

植物工場における薬用植物の栽培・生産

(独) 医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター筑波研究部 育種生理研究室長 吉松 嘉代
(独) 医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター筑波研究部育種生理研究室 特任研究員 乾 貴幸

1. はじめに

超高齢化社会の日本では、生活習慣病、認知症、更年期障害等の、現代医学（西洋医学）だけでは治療が困難な疾患が増加している。最近、これらの疾患に対し、漢方薬が有効なことが科学的に証明されるようになり、臨床現場においても漢方薬の使用量は増加しており、漢方薬を処方する医師は全体の89.0%に上る（2011年の日本漢方生薬製剤協会の調査）。また、厚生労働省においても、2010年より「統合医療プロジェクトチーム」を設置し、臨床現場における漢方薬の安全性・有効性の科学的根拠の創出を推進している。現在、漢方薬市場は着実に成長している（図1）。

その一方、漢方薬の原料となる生薬（その多くは植物生薬）の供給は、その約90%（2008年の日本漢方生薬製剤協会の調査では87.8%、2011年の東日本大震災後はさらに上昇）を海外からの輸入に依存している（表1）。そして、その多くが中国産である（同調査において83.0%）。

漢方薬は通常複数の生薬より構成されており、たとえば、風邪の引き始めにしばしば処方される葛根湯は、甘草、葛根、麻黄、桂枝、芍薬、生姜、大棗の7種類の生薬より製造される。漢方薬は、一生薬でも欠けると製造できなくなるため、多品目の生薬が必要である。しかし、個々の生薬の使用量は、日々の食糧となる野菜や穀物等の農作物に比べてはるかに少なく、原産国においても栽培化は進んでいない。生薬の供給の多くは、依然として、野生植物の採取に依存している。従って、輸出国の気象や経済・政治状況などによって影響を受け、恒常的な需要

を満たすには不安定な状態であり、現に麻黄（表1：9位）や甘草（同：1位）の輸入は制限されている。

一般に薬用植物は、栽培期間が長く、栽培が難しく費やす労力が大きいため、農業労働者の高齢化が進む日本では栽培が敬遠される傾向が強い[厚生労働省 薬用植物の利用開発等に関する検討について（中間まとめ）平成14年3月]。また、その含有する薬用成分の組成・含量は、生育環境により大きく左右され、収穫時期や乾燥・保管及び加工条件も生薬の薬用成分含量に影響を与える。

このような背景の中、植物工場における薬用植物の栽培（植物生薬の生産）は、表2に示すような優れた点を持ち、生薬の安心・安全な安定供給に有効である。

本稿では、生薬「甘草」の基原植物であるウラルカンゾウと、生薬「黄连」の基原植物であるセリバオウレンについて、植物工場における薬用植物の栽培・生産について紹介する。

2. 「甘草」について

日本薬局方¹⁾において、生薬の「甘草」は、「本

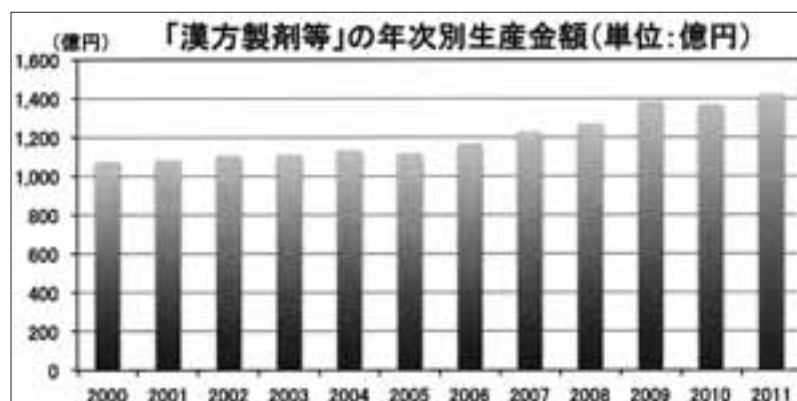


図1 「漢方製剤等」の年次別生産金額（平成23年「薬事工業生産動態統計年報」より）

表1 2008年の使用量上位20生薬の使用量及び生産国（原料生薬使用量等調査報告書-平成20年度の使用量-平成23年7月15日日本漢方生薬製剤協会生薬委員会より）

