

学位論文審査結果の報告書

氏 名 北川 仁一朗

生年月日 昭和 40 年 4 月 7 日

本籍(国籍) 日 本

学位の種類 博 士 (薬 学)

学位記番号 第 134 号

学位授与の条件 学位規程第 5 条該当
(博士の学位)

論文題目 メディシナルフラワーの機能性成分を指標とした品質評価
—茶花、蠟梅花および蓮花—

学位論文受理日 平成 28 年 11 月 28 日

学位論文審査終了日 平成 28 年 2 月 13 日

審査委員

(主 査) 村岡 修



(副主査) 岩城 正宏



(副主査) 鈴木 茂生



(副 査)



(副 査)



論文内容の要旨

古来、人類は花を観賞するのみならず、その花部を化粧品や食品、医薬品などとして利用してきた。世界の伝統医学においても洋の東西を問わず、種々の花部由来の生薬が方剤中に配剤されており、また、欧州においては、アロマセラピーやフラワーレメディなどにおいて花の精油がしばしば用いられている。しかしながら、花部の機能性に関する成分レベルでの科学的な解明研究はほとんど行われていない。

近年、著者らの研究グループにより、メディシナルフラワーの機能に関する科学的解明研究の一環として、茶、蠟梅、蓮など種々の薬用および有用植物の花部について、生体機能の開拓と機能性成分の解明および応用研究が実施されてきた。一般に、花蕾類は取扱いが難しく、乾燥処理などの加工調製法の違いや保存期間などによって精油成分の減少やその他の機能性成分の分解、二次的な化学変化の可能性があり、機能関与成分に基づく厳密な品質評価法の確立が必要とされている。本論文は、茶花、蠟梅花および蓮花の生体機能性成分を指標とした品質評価に関するものである。

第1章 茶花 (*Camellia sinensis*, 花蕾部)

ツバキ科 (*Theaceae*) の多年生常緑木本であるチャは、葉が小さくて丸く、灌木で耐寒性のある中国種 (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) と、葉が大きくて先がとがり、高木で寒さに弱いアッサム種 (*C. sinensis* var. *assamica* (J. W. Mast.) Kitam.) に大別される。花蕾部である茶花は、日本において古くから食用にされてきた。例えば、島根県では茶花を用いた“花番茶”とそれを点じて食する“ぼてぼて茶”と言うお茶漬けのような料理が知られている。

これまでの茶花に関する研究により、抗肥満、抗糖尿病などのメタボリックシンドローム予防作用関連の生体機能が明らかになるとともに、胃粘膜損傷抑制作用や抗アレルギー作用、肝保護作用などが認められている。産地の異なる計 24 種の茶花サンプルについて、上記作用の活性寄与成分である 5 種のカテキン、10 種のフラボノイド、カフェインおよび 9 種のサポニンについて、まず LC-MS および HPLC を用いた一斉定量分析法を確立している。次にその方法を用いて各成分の定量分析を実施、その結果、中国福建省、四川省およびインドといった中国西部および東南アジアの地域のサンプルでは、主要フラボノイド含量において、kaempferol 3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- β -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-glucopyranoside の方が kaempferol 3-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- β -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -D-galactopyranoside よりも多いという特徴が認められ、また、サポニンについては、chakasaponin 類が floratheasaponin 類よりも多く含有されているという特徴が認められた。一方、安徽省および日本のサンプルでは、上記のフラボノイドがほぼ同程度含有しており、また、floratheasaponin 類の方が chakasaponin 類と比べて多く含有されているという特徴が認められた。これらの地域の間位置する台湾においては、上記で述べた二つの地域の特徴が混在しており、ケモタキシソミーの観点からも興味深い結果を得た。これらの結果は科学的に産地を同定する指標となり得、素材のトレーサビリティの観点から有用である。

第2章 蠟梅花 (*Chimonanthus praecox*, 花蕾部)

ロウバイ (蠟梅, *Chimonanthus praecox*) は、ロウバイ科 (*Calycanthaceae*) ロウバイ属の落葉低木であり、別名を唐梅や黄梅花とも称する。ロウバイの花蕾は、蠟梅花、黄梅花、鉄筷子花などと呼ばれ、中国伝統医学 (中医学) では、百日咳などの長期にわたる咳、気滞 (イライラ、多怒、不眠、胸苦しさ、嘔気など) と胃のむかつきなどの治療に用いられてきた。

これまでに、中国、四川省産の蠟梅花を抽出して得られるエキスにメラノーマ細胞におけるテオフィリン刺激によるメラニン産生を顕著に抑制することを見いだすとともに、その活性寄与成分は (-)-chimonanthine や (-)-folicanthine などのアルカロイド成分やフラボノイド成分であることが明らかにしている。さらに、著者は、蠟梅花に含有されるフラボノイド成分に HepG2 細胞における脂肪蓄積の抑制活性を明らかにし、ダイエット効果も期待できることを見出している。上記の知見から、蠟梅花は、美白、ダイエット効果を標榜する化粧品素材や健康食品素材として期待されている。本章では蠟梅花の品質評価を行う目的で、主要活性成分である 4 種のアルカロイド成分と 5 種のフラボノイド成分の HPLC を用いた一斉定量法を開発し、蠟梅花の市場品の品質評価を行っている。その結果、アルカロイド成分では産地の違いによる顕著な含有量の差は認められなかったものの、フラボノイド成分に関して四川省産の検体において rutin が他の産地と比較して 3 倍以上多く含有することが判明した。本結果は、蠟梅花の産地を同定する指標となり得るものである。

第三章 蓮花 (*Nelumbo nucifera*, 花蕾部)

