

サンザシの生薬学的研究 (1)

Crataegus 属植物の flavonoid 含量について¹⁾

川村智子^a, 久田陽一^a, 奥田和代^a, 野呂征男^{*,a}, 田中俊弘^b
高田敦士^c, 西部三省^d, 朱 有昌^e

^a 名城大学薬学部, ^b 岐阜薬科大学, ^c 株式会社東洋発酵

^d 東日本学園大学薬学部, ^e 黒龍江省自然資源研究所

Pharmacognostical Studies of *Crataegus Fructus* (1)Flavonoids Contents in the Plants of *Crataegus* spp.¹⁾

TOMOKO KAWAMURA,^a YOUICHI HISATA,^a KAZUYO OKUDA,^a YUKIO NORO,^{*,a}
TOSHIHIRO TANAKA,^b ATSUSHI TAKADA,^c SANSEI NISHIBE^d and ZHU YOU-CHANG^e

^a Faculty of Pharmacy, Meijo University, Tenpaku, Nagoya 468, Japan

^b Gifu Pharmaceutical University, 5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu 502, Japan

^c Toyo Hakko Company Ltd., 6-82 Chuou, Obu, Aichi 474, Japan

^d Faculty of Pharmaceutical Sciences, Higashi-Nippon-Gakuen-University,
Ishikari-Tobetsu, Hokkaido 061-02, Japan

^e Heilongjiang Institute of Nature Resources Research, Harbin, China

(Received September 3, 1992)

The main flavonoids (hyperoside, vitexin-2''-rhamnoside, vitexin, isoquercitrin, vitexin-2''-rhamnoside-4'''-acetyl) in leaves, flowers and fruits (pseudocarp) of *Crataegus* spp. were quantitatively determined by HPLC. The total amounts of flavonoids in the leaves and flowers were large, and those in the fruits (pseudocarps) were small. Among the leaves of eight species of the genus *Crataegus* the flavonoid contents varied considerably. Leaves of *C. monogyna* contained a large total amount of flavonoids and had high hyperoside, vitexin-2''-rhamnoside and vitexin-2''-rhamnoside-4'''-acetyl contents. Vitexin-2''-rhamnoside-4'''-acetyl was absent in the leaves of the other species tested. The fruits (pseudocarps) of *Crataegus* spp. mainly contained hyperoside and isoquercitrin. The medicinal preparations of *Crataegus* extracts were found to have varieties total flavonoid contents and flavonoid compositions.

Keywords—*Crataegus* spp.; flavonoid content; hyperoside; vitexin-2''-rhamnoside; vitexin; isoquercitrin; vitexin-2''-rhamnoside-4'''-acetyl

生薬「サンザシ」は日本では *Crataegus cuneata* SIEB. et ZUCC. (サンザシ) または *C. pinnatifida* BUNGE. var. *major* N. E. BROWN (オオミサンザシ) の果実(偽果)をそのまま, または横切したものとされている²⁾. 中国では「山楂」と言われ, 山里紅 *C. pinnatifida* BUNGE. var. *major* N. E. BROWN (オオミサンザシ), 山楂 *C. pinnatifida* BUNGE. (オオサンザシ), 野山楂 *C. cuneata* SIEB. et ZUCC. (サンザシ) を基原植物としているが他に数種の同属植物が一部の地方で用いられている³⁾. 「サンザシ」は助消化剤として用いられるほか血管拡張作用や抗菌作用, アルコール代謝促進作用があるとされる^{3b,4)}. ヨーロッパでは古くから *Crataegus* 属の葉や花, 果実(偽果)が高血圧や心不全の治療に用いられ, 近年, これらのアルコール抽出エキスに含まれるフラボノイドが循環系に作用し, 心不全に効果があることが明らかにされた⁵⁾.

Crataegus 属植物は種類が多く, 北半球の温帯地方に広く分布し 800~900 種あるとされる⁶⁾. とくに北米に多いと言われるが, 雑種も多く数は確定しておらず, 実際にあるのは 150~200 種であろうと言われている⁶⁾. ヨーロッパでは *Crataegus* 属植物は広く観賞用に栽培され, イギリスでは hawthorn と呼ばれ親しまれている. *C. oxyacantha* L. (セイヨウサンザシ), *C. monogyna* JACQ. の 2 種が多く栽培されているが, 雑種もでき中間型も多く, 日本では

これらを総称して“セイヨウサンザシ”と呼ぶことが多い^{6a,7)}。日本に自生するのは3種で *C. jozana* C. K. SCHNEID. (エゾサンザシ), *C. maximowiczii* C. K. SCHNEID. (アラゲアカサンザシ), *C. chlorosarca* MAXIM. (クロミサンザシ) が北海道と長野県の一部に見られるだけである^{6a)}。入手した *Crataegus* 属8種の葉に含有される5種のフラボノイドを指標として各種間の相違について検討した。さらに市場品「サンザシ」, 「セイヨウサンザシ」の葉, 花, 果実(偽果) およびこれらのエキスを含有する製剤についてもフラボノイドの定量を行った。