順位	生薬名	使用量 ton	生産国			使用量に対する中国産の割合(%)	備考
			日本	中国	その他の国		
1	カンゾウ	1,267	0	1,267	0	100.0%	
2	シャクヤク	1,164	41	1,123	0	96.5%	
3	ケイヒ	1,034	0	837	197	80.9%	
4	ブクリョウ	996	0	962	35	96.5%	菌類生薬
5	タイソウ	676	0	676	0	100.0%	
6	ハンゲ	629	0	629	0	100.0%	
7	ニンジン	610	0	609	1	99.8%	
8	トウキ	581	204	378	0	64.8%	
9	マオウ	569	0	569	0	100.0%	
10	コウイ	556	556	0	0	0.0%	水飴(原料:もち米)
11	カッコン	554	0	546	8	98.6%	
12	ソウジュツ	502	0	502	0	100.0%	
13	ヨクイニン	449	1	374	75	83.1%	
14	サイコ	444	23	399	21	90.0%	
15	ダイオウ	440	95	344	0	78.3%	
16	ビャクジュツ	427	0	420	8	98.2%	
17	センナ	426	0	0	426	0.0%	漢方製剤には不使用
18	ジオウ	398	3	395	0	99.3%	
19	オウゴン	384	0	384	0	100.0%	
20	セッコウ	380	0	380	0	100.0%	鉱物生薬

品は *Glycyrrhiza uralensis* Fischer 又は *Glycyrrhiza glabra* Linné (*Leguminosae*) の根及びストロンで、ときには周皮を除いたもの（皮去りカンゾウ）である。本品は定量するとき、換算した生薬の乾燥物に対し、グリチルリチン酸 (C₄₂H₆₂O₁₆:822.93) 2.5%以上を含む」と規定されている。前記2種の植物のうち、日本で漢方・生薬製剤等の原料として使用されているのは *Glycyrrhiza uralensis* Fischer (ウラルカンゾウ) より製造された「甘草」である。

「甘草」は、漢方薬としての使用頻度及び使用量が最も多く、医療用漢方製剤148処方中109処方(73.6%)に、また、一般用漢方製剤294処方中213処方(72.4%)に配合されている^{2, 3)} (図2)。その主成分であるグリチルリチン酸(図3)は、抗炎症、肝臓保護、抗アレルギー作用等の薬理活性を有し、また、砂糖の200倍とされる強い甘み⁴⁾を有することから、医薬品、化粧品、甘味料として広く利用されている⁴⁾。

「甘草」の供給のほとんどは中国からの輸入品(主に野生植物より製造)である(表1、図2)⁵⁾。近年、「甘草」資源の枯渇化が顕在化しているため、中国では資源保護のための政策(採取制限、輸出規制等)が強化されている⁵⁾。さらに、中国や欧

表2 植物工場における薬用植物の栽培・生産の利点

- ・ 自然環境(気温、日照量、降水量、湿度、土質等)の影響を受けずに安定的な生産が可能
- ・ 植物種が明確で品質が安定した薬用植物の供給が可能
- ・ 農薬、土壌汚染や人為的環境攪乱を回避できる
- ・ 連作障害がなく、計画栽培・多角栽培が可能
- ・ 人手がかからない(耕うん、土壌改良、除草等が不要で収穫が容易)
- ・ 短期間で収穫可能
- ・ 野外・水耕栽培に適した優良苗の選抜・育成が短期間で可能
- ・ 野外・水耕栽培用の優良クローン苗の効率的増殖が短期間で可能

