

ウマノスズクサ科植物中のアリストロキア酸 — 特にサイシン関連植物について —

川 村 智 子^{*, a}, 長 田 有 布 希^a, 奥 田 和 代^a, 久 田 陽 一^a
酒 井 英 二^b, 田 中 俊 弘^b, 立 松 勇^c
^a名城大学薬学部, ^b岐阜薬科大学, ^cよみうりランド植物園

Contents Variation of Aristolochic Acid in the Plants of Aristolochiaceae ; About the Related Plants of Chinese Herb Xixin

TOMOKO KAWAMURA, ^{*, a} YUUKI OSADA, ^a KAZUYO OKUDA, ^a YOUICHI HISATA ^a
EJI SAKAI, ^b TOSHIHIRO TANAKA ^b and ISAMU TATEMATSU ^c

^aFaculty of Pharmacy, Meijo University, Yagotoyama 150, Tempaku-ku, Nagoya 468-8503, Japan

^bGifu Pharmaceutical University, 5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, Japan

^cYomiuri Land Botanical Garden, 3294, Yanoguchi, Inashiro-shi, Tokyo 206-8566, Japan

(Received April 23, 2002)

With concerns about the Chinese herb Xixin (Saishin, *Asiasarum* root), the amount of aristolochic acid (AA) in the plants of *Asarum* 48 species, *Aristolochia* 3 species and *Saruma* species were assayed by HPLC. Quantitative analysis of AA-I and AA-II was carried out on each part. The petiole samples of the *Asarum* plants contained the greatest amount of AA-I, and some of their underground parts contained a small amount of AA-I. Variable AA contents were shown in the allied plants of *Asarum*, even in the same genus. High values of AA-I and AA-II were detected in whole plants of *Aristolochia*. The younger aerial parts of *Aristolochia debilis* contained the highest value of AA, and those underground parts collected at different times were found to scarcely vary in AA contents.

Keywords: aristolochic acid; *Asiasarum*; *Asarum*; *Heterotropa*; Aristolochiaceae; Chinese herbs nephropathy

アリストロキア酸（以下、AA と略す）を含む生薬の取り違いから重篤な腎障害^{1~5)}が多発し、アメリカ連邦食品医薬品局（FDA）ではAAを含む植物を列挙して注意を促している⁶⁾。AAはウマノスズクサ科（Aristolochiaceae）植物に含まれ、日本薬局方収載生薬ではサイシン（細辛）⁷⁾のみがこの科に該当しているが、国立医薬品食品衛生研究所の報告では基原となるウスバサイシン *Asiasarum sieboldii* やケイリンサイシン *A. heterotropoides* var. *mandshuricum*⁸⁾ の地下部にはAAは検出されていない⁹⁾。一方、中国では細辛は全草を薬用部¹⁰⁾として利用しているため輸入品では地上部の付いているものがある。日本漢方生薬製剤協会技術委員会による中国産市場品

の分析では、地下部にはAAは検出されていないが地上部で特に花や果実で高い値のAAが検出されている⁹⁾。他にも近縁種のオクエゾサイシン *A. heterotropoides* やウワミカンアオイ *Asarum epigynum* では地上部、地下部ともにAAが検出され、サカワサイシン *As. sakawanum* やウンゼンアオイ *As. unzen* でも地上部にAAを含むことが報告されている⁹⁾。また生薬サイシンに関連した植物は日本にも多種類が分布しており、特に園芸植物として身近に存在する系統では細辛と称されるものもある。AAを含む植物部位の混入や近縁植物の誤用を防ぐためにも、ウマノスズクサ科植物についてAAの個体内の分布や種間の差を明らかにしておく必要がある。本論文ではサイシン

TABLE I. Aristolochic Acid Contents of *Asarum* sp.