実験の部

1. フラボノイド標準品

Crataegus 属に含有されるフラボノイドについては Lamaison, Ficarra らの報告⁸⁾を参考にし, 以下の標準品を用いた。Hyperoside (以後 HY と略す), vitexin-2''-rhamnoside (VIR), vitexin (VI), isoquercitrin (IS) は各々市販品(フナコシ株式会社)を用いた。Vitexin-2''-rhamnoside-4'''-acetyl (VIRA) は市場品「セイヨウサンザシ」の葉(スイス, 1991)の MeOH エキスから Nikolov らの方法に準じて単離, 同定したものを用いた⁹⁾。

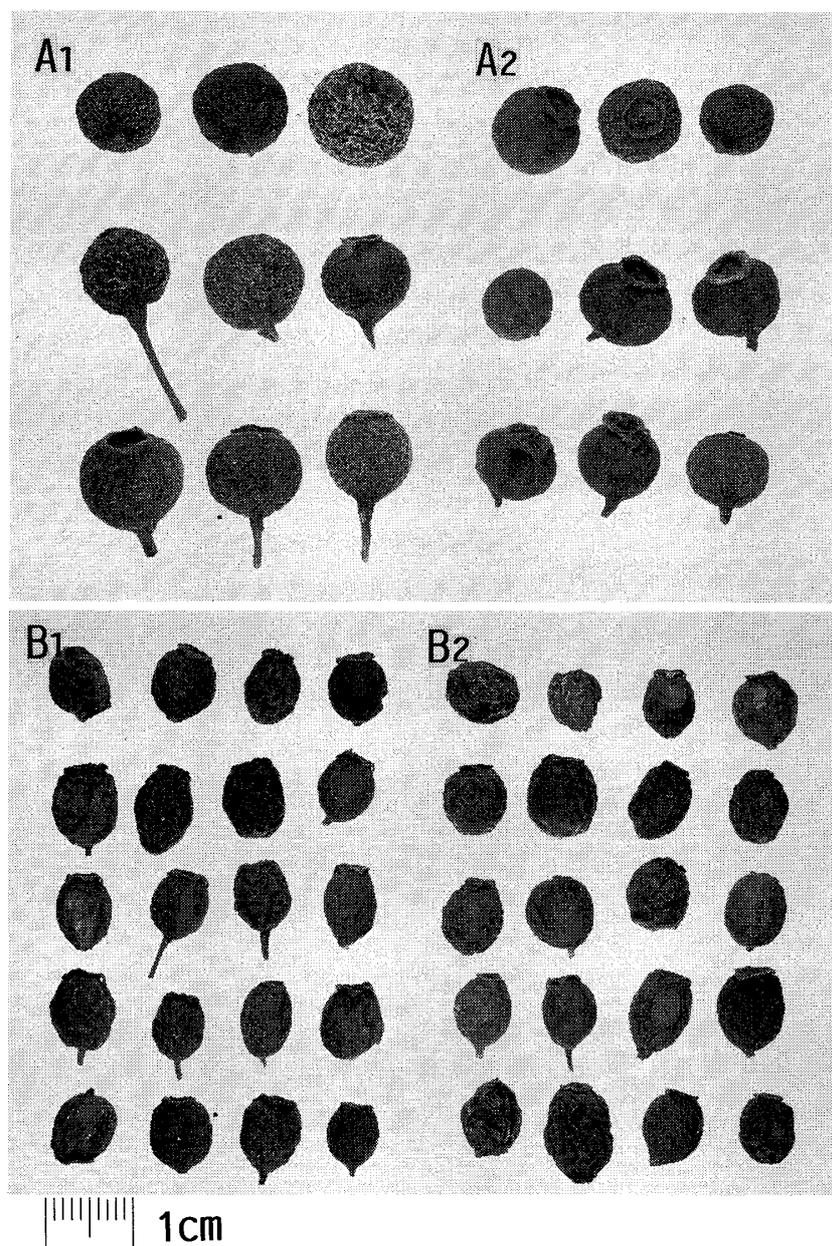


Fig. 1. Commercial Crude Drugs of *Crataegi* Fructus, “Sanzashi” (A) and “Seiyo-sanzashi” (B)

A₁: Gifu (China, 1990), A₂: Nagoya (1989), B₁: Switzerland Basel (1990), B₂: Hawthorn Berry, Tokyo (1991).

