

## 東洋の「食」と看護の「智」(その1)

### —大棗(タイソウ)の成分とその効用について—

西田 有希<sup>1)</sup>, 金森 昌彦<sup>1)</sup>, 畑島 郁<sup>1)</sup>  
三橋 陽平<sup>1)</sup>, 安田 剛敏<sup>2)</sup>, 堀 岳史<sup>2)</sup>

1) 富山大学大学院医学薬学研究部人間科学1講座

2) 富山大学大学院医学薬学研究部整形外科・運動器病学講座

#### はじめに

病気を治療する、もしくは病気を予防するという観点から、「食」について考えることは重要である。すでにナイチンゲールは看護覚え書<sup>1)</sup>において、この重要性を指摘しているが、患者のケアにおいて伝統に根ざす天然成分の有効性を活用することは人類の経験と智恵の集積でもある。このことは「医食同源」という言葉が表すように薬物も食物も同じ源であるという考え方である。現代医療では化学的に合成された薬品を多用するが、長い人類の歴史からみれば、それは極めて最近のことではかない。それまでは食品や薬草・薬木が病気の治療薬として使われてきた。すなわち、疾病の治療と患者のケアに対する方策を東洋医学の中に見出すのであれば、天然成分の有効性を科学的に検証することが東西医学の融合に結びつく。我々はホリスティックな立場から患者に提供できる「食」の知識に精通し、看護の「智」につながることを考え、天然成分の効用に関する一連の基礎的研究を行ってきた。今回は東洋において古くから食用や漢方薬として使用されている大棗(タイソウ)の作用に注目して、その成分と効用について文献を渉猟するとともに、我々の研究経過についても若干の知見を述べる。

#### 歴史的経緯

大棗は棗(ナツメ: *Zizyphus jujuba* Miller var. *inermis* Rehder またはその他の近縁植物であるクロモドキ科ナツメ属 *Rhamnaceae*) の果

実である。棗の原産地はヨーロッパ東部から東アジアにかけてであるが、主として中国東北部の南部地域～華北に自生または栽培されている<sup>2)</sup>。大棗には滋養・強壯、鎮静、鎮痛、利尿の補気薬としての作用があるといわれており、漢方薬では他の生薬とともに配合される<sup>3)</sup>。生薬は自然界に存在する植物、動物、鉱物などの天然品をそのまま、あるいは乾燥、水蒸気蒸留などの簡単な加工を施して薬用としたものである。日本薬局方の生薬総則には、「医薬品各条の生薬は、動植物の薬用とする部分、細胞内容物、分泌物、抽出物又は鉱物である」と定義されており、第15条改正日本薬局方には、現在医薬品として200品目の生薬が収載されている<sup>3)</sup>。大棗は傷寒論の基本的処方として書かれている桂枝湯にも用いられている。桂枝湯の証は、第12条「太陽の中風、陽浮にして陰弱、陽浮の者は熱自ら発し、陰弱の者は汗自ら出ず。嗇嗇(しょくしょく)として悪寒し、淅淅(せきせき)として悪風し、翕翕(きゅうきゅう)として発熱し、鼻鳴、乾嘔(かんおう)の者は、桂枝湯之を主(つかさど)る。」と記されている<sup>4,5)</sup>。桂枝湯の構成は、ケイヒ(桂皮) 4.0 g, シャクヤク(芍薬) 4.0 g, タイソウ(大棗) 4.0 g, カンゾウ(甘草) 2.0 g, ショウキョウ(生姜) 1.5 g である。日本で漢方製剤として用いられているものは156種類あり、その中で、大棗が使用されているものは47種類と約3割を占めている(表1)<sup>6)</sup>。