Sample name	Leaf blade		Petiole		Rhizome		Root	
	AA-I (%)	AA-II (%)	AA-I (%)	AA-II (%)	AA-I (%)	AA-II (%)	AA-I (%)	AA-II (%)
1a <i>Asarum caulescens</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
1b <i>As. caulescens</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
2 <i>As. sieboldii</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
3 <i>As. sakawanum</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
4a <i>As. sakawanum</i> var. <i>stellata</i>	0.006	—	0.043	—	0.002	—	0.007	—
4b <i>As. sakawanum</i> var. <i>stellata</i>	0.003	—	0.014	—	0.003	—	—	—
5 <i>As. minamitanianum</i>	0.004	0.003	0.030	—	0.003	—	—	—
6 <i>As. hexalobum</i> var. <i>perfectum</i>	0.003	—	0.018	—	—	—	—	—
7 <i>As. crassum</i>	—	—	0.005	—	—	—	—	—
8 <i>As. controversum</i>	0.006	—	0.013	—	—	—	—	—
9 <i>As. asperum</i> var. <i>geaster</i>	0.005	—	0.004	—	—	—	—	—
10 <i>As. tamaence</i>	0.002	—	0.003	—	—	—	—	—
11 <i>As. muramatsui</i>	0.007	—	0.013	—	—	—	—	—
12 <i>As. curvistigma</i>	0.002	—	0.006	—	—	—	—	—
13 <i>As. asaroides</i>	—	—	0.003	—	—	—	—	—
14 <i>As. satsumense</i>	—	—	0.021	—	0.003	—	—	—
15 <i>As. blumei</i>	0.006	—	0.006	—	—	—	—	—
16 <i>As. fudsinoi</i>	—	0.001	0.024	—	0.010	—	—	—
17 <i>As. fudsinoi</i> var. sp	0.005	—	0.012	—	0.003	—	—	—
18 <i>As. fudsinoi</i> var. sp	0.012	—	0.021	—	0.003	—	0.002	—
19 <i>As. fudsinoi</i> var. sp	—	—	0.042	—	0.003	—	0.008	—
20 <i>As. fudsinoi</i> var. sp	—	—	0.014	—	—	—	—	—
21 <i>As. kiusianum</i>	0.001	—	0.015	—	—	—	—	—
22 <i>As. kiusianum</i> var. <i>tubulosum</i>	0.005	—	0.013	—	—	—	—	—
23 <i>As. unzen</i>	—	—	0.030	—	—	—	—	—
24 <i>As. celssum</i>	0.002	0.001	0.041	—	—	—	0.005	—
25 <i>As. subglobosum</i>	—	—	0.005	—	—	—	—	—
26a <i>As. hirsutisepalum</i>	—	—	0.003	—	—	—	—	—
26b <i>As. hirsutisepalum</i>	—	—	0.004	—	—	—	—	—
27 <i>As. turbinatum</i>	0.011	—	0.020	—	0.002	—	—	—
28 <i>As. lutchense</i>	—	—	0.010	—	0.009	—	0.002	—
29a <i>As. trigynum</i>	—	—	0.007	—	—	—	—	—
29b <i>As. trigynum</i>	0.003	—	0.029	—	—	—	—	—
30 <i>As. kooyanum</i> var. <i>nipponicum</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
31 <i>As. kooyanum</i> var. <i>brachypodion</i>	0.004	—	—	—	—	—	—	—
32 <i>As. kooyanum</i> var. <i>rigescens</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
33 <i>As. rigescens</i> var. <i>albescens</i>	—	—	0.004	—	—	—	—	—
34 <i>As. kumageanum</i>	—	—	0.018	—	—	—	—	—
35 <i>As. fauriei</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
36a <i>As. takaoi</i>	0.010	—	0.024	—	0.014	—	—	—
36b <i>As. takaoi</i>	—	—	0.046	—	0.017	—	0.010	—
37 <i>As. megacalyx</i>	—	—	0.008	—	0.004	—	—	—
38 <i>As. dissitum</i>	0.005	—	0.011	—	—	—	—	—
39 <i>As. senkakuinsularis</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
40 <i>As. monodoraeflorum</i>	0.014	—	0.041	—	—	—	—	—
41 <i>As. gusk*</i>	0.010	0.002	0.010	0.002	0.003	—	0.005	—
42 <i>As. trinacriforme</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
43 <i>Asarum</i> × <i>Nomuranum</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
44 <i>As. maximum</i>	0.044	—	0.016	—	—	—	—	—
45 <i>As. splendens</i>	0.005	—	0.034	—	—	—	0.023	—
46 <i>Asarum</i> sp.	—	—	0.006	—	0.002	—	0.014	—
47 <i>As. epigynum</i>	0.035	—	0.078	—	0.058	—	0.035	—
48 <i>As. europaeum</i>	—	—	—	—	—	—	—	—