米でも「甘草」の需要は増加し、また、最近の中国の著しい経済成長に伴う物価・人件費上昇も相まって供給価格が高騰し、「甘草」資源の持続的確保が困難になっている。「甘草」は、第二のレアアースとも呼ばれるようになってきている。

「甘草」の安定確保あるいは国内商業生産を目指し、これまでに多くの圃場栽培研究が行われてきた⁵⁻¹⁰⁾。最近ではいくつかの成功例が報告されているが、多くの報告例において「甘草」の栽培品は概して野生品よりもグリチルリチン酸含量が低く、日本薬局方の規定値2.5%以上¹⁾を満たすためには、少なくとも3年以上の栽培期間が必要とされている^{5, 8)}。野外栽培は、異常気象や2011年の東日本大地震のような自然災害及び原発事故のような人為的な環境かく乱等の影響を受けやすい。

我々は、2001年頃からウラルカンゾウの組織培養物の誘導と効率的増殖に関する研究を開始し、2006年頃より植物工場での「甘草」生産に関する研究を開始した。2008年下半期からは、医薬基盤研究所、鹿島建設、千葉大学の三者の共同研究「甘草の人工水耕栽培システムの開発」を実施した（但し、2009年は豊田通商を加えた四者）（図4）。本研究は、産官学の高次元での連携の好例として第9回産学官連携功労者表彰（2011年9月22日）において、厚生労働大臣賞を受賞した。

3. 植物工場におけるウラルカンゾウの水耕栽培

一般に、水耕法で栽培した植物の根は分枝根が多く根部が肥大しないことから、肥大した根を生薬として使用する薬用植物の生産において、水耕栽培の実用化は困難であるとされてきた。我々は、1990年頃より、循環型湛液水耕法による薬用植物の生産に関する研究を実施し、地上部を使用部位とするケシ、キダチコ

ミカンソウ、ジギタリス、ハッカ、クソニンジン等の薬用植物については、生育期間の短縮、薬用成分含量と収量において良好な結果が得られた。しかし、地下部を使用部位とする生薬の生産には不向きであった。

そこで、植物工場内でのウラルカンゾウの水耕栽培のための水耕栽培装置（根が水耕液中に浸されず、植物体の根部はハイドロボール、パミスサンド等の支持体中で生育し、下方から毛細管現象により肥料養液が供給される）¹¹⁾を考案し、閉鎖温室内（温度20-25℃、相対湿度50-60%、明期

甘草・ウラルカンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis*) の根部 (根及びストロン)より製造(主に中国の野生植物)
国内の生薬「甘草」はほぼ100%中国に依存

漢方薬は通常複数の生薬より構成される (例) 葛根湯
甘草、葛根、麻黄、桂枝、芍薬、生姜、大枣
ひとつでも欠けると漢方薬ができない!

甘草は漢方薬の主役!
医療用漢方製剤
148処方 of 74%に配合される

甘草の枯渇は漢方製剤等の7割に影響

「甘草」の主な用途
グリチルリチン酸
肝炎治療薬・抗アレルギー薬・甘味料
抽出物(グリチルリチン酸以外)
食品添加物や化粧品等

甘草の枯渇は食品、化粧品業界等にも影響大!

