

ヨモギの抗酸化作用についての研究

戸田 静男

関西医療大学保健医療学部

要 旨

ヨモギ *Artemisia vulgaris* L. var. *indica* Maxim (= *A. dubia* Wall.) は、キク科ヨモギ属の植物である。ヨモギは、世界各国に生息している草で主に野山に広く分布している。多年草であることから、雑草のごとく生息しているといってもよいであろう。このことから、ヨモギは多面的な要素を持ったかなりの高度な機能を持った進化した植物といえよう。ヨモギは、古来より葉を食用、薬用、美容、灸など色々な方面で用いられてきた。ヨモギのような植物の葉が光合成により酸素を放出するようになったことから、空气中に酸素が20%含有するようになった。その酸素を動物は利用して、莫大なエネルギーを得るようになった。しかし、酸素による様々な障害の存在が見いだされた。酸素は、ラジカル化して遊離基の活性酸素となる。活性酸素は、脂質、たんぱく質、糖質のような生物物質を障害する。そのことが、種々の疾患の原因ともなる。このようなことから、酸化ストレスという語句がよく用いられる。しかし、ヒトは酸化ストレス障害を防御するシステムや抗酸化物質を持っている。植物にも、同様なことが言える。植物は、常に大気や日光にさらされている。大気中の酸素は、空气中の金属や汚染物質、太陽光線中の紫外線や放射線などによって活性酸素となりうる。このようなことから、植物は酸化的ストレスを受けているといってもよい。植物にも、そのための抗酸化システムがあり、抗酸化物質が存在している。ヨモギの化学成分は、精油、フラボノイド、ポリフェノールなどがある。それらの数種に抗酸化性のあることが、認められている。ヨモギ中のポリフェノール量は、現在抗酸化性を有する健康茶として用いられている様々なハーブ茶と匹敵するくらいの含量であった。ヨモギエキスの抗酸化ストレス作用について、種々の検討がなされている。その結果、ヨモギには活性酸素除去作用、抗酸化抑制作用などのあることが示唆された。活性酸素によって生じる肝障害に対しても、ヨモギエキスは抑制作用を示した。その他に、抗糖尿病作用、apoptosis誘導作用、免疫調節作用などがある。それを、われわれ人類は古来より利用してきたのであろう。まだまだヨモギにわれわれの知られざる機能があるかもしれないし、成分があるかもしれない。ヨモギは、これからいろいろな方面から研究をする価値のある興味深い植物といえる。

キーワード：活性酸素、抗酸化作用、抗酸化物質、酸化的ストレス、ポリフェノール、ヨモギ

1. 緒言

ヨモギは、世界各国に生息している草といえよう。日本では、本州・四国・九州などを中心として、主に野山に広く分布している。多年草であることから、雑草のごとく生息しているといってもよいであろう。古来より、そのようなことが和歌などに読まれている。たとえば、以下のような和歌がある。

後鳥羽院 「秋の歌とて秋更けぬ鳴けや霜夜のきりぎりすやや影寒し蓬生の月」(『新古今和歌集』¹⁾)

西 行 「これや見し昔住みけむ跡ならむ 蓬が露

に月のかかれる」(『新古今和歌集』¹⁾)

石野広道 「蓬生の宿より外もかすむかと出でてやまみまし春のよの月」(『冷泉家御褒詞詠藻』²⁾)

このように、道端や林の中の草むらの中でひっそりと、しかしたくましく毎年生えてくる草というような印象がうかがえる。

雑草のようなたくましさを持っているが、香高い興味深さも持ち合わせており、清少納言は以下のように『枕草子』で述べている。

清少納言 「節は五月にしくつきはなし。菖蒲、蓬などのかをりをあひたる、いみじうをか

し。』³⁾

このように、ヨモギは多面的な要素を持っているといえる。ヨモギは、山、野原、砂漠など地球上のいたるところに存在している。そして、約250種あるといわれている。それらは、古代より進化したものであり帰化したものもある。^{4, 5)}

数億年前に海中の藻類や菌類が離陸上に進出して、植物になったといわれている。そして、それが初期の葉脈のような形態から現在のような大きな表面積を持つ葉に発達した。その葉の形成によりたくさんの気孔を作ること、二酸化炭素を吸収し太陽光エネルギーで光合成をおこなうことが出来るようになった。⁶⁾ ヨモギはそのような葉の形態をしているから、かなりの高度な機能を持った進化した植物といえよう。

植物は光合成により酸素を放出して、空气中に酸素が20%含有するようになった。その酸素を動物は利用して、莫大なエネルギーを得るようになった。すなわち、細胞内のミトコンドリアで酸素を利用するTCAサイクルのシステムでエネルギー産生物質であるATPを多量に生成することが出来るようになった。このようなことは、動物のエネルギー獲得の上で有益なことであった。しかし、酸素による様々な障害の存在が見いだされた。酸素は、ラジカル化して遊離基の活性酸素となる。活性酸素は、脂質、たんぱく質、糖質のような生体物質を障害する。そのことが、種々の疾患の原因ともなる。このようなことから、酸化ストレスという語句がよく用いられる。しかしながら一方、活性酸素は殺菌や細胞情報伝達のような生体防御系や生体調節機能系に機能している。過量の活性酸素は、酵素やビタミンなどの抗酸化物質で消去される。⁷⁾

よって、われわれは酸化ストレス障害を防御するシステムを持っているとあってよい。このことは、植物にもいえる。植物は、常に大気や日光にさらされている。大気中の酸素は、空气中の金属や汚染物質、太陽光線中の紫外線や放射線などによって活性酸素となりうる。このようなことから、植物は酸化的ストレスを受けているとあってよい。植物にも、そのための抗酸化システムがあり、抗酸化物質が存在している。ヨモギでもこのようなことについて、現在までに様々な研究がなされてきた。

本学の前身は、関西鍼灸短期大学である。筆者は本学で鍼灸研究の機会を得、現在まで鍼灸の基礎と臨床の両面から研究を行ってきた。灸療法は、ヨモギから採取される艾(モグサ)を用いる。ヨモギは、艾だけでなく薬用、食用の多岐にわたる用途がある。従って、酸化的ス

トレスに対する抗酸化物質になりうる可能性があると期待される。このようなことから、ヨモギからの抗酸化物質の探索および抗酸化性について検討し論文発表してきた。本総説では、これらをまとめ考察してみる。

2. ヨモギの植物学的考察

ヨモギ *Artemisia vulgaris* L. var. *indica* Maxim (= *A. dubia* Wall.) は、キク科ヨモギ属の植物である。別名をモチグサともよぶ。牧野富太郎著『原色牧野植物大図鑑』によれば、「ヨモギは本州・四国・九州・小笠原および朝鮮に分布し、山野にはえる多年草である。別名をモチグサとよぶのは、春に若苗を採って草餅の材料とするため。葉裏の毛からモグサを作る。切り傷に絞り汁をつけるなど民間薬としての効用は多い。」とされている。⁸⁾

ヨモギ属には、そのほかに

ヤマヨモギ(オオヨモギ) *Artemisia vulgaris* L.

var. *vulgatissima* Bess. (= *A. montana* Pampanini)

オトコヨモギ *Artemisia japonica* Thunb.

シロヨモギ *Artemisia stelleriana* Bess.

イヌヨモギ *Artemisia keiskeana* Miq.

ヒメヨモギ *Artemisia lavandulaefolia* DC.

タカネヨモギ *Artemisia sinanensis* Yabe.

サマニヨモギ *Artemisia norvegica* Fries. (= *A. arctica* Less.)

アサギリソウ *Artemisia schmidtiana* Maxim.

カワラニンジン *Artemisia apiacea* Hance

クソニンジン *Artemisia annua* L.