*: the mixed sample of the leaf blade and the petiole was examined, —: not detected.

TABLE II. Aristolochic Acid Contents of *Aristolochia* sp. and *Saruma* sp.

	<i>Aristolochia kaempferi</i>		<i>Ar. onoei</i>		<i>Ar. debilis</i> (a)		<i>Saruma henryi</i>	
	AA-I (%)	AA-II (%)	AA-I (%)	AA-II (%)	AA-I (%)	AA-II (%)	AA-I (%)	AA-II (%)
Leaf blade	0.049	0.004	0.010*	0.003*	0.018*	—*	—	—
Petiole	0.035	0.011					0.013	—
Stem	0.153	0.062	0.022	—	0.001	0.004	0.014	—
Rhizome					0.133	0.077	0.041	—
Root	0.286	0.208	0.066	0.007	0.145	0.044	0.056	—

—: not detected, *: each value was measured using the mixed sample of the leaf blade and the petiole.

に関連する *Asarum* 属 48 種およびウマノスズクサ科の中で *Asarum* 属に最も近縁な *Saruma* 属 1 種、日本に自生している *Aristolochia* 属 3 種について検討した。また腎毒性は AA-I の方が AA-II より強い¹¹⁾と言われており、両者の含有比についても比較した。

Asarum 属では地上部に AA を含むものが多く、ほとんどの種で葉柄に検出された。地下部に AA が検出される場合は地上部でも検出され、地上部、地下部とも AA-I が主に含まれていた (TABLE I)。落葉性のウスバサイシン(2) やフタバアオイ(1) では地上部、地下部ともに AA は検出されなかった。フジノカンアオイの仲間(16~20)に AA-I を含むものが多く見られた。今回の材料の中では台湾産のタカサゴサイシン(47) で地上部、地下部ともに最も高い値の AA が検出された。*Asarum* 属では変種や近縁種であっても AA 含量にかなりばらつきのあることが確認された。

Aristolochia 属と *Saruma* 属では地下部に高い値で AA が検出され、*Aristolochia* 属では AA-I, AA-II ともに高い値であったが、*Saruma* 属では AA-II は検出されなかった (TABLE II)。日本で一般的に見られるウマノスズクサ *Aristolochia debilis* について新芽の展開した時期 (5 月採取) と生長した時期 (10 月採取) でさらに詳細に比較すると、地上部が生長を始めた頃には茎の下方に AA-I, AA-II が最も高い値で検出され、葉では茎先端ほど AA-I が高い値であった。生長後、地上部の AA は減少したが地下部では高い値のまま大きな変動は見られなかった (TABLE III)。

以上、種によって AA の個体内の分布が異なり、またウマノスズクサでは生長段階によっても AA の分布が変動することが明らかになった。

生薬サイシンに関連した *Asarum* 属植物では大部分が地上部に AA を含み、また、ウマノスズクサでは生長段階で部分的に非常に高い値で AA が含まれることから、AA 含有部位の混入や類似植物の誤用を避ける必要がある。一方、*Asarum* 属の中にはどの部分にも AA を含まな

TABLE III. Seasonal Variation in the Aristolochic Acid Contents of *Aristolochia debilis* (b)

		Collected in May		Collected in Oct.	
		AA-I (%)	AA-II (%)	AA-I (%)	AA-II (%)
Leaf	U	0.122	0.004	0.003	—
	M	0.108	0.002	0.015	—
	L	0.039	0.004	0.027	—
Stem	U	0.029	0.024	0.003	—
	M	0.012	—	—	—
	L	0.243	0.128	0.028	0.011
Rhizome		0.132	0.070	0.130	0.084
Root	U	0.189	0.061	0.136	0.071
	M	0.205	0.052	0.103	0.041
	L	0.156	0.086	0.112	0.039

U: upper part, M: middle part, L: lower part, —: not detected.