甘草の国内での確保・供給システム
実用化が喫緊の国家的課題

- > 中国のカンゾウの採取規制強化
- > 日本の多くの産地栽培研究では、日本薬局方規格(≥2.5%グリチルリチン酸)を満たすには3年以上

図2 「甘草」を取り巻く状況

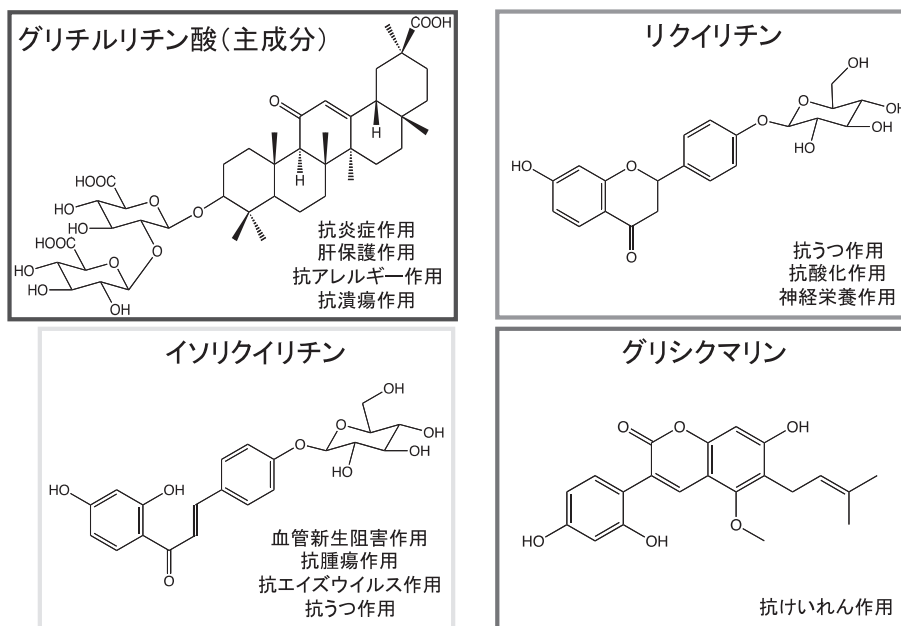


図3 ウラルカンゾウに含有される代表的な薬用成分とその作用

14-16時間/日)でウラルカンゾウ培養苗の水耕栽培を行った。植物材料は、ウラルカンゾウ組織培養体2系統のうち、閉鎖温室内での土耕栽培(鉢栽培)で、根の収量及びグリチルリチン酸含量がより高かった系統を選択し、さらに、本系統の培養シュートより、植物組織培養での増殖効率の高いサブクローンを得、水耕栽培装置へ植付けた。閉鎖温室内の土耕栽培(鉢栽培)では、根のグリチルリチン酸含量が2.5%以上になるまでに1000日以上を要した。一方、水耕栽培で得た根(Gu2-3-2)のグリチルリチン酸含量は、400日後



図4 「甘草人工水耕栽培システムの開発」(2008-2011)

に2.95%、740日後に5.22%となり、同生育環境の土耕栽培に比べてグリチルリチン酸の生産効率が高く、同水耕「甘草」は、日本薬局方の他の規格：確認試験(TLC法)、乾燥減量、灰分、酸不溶性灰分、エキス含量(希エタノールエキス)においても規定値を満たした(図5)。

ウラルカンゾウの野外での筒栽培で生産された、グリチルリチン酸含量2.5%以上を満たす「甘草(2年生根)」は、フラボノイドであるリクイリチン含量が、市場品に比べて低いと報告されている⁹⁾。リクイリチン(図3)は、「甘草」の主要成分の一つで、抗うつ、抗酸化や神経栄養作用(アルツハイマー型認知症やパーキンソン病等の神経変性の疾患の治療に効果的とされている)が報告されている¹²⁾。我々が約2年間(740日)の水耕栽培で得た甘草(根)は1.0%以上のリクイリチンを含有していたことから、植物工場での水耕栽培は甘草が含有するフラボノイド類の生産方法としても優れていることが判明した。

4. 植物工場での水耕栽培に適したウラルカンゾウ優良株の選抜と育成

栽培環境に適した薬用植物優良系統の選抜は、

生薬生産効率をより高めるために重要な要素の一つであり、種々(導入元や形質が異なる)系統の種子は選抜材料として好適である。筑波研究部圃場栽培のウラルカンゾウは開花・結実が困難なため、北海道研究部で採取した3系統のウラルカンゾウ種子を材料に水耕栽培に適した優良系統の選抜及び優良株の選抜を行った。