ハマヨモギ(フクド) *Artemisia fukudo* Makino

などがある。⁸⁾

和漢薬としては、ヨモギの乾燥した葉が用いられ、艾葉(ガイヨウ)とよばれる。李時珍(1518-1593)編著『本草綱目』(1596)によれば、冰臺、醫草、艾蒿ともよばれるとしている。⁹⁾ また、曲直世道三(1507-1594)編著『薬性能毒』(1608)では、和名として興毛岐(ヨモギ)、毛久佐(モクサ)が記載されている。¹⁰⁾ ヨモギは、草餅や草団子として日本では利用されてきた。丹岳野必大(1638-1698)編著『本朝食鑑』(1695)では「蒸て糯を合せ搗て餅となす。三月三日艾餅を用て賀祝す。あるいは、粳米粉を合して搗て団子となし、焼餅となす。」とある。¹¹⁾ このように、ヨモギは薬用(和漢生薬)としてだけでなく、食用としても用いられてきた。

その化学成分は、以下のようである。¹²⁻¹⁵⁾ 精油

(essential oil) としては、図1のように
 α -thujene、 α -pinene、camphene、sabinene、
 β -pinene、myrcene、limonene、1,8-cineol、
 p-cymene、 α -thujone、 β -thujone、camphor、
 linalool、terpinen-4-ol、 α -terpineol、borneol、
 bornyl acetate、geraniol、eugenol、caryophyllene、
 γ -cadinene
 などがある。
 フラボノイドとしては、
 kaempferol 3,7-dimethyl ether、quercetin、

quercetin 3,3'-dimethyl ether、
 quercetin 3-dimethyl ether、
 quercetin 3,7,3'-trimethyl ether、
 quercetin 3,6,7,3'-tetramethyl ether、
 quercetin 3,6,7,3',4'-pentamethyl ether
 などがある。

また、ポリフェノールとしては、
 caffeoylquinic acid (3,5-dicafeoylquinic acid、3,4-dicafeoylquinic acid、4,5-dicafeoylquinic acid、chlorogenic acid) などがある。(図1)

