

紅花の赤色・黄色色素画分の薬理作用

笠原 義正

Pharmacological Studies on Carthamin ,Red Pigment and Saflor Yellow, Yellow Pigment
from *Carthamus tinctorius*

by Yoshimasa KASAHARA

The crude drug "Kouka" prepared from the flower petals of *Carthamus tinctorius*, has been used for the treatment of women's diseases in Japanese and Chinese medicine. We have recently examined the pharmacological properties of *C. tinctorius*, and found that it has an analgesic effect, inhibitory effect of spontaneous motor activity, sedative effect and antiinflammatory effect.

In the present work, we investigated the preventive action of red and yellow pigments, carthamin and saflor yellow respectively, from *C. tinctorius* on acute inflammations. A *C. tinctorius* extract inhibited the hind-paw edema induced by carrageenin and histamine.

Carthamin and saflor yellow suppressed the acetic acid-induced writhing, prolonged the hexobarbital-induced hypnosis period and inhibited the carrageenin and histamine-induced hind paw edema in mice.

Key Words : *Carthamus tinctorius* ; compositae ; flower petals ; pharmacological activity ; antiinflammatory effect ; acute inflammation

I はじめに

ベニバナは山形県の県花であり、古くから染料、化粧品、生薬として用いられてきた。現在でも同様の用途で用いられているが、最近では、機能性食品、天然着色料（天然添加物）としても用いられている。実際に、清涼飲料水や漬物、蕎麦、ラーメン、チョコレートなどの着色に使用されている。

われわれは、以前から、ベニバナの有効性について研究しており、アルコールエキスに鎮痛作用¹⁾、鎮静作用²⁾、抗炎症作用^{1,2)}、発ガン予防作用^{3,4)}、コレステロール低下作用⁵⁾ などのあることを明らかにしている。これらの作用のうち抗炎症作用²⁾ に関しては、ベニバナエキスが炎症の初期を抑制することをddY系マウスを用いて明らかにした。また、県農業試験場ではベニバナの黄色色素がTNF- α 生産を抑制すること、ベニバナ水抽出エキスがPGE₂ の生合成を抑制することを*in vitro* で認めている。着色料として用いられているベニバナ黄色色素、赤色色素に前述のような作用が存在すれば、機能性成分として生体調節機能が期待できる。そこで、ベニバナの成分である黄色色素、赤色色素について動物全体を使用した*in vivo* の系で経口投与により、抗炎症作用（カラゲニン足蹠浮腫）及びその関連作用の検討を行った。

II 実験方法

1 材 料

黄色色素 (YP) は、和光純薬工業(株)のCarthamus Yellow (食品添加物試験用)を赤色色素 (RP) は東洋エフシー(株)リオフレッシュ レッドCR-100 (食品添加物着色料製剤)を用いた。

実験動物：体重25~30gのStd:ddY系雄性マウス（日本エスエルシー(株)）を用いた。

2 実験方法

1) 抗侵害作用（酢酸ライシグ法）

マウスに被検液を経口投与し、30分後に侵害物質として0.6%酢酸 (10ml/kg) を腹腔内投与して、以後20分間に出現するライシグ数（後肢を伸展させる苦悶症状）を測定した。

2) 鎮静作用（ヘキソバルビタール睡眠に対する作用）

マウスに被検液を経口投与し、30分後に短時間型麻酔薬のヘキソバルビタール (70mg/kg) を腹腔内投与し、その後から正向反射の消失と回復を指標にして睡眠時間を測定した。

3) 抗炎症作用（カラゲニン足蹠浮腫法）

マウスに被検液を経口投与し、30分後に左後肢足蹠に

2%カラゲニンを含む生理食塩液25 μ l, 右後肢足蹠には生理食塩液を25 μ l皮内投与した。以後1時間ごとに6時間にわたり左右の足蹠の腫れをダイヤルシクネスゲージで測定し, その差を求めた。

4) 抗炎症作用 (急性起炎物質による足蹠浮腫法)

マウスに被検液を経口投与し, 30分後に左後肢足蹠にヒスタミン5 μ g/5 μ lを皮内投与し, 右後肢足蹠には生理食塩液を5 μ l投与して, 6分ごとに30分間, 両足蹠の腫脹をダイヤルシクネスゲージで測定し, その差を求めた。

3 統計処理法

実験結果は, 平均値 \pm 標準偏差で表し, 有意差検定は Studentの t 検定を用い, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ を統計的に有意とした。

III 実験結果

1 抗侵害作用

YPは0.03~0.30g/kgで, 用量依存的に酢酸によるライシグ数を抑制した。0.10, 0.30g/kgでは, それぞれ抑制率が27.7, 48.1%であり, 統計的に有意な作用であったが, アミノピリン0.05g/kgの作用よりは弱かった (Table 1)。

