

# くすり プロムナード

長崎国際大学 薬学部 薬学科 薬品資源学  
教授 正山 征洋

## サフラン

日本薬局方のサフランは*Crocus sativus* L. (アヤメ科)の柱頭(雌しべ)のみを乾燥させたものである。学名の*Crocus*はギリシャ語のCroke(糸)に由来し、*sativus*が栽培の意であるので古くからギリシャで栽培されていたことがわかる。このことを裏付ける史実としてギリシャのサントリーニ島に3000年前のサフラン採取の壁画が残っている。サフランは鎮痙剤、通経剤として用いられる他、赤痢、はしか、黄疸、痛風、リウマチにも使用され、万能治療薬的に用いられてきた。ディオスコリデスの薬物誌「マテリアメディカ」には「新鮮なものほど良く、二日酔い、血行不良や子宮薬、便通薬、強壮薬として用いる」と記載されている。一方、中国には13世紀頃インドから渡来し、藏紅花と称して現在に至るまで薬用に供されている。李時珍は「本草綱目」において「心憂鬱積、気悶して散ぜぬものに血を活かす。久しく服すれば精神を愉快にし、また、驚悸を治す」と書かれ、古来よりうつ状態、呼吸障害、吐血、悪寒、ヒステリー、恐怖、恍惚、婦人閉経、産後の瘀血や腹痛など、また、最も駆瘀血作用の強い生薬として用いられてきた。近年サフランエキス及びその含有成分の抗腫瘍活性、抗高脂血症作用、抗動脈硬化作用、肝障害改



サフランのボタニカルアート

善作用、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用などの薬理作用が報告されている。日本では1886年以来薬局方に収載され、鎮静、鎮痛、通経の目的で家庭薬製剤の原料として用い、また、染料用、鑑賞用に栽培される。

サフランの生産はイランが年間180t(90%)でギリシャ、スペイン、モロッコが続き、日本は30kg前後である。日本における栽培量は少ないが、100年以上前から世界に類を見ないバイオテクノロジーが行われてきたのでご紹介する。

それは1903年、豊後竹田でスタートしている。吉良文平が横浜からサフランの球根を竹田に持ち帰ったが、そのサフランが籠の中で咲いていることに気づき、籠栽培(図1)のスタートとなった。8月頃球根を納屋の籠に並べて灌水することなく11月まで放置すると、葉に先立って開花する(図2)。3本の雌しべを摘み取り素早く乾燥する。乾燥後の保存条件が大切である。サフランのβ-グルコシダーゼ活性は強いので、十分な乾燥条件のもとで保存しないと主成分のクロシン(図3)の両サイドのグルコースが加水分解を受けて活性が低下することを指摘している<sup>1)</sup>。以下、サフランとその成分について著者等の研究知見を紹介する。

図1 豊後竹田市の室内栽培



図2 サフランの開花と雌しべ



この結果を基に、大腸がんモデルマウスを作成した。同モデルマウスにクロシンを投与したところ発がんを抑制した。

**サフランと記憶学習<sup>2)</sup>**：サフランエキス単独ではマウスの記憶学習に対して作用しないが、サフランエキスを前投与して、エタノールで記憶障害を起こすとサフランエキス投与群は記憶障害が濃度依存的に改善される。同様にサフランの主成分であるクロシンも同様な作用を示した。

記憶学習作用を化学的に捉える方法として長期増強(LTP)がある。上記記憶学習作用同様、アルコール投与はLTPを強く抑制する。そこでサフランエキスやクロシンを前投与しておく、LTPが回復することを明らかにした。

**脳神経細胞のアポトーシス抑制作用<sup>3, 4)</sup>**：1日に10万個の脳神経細胞が死んでいると言われており、そのアポトーシスを抑制することは認知症等の予防につながると考えられている。そこでPC-12細胞を用いてクロシンが持つ抗アポトーシス活性を調査したところ、以下の箇所で抑制することが明らかとなった。強い抗酸化作用を有する。スフィンゴミエリンからセラミドを作り出す酵素スフィンゴミエリナーゼを阻害する。グルタチオン生成酵素を活性化してグルタチオン量を増加させる。カスパーゼ8や9を阻害し、アポトーシスを直接阻害する。等いろいろなシグナリングの箇所に作用してアポトーシスを抑制することが明らかとなった。なお、アポトーシスに関連してクロシンは脳梗塞予防(図4)の作用を持つことも判明した。

**クロシンのノンレム睡眠誘発作用<sup>5)</sup>**：忙しい現代社会において4人に一人が睡眠障害に陥っていると言われており、マウスは夜になると活動を始めるが、クロシンを午後8時に投与したところ顕著なノンレム睡眠を誘発した。これは運動量の抑制による活性ではないことを明らかにした。

