

# 紅花と健康について

平松 緑



## 1. はじめに

著者は岡山県から山形市に在住して8年になるが、その間に山形県民のために何かできることはないかと考え、4年前に赤ワインが体によいことをヒントに、色のついているものはなにか、それはあの鮮やかな「紅花の花びら」であるということに着眼し、健康によいことへの証明をするために、それから4年かけて研究を進めてきた。その成果をここに紹介する。

紅花は1年のうちたった9日しかあでやかな花を咲かせない、かぼそい1年草であるが、4,500年の多くのロマンを秘めているので、その花を採ろうとすると鋭い刺に「採ってはいけませんよ」と言われながら刺される。この刺は薔薇の刺どころではなく、縫針をさらに10倍細くした細い針金のような刺である。刺されるとチクチクして痛い。この章をお読み戴くと、いかに鋭い刺を持っているかがおわかりいただけられると思われる。それほどすばらしい抗酸化作用をもっているのである。

なお、健康へのよさは著者の長年の「活性酸素の研究」を基になされたものであるので、「活性酸素と病気について」も少しふれた。なお、この研究は継続途上にあり、あくまでも研究レポートとして記述するため、図表は省略した。

## 2. 紅花の歴史

紅花の花びらは、草木染めの中で、唯一の赤色やピンク色をかもし出す色素に用いられている。最上紅花は、江戸時代には口紅、頬紅および衣服の染料植物として栽培が盛んになり、江戸時代末期の最盛期には年間100万トンを超える生産量があり、その約半量が山形県であったので、今では山形県の花となっている。

紀元前2,500年のエジプトのミイラは紅花染めの布帯で被われていた<sup>(1)</sup>。そのことが分かったのは紅花染めの布は虫が食べないので、形が残っていたことから推定されたものと思われる。山形県の谷地（やち、河北町）や村山市に毎年きらびやかに飾られる享保雛（きょうほびな）などは、紅花染めの着物が着せられている。色はあせてはいるものの、今日まで飾られているのは紅花染めの虫よけのせいだと思われる。その成分は紅花の黄色の色素らしい。

紅花は地中海沿岸やインドでは染料や薬用植物として用いられていた。中国には紀元前2世紀にもたらされていたという説がある。日本へは推古天皇の時代（6世紀末？7世紀初め）に入ってきた。6世紀半ばとされる藤ノ木古墳から紅花の花粉と紅花から作られたと思われる赤色顔料が、1989年に見い出されている。古代ローマ（1世紀後半）では、種子油を緩下剤や催乳に、インドでは潰瘍性皮膚病や虫さされ、リウマチの外用に使用されていた。また花びらは煎じて、麻疹や小児の皮膚病に用いられていた。中国では図形本草によると急性慢性の筋肉過労損傷、打撲症、床ずれ、冠心病、膀胱（へんち）の治療に使われていた。

老化の原因といわれている活性酸素（悪玉酸素）は、生活週間病（癌、脳梗塞、心臓病、糖尿病など）の進展に関与している。鮮やかな紅花の花びら

は今流行のフラボノイドを多く含み、ビタミンEも含んでいる。フラボノイドはしっかりと悪玉活性酸素を消す効果のあることが知られている。赤ワインが体によいと同じく、紅花の花びらにも成分こそ違うが、同じ作用があると想定される。紅花にはその他に、血圧降下作用<sup>(2,3)</sup>、血流改善作用<sup>(4)</sup>、抗炎症作用<sup>(5-7)</sup>、鎮痛作用<sup>(7)</sup>、抗腫瘍作用<sup>(8)</sup>、および免疫賦活作用<sup>(9,10)</sup>がある。

### 3. 活性酸素・フリーラジカルと病気

われわれは生きていくためには酸素が必要である。呼吸して空中にある酸素が体内に入ると活性酸素に変わる。活性酸素は体内で生じる電子により生成する。酸素に電子が一個入るとスーパーオキシド ( $O_2^-$ ) が生じる。ついで過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) に変わり、さらにヒドロキシルラジカル ( $\cdot OH$ ) ができ、最後に水となる。