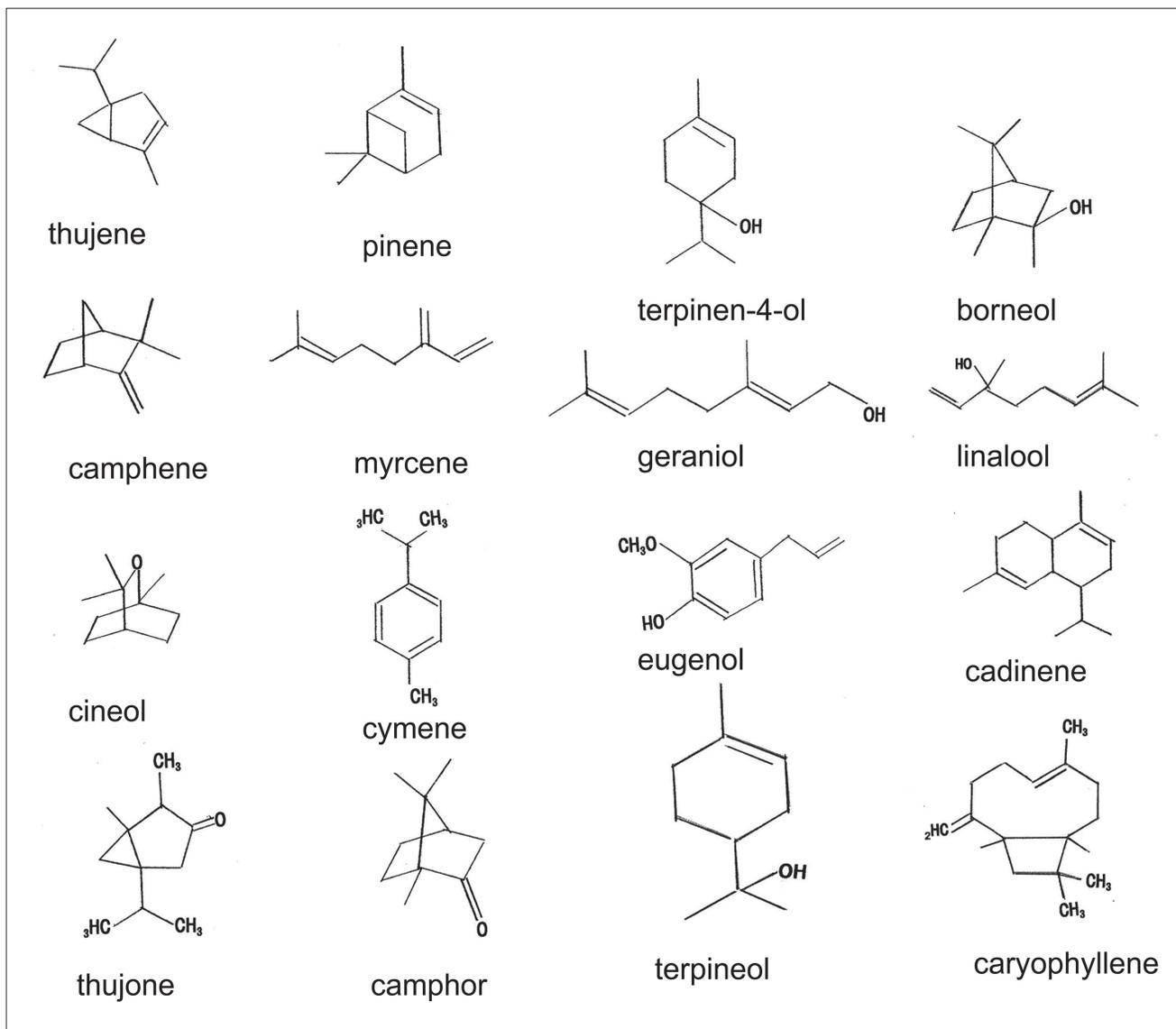


図1-1 艾葉の精油

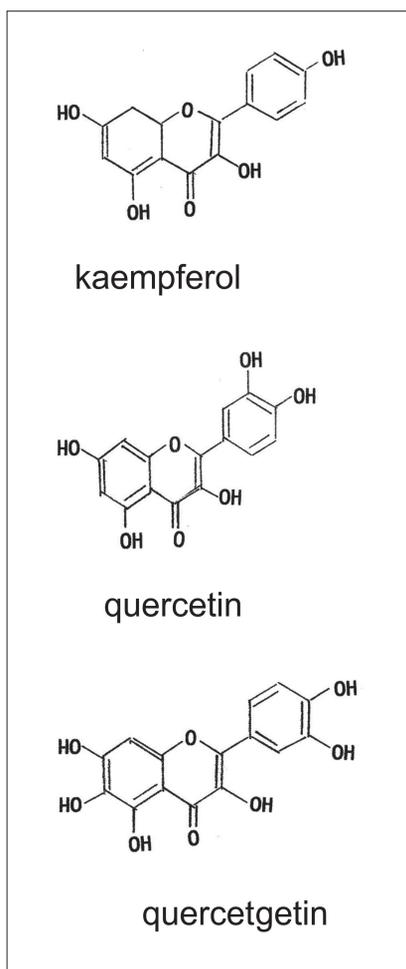


図1-2 艾葉のflavonoid

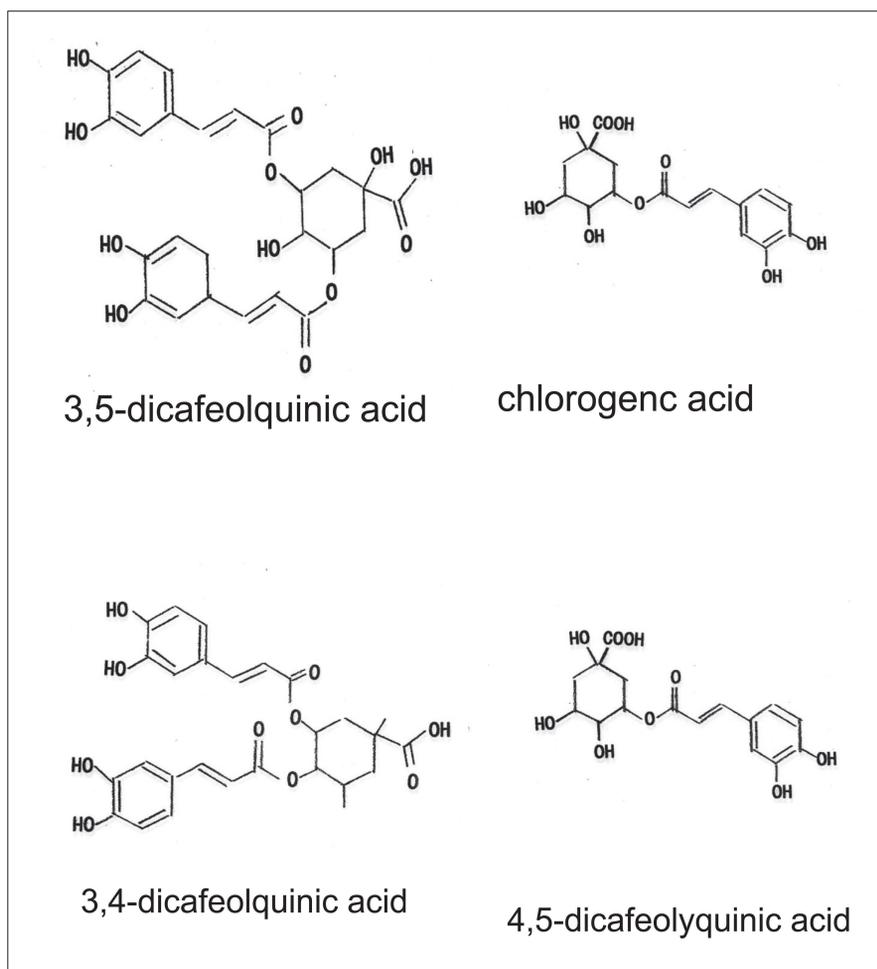


図1-3 艾葉のpolyphenol

戸田が、ヨモギ中のポリフェノール定量を、常法で行ったところ表1のようであった。¹⁶⁾ 総ポリフェノール (total polyphenol) は、 $4.5 \pm 0.33\%$ であった。縮合タンニン (condensed tannin) は、vanillin assayでは $0.61 \pm 0.17\%$ 、proanthocyanidin assayでは $0.14 \pm 0.01\%$ であった。現在日本国内で汎用されている健康茶には、かなりの種類がある。その中でももっともよくつかわれている健康茶 (ジャスミン茶、ゴーヤ茶、大麦若葉茶、ドクダミ茶、グアバ茶、杜仲茶、柿葉茶、ハトムギ茶、ウーロン茶、プアール茶、クコ茶) の総ポリフェノール含量は、図2のようであった。ジャスミン茶、グアバ茶、ウーロン茶ほど多くはないが、ポリフェノールの存在が認められた。¹⁷⁾ (表1、図2)

表1 艾のポリフェノール含量

Content (%)	含量 (%)
Total polyphenol	4.58 ± 0.33
Condensed tannin	
Vanillin assay	0.61 ± 0.17
Proanthocyanidin assay	0.14 ± 0.01

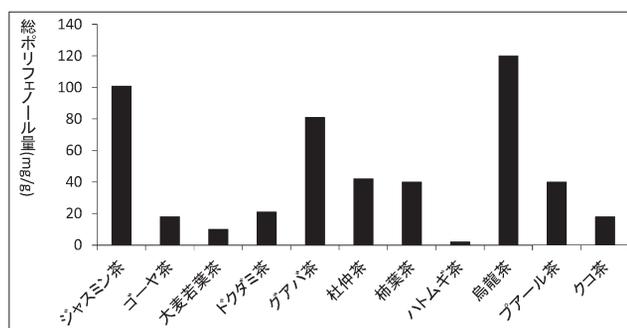


図2 ハーブ茶の総ポリフェノール量

3. ヨモギの本草学的考察

ヨモギは、古来より存在しており古代中国の本草書『神農本草経別録』の中品に記載されている。これは、その他中国や日本の歴代の様々な本草書に取り上げられている。たとえば、以下のような記載がある。

『本草綱目』では、諸々の病気の灸療法に用いられ、止血作用もあると記載されている。⁹⁾

気味：苦微温無毒。

主治：灸百病。可作煎。止下痢。婦人漏血。利陰氣。

生肌肉。辟風寒。使人有子。煎勿令見風。搗汁服。止傷血。殺虻蟲。主衄血下血。膿血痢。止崩血腸痔。止腹痛。安胎。苦酒作煎。治癰良。搗汁飲。治心腹一切冷氣鬼氣。治帶下。止霍乱轉筋。痢後寒熱。治帶脈為病。腹脹滿。腰溶溶如坐水中。温中逐冷除淫。

『薬性能毒』でも、諸々の病気の灸療法に用いられるとしている。¹⁰⁾ やはり、止血作用のあることが述べられている。そして、多量に服用すると副作用のあることが述べられている。

能 百病に灸し用ゆ。一灼（ひとひ）を一壮というなり。壮はさかんとよむ。人の病を去りて健かに壮にするという義なり。吐血下痢婦人の漏血に煎じ用ゆ。風寒を去り人をして子あらしむ。腹痛を止め虻虫を殺し胎を安す。中を温め冷を逐湿を除く春の嫩き艾を乗搗て餅と成し乾かしめ生姜と合せ服すれば泄瀉痢病産後の血を瀉するに用て甚だ妙なり。

生にて用れば微苦大辛、熟して用れば微辛大苦。生は温、熟は熱純陽なり。太陽の眞火をとるへく絶とする。元陽を回すべし。艾を服すれば三陰に走て一切の寒湿を逐ひ。

毒 世に艾一味を常に服すれば虚を補うといえり。されども多く服すれば熱気となり上に付き升起眼を損す。

食物学的本草書である『本朝食鑑』以下のように記載されており、ヨモギで灸をすれば鍼灸で言うところの経絡を通して、諸病を治療できると述べられている。¹¹⁾

気味 生は則微苦大辛温、熟は則微辛大苦温毒なし。

主治 中を温め、冷を逐ひ、一切の風湿を去り一切の血を止む。之を灸すれば、諸経に透し、百種の病邪を治し、沈痾を起す。

これらのように、東洋医学で生体内を循環するといわれている三大要因の気血水のうちヨモギは血の症状に対して有効であることが本草学的にうかがい知れる。とくに、止血作用のあることは注目すべきことであろう。民間薬的に、出血の際に応急処置的にヨモギの葉を患部に貼り付けていたりしていたようである。

以上のように、日本国中といってもよいくらいさまざまな地域に生息しているヨモギは古来より利用されてきた。なぜ歴史的の長い間現在まで利用されてきたのかは、充分に分かっていない。このようなことを現代の土俵で解明することは、今後の医療に対して何らかの貢献が出来るものと思われる。