い種がいくつか確認出来た。これは系統選抜により AA を含量しない植物の育種の可能性を示唆したものであり、AA の生合成に関連する遺伝子の解明を示唆したものと考えられる。今後、遺伝子導入技術により、AA 非生産植物への改良も可能であり、AA を含まない安全な生薬の供給が可能になると思われる。

実験の部

実験材料

Asarum 属: 1) *Asarum caulescens* Maxim. フタバアオイ, a 岐阜県郡上郡明方村 (10 月採取 n=5), b 岐阜県武儀郡洞戸村 (11 月採取). 2) *As. sieboldii* Miq. ウスバサイシン, 岐阜県大野郡高根村 (10 月採取 n=3). 3) *As. sakawanum* Makino サカワサイシン, 高知県. 4) *As. sakawanum* Makino var. *stellata* F. Maek. ホシザキカンアオイ, 高知県 (n=2). 5) *As. minamitanianum* Hatus. オナガカンアオイ, 宮崎県. 6) *As. hexalobum* F. Maek. var. *perfectum* F. Maek. キンチャクアオイ, 鹿児島県. 7) *As. crassum* F. Maek. ナンゴクアオイ, 鹿児島県黒島. 8) *As. controversum* F. Maek. シジキカンアオイ, 長崎県. 9) *As. asperum* F. Maek. var. *geaster* F. Maek. ツチグリカンアオイ, 徳島県. 10) *As. tamaense*

Makino タマノカンアオイ, 東京都稲城市. 11) *As. muramatsui* Makino アマギカンアオイ, 静岡県. 12) *As. curvistigma* F. Maek. カギガタアオイ, 山梨県. 13) *As. asaroides* (Morr. et Decne.) Makino タイリンカンアオイ, 大分県. 14) *As. satsumense* F. Maek. サツマアオイ, 鹿児島県. 15) *As. blumei* Duchart. ランヨウアオイ, 東京都八王子市. 16) *As. fudsinoi* T. Ito フジノカンアオイ, 鹿児島県奄美大島. 17) *As. fudsinoi* var. sp. オオフジノカンアオイ, 鹿児島県奄美大島. 18) *As. fudsinoi* var. sp. ツヤナシフジノカンアオイ, 鹿児島県奄美大島. 19) *As. fudsinoi* var. sp. ナゼカンアオイ(仮称), 鹿児島県奄美大島. 20) *As. fudsinoi* var. sp. ヤンマカンアオイ, 鹿児島県奄美大島. 21) *As. kiusianum* F. Maek. ツクシアオイ, 長崎県. 22) *As. kiusianum* var. *tubulosum* F. Maek. アケボノカンアオイ, 佐賀県. 23) *As. unzen* F. Maek. ウンゼンカンアオイ, 長崎県. 24) *As. celsum* F. Maek. ミヤビカンアオイ, 鹿児島県奄美大島. 25) *As. subglobosum* F. Maek. マルミカンアオイ, 宮崎県. 26) *As. hirsutisepalum* Hatus. オニカンアオイ, 鹿児島県屋久島. 27) *As. turbinatum* F. Maek. トクノシマカンアオイ, 鹿児島県徳之島. 28) *As. lutchuense* T. Ito オオバカンアオイ, 鹿児島県徳之島 (n=2). 29) *As. trigynum* (F. Maek.) Araki サンコカンアオイ, 鹿児島県甬島 (n=2). 30) *As. kooyanum* Makino var. *nipponicum* (F. Maek.) Kitam. カンアオイ (カントウカンアオイ) 東京都八王子市. 31) *As. kooyanum* var. *brachypodion* (F. Maek.) Kitam. スズカカンアオイ, 三重県. 32) *As. kooyanum* var. *rigescens* (F. Maek.) Kitam. アツミカンアオイ, 奈良県. 33) *As. rigescens* F. Maek. var. *albescens* モモイロカンアオイ, 徳島県. 34) *As. kumageanum* Masam. クワイバカンアオイ, 鹿児島県屋久島. 35) *As. fauriei* Franch. ミチノクサイシン, 新潟県. 36) *As. takaoi* F. Maek. ヒメカンアオイ, a 岐阜県 (6 月採取 n=3), b 静岡県. 37) *As. megacalyx* F. Maek. コシノカンアオイ, 新潟県. 38) *As. dissitum* F. Maek. コミダケカンアオイ (オモロカンアオイ), 沖縄県西表島. 39) *As. senkakuinsularis* (Hatus.) F. Maek. センカクアオイ, 沖縄県尖閣列島魚釣島. 40) *As. monodoraeflorum* F. Maek. モノドラカンアオイ, 沖縄県西表島. 41) *As. gusk* F. Maek. グスクカンアオイ, 鹿児島県奄美大島. 42) *As. trinacriforme* S. Hatus. et E. Yamahata カケロマカンアオイ, 鹿児島県奄美大島加計呂麻島. 43) *Asarum* × *Nomuranum* ノムラカンアオイ, 大分県. 44) *As. maximum* Hemsl. パンダカンアオイ, 中国. 45) *As.*