スーパーオキシドはスーパーオキシドジスムターゼにより代謝され、過酸化水素を生じる。次いで過酸化水素は、金属イオンのうち特に鉄イオンにより最も活性の強いヒドロキシルラジカルを発生する。ヒドロキシルラジカルはカタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼにより水に代謝されて無毒化される。スーパーオキシドやヒドロキシルラジカルは、ビタミンCやフラボノイドおよびポリフェノールにより、またグルタチオンにより消去される。

人間の体は約60兆の細胞から成るが、ヒドロキシルラジカルはこの細胞膜に働き、膜を構成している不飽和脂質を過酸化し、膜由来の脂質ラジカルを生じて傷害を起す。膜が傷害されると、炎症が起き、さらには病気へと進展する。この脂質ラジカルを消去するものにビタミンEがある。そのほかにポリフェノールや生薬がある。またヒドロキシルラジカルは細胞の核やミトコンドリアという小器官のDNAを傷害し、遺伝子に変異を引き起こして老化を進め、癌、脳梗塞、心筋梗塞、糖尿病などの生活週間病を生じる。このようにヒドロキシルラジカルは最も活性は強いが、スーパーオキシドからヒドロキシルラジカルができるので、スーパーオキシドやヒドロキシルラジカルを消去し、また脂質ラジカルを消去する栄養成分や食品の

探索が行われるようになった。スーパーオキシド→過酸化水素→ヒドロキシルラジカル→細胞膜脂質ラジカル→炎症→病気と連鎖して起こるので、スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシルラジカルは活性酸素と呼ばれている。その他に光により生じる一重項酸素がある。これは紫外線照射によりでき、皮膚の炎症や皮膚癌を生じるので、活性酸素に含まれる。これを消去する栄養成分に $\beta$ -カロチンなどのカロチノイドがある。

活性酸素には悪玉と善玉があるが、悪玉活性酸素は病気に関係している。例えば、コレステロールには善玉と悪玉があるが、悪玉コレステロールは活性酸素により酸化されると血管壁が硬化し、やがて動脈硬化を引き起こす。心臓部であると心筋梗塞、脳であると脳梗塞を生じる。糖尿病も関係している。老化は細胞膜、蛋白質、DNAなどが活性酸素により酸化された結果である。しみ、そばかす、白内障などもその結果である。最近では脳の病気が注目されている。加齢に伴って生じる脳の病気にパーキンソン病、アルツハイマー病、痴呆などがある。これらは神経細胞が過剰に急速に死んでいった状態である。もの忘れは老化現象であって病気ではないが、神経細胞が緩やかに死んでいっている状態である。神経細胞死にも活性酸素が関係していることが明らかになっている。

善玉活性酸素には、次のものがあげられる。癌の治療には抗癌剤や放射線療法が用いられているが、これらからでる活性酸素が癌細胞を殺す。風邪をひくと体内にウイルスがはいるが、その他に細菌などの異物が体内に入ると、血液にある食細胞（マクロファージ）と多核白血球から活性酸素が放出し、これらの異物を殺す。しかし、異物が死んでもさらに活性酸素が出続け、その近辺に十分に活性酸素を消去する抗酸化物がないと活性酸素はそのまわりの細胞に障害を与え、炎症から病気へと誘発するので、悪玉活性酸素となる。平生より活性酸素を消去する栄養成分を含む食品をしっかり摂取していたら、活性酸素と活性酸素消去系との均衡がとれて病気へと進展しない状態が保たれる。

#### 4. 紅花の花びらの活性酸素・フリーラジカル消去作用

最近、観賞用として取り扱い易さの点から、刺のない紅花が栽培されている。そこで、乾燥した紅花、生の紅花の刺のあるものとないものの3種類を水で抽出し、その活性酸素及びフリーラジカルの消去作用を電子スピン共鳴装置 (electron spin resonance spectrometer: ESR spectrometer) を用いて分析し、比較検討した。