4. 活性酸素と酸化ストレス

われわれ人類は、酸素呼吸をしている。酸素呼吸は、植物のような二酸化炭素を利用することによる無酸素呼吸よりもエネルギー効率が高い。しかしながら、酸素呼吸することによって人類は酸素由来の毒性を受けることになった。特に、フリーラジカルとよばれる遊離基の酸素（活性酸素）の生体内での存在が明らかにされ、その障害性についても研究されてきた。生体内で生じる主な活性酸素種は、表2のようである。そして、それらの生成は、図3のように考えられている。¹⁸⁾ (表2、図3)

表2 主要な活性酸素種

活性酸素種	活性酸素種名
$O_2^{\cdot-}$	スーパーオキシド
1O_2	一重項酸素
HOOH	過酸化水素
HO·	ヒドロオキシルラジカル
HOO·	ヒドロペルオキシラジカル
LOOH	アルキルヒドロペルオキシド
LOO·	アルキルペルオキシルラジカル
LO·	アルコキシルラジカル
HOCl	次亜塩素酸
NO	一酸化窒素
ONO	二酸化窒素
ONOO·	パーオキシナイトライト
O^3	オゾン

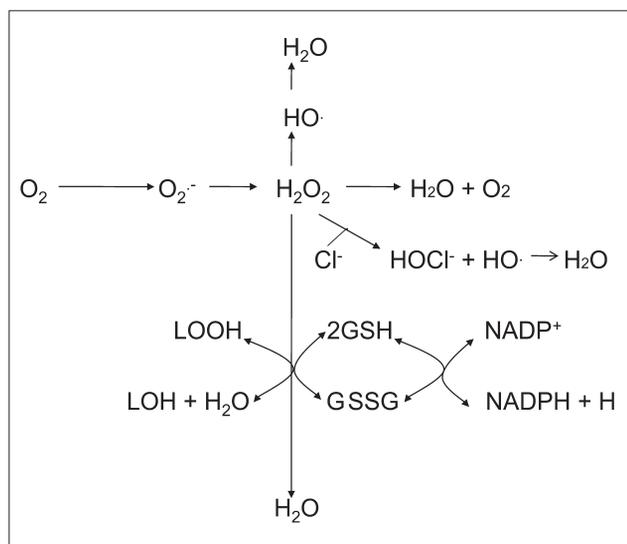


図3 活性酸素生成

活性酸素による様々な生体物質（特に、脂質、核酸、たんぱく質、糖質など）の酸化、すなわち酸化的ストレスが注目されるようになってきた。それらをまとめたものが、表3である。

脂質においては、脂質過酸化物である、acrolein、crotonaldehyde、2-hexenal、2-nonenal、4-hydroxy-2-nonenal、4-hydroxy-2-hexenal、malondialdehyde、4-oxo-2-nonenal、regladine化合物などがある。

核酸においては、核酸酸化物である、8-hydroxydeoxyguanosine、thymidinglycole、8-hydroxydexyadenosineなどがある。

たんぱく質においては、たんぱく質酸化物であるカルボニル化たんぱくがある。

また、アミノ酸の酸化生成物として、hydroxyleucine、hydrovaline、nitrothyrosine、clothrosine、dithyrosineなどがある。

糖質では、グルコースなどの還元糖とたんぱく質との非酵素的糖化反応（メイラード反応）による終末糖化産物（advanced glycation end-products）がある。¹⁹⁾（表3）

表3 酸化ストレスによる酸化物

生体物質	酸化ストレスによる酸化物
脂質	脂質過酸化物 (acrolein、crotonaldehyde、2-hexenal、2-nonenal、4-hydroxy-2-nonenal、4-hydroxy-2-hexenal、malondialdehyde、4-oxo-2-nonenal、regladine化合物)
核酸	核酸酸化物 (8-hydroxydeoxyguanosine、thymidinglycol、8-hydroxydeoxyguanosine)
タンパク質	カルボニル化たんぱく、アミノ酸酸化生成物 (hydroxyleucine、hydrovaline、nitrothyrosine、clothrosine、dithyrosine)
糖質	終末糖化産物

なぜ注目に値するのは、酸化的ストレスによる生体物質の非特異的障害が組織障害に関係しているからである。その組織障害は、様々な臓器でおることから、種々の疾病の発症の原因となっている。表4ように、さまざまな炎症、アレルギー、虚血一再還流障害、癌、老化、動脈硬化、脳浮腫やパーキンソン病などのような脳神経疾患、紫外線による皮膚疾患、成人促進症候群のような

呼吸器疾患、虚血性心疾患のような循環器疾患、さまざまな消化器疾患、腎疾患、糖尿病のような内分泌疾患、全身性エリテマトーデスのような自己免疫疾患などがある。¹⁹⁾（表4）

表4 酸化ストレスによる疾患

生体物質	酸化ストレスによる疾患
炎症	関節炎、肺炎、腎炎、血管炎
アレルギー	気管支喘息
虚血一再還流障害	心筋手術、臓器移植
癌	発癌 (DNA障害、発癌プロモーター)
老化	
脳神経疾患	脳浮腫、パーキンソン病
皮膚疾患	皮膚紫外線障害
循環器疾患	虚血性心疾患
消化器疾患	胃疾患 (胃粘膜障害)、腸疾患 (虚血性大腸炎)、膵疾患 (膵炎)、肝疾患 (肝障害)
腎疾患	腎炎
内分泌疾患	糖尿病
自己免疫疾患	全身性エリテマトーデス
眼疾患	加齢性黄斑変性症、ぶどう膜炎

われわれは、日常的に呼吸をして酸素を取り込み消費している。そのことによる過剰な活性酸素は、表5のようなさまざまな生体内の抗酸化性物質で消去される。生体内抗酸化酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ、ペルオキシダーゼ、グルタチオン-s-トランスフェラーゼ、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼがある。生体内酸化たんぱく質では、トランスフェリン、フェリチン、ラクトフェリン、セルロプラスミンがある。その他の抗酸化生体物質では、カロチノイド、ビタミンC、ビタミンE、尿酸、ビリルビン、ユビキノールなどがある。²⁰⁾（表5）

表5 生体内抗酸化物質

抗酸化酵素	グルタチオンペルオキシダーゼ、ペルオキシダーゼ、グルタチオン-s-トランスフェラーゼ、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ
抗酸化タンパク質	トランスフェリン、フェリチン、ラクトフェリン、セルロプラスミン
ビタミン	カロチノイド、ビタミンC、ビタミンE
その他	尿酸、ビリルビン

一方、活性酸素は好中球やマクロファージなどの貪食細胞における機能物質でもある。たとえば活性酸素が出来ない慢性肉芽腫では、感染症になりやすい。また、細胞応答に活性酸素はかかわっている。たとえばNADPHオキシダーゼを介した活性酸素である過酸化水素の生成、そしてその細胞内流入は細胞内たんぱく質を修飾する。そして、それはさまざまなシグナル伝達経路を活性化すとされている。また、転写因子であるNF- κ Bは炎症や免疫応答にかかわるが、その際に活性酸素の関与が認められている。²¹⁾

このように、活性酸素は生体内で発生しそれなり生理の生理活性を発揮し、過量の活性酸素は生体内抗酸化物質で抑制されている。しかし、今日的に紫外線、外相、環境汚染物質、ストレスなど様々な外的因子により活性酸素は発生し、生体を日常的に犯していると言えるであろう。

5. 抗酸化物質の探索

近年、酸化的ストレスへの大いなる注目から、抗酸化物質の関心が高まってきた。生体名にはさまざまな抗酸化物質が存在するが、酸化的ストレスへの予防的見地から天然物からの抗酸化物質の探索が進められてきた。それらは、食品として日常的に摂取され、食品加工の上で抗酸化防止剤として用いられている。また、従来から用いられてきた薬剤の中にもプロブコール、アロプリノール、COX-2阻害薬などに抗酸化作用のあることが認められている。(表6)^{19, 20)}