表1 大棗が使用されている漢方製剤一覧

1, 胃苓湯	17, 桂枝加竜骨牡蛎湯	33, 小柴胡湯加桔梗石膏
2, 越婢加朮湯	18, 桂枝加朮附湯	34, 參蘇飲
3, 黄耆建中湯	19, 桂枝加苓朮附湯	35, 清肺湯
4, 黄芩湯	20, 桂枝湯	36, 大柴胡湯
5, 黄連湯	21, 桂麻各半湯	37, 大柴胡湯去大黃
6, 葛根湯	22, 五積散	38, 大防風湯
7, 葛根湯加朮附湯	23, 呉茱萸湯	39, 当帰建中湯
8, 葛根湯加川芎辛夷	24, 柴陷湯	40, 当帰四逆加呉茱萸生姜湯
9, 加味帰脾湯	25, 柴胡加竜骨牡蛎湯	41, 排膿散及湯
10, 甘麦大棗湯	26, 柴胡桂枝湯	42, 麦門冬湯
11, 帰脾湯	27, 柴朴湯	43, 半夏瀉心湯
12, 芍帰調血飲	28, 柴苓湯	44, 平胃散
13, 桂枝加葛根湯	29, 四君子湯	45, 防己黄耆湯
14, 桂枝加厚朴杏仁湯	30, 炙甘草湯	46, 補中益気湯
15, 桂枝加芍薬大黃湯	31, 小建中湯	47, 六君子湯
16, 桂枝加芍薬湯	32, 小柴胡湯	

50音順

### 日本における「食」としての大棗

日本への棗の渡来は古く、その果実である大棗は「本草和名」(918年)、「倭名類聚抄」(934年)に奈豆女または奈都女という名称<sup>7)</sup>で記されており、江戸時代までに全国的に普及したが、ほとんどの地域において家庭栽培をするにとどまった。例えば、岐阜県飛騨地方の家の庭には棗の木を植える習慣が今でもあるが、多くは1~2本に留まり、その果実を直接食するか、家庭で砂糖または蜂蜜などで煮込んで自家用に食べている程度であり、商品としての利用目的はあまりない。秋の朝市に並ぶか、長期保存のために缶詰にする程度である。しかし中国や韓国では古来より乾果として料理や菓子に用いる習慣があり、お茶とともに大棗を食する習慣があることから、日本でも商品化を目的とした棗の栽培の試みがすでになされている(図1)。福井県には以前、棗村(なつめむら)と呼ばれる地域(現在の福井市に統合されている)があった、その所以(ゆえん)で、そこには棗の栽培を行っている農産会社があり、大棗そのものの乾果またはエキス、あるいはその成分を用いたお茶、お菓子、飴、カステラ、蕎麦などに応用して販売している。しかし、まだ広く流通するには至っていないのが現状である。なお、ナツメとナツメグとの関係はない。ナツメグ(*nutmeg*)はニ

クズク科の常緑高木であり、西洋料理の香味料として珍重されるものである<sup>7)</sup>。また果実の形状が似ているデーツ(ナツメヤシ: *Phoenix dactylifera*)とも別品種である。これは北アフリカや中東で主食にもされる。

### 抗アレルギー作用

ラットを用いて大棗の抗アレルギー活性について検討した報告では、大棗の水エキスからは抗アレルギー活性は認められず、エタノール熱浸エキスからは抗アレルギー活性が認められた。エタノール熱浸エキスで認められた抗アレルギー活性成分は ethyl  $\alpha$ -D-fructofuranoside であり、これはエタノール熱時抽出の過程で生成した二次的産物である。この ethyl  $\alpha$ -D-fructofuranoside は IgG, IgM 産生抑制にはほとんど影響せず、IgE 産生のみを選択的に抑制する特性が認められた。さらに ethyl  $\alpha$ -D-fructofuranoside の関連化合物を用い、IgE 産生を選択的に抑制する実験では、2% NaHCO<sub>3</sub> で胃液の影響を抑えた上で、*n*-pentyl  $\beta$ -D-fructopyranoside が最も良好な結果を示している。また *n*-pentyl  $\beta$ -D-fructopyranoside は、50~200mg/kg で濃度依存性のある IgE 産生抑制が現れ、PHA 産生はいずれの容量でも促進傾向がみられている。この化

合物での毒性試験（ラット）に関しては、LD<sub>50</sub>>5 g/kg とほとんど毒性が無いことが確認されている<sup>8),9)</sup>。これらのことから、アレルギー疾患患者が増加している本邦<sup>10)</sup>では、日常的に摂取しやすい天然物を用いた治療としても大棗は期待される。

### 抗不安・鎮静・催眠作用

まだ明確ではないが、マウスにおける実験で、経口的に大棗のエタノール抽出液を0.5, 1.0, 2.0 g/kg の濃度で与えたところ、低用量で抗不安作用、高用量で鎮静効果を生ずることが報告された<sup>11)</sup>。また、大棗から分離されたサポニンがマウスにおいて、鎮静、催眠効果もあるとしている<sup>12)</sup>。