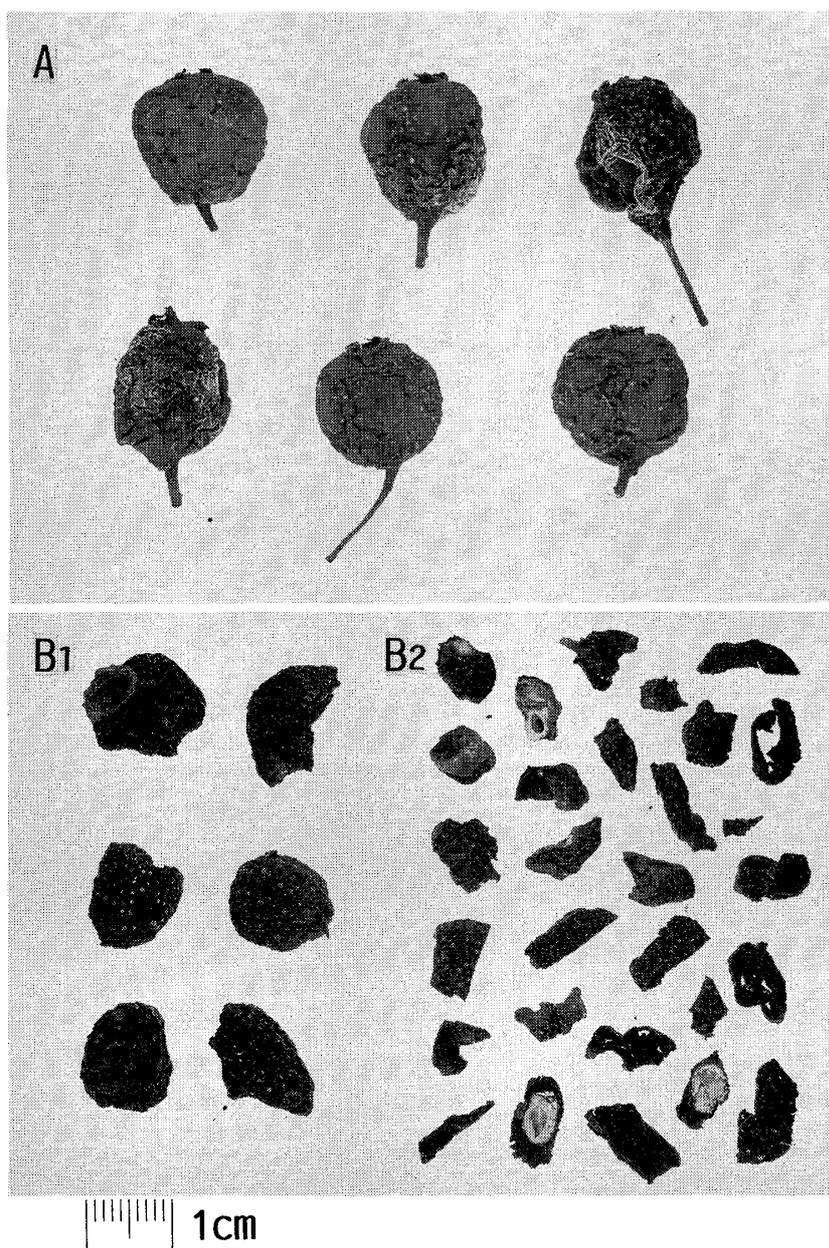


Fig. 2. Fruits of *Crataegus pinnatifida* (A) and Commercial Crude Drugs "Niku-sanzashi" (B)

A: China (1990. 10), B₁: Gifu (sarcocarp, 1990), B₂: Nagoya (cut, 1989).

2. 実験材料

栽培品及び野生品の葉

- A) *Crataegus cuneata* SIEB. et ZUCC. (サンザシ) : 筑波薬用植物栽培試験場 (1991年5月採取).
- B) *C. pinnatifida* BUNGE. (オオサンザシ) : 中国牡丹江地区 (1990. 10).
- C) *C. pinnatifida* BUNGE. var. *major* N. E. BROWN (オオミサンザシ) : 中国牡丹江地区 (1990. 10), *東京大学理学部附属植物園 (1991. 5).
- D) *C. oxyacantha* L. (セイヨウサンザシ) : 東京大学理学部附属植物園 (1991. 5), *ドイツ Leipzig (1991. 7), *Botanical Garden Copenhagen (1991. 7), *北海道林業試験場道南支場 (1991. 9).
- E) *C. monogyna* JACQ. : フランス (1991. 7), スイス Basel (1991. 7).
- F) *C. sanguinea* PALL. (ベニサンザシ) : 中国牡丹江地区 (1990. 10).
- G) *C. maximowiczii* C. K. SCHN. (アラゲアカサンザシ, オオバサンザシ) : 中国牡丹江地区 (1990. 10).
- H) *C. jozana* C. K. SCHNEID (エゾサンザシ) : 北海道薬用植物栽培試験場 (1991. 6).