生活習慣病の予防は、国家的目標である。政府は、健康づくりのため様々な指針を策定している。たとえば、「健康づくりのための食生活指針」や「成人病(生活習慣病)予防のための食生活指針」などがそうである。それらの指針は、野菜を食することをすすめている。野菜の中には、ポリフェノール、フラボノイド、ビタミンなどが多く含まれている。これらは、抗酸化作用を期待することが出来る天然物からの化合物である。(表6)^{19, 20)}

生薬は、地球上にある有用な植物、動物、鉱物の有用な部分を用いる。それらを有機的に組み合わせて治療に用いてきたものが、漢方薬といえよう。また、世界各国には民間伝承的に天然物が用いられてきている。それらは、現実歴史的に民間薬として用いられておる。

このようなものの代表的なものは、茶やワインである。茶には、多様なカテキンが多量に存在する。また、ワインには多様なポリフェノールが存在する。そして、これらは世界各国に存在し古代から飲用されてきてい

る。^{19, 20)}(表6)

大航海時代(15-17世紀)は、金銀のような貴重金属を求めてヨーロッパの各国が海外進出をした。それらの各国は、貴重金属だけでなく香辛料も求めていたという歴史的事実がある。それは、彼らの食生活の中で最も重要であった肉の保存のためであった。香辛料の多くは、天然物である。その多くには、防腐作用や殺菌作用がある。防腐作用の一つとして、抗酸化作用がある。この時代の人にとって、香辛料は食糧保持のための切実なものであったといえよう。事実として、この時代には香辛料が商業、貿易取引の手段として用いられていた。また、それらを獲得するため戦争もあった。現在まで、香辛料から抗酸化性物質が探索され、オイゲノール、ジンゲロン、チモールなど数多くの化合物が見いだされ実用されている。^{19, 20, 22)}(表6)

艾葉は以前より飲料、食料、生薬、漢方薬、民間薬として古来より用いられてきている。その目的はさまざまであり、抗酸化性については充分の検討はされていない。このようなことから、現代の科学的指標を用いて検討する余地はあるといえよう。

表6 生体外抗酸化物質

薬剤	プロブコール、アロプリノール、COX-2阻害薬
食物	種子、穀類、豆類、野菜、果物、茶(ポリフェノール、フラボノイド、ビタミン)
生薬	大黄、桂枝、甘草、十薬、五味子、人参(タンニン、フラボノイド、リグナン、サポニン)
香辛料	生姜、コショウ、薄荷、ターメリック(オイゲノール、ジンゲロン、チモール、クルクミノイド)

6. ヨモギの抗酸化性

物質の抗酸化性を知るために、多くの場合フリーラジカルに対する抑制作用の検討がなされる。最も簡便でよく用いられるのは、フリーラジカルであるdiphenylpicryl-chloride (DPPH)を用いた、フリーラジカル消去能試験である。ヨモギは図4に示すように低濃度で濃度依存的に消去活性作用が認められた。このことは、艾に抗酸化性を期待できるものである。²³⁾(図4)

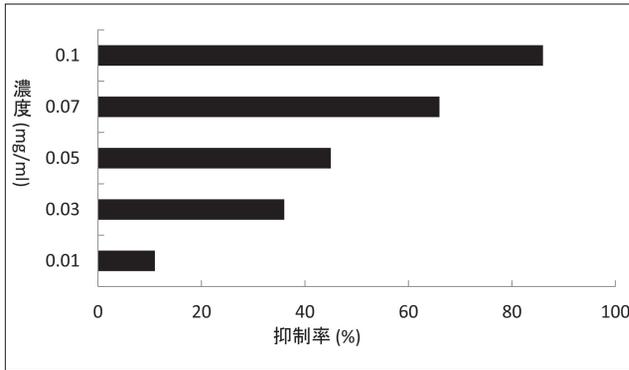


図4 DPPHラジカルに対するヨモギエキスの抑制作用

ヘモグロビンと過酸化水素によるレシチン（代表的なリン脂質の一つ）過酸化反応は、図5に示すようなFenton反応において生成する活性酸素による脂質過酸化反応と考えられている。（図5）この脂質過酸化反応に対するヨモギの抑制作用すなわち抗酸化能を測定した。その結果、図6のように低濃度で濃度依存的に抗酸化作用が認められた。²³⁾ (図6)

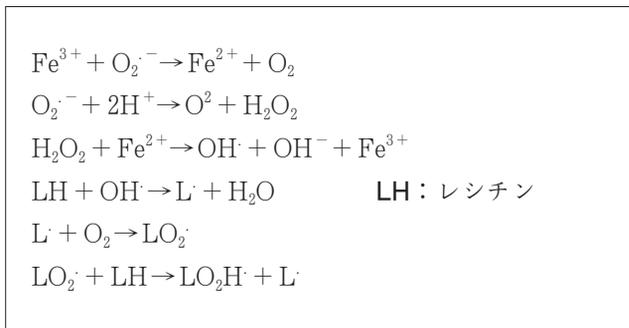


図5 ヘモグロビンと過酸化水素によるレシチン過酸化反応

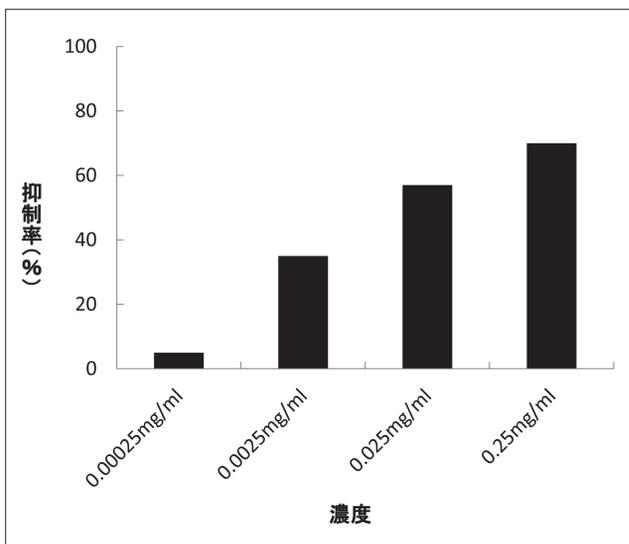


図6 ヘモグロビンと過酸化水素によるレシチン過酸化反応に対するヨモギエキスの抑制作用

レシチンは、細胞膜の主要な構成脂質である。そのことから、次の段階の研究には、赤血球を用いて検討した。すなわち、過酸化水素と赤血球中ヘモグロビンの反応による赤血球膜の脂質過酸化反応である。細胞膜には、catalaseのような抗酸化酵素やNADPHoxidaseのような酸化酵素の存在している。このようなことを考慮に入れるべきであるが、in vitroの実験としてこの実験系を用いてヨモギの抗酸化能について検討がなされた。その結果、図7のように低濃度で濃度依存的に抗酸化作用が認められた。²³⁾ (図7)