splendens (Maekawa) C. Y. Cheng et C. S. Yang, 中国. 46) *Asarum* sp. カンヨウアオイ(寒陽葵), 中国. 47) *As. epigynum* Hayata タカサゴサイシン, 台湾. 48) *As. europaeum* L. オウシュウサイシン, ヨーロッパ.

Aristolochia 属: 49) *Aristolochia kaempferi* Willd. オオバウマノスズクサ, 山梨県. 50) *Ar. onoei* Fr. et Sav. ホソバウマノスズクサ (アリマウマノスズクサ), 兵庫県六甲. 51) *Ar. debilis* Sieb. et Zucc. ウマノスズクサ, a 岐阜県 (9 月採取 n=6), b 愛知県 (5 月採取 n=3, 10 月採取 n=3).

Saruma 属: 52) *Saruma henryi* D. Oliver, 中国.

以上, フタバアオイ, ウ斯巴サイシン, ウマノスズクサとヒメカンアオイの一部は野生品を採取し, 他は東京都稲城市よみうりランド植物園で植栽されていたものを 2001 年 9 月に採取して用いた. カンアオイ属の学名は『新日本植物誌』¹²⁾ に準じ, 他に『日本の野生植物』など¹³⁻¹⁵⁾ を参考にした.

実験方法

各植物は風乾したのち葉身, 葉柄, 根茎, 根など各部位に分けて粉碎し, 粉末 50.0 mg を 75% メタノール 5.0 ml で抽出した濾液を試料溶液として HPLC により定量分析を行った. 測定条件は近藤, 瀬戸ら, Hashimoto らの報告¹⁶⁻¹⁸⁾ を参考にした. 標準品は Extrasynthese 社製の Aristolochic acid (AA-I, AA-II の混合物) を用い, 面積比より AA-I : AA-II を 52.8% : 43.7% として補正して, 絶対検量線法により定量した. HPLC の分析条件は検出器: 紫外吸光光度計 (測定波長: 254 nm); カラム: YMC-Pack ODS-A 5 μ m, 4.6 × 250 mm; カラム温度: 40°C; 移動相: 水/アセトニトリル/リン酸混液 (595 : 405 : 1); 流量: 1.5 ml/分; 保持時間: AA-I = 16.5 min, AA-II = 13.1 min; 検出限界: 0.5 ppm.