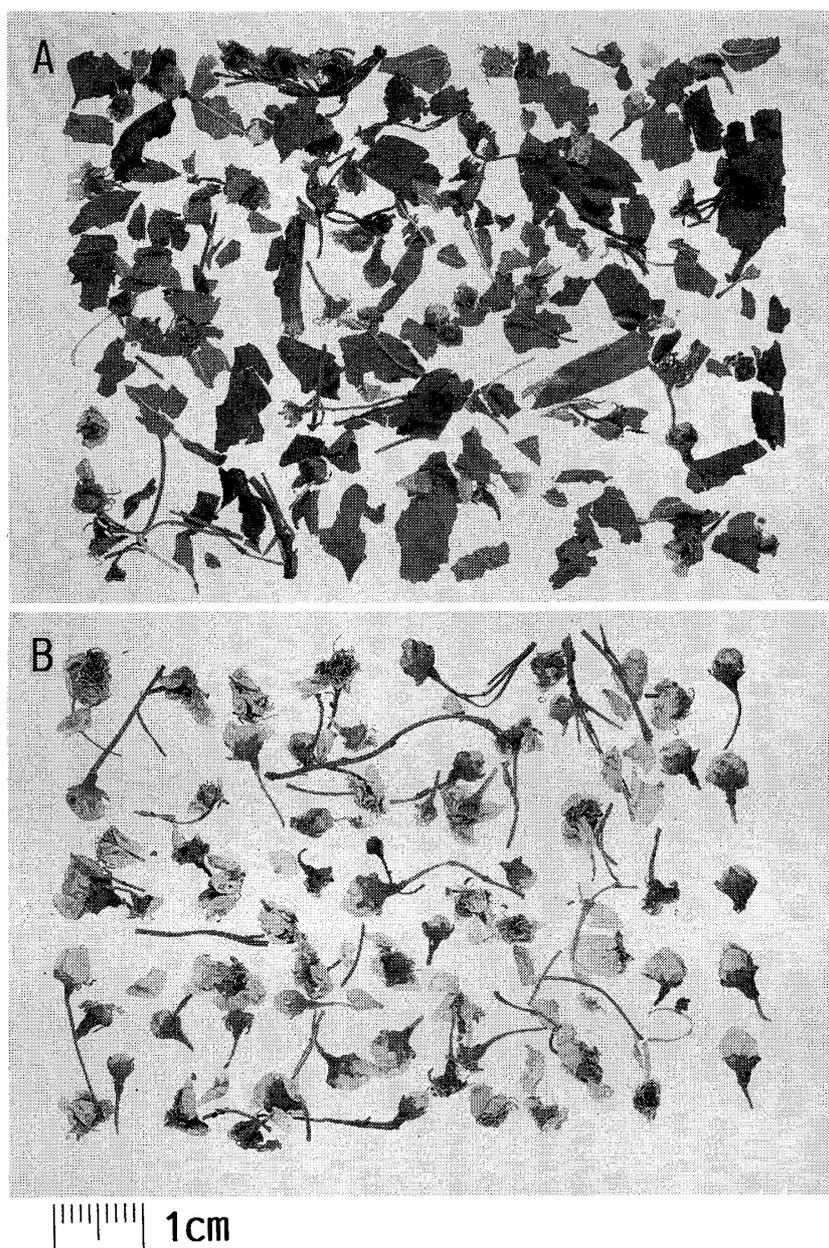


Fig. 3. Commercial Crude Drugs *Crataegi Folium* and *Flos*, “Seiyo-sanzashi”
 A: Leaves and flowers of *Crataegus* spp., Osaka (1990), B: Flowers of *Crataegus* spp., Tokyo (1991).

I) **C. ×ruscinonensis* GREN. & BLANC = *C. azarolus* × *C. monogyna* (フランス, 1991. 7).

*: 各々このように称されるものを入手したが花や果実(偽果)が無く断定はできなかった。

栽培品及び野生品の果実(偽果)

J) *C. pinnatifida* BUNGE. (オオサンザシ): 中国牡丹江地区 (1990. 10).

K) *C. pinnatifida* BUNGE. var. *major* N. E. BROWN (オオミサンザシ): 中国牡丹江地区 (1990. 10).

市場品

L) サンザシ, 山楂子: 大阪市場品 (N薬品, 1990年入手), 名古屋 (M薬業, 1991, 1991, 1990, 1990, 1990, 1989, 1989), 岐阜薬大標本 (中国産1990, 中国江西産1990, 中国湖南産1988, 中国広東産1983).

M) 肉山楂子: 刻み, 名古屋 (M薬業, 1989, 1988, 1988), 果肉, 岐阜薬大標本 (日本産1990, 日本産1990).

N) セイヨウサンザシ果実 (*Crataegi Fructus*, hawthorn berry): 東京 (1991), スイス Basel (1991), 大阪 (N薬品, 1990), 旧ソ連 (北海道薬大, 1991).

O) セイヨウサンザシ葉 (*Crataegi Folium*, hawthorn leaf): 大阪 (N薬品, 1990, 1990), スイス Basel (1991),

旧ソ連（北海道薬大，1991），名古屋（M薬業，1991），東京（1991）。

P）セイヨウサンザシ花（*Crataegi Flos*, hawthorn flower）：旧ソ連（北海道薬大，1991），大阪（N薬品，1990），東京（1991）。

製剤

Q）茶剤：tea bag（スイスS社，スイス産，1991年入手）

R）錠剤：CG錠（S株式会社，旧西ドイツ産，1991），CR（Z薬品，1991），SZ錠（M製薬，1991），TI錠（KY薬品工業，1991），ML（KS製薬，1991）。

S）顆粒剤：SSエキス（T株式会社，中国産，1991）。

入手した市場品「サンザシ」のほとんどは果実（偽果）を球形のまま乾燥したもので，*C. cuneata* を基原とする考えられる。切断されたもの，または果肉のみのは果皮の表面には点状の皮目があることより *C. pinnatifida* または *C. pinnatifida* var. *major* を基原とする考えられる。これらは「肉山楂子」と表示されていた^{2,3)} (Fig. 1, 2)。セイヨウサンザシ葉には花やつぼみが混在し (Fig. 3)，tea bag は葉と花が粗末にされていた。

3. HPLC によるフラボノイドの定量⁸⁾

試料溶液の調製

市場品「セイヨウサンザシ葉」(スイス Basel, 1991) を細末として水・MeOH 混液を抽出溶媒とし，60～70℃に加熱して超音波をあて抽出効率を検討した。定量にあたっては各試料粉末 200 mg に 80% MeOH 5 ml を加え，30分抽出した濾液 10 μ l を HPLC の試料溶液とした。各フラボノイド標準品とのピーク面積比による絶対検量線法で定量した。

