハダ(*Phellodendron chinense*)も用いられる。オウバクの主な薬用成分はベルベリンであり、胃腸の炎症を抑えるなどの効果を期待する漢方製剤や生薬製剤に配合され、また、外用消炎剤にも用いられる。また、キハダは養蜂の蜜源や染料に、材は家具等の用材にも用いることができる。オウバクの国内使用量は、187トンで平成20年以降は200トン前後で推移している(日本漢方生薬製剤協会2016)。一方、国産品は2.5トン(国産率1.3%)と少なく、しかも平成20年以降の統計によると自給率は低下しつつある。かつて、国産品の生産量は多く、主要産地である長野県では昭和40から60年代には40から80トン程度生産されていたとされる(山口2017)。国内生産量が減少した理由として林業衰退に伴う生産者の減少や高齢化、天然資源の減少や奥地化が考えられる。

国産キハダの生産復興には、キハダ優良個体の栽培化が有効な策の一つと考え、森林総合研究所林木育種センター九州育種場(熊本県合志市)に保存されている宮崎県産の22年生のキハダの接ぎ木クローン(図-2)の特性調査を行った(谷口ら2017a, b)。本キハダは地域特性品種育成事業で宮崎県が選抜し(中島・若松1994)、九州育種場に列間3m、行間2mで40クローン、各5本(合計200本)が列状植栽されたものである。調査時にはSSRマーカーで地上部と地下部の遺伝子型を調べ、残存していた95個体は48遺伝子型に整理された。このうち、19遺伝子型は接ぎ木台木が伸長した個体であった。胸高直径の実測値は4.6~40.5cm(平均16.8cm)、樹高の実測値は2.5~21.3m(平均11.8m)であった。林縁木などの光環境が良い場所では直径が大きく、また、植栽地には緩やかな傾斜があり、低い場所では樹高が高い傾向が見られた。これら微小環境の効果を調整するために空間自己相関法で測定値を解析し、



図-2 キハダのクローン保存園

各遺伝子型の形質の推定値を求めた。その結果、胸高直径は11.6～19.8cm (平均15.4cm)、樹高は6.0～17.0m (平均10.9m)であった。胸高直径と内樹皮厚の相関は高く、両者には1%水準で有意な正の相関が見られた。胸高直径とベルベリン含有率も同様に1%水準で有意な正の相関が見られた。これらのことより、成長に優れるキハダは、内樹皮が厚く、オウバク収量が多くなり、同時に、ベルベリン含有率が高くなることが期待される。優良個体が選抜された場合、クローン苗での栽培が有利と考えられるが、キハダの成木のさし木は報告例がなく、実際、本研究課題においても試みたが成功しなかった。そこで組織培養条件を検討したところ、1個体のみであるが、芽の培養による多芽体を経た大量クローン増殖に成功した。不成功であった個体の主な原因は雑菌の増殖や培養初期に芽が枯死することであり、これらの解決が必要である。

### ワダツミノキ

ワダツミノキ (*Nothapodytes amamianus*) は、クロタキカズラ科クサミズキ属の小高木で鹿児島県奄美大島の固有種であり、環境省のレッドリストでは絶滅の危険性が極めて高い絶滅危惧1Aに分類される。本種はクサミズキ (*Nothapodytes mimmoniana*) と同種とされていたが、2004年に新種として報告され (Nagamasu and Kato 2004)、現存する個体数は20本程度とされている。クサミズキの茎には抗がん剤原料成分であるカンプトテシンが含まれ、それから合成されるイリノテカンには肺がん、胃がん、乳がんなどの治療に使用される医薬品である。ワダツミノキにもカンプトテシンが含有されると期待され、調べてみると近縁種のクサミズキと同様にカンプトテシンが含まれることが明らかになった (河村他 2012)。

ワダツミノキの成分育種を目的にカンプトテシンの含有率の変異を調査したところ、3母樹由来の3年生の13個体では含有率は0.06から0.88%であり、個体による変異が大きいことがわかった (石井他 2014)。また、カンプトテシンの類縁体であり、抗がん剤原料となる9-メトキシカンプトテシンの含有率はカンプトテシンの含有率と1%水準の正の相関があり、両成分の含有率が高い個体の選抜が可能であることが示唆された。これらにより、抗がん剤原料成分が高含有率の個体選抜の可能性が示され、成長量 (材積) に抗がん剤原料成分含有率をかけて算出したCPTs Indexは、前述の13個体の間