### 抗炎症作用

抗炎症効果についての報告は、ラットの急性炎症と慢性炎症モデルにおいて大棗のhydroalcoholic抽出液がNOの発現阻害することにより、抗炎症効果が出現する<sup>13)</sup>という論文がある。

### 抗腫瘍作用

中国ではがん患者に処方される漢方薬に大棗が入っているものが多いことをきっかけに大棗自体の抗腫瘍作用について調べ、ヒト肝癌細胞(HepG2)において、大棗からのクロロホルム抽出液は最も効果的であったことが報告された。また、クロロホルム抽出液はアポトーシスを誘導するだけでなく、100μg/mlで細胞周期における



図 1

- A (左上) : 栽培を目的とした棗農園 (福井市小幡町)
- B (右上) : 棗の果実である大棗 (たいそう) : 収穫期は 9 ~ 10 月である
- C (左下) : 棗の枝にある特徴的な大きな棘 (4 ~ 5 cm に達する)
- D (右下) : 棗の花 : 開花期は 6 ~ 7 月である

G1期での停止, 200 $\mu$ g/mlでのG2/M期での停止を起こす<sup>14)</sup>. さらに, HepG2においては大棗抽出液の効果は, 緑茶エキスを使用することで高まる<sup>15)</sup>. 悪性黒色腫細胞においては, 細胞周期のG2/M期での停止, さらに caspase-3 と caspase-9 を上昇させる<sup>16)</sup>. また大棗から分離された 3-O-(*cis-p*-coumaroyl)-aliphitolic acid, 3-O-(*trans-p*-coumaroyl)-aliphitolic acid, betulinic acid, betulonic acid を用い, K562, PC-3, LOX-IMVI, A549 の腫瘍細胞の増殖抑制傾向が報告されている. B16(F10), SK-MEL-2 では前記3つ目までの成分により増殖抑制傾向が確認されている<sup>17)</sup>.

大棗の中に含まれるトリテルペノイドには betulinic acid が存在するが, これは抗炎症作用や抗腫瘍作用を有することが示されている<sup>18)-20)</sup>. betulinic acid の細胞障害性は, 最初は悪性黒色腫細胞に特異的である<sup>21)</sup>とされていたが, その後の追跡で神経外胚葉由来の細胞系に対して作用している<sup>22), 23)</sup>. また, その他にも betulinic acid の

細胞障害性はヒトの腫瘍細胞に対してのみ示され, 非腫瘍細胞には細胞障害性はない<sup>24)</sup>. betulinic acid はミトコンドリアに作用し, アポトーシスに関わる経路の活性化を起こすが, この誘導は Fas/Fas ligand の経路を通しており, 古典的な経路に従っている<sup>25)</sup>. betulinic acid に誘導されるアポトーシスのメカニズムは reactive oxygen species (ROS) 産生物によって加速されたミトコンドリアの直接的反応を媒介している<sup>26)</sup>. また Gopal ら<sup>27)</sup>は骨腫瘍の一種である Ewing's sarcoma family tumor cell line に対し, 大棗の成分である betulinic acid は増殖抑制を示すことを報告している.

### 大棗のエキス作成と我々の研究経過

我々が使用している大棗エキスは研究目的に供与されたものであるが, その作成は乾燥, 抽出, 濃縮という原理的には単純な工程であり, 大棗以

表2 大棗の成分について (文献<sup>28), 29)</sup>より抜粋参照)

糖類	D-Fructose, D-Glucose
トリテルペノイド	colubrinic acid, aliphitolic acid, 3-O-( <i>cis-p</i> -coumaroyl)-aliphitolic acid, 3-O-( <i>trans-p</i> -coumaroyl)-aliphitolic acid, 3-O-( <i>cis-p</i> -coumaroyl)-maslinic acid, 3-O-( <i>trans-p</i> -coumaroyl)-maslinic acid, betulinic acid, oleanolic acid, betulonic acid, zizyberanolic acid, ceanothic acid, zizyberanal acid, epiceanothic acid, maslinic acid
トリテルペン系サポニン	zizyphus saponin I, zizyphus saponin II, zizyphus saponin III, jujuboside A, jujuboside B
フラボノール・フラバノール	rutin, catechin
フラバノン	6, 8-di-C-glucosyl-2 (S)-naringenin, 6, 8-di-C-glucosyl-2 (R)-naringenin
クマリン類	scopoletin
その他の芳香族誘導体	zizybeoside I, zizybeoside II, vomifolil, roseoside, zizyvoside I, zizyvoside II
プリン誘導體	cAMP, cGMP
脂肪酸	oleic acid, linoleic acid, palmitic acid, stearic acid, myristic acid
カルボン酸	malic acid, tartaric acid
ビタミン類	vitamin C, vitamin B <sub>1</sub> , vitamin B <sub>2</sub> , carotene, nicotinic acid
ステロール	sitosterol, stigmasterol, desmasterol
その他の成分	resin, catechol, essential oil, thirteen kinds of amino acids, selenium, calcium, phosphorous, iron