ウラルカンゾウの原産地は中国北部、モンゴルである。1993年の生物多様性条約(CBD)発行以降、各国で「遺伝子資源へのアクセスと利益配分(ABS)」のルールづくりが行われ、資源保有国が自国の天然資源に対する主権的権利を主張するようになっていく。そこで、供試種子は1993年以前から国内に保有されていたことが確認できた植物の種子を用いた。

まず系統間の形質の差の確認のため、3系統それぞれの種子より育成した植物体を、前述の水耕栽培装置に植付けて閉鎖温室内で半年及び1年間水耕栽培して根の収量と二次代謝物含量を調査し、いずれの形質も最高値を示した1系統を選抜した。

次に、グロースチャンバー室内(温度25℃、相対湿度60%、明期18時間/日)で前述の選抜系統の種子より育成した植物体(20個体)を水耕栽培

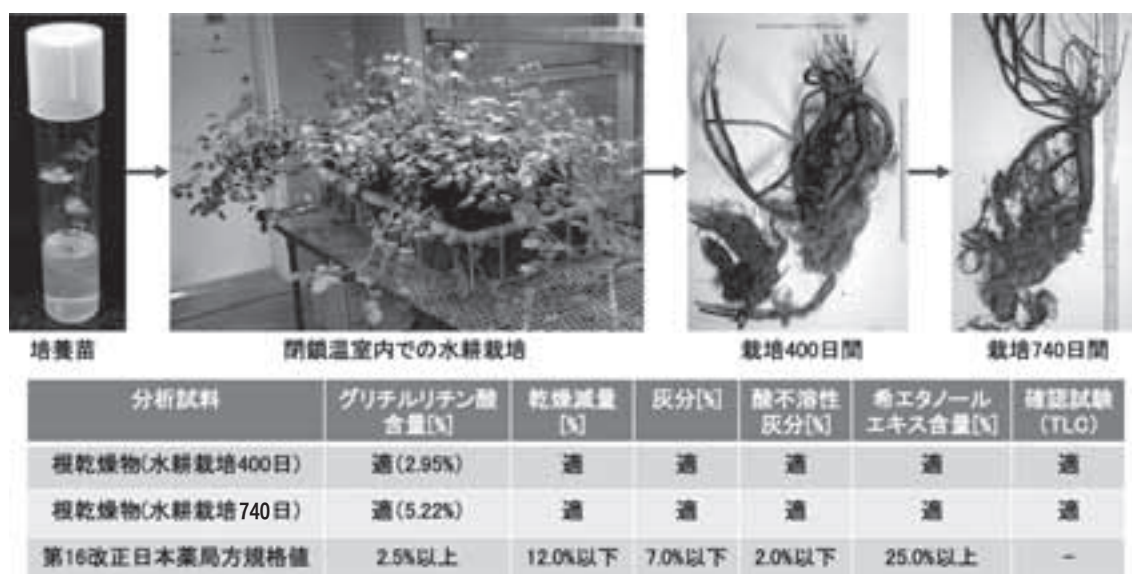


図5 ウラルカンゾウ選抜サブクローン (Gu2-3-2) の水耕栽培

して根の収量と二次代謝物含量を調査し、グリチルリチン酸含量が高く根の収量が良好な優良株2クローンを選抜した。本株は、植物組織培養での増殖効率が低いものの、水耕栽培で得たストロンを挿し穂とする挿木増殖が可能であり、本優良株の苗 (GuTS71-08IV2) を同様に200日間水耕栽培した結果、二次代謝物高生産性が維持されていることを確認した (根中の含量: グリチルリチン酸2.5%、リクイリチン0.7%、グリシクマリン0.3%)。これらの優良株及び増殖法については特許を出願した¹³⁾。