で7.7倍の差があり、CPTs Indexを指標として抗がん剤原料成分生産性に優れる優良3個体を選抜した。クローン増殖法として、さし木について試したところ、9個体で発根が認められたが、発根率は個体による変異が大きく、0から85.7% (平均45.4%)であった。そこで頂芽や腋芽を用いた組織培養によってクローン苗を作成する方法を開発した。優良3個体のクローン化は組織培養とさし木で可能となり、優良個体の大量増殖の基盤を構築することができた。培養苗の栽培試験 (図-3)を実施し、ワダツミノキの初期成長の特性を把握した。また、抗がん剤原料成分含有率を測定したところ、クローン栽培ではカンプトテシン及び9-メトキシカンプトテシンの含有率のバラツキが実生苗に比べて小さくなることが明らかになった。



図-3 ワダツミノキの試験地

### 終わりに

これまでに薬用樹木の育種が行われた事例はないと思われる。薬用樹木では成分や成長などの形質評価とそれら形質の環境との相互作用の解明が求められる。収穫までの体系だった栽培の経験も少なく、それらについて取り組む必要がある。また、薬用に使用する部位は厚生労働省により区分されており、例えばカギカズラではかぎ付きの枝のみが医薬品であり、葉は廃棄される。廃棄部分にも機能性成分が含まれることが多く、健康食品への応用などの新規な利用方法の開発が薬用樹木栽培の収益性拡大の観点から必要である。

引用文献

- 石井克明・谷口 亨・河村文郎・尾坂尚紀 (2014) 絶滅危惧種ワダツミノキの薬用成分含量の解明と増殖方法の開発. 森林総合研究所 平成 26 年度版 研究成果選集 2014: 66–67
- 河村文郎・石井克明・高田直樹・谷口 亨・大平辰朗 (2012) 成分育種を目的としたワダツミノキの組織培養とカンプトテシン含有率. 日本木材学会大会研究発表要旨集 (CD-ROM)
- 厚生労働省 (2015) 平成 27 年度薬事工業生産動態統計年報の概要. <http://www.mhlw.go.jp/topics/yakuji/2015/nenpo/> (2017 年 11 月 24 日アクセス)
- Nagamasu H, Kato M (2004) *Nothapodytes amamianus* (Icacinaceae), a New Species from the Ryukyu Islands. *Acta Phytotaxonomica et Geobotanica* 55: 75–78
- 中島 豊・若松茂樹 (1994) キハダ系統間のベルベリン含有量について. 日本林学会九州支部研究論文集 47: 269–270
- 日本漢方生薬製剤協会 (2015) 中国産原料生薬の価格指数調査について. 東京
- 日本漢方生薬製剤協会 (2016) 原料生薬使用量等調査報告書 (4) –平成 25 年度および 26 年度の使用量–. 東京
- 谷口 亨 (2017a) 薬用樹木キハダの優良系統選抜とクローン増殖を目指して. *森林技術* 904: 20–21
- 谷口 亨・河村文郎・高田直樹・磯田圭哉・松下通也・佐藤新一・濱本 光・佐藤省治 (2017b) キハダ 22 年生クローンのアルカロイド含有率と成長. *関東森林研究* 68: 113–116
- 谷口 亨・河村文郎・石井克明 (2015) 国産の「カギカズラ」で漢方薬を作る –組織培養で増やし、枝の薬用成分を探る–. 森林総合研究所 平成 27 年度版 研究成果選集 2015: 68–69
- 谷口 亨・河村文郎・大竹真弓・河下美都里・橋下和則・新原修一・錦織正智 (2017) 漢方薬の原料「カギカズラ」の国内栽培を目指して –国産品の薬用成分、増やし方、育て方–. 森林総合研究所 平成 29 年度版 研究成果選集 2017: 44–45
- 山口真保呂 (2017) キワダ生産の復活、kihada 黄金の樹プロジェクトへ. *森林技術* 904: 12–15