外の不純物あるいは化学的物質が混ざることはない。この過程において最高90℃程度の加熱がなされる以外の物理学的、化学的変化は生じていないため、その作用は棗そのものの成分（耐熱性の成分と熱変性によって生じるものを含む）によると考えられる。現在、大棗のエキスを作成する過程において、大棗の皮、実、種を分けることが困難であり、その有効成分がどこに含まれるのか、あるいは具体的にどのような成分が有効なのかはまだ不明である。大棗には様々な成分が含まれているが（表2）<sup>28), 29)</sup>、抽出、濃縮された大棗エキスにもポリフェノール類が2.0g/100g（Folin-Chiocalteu法）の割合で含まれていることがわかっている。

我々はこれまでDunn骨肉腫細胞における分化誘導について一連の研究を行い、3',5'-dibutyryl cyclic adenosine monophosphate (dbcAMP) による効果が認められることを証明してきた<sup>30)-32)</sup>。この細胞はマウス自然発生の骨肉腫であるが、長い継代によりその骨形成能が弱くなってきている。そのため最近ではヒト由来のMG-63骨肉腫細胞を購入し、これまでも各種のフラボノイド成分について調べてきた。最近はお茶の成分であるカテキン類（これらもフラボノイド類に属す）の作用についての研究を行っているが、その成果ではエピガロカテキンなどにその増殖抑制効果が強く認められることを確認した。

今回、我々が大棗に着目した理由として、まず第1に挙げられるのは、大棗にはdbcAMPと同様に細胞内のセカンドメッセンジャーであるcAMPが上昇する作用が存在すると指摘されていることである。実際に生体内でdbcAMPによって細胞内cAMPを直接上昇させることは困難で、何らかの薬剤、あるいは天然成分の中からレセプターなどを介して細胞内のcAMPを二次的に上昇させるデリバリー・システムを探索しなければならない。その対象として大棗が候補に挙げられた。また2つ目には中国での大棗の「食」に関する慣習として、お茶と一緒に食するという伝統があるため（第3項に記載）、伝統に裏打ちされた「食」の効果があるのではないかという期待である。すなわち我々がこれまで研究してきたお茶の成分のカテキン類との併用により細胞の増殖抑制作用に対して相乗効果があるかもしれない。これらの基礎研究は臨床的に抗がん剤治療中にも併用できることと、治療終了後も抗がん作用をもつサプリメントとしても服用できる可能性に繋がる。

現在は大棗から水で抽出、濃縮されたエキスを用いて調べているが、MG-63骨肉腫細胞に対する抗腫瘍効果を期待できる知見を得た。この培養実験系では細胞形態の変化を伴っており、一部にアポトーシスの誘導が認められるとともに、細胞周期の変調が確認された（未発表）。しかし大棗のどのような成分が抗腫瘍効果をもたらしている