引用文献および注

- 1) Vanherweghem J. L., Depierreux M., Tielemans C., Abramowicz D., Dratwa M., Jadoul M., Richard C., Vandervelde D., Verbeelen D., Vanhaelen-Fastre R., Vanhaelen M., *The Lancet*, **341**, 387-391 (1993).
- 2) Tanaka A., Shinkai S., Kasuno K., Maeda K., Murata M., Seta K., Okuda J., Sugawara A., Yoshida T., Nishida R., Kuwahara T., *Jpn. J. Nephrol.*, **39**, 438-440 (1997).
- 3) Tanaka A., Nishida R., Sawai K., Nagae T., Shinkai S., Ishikawa M., Maeda K., Murata M., Seta K., Okuda J., Yoshida T., Sugawara A., Kuwahara T., *Jpn. J. Nephrol.*, **39**, 794-797 (1997).

- 4) Lord G. M., Tagore R., Cook T., Gower P., Pusey C. D.,
The Lancet, **354**, 481-482 (1999).
- 5) Nortier J. L., Martinez M.-C. M., Schmeiser H. H., Arlt V. M., Bieler C. A., Petein M., Depierreux M. F., Pauw L. D., Abramowicz D., Vereerstraeten P., Vanherweghem J.-L., *New England J. Med.*, **342**, 1686-1692 (2000).
- 6) U. S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements, Revised May 30, 2000. Listing of Botanical Ingredients of Concern. FDA Concerned About Botanical Products, Including Dietary Supplements, Containing Aristolochic acid. <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/ds-bot2.html>.
- 7) The committee of Japanese Pharmacopoeia Guide Book, ed., "The Guide Book of Japanese Pharmacopoeia 14th Ed.," Hirokawa Shoten, Tokyo, 2001, p. D-412 - D-415.
- 8) カンアオイ属は5属に細分されることもあるが、最近の研究では *Asarum* 属にまとめて扱われることが多い。中国薬典ではウスバサイシンやケイリンサイシンの属名には *Asarum* を当てている。
- 9) Sekita S., Kamakura H., Yasuda I., Hamano T., Satake M., *Bull. Natl. Inst. Health Sci.*, **116**, 195-196 (1998).
- 10) Zhong-hua-ren-min-gong-he-guo Yao-dian-wei-yuan-hui, "Zhong-hua-ren-min-gong-he-guo Yao-dian Yi-bu (中華人民共和国薬典一部)," Guangdong Sci. and Tech. Pub., Guangzhou, 2000, p. 185.
- 11) Tsuchiya R., Satoh N., Koshiishi I., Tsuruoka A., Yoshida M., Yamagata S., Mochizuki M., Imanari T., Ueda S., The abstract of the 120th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, Gifu, 2000, No. 4, p. 110.
- 12) Ohwi J., Kitagawa M., "New Flora of Japan (新日本植物誌)," Shibundo Co., Ltd. Pub., Tokyo, 1983, pp. 598-607.
- 13) Satake Y., Ohwi J., Kitamura S., Watari S., Tominari T., "Wild Flowers of Japan II (日本の野生植物 II)," Heibonsha Ltd., Pub., Tokyo, 1983, pp. 102-109.
- 14) Sugawara T., "Asahi Hyakka, Shokubutu-no-Sekai (朝日百科, 植物の世界)," Asahishinbunsha ed., 1996, pp. 9-34 - 9-47.
- 15) Saiki Y., Fukuyama E., Tsuneya T., *Yakugaku Zasshi*, **107**, 219-226 (1987).
- 16) Kondo S., The abstract Paper of the 29th Symposium on Natural Drug Analysis, Kobe, December 2000, pp. 1 - 9.
- 17) Seto T., Hamano T., Shiota H., Uemura H., Onishi K., The enterprise research report of Chinese medicine by Tokyo Metropolitan Reserch Laboratory of Public Health, 2000, pp.145-150.
- 18) Hashimoto K., Higuchi M., Makino B., Sakakibara I., Kubo M., Komatsu Y., Maruno M., Okada M., *J. Ethnopharmacology*, **64**, 185-189 (1999).