5. 植物工場におけるセリバオウレンの水耕栽培

生薬「黄連」は、日本薬局方¹⁾において、「オウレン *Coptis japonica* Makino, *Coptis chinensis* Franchet, *Coptis deltoidea* C.Y. Cheng et Hsiao 又は *Coptis teeta* Wallich (*Ranunculaceae*) の根をほとんど除いた根茎である」と規定されている。

黄連は、苦味健胃、整腸、止瀉等の作用を有し、胃炎、二日酔い、高血圧、神経症等に用いられる黄連解毒湯のほか、漢方処方約1割に配合される重要生薬の一つである²⁾。また、その主成分であるベルベリンは、抗菌、抗炎症作用に加えて、血中LDLコレステロール濃度や血糖値を低下させる作用^{14, 15)} などメタボリックシンドロームに対する効果からも注目されている。

日本産黄連の品質は高く、かつては海外にも輸

出されていた。しかし、日本薬局方の規格を満たす生薬の生産には、畑栽培で5年、林床栽培では15年以上の長い栽培期間を必要とし、農家の高齢化に加え、薬価の低下や安価な中国産黄連に押されて国内栽培は衰退し、2008年には静岡県、富山県、福井県等で350kgが生産されるのみで、その使用量の9割以上を海外からの輸入に依存している^{16, 17)}。

そこで、高品質かつ安心・安全な黄連の効率的な生産技術の確立を目指し、セリバオウレン (*C. japonica* Makino var. *dissecta* Nakai) の植物工場での水耕栽培を試みた。

組織培養により継代・増殖したセリバオウレンの培養苗を材料に、20℃、相対湿度60%、14時間明期 (約100 μmol/m²s) の条件で、支持体にパミスサンド (大江化学工業、粒度2.4~5.0mm) を使用し、養液に推奨の1/4~3/4濃度のマツザキ1号・2号 (マツザキアグリビジネス、推奨濃度: 1号6.0g + 2号4.0g/8 L) を用い、底面灌水方式 (図6)¹¹⁾ にて、半年及び1年間水耕栽培した。

収穫根茎は、葉柄、茎及び根をなるべく除去し、50℃で3~4日間乾燥し、第16改正日本薬局方の黄連の項に準じて、確認試験 (TLC法)、鏡検 (内部形態の確認)、純度試験 (ヒ素)、灰分、酸不溶性灰分、乾燥減量、ベルベリン含量の測定等、各種日本薬局方試験を行い、その適否を判断した (いくつかの試験はスケールダウンで実施)。