ハス (*Nelumbo nucifera*) はハス科 (*Nelumbonaceae*) ハス属の多年生の水生植物で、陸上生活に適応して進化した高等植物でありながら水中生活をするようになった特異な植物群に属する。花蕾部である蓮花は、中医学で血流を改善し、抗炎症作用や強壯作用が伝承されており、また、アーユルヴェーダ医学では腹部の疝痛や血性帯下の改善や強心剤としても利用されている。既に蓮花の MeOH 抽出エキスに B16 melanoma 4A5 細胞において、テオフィリンにより誘発されるメラニン産生を顕著に抑制することを見いだすとともに、その活性寄与成分がアポルフィンおよびベンジルイソキノリン骨格を有するアルカロイド成分であることを明らかにしている。

本章では、まず、蓮花の品質評価を目的に、LC-MS を用いた 10 種のアルカロイド成分の一斉定量法を開発した。本法を利用して蓮花におけるアルカロイドの存在部位を検討したところ、主として花弁部にアルカロイドが存在することを見出した。また、改めて蓮花の MeOH 抽出エキスのアルカロイド含量とメラニン産生抑制活性の活性強度の相関について検討した結果、良好な相関が得られた。このことから、蓮花の美白作用を標榜する品質評価においてはこれら含有アルカロイド成分を定量分析することが有用であることを支持する結果を得た。また主たる有効成分である N-ノル型アルカロイド *nornuciferine* が容易に大気中の CO₂ を吸収し、カルバミン酸アンモニウム塩に変換されることを明らかにした。

論文審査結果の要旨

古来、花は観賞のみならず、その花部が香粧品や食品、医薬品などとして利用されており、種々の花部由来の生薬が方剤中に配剤されている。特にアロマセラピーやフラワーレメディなどにおいて花の精油がしばしば用いられているが、花部の機能性に関する成分レベルでの科学的な解明研究はほとんど行われていない。

近年、著者の研究グループは、メディシナルフラワーの機能に関する科学的解明研究を精力的に実施し、その一環として、茶、蠟梅、および蓮などの薬用および有用植物の花部についての機能の解明およびその機能関与成分の同定を行っている。一般に、花蕾類は取扱いが難しく、乾燥処理などの加工調製法の違いや保存期間などによって精油成分の減少やその他の機能性成分の分解、二次的な化学変化の可能性があるため、これらを商業ベースで香粧品素材または食品素材として利用する場合には、その活性寄与成分に基づく厳密な品質評価が必要とされている。本論文は、茶花、蠟梅花および蓮花の生体機能性成分を指標とした品質評価法の確立を目指したものである。

第1章では茶の花蕾部エキスに既に認められている抗肥満、抗糖尿病などの機能関与成分の定量法の確立とそれを用いた各種サンプルの品質評価を実施している。まず上記機能の活性寄与成分である5種のカテキン、10種のフラボノイド、カフェインおよび9種のサポニンについて、LC-MS および HPLC を用いた一斉定量分析法を確立している。次に中国産、台湾産、および日本産の計24種の茶花サンプルについて、各成分の定量分析を実施し、中国福建省、四川省およびインドといった中国西部および東南アジアの地域のサンプルと安徽省および日本のサンプルにおける含有量の分布に明確な差異を見出している。一方、中間に位置する台湾においては、上記2地域の特徴が混在しており、ケモタキソノミーの観点からも興味深い。これらの結果は科学的に産地を同定する指標となり得、素材のトレーサビリティの観点からも貴重である。

第2章では蠟梅の花部エキスに認められたメラニン産生抑制作用の活性寄与成分としてすでに同定されているアルカロイドおよび脂肪吸収抑制作用効果に対する関与成分であるフラボノイドについてのHPLCを用いた一斉定量法を開発し、蠟梅花の市場品の品質評価を行っている。主要活性成分である4種のアルカロイド成分と5種のフラボノイド成分の定量の結果、アルカロイド成分では産地の違いによる顕著な含有量の差は認められなかったものの、フラボノイド成分に関して、四川省産の検体において rutin が他の産地と比較して3倍以上多く含有することを明らかにしている。本結果は、蠟梅花の産地を同定する指標となり得るものである。

第3章では蓮の花蕾部である蓮花について検討を加えている。蓮花は、中医学で血流の改善、抗炎症作用や強壯作用が伝承されており、また、アーユルヴェーダ医学では腹部の疝痛や血性帯下の改善や強心剤としても利用されている。先行研究により蓮花の MeOH 抽出エキスにメラニン産生を顕著に抑制することを見いだすとともに、その活性寄与成分がアポルフィンおよびベンジルイソキノリン骨格を有するアルカロイド成分であることを明らかにしている。本論文では、蓮花の品質評価を目的に、LC-MS を用いた10種のアルカロイド成分の一斉定量法を開発している。本法を利用することによりアルカロイドの存在部位を確定するとともに、蓮花の美白作用を標榜するエキスの品質評価においては、これら含有アルカロイド成分を定量分析することが有用であることを明確にしている。またアルカロイドの空気中での不安定性の原因についても追跡し、主たる有効成分である N-ノル型アルカロイド nornuciferine が容易に大気中の CO₂ を吸収し、カルバミン酸アンモニウム塩に変換されることも明らかにしている。

以上、本研究の手法および実験の展開方法とともに論理的かつ合理的に実施されており、得られた知見は上記3素材の産地の識別、活性寄与成分の定量による品質評価等において極めて有用で、本研究の実用性の高さは明らかである。よって、本論文の内容は博士学位論文としてふさわしいものと判断する。