RPについては, 0.01~0.10g/kgで用量依存的に酢酸ライシグを抑制し, 0.03, 0.10g/kgの用量で有意な作用を示した (Table 3)。

2 鎮静作用

YPは0.03~0.30g/kgの用量では, ヘキソバルビタール麻酔による睡眠に影響を与えなかった。 (Table 2)。

RPは低用量 (0.01, 0.03g/kg) でヘキソバルビタールによる睡眠が短縮され, 高用量 (0.10g/kg) では延長された (Table 4)。

3 カラゲニン足蹠浮腫法による抗炎症作用

YPを経口投与したものは, カラゲニンに惹起された浮腫を0.03g/kgの用量では抑制しないが, 0.10, 0.30g/kgの用量では有意に2~6時間にわたり抑制した (Fig. 1)。その作用は, 非ステロイド系抗炎症薬のフェニルブタゾン0.05g/kgの作用と同等であった。

RPは, 投与後3時間までは有意な抑制作用はないが, 4~6時間では0.30g/kgで有意に抑制し, 0.10g/kgでも4~5時間に抑制を示した。これらの作用はフェニルブタゾンと同等もしくは弱い作用であった (Fig. 2)。

4 ヒスタミン足蹠浮腫法による抗炎症作用

YPは0.03~0.30g/kgで, 用量依存的に有意にヒスタミンによる浮腫を抑制した (Fig. 3)。

RPは0.01~0.10g/kgで用量依存的に有意にヒスタミ

ンによる浮腫を抑制した (Fig. 4)。

IV 考 察

我々はすでにペニバナのメタノールエキスについて実験動物を用いた*in vivo*の系で抗炎症作用を検討し, その抗炎症作用が塩基性抗炎症薬類似の作用動態を示すことを明らかにしている²⁾。また, 県農業試験場では, 炎症性サイトカインを抑制し, 抗炎症作用の可能性を*in vitro*の系で確かめている³⁾。しかし, いくつかの抗炎症作用を指標にしてエキスを分画し, 活性物質の単離を試みた

Table 1 Effect of Yellow Pigment Fraction on Acetic Acid-Induced Writhing in Mice

Drug	Dose (g/kg, p.o.)	Number of writhing	Inhibition (%)
Control	-	62.0 \pm 20.9	-
Yellow pigment	0.03	58.6 \pm 9.6	5.4
Yellow pigment	0.10	44.8 \pm 11.1*	27.7
Yellow pigment	0.30	32.2 \pm 11.2**	48.1
Aminopyrine	0.05	11.0 \pm 7.9**	82.3

Significantly different from the control, * $p < 0.05$ or ** $p < 0.01$. n=5.

Table 2 Effect of Yellow Pigment Fraction on Hexobarbital-induced Hypnosis in Mice

Drug	Dose (g/kg, p.o.)	Sleeping time(min.)	Sleeping ratio(%)
Control	-	29.0 \pm 5.0	100.0
Yellow pigment	0.03	25.2 \pm 7.5	86.9
Yellow pigment	0.10	29.5 \pm 10.2	101.7
Yellow pigment	0.30	30.2 \pm 6.9	104.1

Significantly different from the control, * $p < 0.05$ or ** $p < 0.01$. n=5.

Table 3 Effect of Red Pigment fraction on Acetic Acid-Induced Writhing in Mice

Drug	Dose (g/kg, p.o.)	Number of writhing	Inhibition (%)
Control	-	73.4 \pm 18.1	-
Red pigment	0.01	59.2 \pm 13.1	19.3
Red pigment	0.03	41.2 \pm 11.6**	43.9
Red pigment	0.10	35.4 \pm 3.6**	51.8
Aminopyrine	0.05	16.6 \pm 5.4**	77.4

Significantly different from the control, * $p < 0.05$ or ** $p < 0.01$. n=5.

Table 4 Effect of Red Pigment Fraction on Hexobarbital-induced Hypnosis in Mice

Drug	Dose (g/kg, p.o.)	Sleeping time(min.)	Sleeping ratio(%)
Control	-	37.0 \pm 2.8	100.0
Red pigment	0.01	29.1 \pm 7.9*	78.6
Red pigment	0.03	29.3 \pm 5.4**	79.2
Red pigment	0.10	46.0 \pm 6.5**	124.3

Significantly different from the control, * $p < 0.05$ or ** $p < 0.01$. n=5.