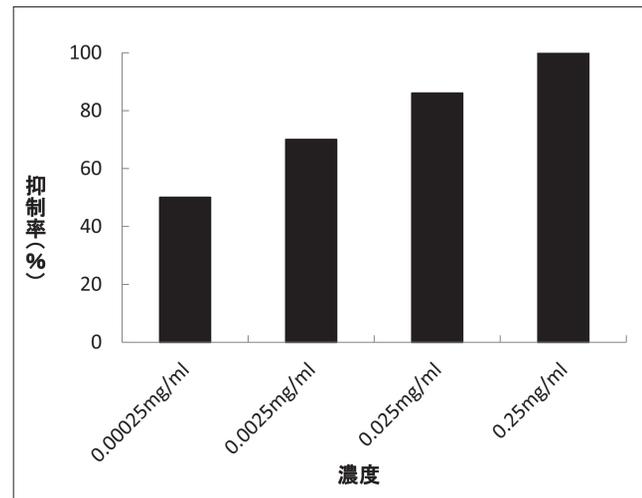


図7 赤血球膜過酸化に対する艾エキスの抗酸化作用

以上の研究結果は、in vitroでのものである。そのことから、この結果をin vivoで検証する試みがなされた。ラットにgalactosamine (Gal)-lipopolysaccharide (LPS) を投与すると肝障害の発症することが認められている。その発症は、活性酸素によるものであることも認められている。このことから、Gal-LPS投与によるラット実験的肝障害に対して艾が抑制作用を有するかが検討された。その結果が、図8 - 図11である。²⁴⁾

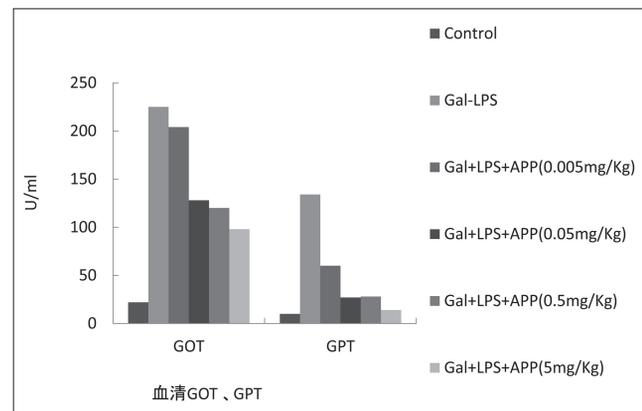


図8

galactosamine (Gal)-lipopolysaccharide (LPS) 肝障害ラットに対する艾水性エキス (APP) の抑制作用 (血清 GOT、GPT)

図8は、肝障害による逸脱酵素である血清のGOT、GPTについての検討結果である。このように、ヨモギ無投与群ではGOT、GPTの上昇が認められたが、ヨモギ投与群では低濃度で濃度依存的に低下していた。すなわち、ヨモギには抗炎症作用及び肝細胞膜保護作用のあることが示唆された。(図8)

図9は、活性酸素であるsuperoxideの消去酵素 superoxide dismutase (SOD) について検討結果である。このように、血清や肝臓いずれも艾無投与群ではSODの低下が認められたが、ヨモギ投与群では低濃度で濃度依存的に上昇していた。すなわち、ヨモギには抗酸化作用のあることが示唆された。(図9)

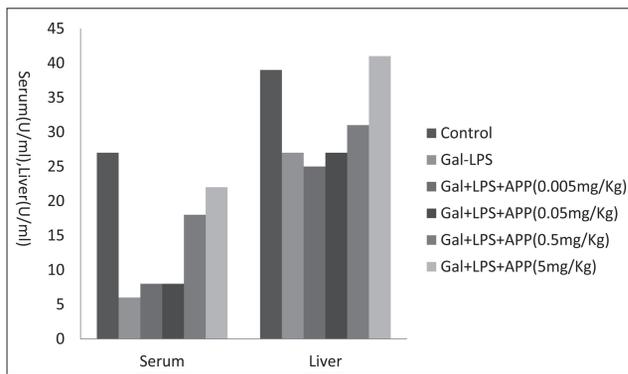


図9 galactosamine (Gal)-lipopolysaccharide (LPS) 肝障害ラットに対する艾エキス (APP) の抑制作用 (血清、肝臓SOD)

図10は、脂質過酸化の指標の一つである malondialdehyde (MDA) について検討結果である。このように、血清や肝臓いずれも艾無投与群ではMDAの上昇が認められたが、ヨモギ投与群では低濃度で濃度依存的に低下していた。すなわち、ヨモギには抗酸化作用のあることが示唆された。(図10)

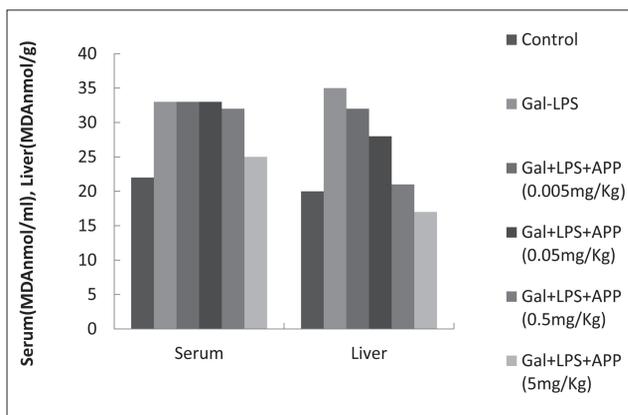


図10 galactosamine (Gal)-lipopolysaccharide (LPS) 肝障害ラットに対する艾エキス (APP) の抑制作用 (血清、肝臓過酸化脂質 MDA)

図11は、抗酸化酵素である glutathione (GSH) について検討結果である。このように、血清や肝臓いずれもヨモギ無投与群ではGSHの低下が認められたが、ヨモギ投与群では低濃度で濃度依存的に上昇していた。すなわち、ヨモギには抗酸化作用のあることが示唆された。(図11)

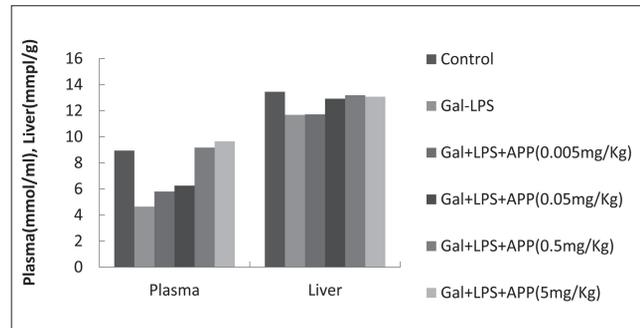


図11 galactosamine (Gal)-lipopolysaccharide (LPS) 肝障害ラットに対する艾エキス (APP) の抑制作用 (血漿、肝臓 glutathione)

以上のようなことから、活性酸素による脂質過酸化に対しヨモギが抗酸化性を有することが示唆された。

活性酸素によって、たんぱく質の断片化が生じる。それを確認するには、カルボニル価を測定しSDS-PAGEにより確かめることが出来る。特に銅と過酸化水素の共存によって、そのことが著明に出現する。このシステムを用いて、ヨモギの抗酸化性について検討した。その結果、図12のようにカルボニル価を指標にした抗酸化能は低濃度で認められ濃度依存的に上昇していた。また、SDS-PAGEの結果(図13)から、ヨモギはたんぱく質の断片化を抑制していることが示唆された。(図12-図13)¹⁷⁾

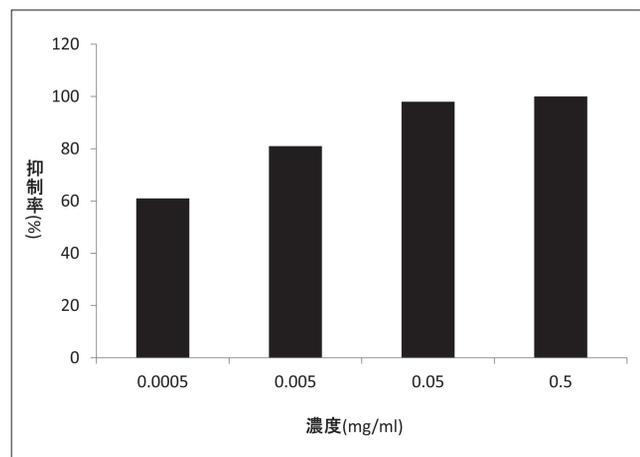


図12 銅-過酸化水素によるたんぱく質断片化に対する艾エキスの抑制作用 (カルボニル化からの検討)