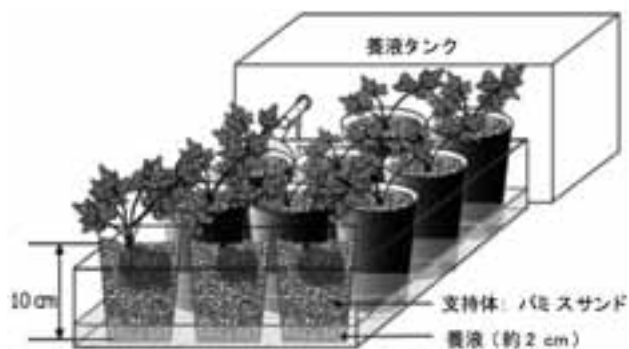


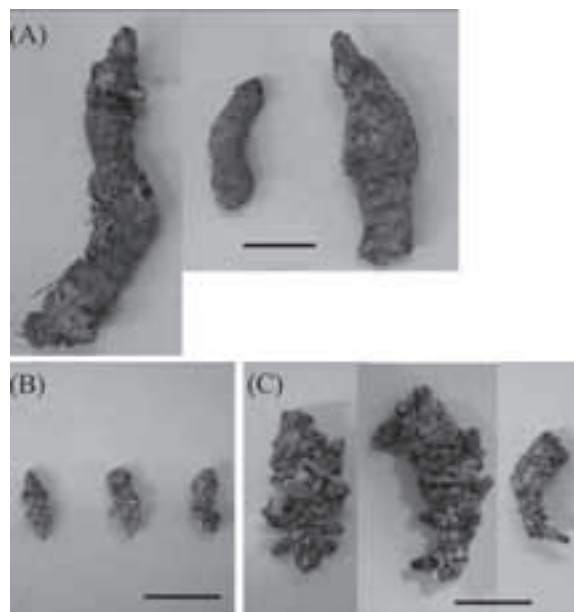
図6 セリバオウレンの水耕栽培概要



図7 水耕栽培セリバオウレン (約1年間)

水耕栽培の結果、図7に示すような植物体が得られ、水耕栽培品の根茎乾燥物を畑で5年間栽培した日本産黄連市場流通品と比較すると、形状は比較的似ていたが、水耕栽培1年品では分岐が増加する傾向が認められた(図8)。また、確認試験(TLC法)の結果、水耕栽培品は、市場流通品の日本産黄連、中国産黄連と同様にベルベリン標準品とほぼ同じRf値(0.5付近)に黄緑色の蛍光スポットが得られ、日本薬局方規格に適合していた。また、中国産黄連には、日本産黄連には認められないスポットがRf値0.3付近に認められるが、本水耕栽培品は、日本産黄連と同一のTLCパターンを示し、水耕栽培品においてもTLCにより日本産オウレンを基原とすることを確認可能であった(図9)。さらに鏡検(内部形態観察)、及び、純度試験(ヒ素)、灰分、酸不溶性灰分、乾燥減量の測定の結果、いずれの項目も日本薬局方の規格に適合していた(表3)。

第16改正日本薬局方では、黄連のベルベリン含



(A) 畑作5年品、(B) 水耕栽培半年品、(C) 水耕栽培1年品、—:1 cm

図8 畑作及び水耕栽培オウレンの根茎

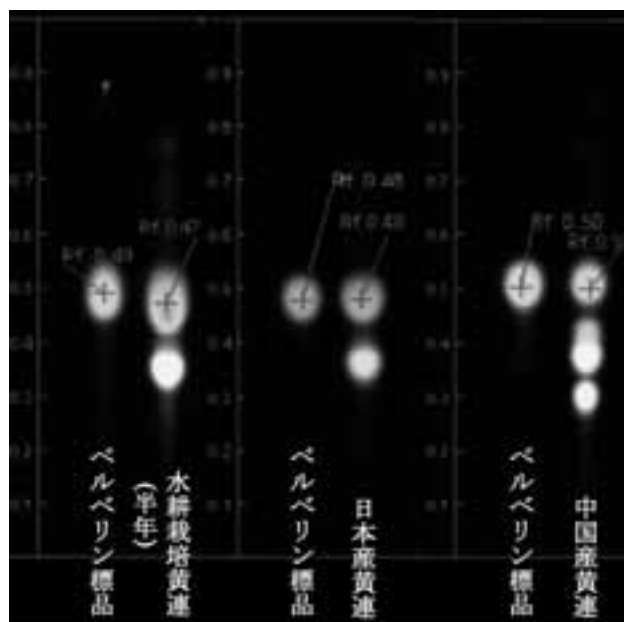


図9 市場流通品黄連及び水耕栽培黄連の確認試験(TLC法)結果

量の規格値として、「換算した生薬の乾燥物に対し、ベルベリン[ベルベリン塩化物($C_{20}H_{18}ClNO_4$: 371.81)として]4.2%以上を含む。」と規定されている。HPLC法によりベルベリンを定量した結果、水耕栽培では約半年間とわずかな栽培期間で8%以上の高いベルベリン含量を示し、栽培1年後でも高含量が安定的に維持されていることが明らかとなった。