が、物質を特定するには至らなかった。そこで、すでに食品添加物として使用されているサフロールイエローを主体とする天然添加物 (YP) と、カルタミンを主体とする天然添加物 (RP) について、いくつかの活性を検討した。はじめに、抗炎症作用とも関連のある抗侵害作用 (鎮痛作用) について検討した。この活性はすでにエキスの段階で活性が認められているが、色素画分のYP, RPにも同様の活性がみられた。用量の設定は、予試験において活性の得られる範囲としたが、YPとRPでは、RPの方が少ない用量で活性が認められる。これは、鎮痛活性

の本体というほど強い活性ではないが、エキスで認められた作用が精製されたYP, RPの段階でみられたことは、この画分に活性が濃縮されていることを示す。この鎮痛活性は、酢酸による刺激 (炎症) を指標にするため抗炎症作用との関連が考えられる。一方、鎮痛作用は中枢抑制作用とも関連する。従って、鎮痛作用があり、中枢に抑制的に作用することが考えられるので、鎮静作用の指標となる睡眠延長作用をみてみたが、YPではその作用がなく、RPでは低用量で睡眠を短縮し、高用量では延長した。このことについては、さらに検討を加えないと説明

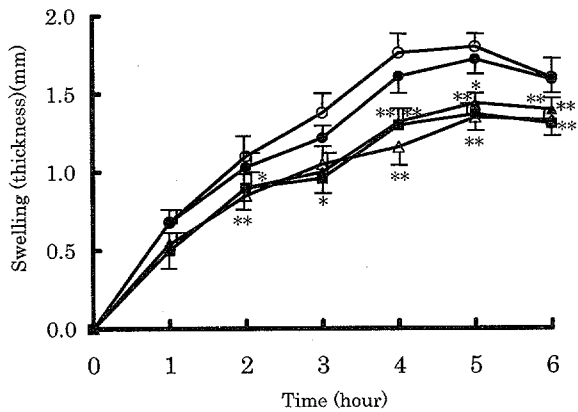


Fig. 1 Inhibitory Effect of Yellow Pigment Fraction on Carrageenin-induced Hind Paw Edema in Mice

Drugs were administered p.o. at 30 min before carrageenin (2%, 25 μ l).
 ○ : control, ● : yellow pigment fr. 0.03 g/kg,
 ▲ : yellow pigment fr. 0.10g/kg, ■ : yellow pigment fr. 0.30 g/kg,
 △ : phenylbutazone 0.05g/kg.
 Significantly different from the control, * p <0.05 or ** p <0.01.
 Each value represents the mean \pm S.D. of 5 mice.

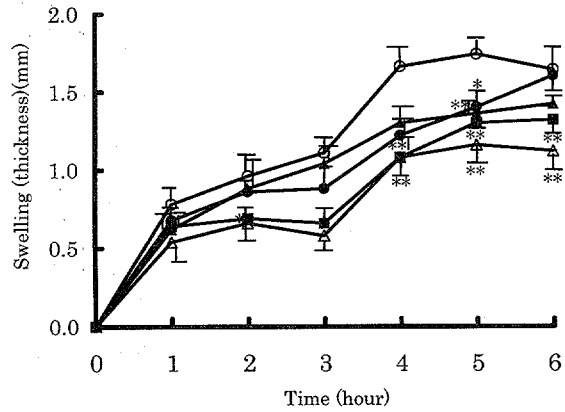


Fig. 2 Inhibitory Effect of Red Pigment Fraction on Carrageenin-induced Hind Paw Edema in Mice

Drugs were administered p.o. at 30 min before carrageenin (2%, 25 μ l).
 ○ : control, ● : red pigment fr. 0.03 g/kg,
 ▲ : red pigment fr. 0.10 g/kg, ■ : red pigment fr. 0.30 g/kg,
 △ : phenylbutazone 0.05 g/kg.
 Significantly different from the control, * p <0.05 or ** p <0.01.
 Each value represents the mean \pm S.D. of 5 mice.

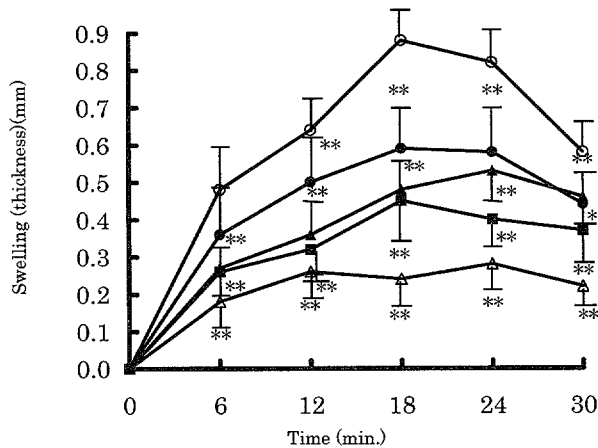


Fig. 3 Inhibitory Effect of Yellow Pigment Fraction on Histamine-induced Hind Paw Edema in Mice

Drugs were administered p.o. at 30 min before histamine (5 μ g/5 μ l).
 ○ : control, ● : yellow pigment fr. 0.03 g/kg, ▲ : yellow pigment fr. 0.10 g/kg,
 ■ : yellow pigment fr. 0.30 g/kg, △ : cyproheptadine 0.01 g/kg.
 Significantly different from the control, * p <0.05 or ** p <0.01. Each value represents the mean \pm S.D. of 5 mice.