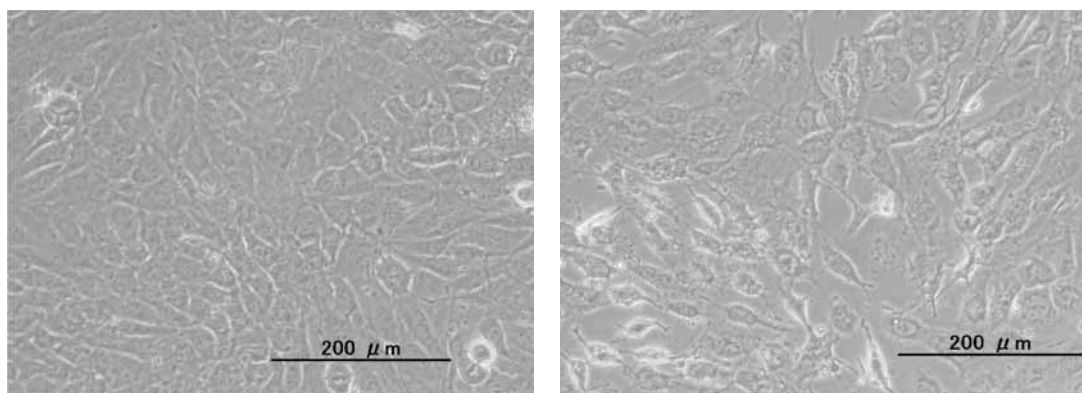


図2

- A（左）：培養 MG-63 骨肉腫細胞（無添加群）：敷石状に細胞が増殖している。  
 B（右）：大棗エキスを最終濃度が40mg/mlになるように添加して、24時間後の細胞形態を示す。細胞が委縮傾向を示し、細胞突起の伸長が認められる。細胞密度は無添加群（A）と比べて低い。

のかは不明であるし、現在の研究は *in vitro* で  
の効果にとどまっているため、効能を示す用量を  
検討するには *in vivo* での抗腫瘍効果と副作用の  
発現についても検討しなければ生体への実用的な  
効果と安全性についての予測はできないと考えて  
いる。

## ま と め

大棗は古くから漢方薬などとして、人々に食さ  
れてきたが、その作用に関しては未だ不明な部分  
が多い。これまでに抗アレルギー作用、抗不安・  
鎮静・催眠作用、抗不安・鎮静・催眠作用、抗炎  
症作用、抗腫瘍作用についての研究成果が報告さ  
れているが、今後、大棗の抽出物から分離された  
成分についてさらに詳しく調査していくことで、  
新たな作用の発見が期待できる物質ではないかと  
考えられる。現在、看護における薬への関与は、  
薬の管理、患者への正確な投与、副作用への対応  
などに限定されるが、天然成分の解明が進むこと  
により、看護ケアの中での「食」の指導に生かす  
ことができ、臨床看護の「智」に繋がるのではな  
いかと考えている。

## 謝 辞

本総説を執筆するにあたり、大棗エキスの供与  
ならびに棗に関する取材に御協力いただきました  
(株)シーロード・(有)棗の里農産の海道洋子  
様に深謝する。また当講座の実験研究にご協力い  
ただくとともに、本稿のご校閲を賜りました宮原  
龍郎・薬学博士に深謝する。

## 参考文献

- 1) Nightingale F (1860) Notes on Nursing: What it is and what it is not, London. (湯楨ます、薄井坦子、小玉香津子ほか:看護覚え書—看護であること・看護でないこと—(改訳第6版). pp112-134, 現代社, 東京, 2003.
- 2) 富山県薬剤師会:和漢薬ハンドブック. 富山県薬剤師会編集, pp146, 富山県薬剤師会, 富山, 1992.
- 3) 御影雅幸, 木村正幸:伝統医薬学・生薬学. pp50-65, p159, 南江堂, 東京, 2009.
- 4) 曾野維喜:東西医学よりみた傷寒論. pp27-33, 南山堂, 東京, 2002.
- 5) 森 由雄:入門傷寒論. pp12-14, 南山堂, 東京, 2007.
- 6) 浦部晶夫, 島田和幸, 河合眞一編集:今日の治療薬. pp1059-1095, 南江堂, 東京, 2012.
- 7) 長沢元夫:万有百科大事典「植物」. 佐竹義輔ら編集, 小学館, p455, 1972.
- 8) 岡村信幸, 八木 晟:漢薬大棗の活性成分について—薬物宝庫の天然物—. 福山大学薬学部研究年報 3:75-91, 1985.
- 9) 八木 晟, 江田昭英, 稲垣直樹ほか:大棗の成分研究(第4報)大棗エタノールエキスより抗アレルギー成分. Ethyl  $\alpha$ -D-Fructofuranoside の単離. 薬学雑誌 101: 700-707, 1981.
- 10) 厚生労働省:アレルギー疾患対策の方向性等 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001nfaoatt/2r9852000001nfdq.pdf> 2012/09/30.
- 11) Peng WH, Hsieh M-T, Lee YS, et al: Anxiolytic effect of seed of *Ziziphus jujuba* in mouse models of anxiety. J Ethnopharmacol 72: 435-441, 2000.
- 12) Jiang J-G, Huang X-J, Chen J: Separation and purification of saponins from Semen *Ziziphus jujuba* and their sedative and hypnotic effects. J Pharm Pharmacol 59: 1175-1180, 2007.
- 13) Goyal R, Sharma PL, Singh M: Possible attenuation of nitric oxide expression in anti-inflammatory effect of *Ziziphus jujuba* in rat. J Nat Med 65: 514-518, 2011.
- 14) Huang X, Kojima-Yuasa A, Norikura T, et al: Mechanism of the anti-cancer activity of *Zizyphus jujuba* in HepG2 Cells. Am J Chin Med 35: 517-532, 2007.
- 15) Huang X, Kojima-Yuasa A, Xu S, Norikura T, et al: Green tea extract enhances