対照の活性酸素は、スーパーオキシドとヒドロキシルラジカルとした。スーパーオキシドは試験管内でヒポキサンチンにキサンチンオキシダーゼを加え、発生したスーパーオキシドをスピントラップ (5,5-dimethyl-1-pyrroline-N-oxide; DMPO) のスピニアダクトとして、検出した。ヒドロキシルラジカルは、試験管内で過酸化水素に硫酸第二鉄溶液を加えて発生するヒドロキシルラジカルを、DMPOのスピニアダクトとして、電子スピン共鳴装置を用いて検出した。また活性酸素は細胞膜に作用して過酸化物を生成するが、その際脂質ラジカルを生成する。脂溶性ラジカルの対照として diphenyl-2-picryl hydrazyl (DPPH) ラジカルを用い、これをエチルアルコールに溶解して、電子スピン共鳴装置を用いて検出した。

その結果、紅花の花びらの水抽出液はいずれも0.25~25mg/mlの濃度の範囲において、スーパーオキシドとヒドロキシルラジカルおよびDPPHラジカルを濃度依存性に消去した。また乾燥花びらの抽出液はなまの花びらに比べて消去作用はいずれのラジカルに対しても約20%低かったが、刺ありと刺無しの紅花では大きな違いはなかった。

次に乾燥紅花の花びらをエチルアルコールで抽出し、濃縮したものを水で希釈してスーパーオキシドとヒドロキシルラジカルおよびDPPHラジカルへの消去作用を検討した。その結果、乾燥紅花の花びらのエチルアルコール抽出液は、1.25~5mg/mlの範囲で濃度依存性にスーパーオキシドとヒドロキシルラジカルおよびDPPHラジカルを消去することを認めた。そこで、乾燥紅花の花びらのエチルアルコール抽出液にフリーラジカル消去作用

のあることが認められたので、以後の動物実験に、乾燥紅花の花びらのエチルアルコール抽出液を用いて行った。

## 5. 紅花の花びらエタノール抽出液による鉄塩誘導てんかん 焦点形成初期のラット脳内過酸化物への影響

ラットの大脳皮質感覚運動領野に0.1M 塩化第二鉄溶液を5 $\mu$ l注入すると、てんかん様発作波が出現し、これは外傷性てんかんの実験モデル動物とみなされている<sup>(11)</sup>。このてんかん様発作波の発現のメカニズムは、外傷後出血したあと溶血し、ヘモグロビンから遊離した鉄イオンが体内の過酸化水素と反応して発生するヒドロキシルラジカルが、神経膜を過酸化してイオン化均衡を障害し、やがててんかん発作波を誘発することが想定されている。

そこで鉄塩誘導てんかん焦点形成初期のラット脳内過酸化物に対する紅花の花びらエタノール抽出液による効果について検討を行った。

紅花の花びらエタノール抽出液を水で希釈後、吸水瓶に入れ、自由に節水できるようにして、1ヶ月間経口投与した。その後、ラットの大脳皮質感覚運動領野に0.1M 塩化第二鉄溶液を5 $\mu$ l注入した30分後にラットを断頭し、脳を摘出後、大脳皮質を取り出し、磨砕後、遠心した。得られた上清中のチオバルビツール酸反応物質(過酸化生成物)を蛍光分光高度計で測定した。

その結果、鉄塩投与30分後にはチオバルビツール酸反応物質の増加が認められた。しかし予め紅花の花びらエタノール抽出液(1~3g/kg/日)を与えたネズミでは、鉄塩投与によるチオバルビツール酸反応物質の増加は認められなかった。

これは、予め与えていた花びらエタノール抽出液に含まれる何らかの成分が脳組織や神経膜に取り込まれ、鉄塩投与により発生するヒドロキシルラジカル並びに連鎖して生じる過酸化ラジカルおよび脂質ラジカルがそれらにより消去された結果、神経膜の過酸化反応が抑制されたものと想定された。また紅花の花びらエタノール抽出液に含まれる、活性酸素・フリーラジカルを消去する成分は、血液脳関門を容易に通過していることが明かとなり、外傷