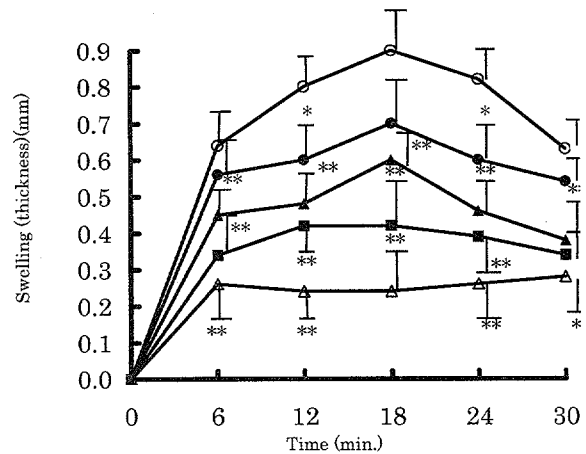


Fig. 4 Inhibitory Effect of Red Pigment Fraction on Histamine-induced Hind Paw Edema in Mice

Drugs were administered p.o. at 30 min before histamine (5 μ g/5 μ l).
 ○ : control, ● : red pigment fr. 0.01 g/kg, ▲ : red pigment fr. 0.03 g/kg,
 ■ : red pigment fr. 0.10 g/kg, △ : cyproheptadine 0.001 g/kg.
 Significantly different from the control, * p <0.05 or ** p <0.01.
 Each value represents the mean \pm S.D. of 5 mice.

できないが、中枢に作用するか、肝の薬物代謝酵素系に作用すると考えられる。

抗炎症作用では、YP, RPともに作用が認められた。カラゲニン足蹠浮腫はヒスタミンやセロトニンなどのケミカルメディエーターの関与する初期の第一相(1時以内)とキニンやプロスタグランディンの関与する第二相に分けることが出来るが、今回はこの区別が明確ではなかった。しかし、炎症初期のケミカルメディエーターであるヒスタミン浮腫を抑制しているのがYP, RPともにヒスタミンに対する遊離抑制や拮抗作用が考えられる。YPは前述の鎮痛作用に関連することも一つの可能性として考えられるがRPについては、現段階では明かではない。

以上のことから、カラゲニン浮腫や炎症のメディエーターを抑制したので、抗炎症作用や抗アレルギー作用が期待できる。さらに、*in vitro* でサイトカイン類を抑制することでもこれらの作用が支持される。

YPにはSafflower Yellow BやSafflomin類等、フラボノイド系の成分が含まれていおり、RPにはchalconeの重合体やCarthaminが含有されている。今後YPやRPをさらに精製し、活性本体を物質レベルで検討して、活性物質の抗炎症メカニズムがわかればヒトに対する作用がより明確になると考えられる。

高齢社会といわれる現在、食の三次機能としての生体調節作用を明らかにし、有効成分を特定して、より信頼度のある機能性食品の開発が望まれている。

謝 辞

この研究は、一部、平成13年度新分野探索研究推進事業において県農業試験場と共同研究で行われたものである。農業試験場および共同研究者の皆様に感謝の意を表す。

文 献

- 1) 笠原義正, 久間木國男, 佐藤孝男, 片桐進: 生薬学雑誌 43, 331-338, 1989.
- 2) 笠原義正, 久間木國男, 片桐進: 生薬学雑誌 45, 306-315, 1991.
- 3) Y. Kasahara, K. Kumaki, S. Katagiri, K. Yasukawa, S. Yamanouchi, M. Takido, T. Akihisa, T. Tamura: PHYTOTHERAPY RESEARCH 8, 327-331, 1994.
- 4) K. Yasukawa, T. Akihisa, Y. Kasahara, T. Kaminaga, H. Kanno, K. Kumaki, T. Tamura, M. Takido: ONCOLOGY 53, 133-136, 1996.
- 5) 青木洋子, 鈴木道子, 笠原義正: 山形県衛生研究所報 vol. 33, 9-13, 2000.
- 6) 未発表データ, 県立農業試験場