HPLC 条件

装置：Waters LC 510, 484 検出器，712 WISP オートインジェクター；column：Unisil Q C₁₈ 5 μ m 4.6×250 mm；mobile phase：H₂O-CH₃CN-HCOOH (85:15:1)；column temp.：45℃；flow rate：1.5 ml/min；detection：360 nm (Fig. 4)。

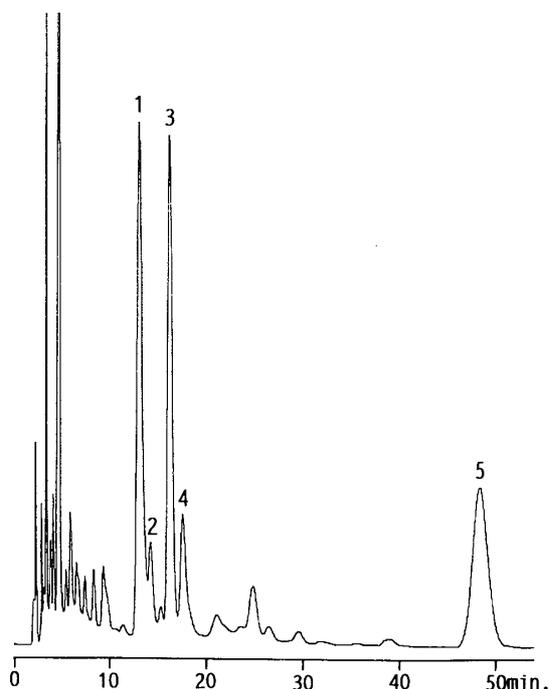


Fig. 4. HPLC Profile of *Crataegi Folium* “Seiyo-Sanzashi” (Switzerland Basel, 1991)

1: vitexin-2''-rhamnoside, 2: vitexin, 3: hyperoside, 4: isoquercitrin, 5: vitexin-2''-rhamnoside-4'''-acetyl; Column: Unisil Q C₁₈ 5 μ m 4.6×250 mm, mobile phase: H₂O-CH₃CN-HCOOH (85:15:1), column temp.: 45℃, flow rate: 1.5 ml/min, detection, 360 nm.

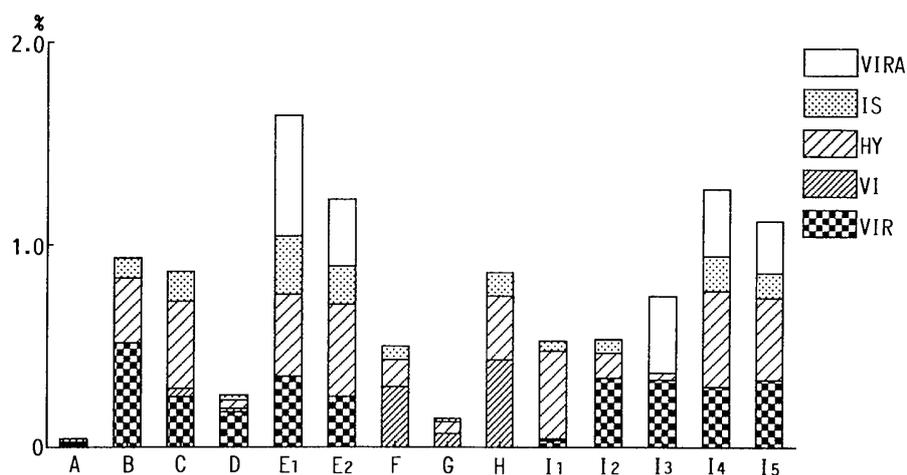


Fig. 5. The Variation of Flavonoids Contents in the Leaves of *Crataegus* spp. A: *Crataegus cuneata* (Tukuba, 1991), B: *C. pinnatifida* (China, 1990), C: *C. pinnatifida* var. *major* (China, 1990), D: *C. oxyacantha* (Tokyo, 1991), E: *C. monogyna* (1: France, 1991, 2: Switzerland Basel, 1991), F: *C. sanguinea* (China, 1990), G: *C. maximowiczii* (China, 1990), H: *C. jozana* (Hokkaido, 1991), I: the other *Crataegus* spp. (1: Tokyo, 1991, 2: Leipzig, 1991, 3: Copenhagen, 1991, 4: Hokkaido, 1991, 5: France, 1991), see the text: VIRA: vitexin-2''-rhamnoside-4'''-acetyl, IS: isoquercitrin, HY: hyperoside, VI: vitexin, VIR: vitexin-2''-rhamnoside.