性てんかんばかりでなくその他の活性酸素・フリーラジカルが関係した脳疾患を予防する可能性が示唆された。

## 6. 神経細胞死に対する紅花の花びらエタノール抽出液による効果

神経細胞死は遺伝的に支配されるアポトーシスと病的なネクローシスとがある。これらはいずれも活性酸素・フリーラジカルが関与していることが知られている。特に、細胞外の過剰なグルタミン酸が興奮性レセプターを刺激すると、細胞内にカルシウムが取り込まれ、取り込まれたカルシウムは一酸化窒素(NO)合成酵素を刺激し、アルギニンからNOを生成する。できたNOはスーパーオキシドと反応してペロキシナイトレートイオン(ONOO<sup>-</sup>)を生ずる。できたペロキシナイトレートイオンが膜を傷害して細胞死を誘導するという説が、主に支持されている。われわれは、乳酸脱水素酵素法とMTT法により、細胞死を検討した。

乳酸脱水素酵素法は、ラットのC6グリア細胞にグルタミン酸を加え、CO<sub>2</sub>インキュベーターで24時間培養し、乳酸脱水素酵素を加えてさらに15分インキュベーションした後、吸光度を測定し、乳酸脱水素酵素活性を分析した。乳酸脱水素酵素活性が高いほど、細胞死が生じていることを示している。

MTT (3-(4,5-dimethyltriazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 法は、MTTがミトコンドリアの電子伝達に関与する酵素複合体IとIIIにより開裂することから、ミトコンドリアの機能状態を知ることができる。C6グリア細胞にグルタミン酸を加え、CO<sub>2</sub>インキュベーターで24時間培養し、MTTを加え、3時間さらに培養した。ついでMTTの吸光度を測定した。MTTの吸光度が低いほどミトコンドリアの細胞機能の低下、すなわち細胞生存率の低下を示している。

いずれの実験系においても、グルタミン酸を過剰に加えると細胞死が起こるが、紅花の花びらエタノール抽出液を加えると、50~400 μgの濃度の範

圃において紅花の花びらエタノール抽出液は細胞死を抑えることを認めた。

すなわち、細胞死には活性酸素・フリーラジカルが関係し、紅花の花びらエタノール抽出液は活性酸素・フリーラジカル消去作用を有しているために、細胞死を抑えていることが示唆された。

## 7. DNA 損傷に対する紅花の花びらエタノール抽出液の効果

活性酸素種は、核やミトコンドリアのDNAを変異して遺伝子を損傷し、突然変異を生じた細胞は分裂増殖して蛋白質に影響を及ぼし、老化、癌、および種々の疾病を生じる。活性酸素種はDNAに作用すると、2-deoxyguanosine から8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)を生成し、8-OHdGはDNAの主な酸化物とみなされている。

鉄塩誘導てんかんモデルラット脳内のDNA損傷に対する紅花の花びらエタノール抽出液の効果について、検討をおこなった。DNA損傷は、ラットの左大脳半球からDNAを抽出し、8-OHdGの生成量を電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィーを用いて検討した。そして8-OHdG量は、2-deoxyguanosineとの比より求め、2-deoxyguanosine量はUV検出器により測定した。

その結果、鉄塩投与30分後には、大脳半球に8-OHdGの生成量が増加したが、予め紅花の花びらエタノール抽出液を水に希釈したものをゾンデを用いて直接ラットの胃に1日1回、毎日7日間経口投与すると、鉄塩投与による8-OHdGの生成量の増加は認められなかった。

われわれは先にコウシの胸腺のDNAにFenton試薬を加えてヒドロキシルラジカルを発生させると、8-OHdG量は増加することを認めている。従って、予め取り込まれた紅花の花びらエタノール抽出液の成分が、鉄塩投与により生じるヒドロキシルラジカルやそれにより連鎖して生ずるフリーラジカルを消去した結果、DNA損傷は抑えられたものと想定された。