- the selective cytotoxic activity of *Zizyphus jujuba* extracts in HepG2 cells. *Am J Chin Med* 36: 729-744, 2008.
- 16) Hung C-F, Hsu B-Y, Chang S-C, et al: Antiproliferation of melanoma cells by polysaccharide isolated from *Zizyphus jujuba*. *Nutrition* 28: 98-105, 2012.
- 17) Lee SM, Min BS, Lee CG, et al: Cytotoxic triterpenoids from the fruits of *Zizyphus jujuba*. *Planta Med* 69: 1051-1054, 2003.
- 18) Zhu M, Phillipson JD, Greengrass PM, et al: Chemical and biological investigations of root bark of *Clerodendrum mandarinorum*. *Planta Med* 62: 393-396, 1996.
- 19) Recio MC, Gnier RM, Manez S, et al: Investigations on steroidal anti-inflammatory activity of triterpenoids from *Diospyros Leucomelas*. *Planta Med* 61: 9-12, 1995.
- 20) Mukherjee PK, Saha K, Das J, et al: Studies on anti-inflammatory activity of rhizomes of *Nelumbo nucifera*. *Planta Med* 63: 367-369, 1997.
- 21) Pisha E, Chai H, Lee IS, et al: Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nat Med* 10: 1046-1050, 1995.
- 22) Schmidt ML, Kuzmanoff KL, Indeck LL, et al: Betulinic acid induces apoptosis in human neuroblastoma cell lines. *Eur J Cancer* 33: 2007-2010, 1997.
- 23) Fulda S, Jerenias I, Debatin KM: Betulinic acid: a new chemotherapeutic agent in the treatment of neuroectodermal tumors. *Int J Cancer* 82: 435-441, 1999.
- 24) Zuco V, Supino R, Rhigetti SC, et al: Selective cytotoxicity of betulinic acid on tumor cell lines, but not on normal cells. *Cancer Lett* 175: 17-25, 2002.
- 25) Constantini P, Jacotot P, Decaudin D, et al: Mitochondrion as a novel target for anticancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 92: 1042-1053, 2000.
- 26) Fulda S, Friesen C, Los M, et al: Betulinic acid triggers CD 95 (APO-1/Fas) and P53 independent apoptosis, via activation of caspases in neuroectodermal tumors. *Cancer Res* 57: 4956-4964, 1997.
- 27) Gopal DVR, Narkar AA, Badrinath Y, et al: Protection of Ewing's sarcoma family tumor (ESFT) cell line SK-N-MC from betulinic acid induced apoptosis by alpha-DL-tocopherol. *Toxicol Lett* 153: 201-212, 2004.
- 28) Complementary and alternative healing university  
[http://alternativehealing.org/da\\_zao.htm](http://alternativehealing.org/da_zao.htm)  
2012/09/26.
- 29) 富山大学和漢医薬学総合研究所民族薬物資料館：民族薬物データベース。 [http://ethmed.u-toyama.ac.jp/Search\\_jp/step8.asp](http://ethmed.u-toyama.ac.jp/Search_jp/step8.asp)  
2012/05/30.
- 30) Kanamori M, Matsui H, Yudoh K, et al: Differentiation of Dunn osteosarcoma cells in response to dibutyryl cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate. *J Cancer Res Clin Oncol* 119: 323-328, 1993.
- 31) Kanamori M, Matsui H, Yudoh K, et al: Effects of dibutyryl cyclic adenosine monophosphate on nucleolar organizer regions and epidermal growth factor receptor of Dunn osteosarcoma cells. *J Exp Clin Cancer Res* 16: 135-139, 1997.
- 32) Kanamori M, Ohmori K, Yasuda T, et al: Effects of hyperthermia and differentiation on cultured Dunn osteosarcoma cells. *Cancer Detect Prev* 27: 76-81, 2003.