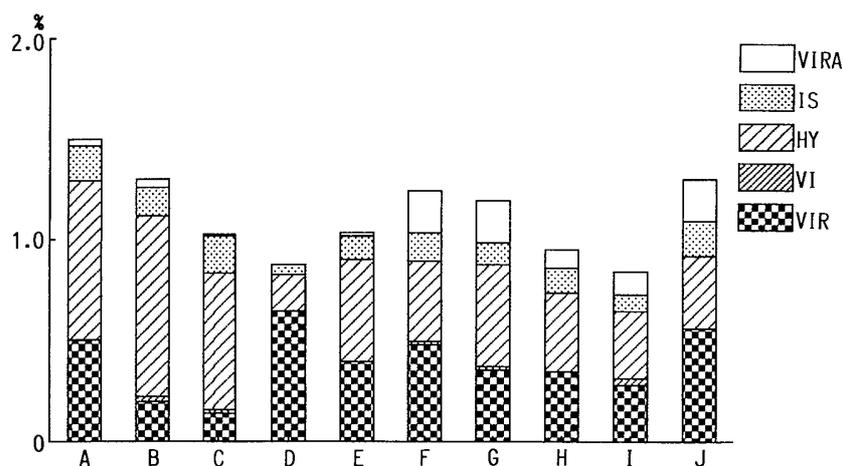


Fig. 6. Comparison of Flavonoids Contents of *Crataegi Folium* and Flos "Seiyo-sanzashi" (Crude Drugs)

A-C: *Crataegus* flowers, D-J: *Crataegus* leaves and flowers, A: Osaka (1990), B: Tokyo (1991), C, D: old U. S. S. R. (1991, 1991), E: Osaka (1990), F: Switzerland Basel (1991), G: Tokyo (1991), H: Osaka (1990), I: Nagoya (1991), J: Switzerland (tea bag, 1991); VIRA: vitexin-2''-rhamnoside-4'''-acetyl, IS: iosquercitrin, HY: hyperoside, VI: vitexin, VIR: vitexin-2''-rhamnoside.

結果及び考察

1. *Crataegus* 属の葉のフラボノイド

定量した5種のフラボノイド HY, VIR, VI, IS, VIRA の含量の合計 (以下総含量) は *C. monogyna* の葉で多く約1.5%であった。HY, VIR, VIRA の含有率が高く、各々0.2~0.6%含有されていた。定量した *Crataegus* 属8種のうち VIRA を含有するのはこの種だけであった。*C. pinnatifida*, *C. pinnatifida* var. *major*, *C. oxyacantha* の葉には HY, VIR が主に含有され、*C. oxyacantha* では総含量のうち VIR の組成比率が高かった。*C. oxyacantha* と *C. monogyna* に含有されるフラボノイドについては Lamaison らの報告とも一致した^{8a)}。*C. cuneata* は総含量

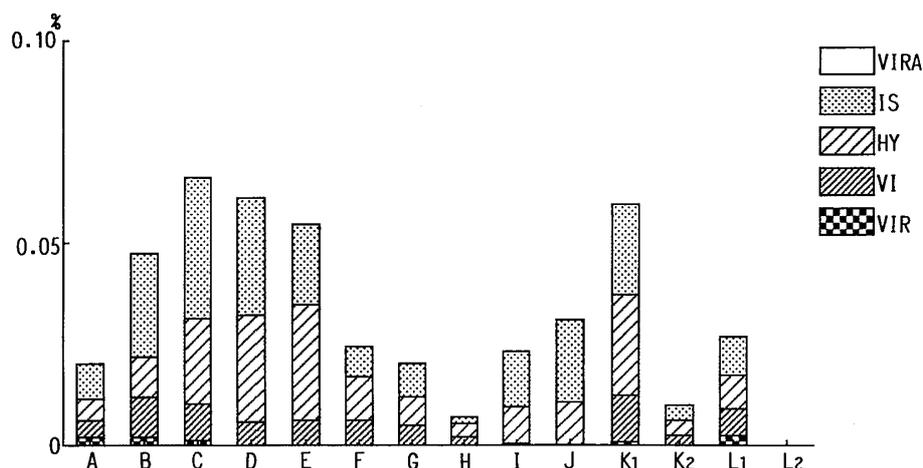


Fig. 7. Comparison of Flavonoids Contents of *Crataegi Fructus* "Sanzashi" (Crude Drugs) A: Osaka (1990), B, C, E, F: Gifu Pharmaceutical Univ., stored samples (1990, 1990, 1988, 1983), D, G, H, I, J, K, L: Nagoya (1990, 1989, 1990, 1991, 1991, 1989, 1990); K₁, L₁: sarcocarp, K₂, L₂: drupe; VIRA: vitexin-2''-rhamnoside-4'''-acetyl, IS: isoquercitrin, HY: hyperoside, VI: vitexin, VIR: vitexin-2''-rhamnoside.

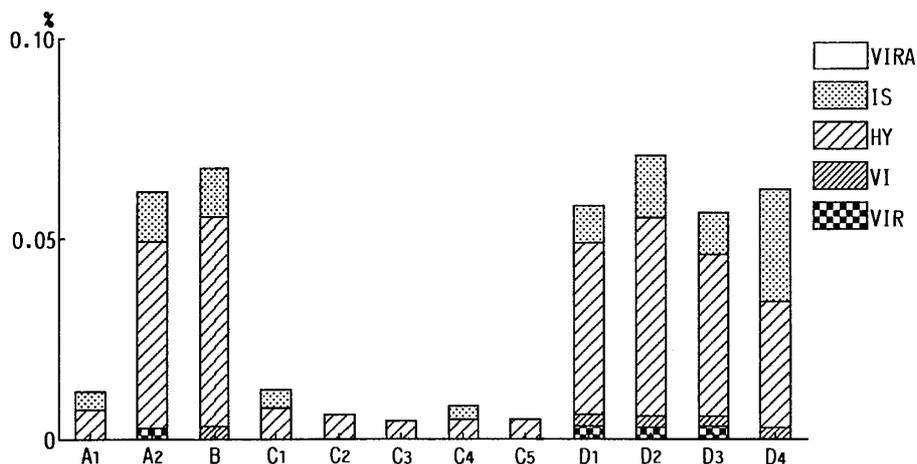


Fig. 8. Comparison of Flavonoids Contents of the Fruits of *Crataegus pinnatifida* and *Crataegi Fructus* (Crude Drugs)