## 8. *in vivo* による検討

今までは、取り出した脳組織の磨砕した液および培養細胞を用い、種々の物質を測定して、紅花の花びらエタノール抽出液の抗酸化作用について検討し、過酸化脂質生成の抑制、細胞死の抑制、DNA損傷の抑制は、活性酸素・フリーラジカル消去作用によることを示唆した。しかし、生きた固体のままでの検討が必要とされる。

ラットに画像試薬としてニトロキシドラジカルをもつ、スピンラベル剤のC-PROXYLを腹腔内投与すると、ラット頭部に3本線のニトロキシドラジカルのシグナルがL-band electron spin resonance-computed tomography (ESR-CT)システムにより観察される。これを画像処理するとラット頭部の画像が得られる。しかし、C-PROXYLは血液脳関門を容易に通過しないので、正常ラット脳内の画像は得られない。脳組織に損傷があれば、傷害した膜からC-PROXYLは浸潤して蓄積したニトロキシドラジカルの画像が得られ、その部位を脳損傷部位とみなすことができる<sup>(12)</sup>。

ラットの左海馬に0.1M 鉄化第二鉄溶液を10  $\mu$ l注入し、3時間後にラットの腹腔内にC-PROXYLを注入後、左脳内にESR-CTシステムによりC-PROXYLの画像を観察することができた。予め紅花の花びらエタノール抽出液を水で希釈したものを吸水瓶で自由に1ヶ月間与えると、この鉄塩投与による脳内のニトロキシドラジカルの画像は認められなかった。すなわち、予め紅花の花びらエタノール抽出液を与えたネズミでは、鉄塩による脳組織傷害の出現は抑えられたことを生きたままで、証明したことになる。これも、紅花の花びらエタノール抽出液の活性酸素・フリーラジカル消去作用によるものと想定された。

## 9. 紅花の花びらエタノール抽出液の成分について

紅花の花びらエタノール抽出液には、活性酸素・フリーラジカル消去作用のあることが明らかとなったが、どのような成分がこれらの活性酸素・フリ

ーラジカル消去作用を示すのであろうか。

今までわかっている成分は、フラボノイド、リグナン、ステロール、紅花赤色素のカルサミン、黄色色素のサフライエロー、カルサミジン、ネオカルサミンなどがある<sup>(13)</sup>。

紅花は一年のうち9日間しか花は咲かない一年草である。咲き始めは黄色であるが、ついでオレンジ色に、そして赤色に変わる。黄色成分は主にサフロールイエローで20~30%含まれている。その中にはサフロミンA、サフラワイエローB、サフロミンC、イソサフロミンC、カルサミン前駆体のフラボノイドがあり、そのほか配糖体としてケンフェロールとケルセチンがある。赤色の成分はポリフェノールのカルサミンで、0.3~0.6%含まれている。カルサミンは、サフラワイエローBからカルサミン前駆体のフラボノイドより生成することが明らかにされた<sup>(14)</sup>。われわれは、サフロールイエローとカルサミンに脂溶性ラジカルのDPPHを消去することを見出した。サフロールイエローは水溶性で、カルサミンは脂溶性である。カルサミンのDPPHラジカル消去作用は、ビタミンCと同程度であり、また緑茶成分のエピカテキンガレートやエピガロカテキンガレートと同じ程度の消去作用を示す。それに対してサフロールイエローはその1/10であったが、紅花の花びらには黄色と赤色の水溶性と脂溶性の両成分を含むので、非常に抗酸化作用が強いと思われる。その他に、赤色素のkinobean Aが取り出され、kinobean Aはフリーラジカル消去作用のあることがみいだされた<sup>(15)</sup>。また、カルサミンはラットの鉄塩誘導てんかん焦点形成初期の脳内DNA損傷を抑えることを見いだした。すなわち、カルサミンは血液脳関門を容易に通過し、いつ酸素ストレスにさらされてもよいように脳組織に留まっていることが明かとなった。