### 抗腫瘍活性

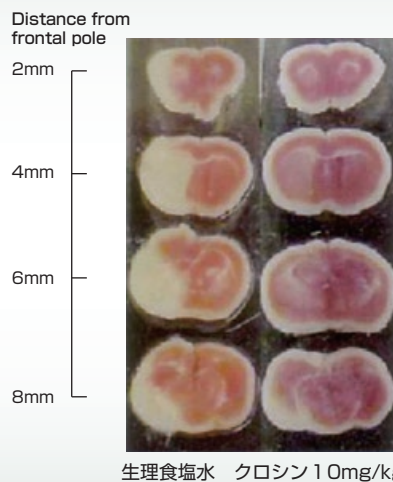
**1. 皮膚がん<sup>6)</sup>**：マウスに対してイニシエーター、プロモーターとなる薬物を用いるとマウスに皮膚がんを誘発できる。この方法において、サフランエキスやクロシンを内服前投与しておく、皮膚がん誘発マウスの数が減少するとともに皮膚がんの数も少なくなることを明らかにした。

**2. 大腸がんの予防作用<sup>7)</sup>**：食生活の変化による大腸がんの増加傾向が注目され始めて久しい。各種大腸がんセルラインを用いてサフランエキスやクロシン等の添加実験を行った。その結果ノーマル細胞に対しては何ら作用しないが、がん細胞に対しては細胞の系によって強弱が異なるものの細胞死を誘発した。

**漢方薬とサフラン**：精神科領域において入眠・睡眠を目的に柴胡加竜骨牡蛎湯、半夏厚朴湯とサフラン、大承気湯、酸棗仁湯とサフランが臨床応用されている。また、耳鼻咽喉科領域における耳鳴り、難聴、めまい等に釣藤散、六味地黄丸とサフラン、桂枝茯苓丸、六味地黄丸とサフラン、桂枝茯苓丸、四物湯とサフラン、半夏白朮天麻湯とサフランの組み合わせ等が用いられている。耳鼻咽喉科領域においてはサフランと相性の良い処方として加味逍遙散、八味地黄丸、牛車腎気丸、補中益気湯等があげられている。

以上から長年月その安全性が確かめられてきたサフランは近年増加の途を辿っている認知症や認知症の原因ともなる脳梗塞の予防、また、不眠が増え続ける社会情勢におけるノンレム睡眠の誘導、さらに各種の抗腫瘍活性を持つことが明らかとなり著者はサフランをマルチファンクショナルな食品と称している。なお、データの詳細については下記の論文および総説、また、同引用文献を参照されたい。

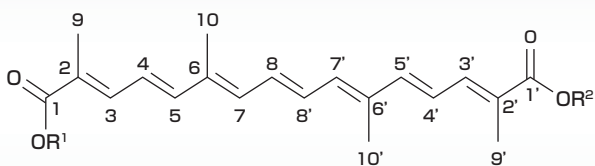
図4 クロシンの脳梗塞予防



### 【参考文献】

- 1) S. Morimoto, Y. Umezaki, Y. Shoyama, H. Saito, K. Nishi, N. Irino.: Post-harvest degradation of carotenoid glucose esters in saffron, *Planta Med.*, 60, 438-440, 1994
- 2) M. Sugiura, Y. Shoyama, Y. Zhang, H. Saito, K. Abe.: Effects of ethanol extract of *Crocus sativus* L. and its purified chemicals on learning behavior and long-term potentiation, *Int. Acad. Biomed. Drug Res.*, Basel, Karger, 11, 270-276, 1996
- 3) NH. Tung, S. Soeda, H. Saito, K. Aritake, Y. Shoyama.: Multifunction of saffron and its components in the brain, In: *Food and Brain Health*, Nova Science Publishers, in press, 2014
- 4) S. Soeda, T. Ochiai, H. Shimeno, H. Saito, K. Abe, H. Tanaka, Y. Shoyama.: Pharmacological activities of crocin in saffron, *J. Nat. Med.*, 61, 102-111, 2007
- 5) M. Masaki, K. Aritake, H. Tanaka, Y. Shoyama, ZL. Huang, Y. Urade.: Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice, *Mol. Nutr. Food Res.*, 56, 304-308, 2012
- 6) T. Konoshima, M. Takasaki, H. Tokuda, S. Morimoto, H. Tanaka, E. Kawata, L.J. Xuan, H. Saito, M. Sugiura, J. Molnar, Y. Shoyama.: Crocin and crocetin derivatives inhibit skin tumour promotion in mice, *Phytother. Res.*, 12, 400-404, 1998
- 7) K. Kawabata, NH. Tung, Y. Shoyama, S. Sugie, T. Mori, T. Tanaka.: Dietary crocin inhibits colitis and colitis-associated colorectal carcinogenesis in male ICR mice, *Evid.-Based Complem. Alter. Med.*, ID 820415, 2012

図3 サフランに含まれるクロセチン配糖体



R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>にゲンチオビオースが結合したものがクロシン