A: *Crataegus pinnatifida* (1: China, 1990, 2: China, 1990), B: *C. pinnatifida* var. *major* (China, 1990), C: *Crataegi fructus* "Niku-sanzashi" (1,2,3: cut, Nagoya, 1989, 1988, 1988, 4,5: sarcocarp, Gifu Pharmaceutical Univ., stored samples, 1990, 1990), D: *Crataegi fructus* "Seiyo-sanzashi" (1: Tokyo, 1991, 2: Switzerland Basel, 1991, 3: Osaka, 1990, 4: old U. S. S. R., 1991); VIRA: vitexin-2''-rhamnoside-4'''-acetyl, IS: isoquercitrin, HY: hyperoside, VI: vitexin, VIR: vitexin-2''-rhamnoside.

は低いが IS の組成比率が高かった。 *C. sanguinea*, *C. maximowiczii*, *C. jozana* の葉では HY と VI が主に含有され、 VIR と VIRA は含有されていなかった。 基原植物を断定できなかった試料には 8 種の *Crataegu* 属とはフラボノイドの組成が異なったものも見られた。 *C. monogyna* と同じ成分組成を示す試料は別の名称で入手したが、葉のみで同定には至らなかった (Fig. 5)。

2. 市場品「セイヨウサンザシ」の葉および花のフラボノイド

「セイヨウサンザシ」の葉や花は茶剤としても市販され、葉だけでなく花やつぼみが混在する試料が多かった (Fig. 3)。 Fig. 6 の A はつぼみ、 B は花、 C は花とつぼみ、その他は葉に花やつぼみが混在していた。 5 種のフラボノイドの総含量は 1~1.5% で HY, VIR の含有率が高く、花やつぼみだけの試料では HY が 1% 近く含有されていた。 ほとんどの試料に VIRA が含有されていたが、花やつぼみの試料では VIRA は低い値であり、旧ソ連産の葉には VIRA は検出されなかった (Fig. 6)。

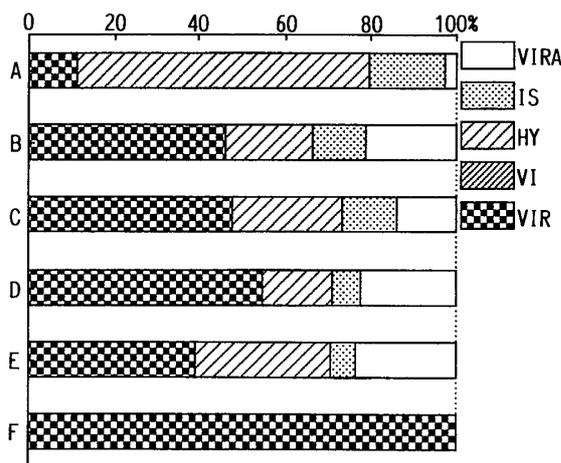


Fig. 9. Comparison of Constituents of Flavonoids in the Medicaments of *Crataegus* Extracts

A: Tablets CG (S Co. Ltd.), B: Tablets CR (Z Co. Ltd.), C: Tablets SZ (M Co. Ltd.), D: Tablets TI (KY Co. Ltd.), E: Tablets ML (KS Co. Ltd.), F: Granules SS (T Co. Ltd.); total flavonoids per 100 mg of extracts in the tablets: A=0.24 mg, B=3.93 mg, C=3.14 mg, D=3.28 mg, E=4.08 mg, total flavonoids per 100 mg of granules: F=0.04 mg; VIRA: vitexin-2''-rhamnoside-4'''-acetyl, IS: isoquercitrin, HY: hyperoside, VI: vitexin, VIR: vitexin-2''-rhamnoside.

3. *Crataegus* 属の果実（偽果）のフラボノイド

果実（偽果）では5種のフラボノイドの総含量は0.1%にも達しなかった。「肉山楂子」と称される市場品は更に低い値であった。果実（偽果）には主に HY, IS が含有され、いずれも VIRA を含有せず、VIR も含有されないかごくわずかに検出されただけであった。*C. cuneata* を基原とすると考えられる^{2,3)}球形の市場品「サンザシ」は HY と IS の組成比がほとんど同じであったが (Fig. 7), *C. pinnatifida* や「肉山楂子」, 「セイヨウサンザシ」では HY の組成比が高かった (Fig. 8)。「サンザシ」を果肉と石核に分けると果肉の方がフラボノイドの総含量は高かった (Fig. 7)。