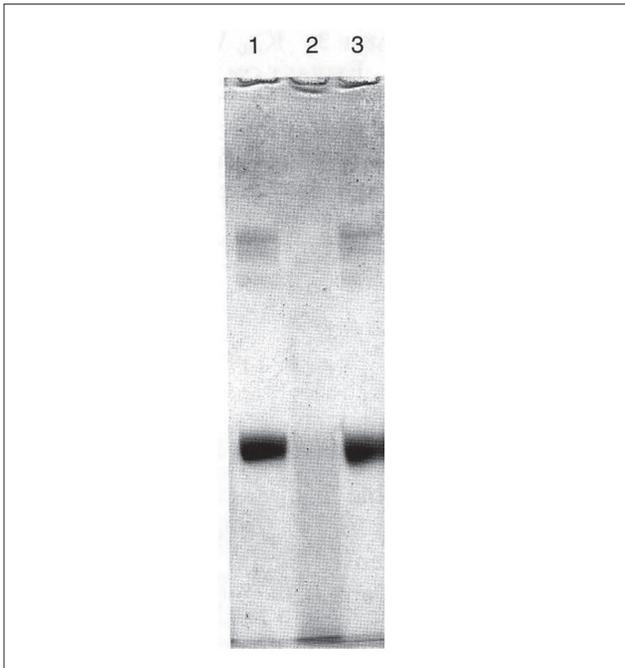


図13 銅-過酸化水素によるタンパク質断片化に対する艾エキスの抑制作用 (SDS-PAGEによる検討)

1. 無処理
2. 血清アルブミン+銅+過酸化水素
3. 血清アルブミン+銅+過酸化水素+艾水性エキス

このように、ヨモギには活性酸素除去作用、抗酸化抑制作用などのあることが示唆された。これらのことは、活性酸素による種々の疾患に対してヨモギが有効であることを示唆している。

7. 考察

これらの研究結果以外にも活性酸素の一つである nitric oxide 関連物質に対して、ヨモギに生成抑制作用のあることが認められている。ヨモギエキスは、peroxynitrite (ONOO⁻) スカベンジャー作用のあることが認められた。このエキス中の有効化合物は、3,5-di-O-caffeoyl-muco-quinic acid、4,5-di-O-caffeoylquinic acid であった。²⁵⁾ ヨモギエキスから見出された jaceosidin は、共役ジエンの生成、relative electrophoretic mobility、銅による LDL 酸化による apoB-100 断片化に対して抗酸化作用を示した。また、jaceosidin は nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) の regulation によって生じる活性酸素の生成を阻害した。jaceosidin は、LPS 誘導 RAW264.7 macrophage の NF-kappaB 活性、nitric oxide (NO) 産生を阻害し、inducible nitric oxide synthetase (iNOS) の発現を抑制した。²⁶⁾

抗酸化性以外にもヨモギは、多様な作用を有している。たとえば、糖尿病に対して有用であることが以下

のような研究結果で示唆された。ヨモギエキスは、培養 L6 筋細胞の細胞膜に対して glucose transporter (GLUT4) を上昇させる。ヨモギエキスは、5'-amino-5-imidazolecarboxamide-riboside (AICAR) と同レベルで AMP-activated protein kinase (AMPK) のリン酸化を惹起する。このようなことから、ヨモギエキスは glucose transporter 4 translocation を介して培養 L6 筋細胞の glucose の uptake を上昇させると思われた。²⁷⁾ ヨモギエキスから見出された flavone である eupatilin は、2型糖尿病マウスのインスリン分泌を上昇させながら肝臓および血液中の糖代謝を活性化させる重要な役割を持っている。²⁸⁾

ヨモギには apoptosis 誘導作用のあることも、認められている。ヨモギエキスから見出された flavone である eupafolin は、Hela 細胞における apoptosis を誘導した。それは、mitochondrial membrane potential (DeltaPsi(m)) の Bcl-2-dependent な減少によって起こる caspase-3、-8、-9 の caspase-dependent pathway を介しているものと思われる。²⁹⁾

ヨモギ水性エキスは、ヒト breast cancer MCF-7 cell の apoptosis を誘導した。それは、breast cancer 治療に対して有効な adjuvant となりえると思われる。³⁰⁾

また、ヨモギは免疫系にも有用であることが以下のように認められている。ヨモギエキスは、炎症性 T 細胞の増殖を阻害、antigen-stimulated CD4 (+) CD25 (-) T 細胞による炎症を抑制、expanded regulatory T 細胞の活性上昇をさせる。このことから、ヨモギエキスは、自己免疫疾患や臓器移植拒否反応の治療に有用と思われる。³¹⁾ ヨモギエキスから見出された flavone である eupafolin は、Ca²⁺ 流入を modulate させることで resting T 細胞において pro-apoptotic 作用があり、activated T 細胞に immunosuppressive 効果をもたらすと思われた。³²⁾ ヨモギは、ovalbumin 誘発喘息マウスの血中 IgE 値を低下させた。さらに、ヨモギは肺の IgE、IL-6 値を低下させた。そして、ヨモギは IgE-induced RBL-2H3 cell の mRNA の発現を抑制した。このように、ヨモギは proinflammatory cytokine における IL-6 や TNF-alpha の生合成を regulate するものと思われる。³³⁾ ヨモギ中の有効物質である eupatilin と jaceosidin は、IgE-mediated の皮膚アレルギー疾患で出現する passive cutaneous anaphylaxis (PCA) や itching 反応予防に有用であることが示唆された。³⁴⁾

以上のように、ヨモギには抗酸化作用だけでなく抗糖尿病作用、apoptosis 誘導作用や免疫調節作用のあることが認められている。ヨモギは、古来より変異、進化し

てきたものと思われる。そのことによって、多機能を持つことが出来たと思われる。それを、われわれ人類は古来より利用してきたのであろう。まだまだヨモギにわれわれの知られざる機能があるかもしれないし、成分があるかもしれない。ヨモギは、これからもいろいろな方面から研究をする価値のある興味深い植物といえる。

謝 辞

本総説は、筆者が関西鍼灸短期大学、関西俊灸大学、関西医療大学（開設当初から現在まで）で行ってきた研究をまとめたものである。発表論文で述べ足りなかったことも、今回補足した。現在まで、本学および学外の先生方からたくさんのさまざまなご教示を頂いた。深く感謝したい。