その他に、最上紅花の花びら、顎、葉および茎にはビタミンEが多く含まれている。種にはビタミンEが多く含まれているほかに、リノール酸とリノレイン酸が多く含まれている。そのほかに、顎、葉および茎にもリノール酸とリノレイン酸が含まれている。水耕栽培により栽培される紅花の子葉にも、ビタミンE、リノール酸とリノレイン酸が多く含まれている。

## 10.おわりに

最近、朝日新聞(9/18/2000)に野菜の新芽(スプラウト)が米国で人気のあることが記載されていた。われわれは、紅花の子葉(種から約10cmの芽)の活性酸素・フリーラジカルを消去する作用を調べたところ、スーパーオキシド、ヒドロキシルラジカルおよびDPPHラジカルを消去する作用のあることを見いだした。これはさらにビタミンEも含んでいるので、まさによいスプラウトであり、すばらしい新食材として期待される。

われわれは、山形県花の紅花の花びらに老化や病気に関係する活性酸素・フリーラジカルを消去する作用を有するために、過酸化水素生成とDNA傷害の抑制、細胞死の抑制をモデル動物や培養細胞を用いて明らかにした。また、老化促進モデルマウスに紅花抽出液を毎日吸水瓶に入れて与え、約1年間観察すると、寿命が延命している傾向を認めた。これらの成果は、老化や老化にともなう種々の病気ばかりでなく、痴呆やその他の脳疾患の予防になりうる可能性を秘めていることを認めた。

よく健康について講演を頼まれるが、最近わたくしは、「紅花と健康」についてお話し、「紅花酒」を毎日少しいただくと健康によいことを紹介している。これは焼酎につけているため、日本酒に比べてカロリーが少ないので、お勧めしている。山形県在住の人々は私のお話を聞いて、山形県花の紅花にこのような作用が有るの?と聞いて喜んで下さる。そして身近に紅花酒が作れるので、健康のために、だんだんと紅花酒や紅花を使ったお料理づくりに輪が広がっている。

わたくしは、今後、身近にあり、昔から山形県の人々が接している植物性食品の健康へのよさについて、県民の皆様役に役立つ研究を東北公益文科大学の学生と一緒に進め、門戸を開きたいと切に希望している。

最後に紅花酒の作り方を紹介する。山形県産乾燥紅花20~60グラムを1.8リットルのホワイトリカーに漬け、皮を薄くむいたレモン2個をスライスして入れる。好みにより蜂蜜をいれるとまろやかになって美味しい。2~3週間後に愛飲できる。

## 参考文献

- (1) 植物の世界1, 朝日百科23.
- (2) 孫世錫, 中華医学雑誌 5:443, 1955.
- (3) 有沢宗久ら, 日本生薬学会30年会議講演要旨集 32, 1983.
- (4) 塗々木和夫ら, 神奈川歯学 18:64, 1983.
- (5) 清重達夫ら, 基礎と臨床 17:3175, 1983.
- (6) Nagahara, T. et al. Jpn. J. Oral. Biol. 27, 299, 1985.
- (7) 笠原義正ら, 生薬誌 43, 331, 1989.
- (8) 小管卓夫ら, 薬誌 105:791, 1985.
- (9) 熊沢義夫ら, 日本薬学会第103年会議講演要旨集 397, 1983.
- (10) 小島保彦ら, Proc. Symp. WAKAN-YAKU 13:101, 1980.
- (11) Willmore, L.J, Science 200:1501, 1978.
- (12) Hiramatsu, M, et al., Free Radicals in Brain Physiology and Disorder (L. Packer et al. eds.) Academic Press, USA, 185, 1996.
- (13) 生薬ハンドブック, 株式会社ツムラ 1984.
- (14) 川本謙一ら, 第38回天然有機化合物討論会要旨集 421, 1996.
- (15) Wakayama, S. et al. Z. Naturforschung 49c:1, 1994.