3. サンザシエキス含有製剤のフラボノイド含量

錠剤はいずれも *C. oxyacantha*, *C. monogyna* 各々の葉と果実（偽果）を混合して得た乾燥エキスを含有すると明記されていた。エキス含量は1錠中に 30 mg, または6錠中に 50 mg とされ、フラボノイド含量はエキス 100 mg 中の量 (mg) として比較した。5種のフラボノイドの総含量には大差が見られ、HY と VIR の組成比も異なっていたが、いずれの錠剤にも VIRA が含有されていた。フラボノイドの総含量が低く、HY の含有率が高い場合は果実（偽果）が多く混合されていることが、また、VIR の含有率が高い場合は葉の混合割合が多いことが推測される。健康食品として取り扱われている顆粒剤についてはエキス含量が低く、VIR のみが検出された (Fig. 9)。

結 論

Crataegus 属に含有されるフラボノイドは葉や花に多く含有され、果実（偽果）には少ない。葉のフラボノイドは種間の相違が大きく、種により含有されるフラボノイドが異なった。定量した8種の *Crataegus* 属の葉では *C. monogyna* のフラボノイド含量が高く、他の種では検出されない VIRA を含有していた。日本では *C. oxyacantha* と *C. monogyna* を「セイヨウサンザシ」と総称して混同されている場合が多いが^{6,7)}、両者の葉のフラボノイドには明らかな相違がみられた。市場品「セイヨウサンザシ」の葉では *C. monogyna* と同じ成分組成を示すものが多い。果実（偽果）を基原とする市場品「サンザシ」, 「肉山楂子」, 「セイヨウサンザシ」はいずれも HY, IS を含有するが、含量や組成比が異なる。*Crataegus* 属の葉や果実（偽果）からエキスを得る場合、これらの混合割合や基原植物によりフラボノイドの含有量や組成比が異なる。*Crataegus* 属植物のエキスが臨床応用されているがエキス含量のみならず成分組成や基原についても考慮する必要があると思われる。

謝 辞：本研究を進めるに当たり、材料を提供いただいた北海道薬用植物栽培試験場 畠山好雄場長、筑波薬用植物栽培試験場 酒井英二技官、東京大学理学部附属植物園 邑田仁先生、北海道薬科大学 鹿野美弘先生、実験に協

力された木野本貴子嬢に深謝いたします。

引用文献及び注

- 1) 野呂征男, 久田陽一, 奥田和代, 川村智子, 木野本貴子, 田中俊弘, 高田敦士, 西部三省, 日本薬学会第112年会(福岡)講演要旨集2, p.176 (1992).
- 2) 厚生省薬務局審査第二課, “日本薬局方外 生薬規格1989”, 薬事日報社, 東京, 1989, p. 31.
- 3) a) 中華人民共和国衛生部薬典委員会編, “中華人民共和国薬典一九九〇年版一部”, 人民衛生出版社, 北京, 1990, p. 21; 中華人民共和国衛生部薬典委員会編, “中華人民共和国薬典一九八五年版一部”, 人民衛生出版社, 北京, 1985, p. 21; b) 江蘇新医学院編, “中薬大辞典 上冊”, 上海科学技術出版社, 上海, 1977, pp.170-172.
- 4) 原色中国本草図鑑編集委員会, 人民衛生出版社編, “原色中国本草図鑑 3”, 雄渾社, 東京, 1983, p. 44; 中山医学院編, 神戸中医学研究会訳, “漢薬の臨床応用”, 医歯薬出版, 東京, 1979, pp. 483-484; 社団法人東京生薬協会, “新常用和漢薬集”, 南江堂, 東京, 1973, pp. 51-52.
- 5) M. Stuaart, “The Encyclopedia of Herbs and Herbalism,” Orbis Publishing, London, 1979, pp. 57, 179; M. Lievre, J.-L. Andrieu, A. Bacanin, *Ann. Pharm. Fr.*, **43**, 471 (1985); 蓮沼正明, 薬理と治療, **9**, 5173 (1981); Z. Guendjev, *Arzneim.-Forsch.*, **27**, 1576 (1977); W.H. Mavers, H. Hensel, *ibid.*, **24**, 783 (1974).
- 6) a) 堀田 満, 緒方 健, 新田あや, 星川清親, 柳 宗民, 山崎耕宇, “世界有用植物事典”, 平凡社, 東京, 1989, pp. 324-325; 相賀徹夫, “園芸植物大辞典 2”, 小学館, 東京, 1988, pp. 493-496; 石井林寧, 井上頼数, “最新園芸大辞典第2巻”, 誠文堂新光社, 東京, 1970, pp. 532-534; 上原敬二, “樹木大図説”, 有明書房, 東京, 1987, pp. 2-301-2-310; b) L.H. Bailey, “The Standard cyclopedia of Horticulture,” The Macmillan Company, New York, 1961, pp. 878-888.
- 7) 伊藤道人, “朝日百科世界の植物 5”, 朝日新聞社, 東京, 1978, pp. 1289-1290.
- 8) a) J. L. Lamaison, A. Carnat, *Pharm. Acta Herv.*, **65**, 315 (1990); b) P. Pietta, E. Manera, P. Ceva, *J. Chromatogr.*, **357**, 233 (1986); P. Ficarra, R. Ficarra, A. Tommasini, A. De Pasquale, C. Guarniera Fenech, L. Iauk, *Farmaco. ED. Prat.*, **39**, 148, 342 (1984).
- 9) N. Nikolov, O. Seligmann, H. Wagner, R. M. Horowitz, B. Gentili, *Planta Med.*, **44**, 50 (1982).