参考文献

- 1) 峯村文人：校注・訳、『新古今和歌集』新編日本古典文学全集 61, 小学館, 東京, 2003.
- 2) 金子金治郎, 雲英末雄, 暉峻康隆, 加藤定彦：校注・訳、『連歌集 俳諧集』, 新編日本古典文学全集 61, 小学館, 東京, 2001.
- 3) 松尾聡, 永井和子：校注・訳、『枕草子』, 新編日本古典文学全集 18, 小学館, 東京, 2002.
- 4) 北村四郎：本邦産ヨモギ属の分類および分布. 植物分類・地理, 5, 83-100, 1936.
- 5) 北村四郎：ヨモギ属の区分. 植物分類・地理, 8, 62-66, 1939.
- 6) 三村芳和：酸素のはなし. 中央公論社, 東京, 2007.
- 7) 浅田浩二：活性酸素の生成・消去・作用. 蛋白質核酸酵素 臨時増刊 活性酸素 生物での生成・消去・作用の分子機構, 2659-2664, 1988.
- 8) 牧野富太郎：原色牧野植物図鑑 第3版, 579, 北隆館, 東京, 1982.
- 9) 李時珍：本草綱目 復刻版. 545-549, 文光図書公司, 台北, 1966.
- 10) 曲直世道三：薬性能毒 復刻版. 臨床本草薬理学選集, 6, 234-236, オリエント出版社, 大阪, 1995.
- 11) 丹岳野必大：本朝食鑑 復刻版. 食物本草大成, 9, 243-244, 1980.
- 12) Mohamed AE-H., EI-Sayed M A., Hegazy M E., Helaly S E., Esmail A., Mohamed N.: Chemical constituents and biological activities of *Artemisia herb-alba*. Rec. Nat. Prod., 4, 1-25, 2010.
- 13) Nisra L N., Singh S P.: ?-thujone, the major component of the essential oil from *Artemisia vulgaris* growing wild in Nilgri Hills. J. Nat. Prod., 49, 941-941, 1986.
- 14) Nikolova M.: Intraspecific variability in the flavonoid composition of *Artemisia vulgaris* L. Acta. Bot. Croat., 65, 13-18, 2006.
- 15) 奥田拓男, 波多野力, 縣功, 西部三省, 木村康一：オオヨモギ, ヨモギ及び近縁植物のタンニンについて. 薬誌, 106, 894-899, 1986.
- 16) Toda S.: Inhibitory effects of polyphenols in leaves of *Artemisia princeps* PAMP on protein fragmentation by Cu (II)-H₂O₂ in vitro. J. Med. Food., 7, 52-54, 2004.
- 17) Toda S.: Polyphenol content and antioxidant effects in herb teas. Chinese Med., 2, 29-31, 2011.
- 18) 江口裕伸, 藤原範子, 大河原知永, 鈴木敬一郎, 谷口直之：酸化ストレスと健康. 生物試料分析, 32, 247-256, 2009.
- 19) 倉林昌彦, 山岸昌一：酸化ストレスナビゲーター. 24-41, メディカルレビュー, 東京, 2005.
- 20) 吉川敏一：フリーラジカル入門. 10-22, 先端医学社, 東京, 1996.
- 21) 西田基宏：活性酸素のシグナル伝達. ファルマシア, 48, 9-14, 2012.
- 22) J. M. ロバーツ, 金原由紀子訳：世界の歴史 6 近代ヨーロッパ文明の成立, 195-199, 創元社, 大阪, 2003.
- 23) Toda S.: Antioxidative effects of polyphenols from leaves *Artemisia princeps* PAMP. On lipid peroxidation *in vitro*. J. Food Biochem., 29, 305-312, 2005.
- 24) Toda S.: Antioxidative and hepatoprotective effects of polyphenols from leaves *Artemisia princeps* PAMP. Nat. Prod. Comm., 2, 1133-1136, 2007.
- 25) Nugroho A., Lee K R., Alam M. B., Choi J. S., Park H. J.: Isolation and quantitative analysis of peroxynitrite scavengers from *Artemisia princeps* var. *orientalis*. Arch. Pharm. Res., 33, 703-708, 2010.
- 26) Kim M. J., Han J. M., Baek N. I., Bang M. H., Chaung H. G., Choi M. S., Lee K. T., Sok D. E., Jeong T. S.: In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of Jaceosidin from *Artemisia princeps* Pampanini cv. Sajabal. Arch. Pharm. Res., 31, 429-437, 2008.
- 27) Yamamoto N., Ueda M., Kawabata K., Sato T., Kawasaki K., Hashimoto T., Ashida H.: *Artemisia princeps* extract promoted glucose uptake in cultured L6 muscle cells via glucose transporter 4 translocation. Biosci. Biotechnol. Biochem., 74, 2036-2046, 2010.
- 28) Kang Y. J., Jung U. J., Lee M. K., Kim H. J., Jeon S. M., Park Y. B., Chung H. G., Baek N. J., Lee K. T., Jeong T. S., Choi M. S.: Eupatilin, isolated from *Artemisia princeps* Pampanini, enhances hepatic glucose metabolism and pancreatic beta-cell function in type 2 diabetic mice. Diabetes Res. Clin. Pract., 82, 25-32, 2008.

- 29) Chung K. S., Choi J. H., Back N. I., Kang E. K., Chung H. G., Jeong T. S., Lee K. T.: Eupafolin, a flavonoid isolated from *Artemisia princeps*, induced apoptosis in human cervical adenocarcinoma HeLa cells. *Mol. Nutr. Food Res.*, 54, 1318-1328, 2010.
- 30) Sarath V. J., So C. S., Won Y. D., Gollapudi S.: *Artemisia princeps* var *orientalis* induces apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells. *Anticancer Res.*, 27, 3891-3898, 2007.
- 31) Chang S. H., Jung E. J., Park Y. H., Lim D. G., Ko N. Y., Choi W. S., Her E., Kim S. H., Choi K. D., Bae J. H., Kim S. H., Han D. J., Kim S. D.: Anti-inflammatory effects of *Artemisia princeps* in antigen-stimulated T cells and regulatory T cells. *J. Pharm. Pharmacol.*, 61, 1043-1050, 2009.
- 32) Kim Y. D., Choi S. C., Oh T. Y., Chun J. S., Jun C. D.: Eupatilin inhibits T-cell activation by modulation of intracellular calcium flux and NF- κ B and NF-AT activity. *J. Cell Biochem.*, 108, 225-2236, 2009.
- 33) Bae E. A., Min S. W., Lee B., Kim N. J., Baek N. I., Han E. J., Chung H. G., Kim D. H.: Antiasthmatic effect of fermented *Artemisia princeps* in asthmatic mice induced by ovalbumin. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 17, 1554-1557, 2007.
- 34) Lee S.H., Bae E. A., Park E. K., Shin Y. W., Baek N. J., Han E. J., Chung H. G., Kim D. H.: Inhibitory effect of eupatilin and jaceosidin isolated from *Artemisia princeps* in IgE-induced hypersensitivity. *Int. Immunopharmacol.*, 7, 1678-1684, 2007.

太文字の文献は、戸田が発表したものである。

Review

Research on Antioxidative Effect of Yomogi

Shizuo TODA

Department of Health Sciences, Kansai University of Health Sciences

Abstract

Yomogi (*Artemisia vulgaris* L . var. indica Maxim) is in Artemisia of Asteraceae. There is Yomogi in fields and mountains in worldwide. It is a perennial plant and grown as weeds. As it has been varied and evolved from ancient time, human has been using it with its multiple functions. Its leaves have been using as food, medicine, cosmetic, moxibustion. As the leaves as Yomogi release oxygen by photosynthesis, there has been 20 % oxygen in the air. The animals have acquired much energy by using oxygen. However oxygen has induced various injuries. Oxygen progresses to be reactive oxygen species as free radicals. Reactive oxygen species injury the biochemical products, lipid, protein and glycoside. The injured substances induce various syndromes. Such oxidations have been called as an oxidative stress. However Human has antioxidative system. Plants have similar systems and antioxidative products. Chemicals in Yomogi has been determined as essential oils, flavonoids and polyphenols Some of them have antioxidative effects. Polyphenol content of Yomogi is similar to the herb teas as healthcare teas which have antioxidative effects. There have been research reports about anioxidative stress. It demonstrated that Yomogi has scavenging and anxioxidative effects to reactive oxygen species, and suppressive effects liver injury induced by reactive oxygen species. Other effects have been suggested that Yomogi have anti-diabetic, inducing apoptosis and immunomodulating effects. There seems to be unknown effects and chemicals in it. Yomogi is an interesting plant to research from various sides in future.

Keywords : Reactive oxygen species, antioxidant, antioxidative effect, oxidative stress, polyphenol, Yomogi