上記結果をもとに、栽培1年間あたりに換算し

表3 水耕栽培黄連の各種日本薬局方試験結果

	性状 (検鏡)	純度試験 (ヒ素)	灰分 [%]	酸不溶性 灰分 [%]	乾燥減量 [%]	ベルベリン 含量 [%]	確認試験 (TLC)
水耕栽培1年 根茎乾燥物	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合
第16改正日本 薬局方規格値	-	5 ppm 以下	4.0% 以下	1.0% 以下	11.0% 以下	4.2% 以上	-

た栽培面積当たりの根茎収量及びベルベリン収量を算出すると、水耕栽培半年品は根茎収量が13g/m²・年、ベルベリン収量が1.1g/m²・年であった。同じく、水耕栽培1年品は根茎収量が40g/m²・年、ベルベリン収量が3.3g/m²・年であった。すなわち、栽培期間を半年間から2倍の1年間に延長することにより、根茎収量・ベルベリン収量を約3倍に高めることが可能であった。また、これら収量は、畑栽培の1年間当たりの換算収量の一例、根茎収量が10g/m²・年、ベルベリン収量が0.74g/m²・年を上回った。

以上、今後、栽培条件の最適化による更なる収量増加も期待され、植物工場における水耕栽培により、日本薬局方の規格に適合した黄連を短い栽培期間で効率的に生産可能であることが示された。

6. おわりに

以上のように、植物工場での水耕栽培に適した薬用植物優良苗とそれぞれの薬用植物に好適な装置及び栽培環境の組合せにより、生薬あるいは薬用成分の効率的生産が短期間で可能であることが示された。

植物工場で生産された生薬が医薬品として製品化された事例は未だなく、また、生薬・漢方製剤業界内では、野生品を栽培品より良品とみなす傾向が強い。そこで、2012年度から、医薬基盤研究所を中心に、厚生労働科学研究「人工水耕栽培システムにより生産した甘草等漢方薬原料生薬の実用化に向けた実証的研究」を開始し、複数の企業・大学の協力のもと、「甘草」をはじめとした漢方薬原料生薬の安心・安全な安定供給を目指し、水耕

栽培による生薬生産の実用化を進めるとともに、生産された生薬の安全性・有効性の検証を進めている。

7. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方, 厚生労働省 (2011)
- 2) 厚生労働省医薬食品局, 一般用漢方製剤承認基準, 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知, 1-59, (2012)
- 3) 日本医薬品集, 医療薬, 2007年版, じほう, 2651-2733 (2007)
- 4) Hayashi H., et al., Plant Biotechnology, 26, 101-104 (2009)
- 5) Yamamoto Y., et al., J. Trad. Med., 22 (Suppl. 1), 86-97 (2005)
- 6) 尾崎和男ら, 生薬学雑誌, 61 (2), 89-92 (2007)
- 7) 尾崎和男ら, 生薬学雑誌, 64 (2), 76-82 (2010)
- 8) Kojoma M., et al., Biol. Pharm. Bull., 34 (8), 1334-1337 (2011)
- 9) 芝野真喜雄ら, Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 5, 59-68 (2011)
- 10) 戸田則明ら, 生薬学雑誌, 66 (2), 65-70 (2012)
- 11) 吉松嘉代, 特願2009-131442「栽培装置、及び、栽培方法」(2009)
- 12) Chen, Z. et al., Cytotechnology, 60, 125-132 (2009)
- 13) 吉松嘉代ら, 特願2011-245757、「カンゾウ属植物株及びカンゾウ属植物増殖方法」(2011)
- 14) Kong W., et al., Nature Medicine, 10, 1344-1351 (2004)
- 15) Zhang H., et al., Metabolism, 59, 285-292 (2010)
- 16) 財団法人日本特産農産物協会、「薬用植物(生薬)に関する資料」(20年度産)
- 17) 日本漢方生薬製剤協会 生薬委員会「原料生薬使用量等調査報告書-平成20年度の使用量-」1-23 (2011)