

## ハトムギの食品としての機能性と有用性

金沢大学大学院医学系研究科

臨床研究開発補完代替医療学講座 特任教授 鈴木 信孝

### 1. はじめに

補完代替医療とは西洋現代医学領域において、科学的未検証、臨床未応用の医療体系の総称であり、補完とは『西洋現代医学を補う』という意味である<sup>1)</sup>。たとえば、機能性食品を医学に応用する場合には、食品の補完代替医療学的応用などと称する。そもそも私が補完代替医療の研究に入るきっかけとなったものはハトムギである。今から、17年以上前に、女性の外陰部にできた尖圭コンジローマという「いぼ」の一種が、伝統的なハトムギ食品によってすべて治癒し、手術を取りやめてしまった症例に遭遇したのがきっかけである。そのハトムギが、今、世界から注目されはじめている。

### 2. ハトムギとヨクイニン

ハトムギ (Coix seed, Adlay, Job's tears, Pearl Barley : 学名 *Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf) はイネ科ジュズダマ属の一年生草本でモチ性の子実(穎果)を有している。ムギという名を有してはいるが、分類上はトウモロコシの近縁にあたる。ハトムギと似ている植物にジュズダマ *Coix lachryma-jobi* L. があるが、これは多年生草本で、その子実はウルチ性であり、ハトムギより強固な殻を持っている。

ハトムギの穀実〔学名：種子〕は、その最外層から内層に向かって殻〔学名：総苞〕、薄皮〔学名：護穎、内穎、外穎〕、渋皮(糠)〔学名：果皮〕、子実(果肉)〔学名：穎果〕から構成されている(図1)。現在ハトムギを原料に麺類、菓子等の多くの食品が開発されているが、通常ハトムギを食品として摂取する場合

は、その殻と薄皮と渋皮は脱穀して取り除かれ、子実の部分が利用されている。特に殻は非常に堅く、そのまま食することができないので、栄養補助食品等の素材には不向きとされてきた。ただし、例外的にハトムギ茶だけは、穀実のまま煎って利用されている。

「日本薬局方」に記載され、日本では漢方薬としても知られているヨクイニンとは、ハトムギの穀実を採集し脱穀(殻、薄皮及び渋皮を除去)して乾燥させた子実であると定義されている。したがってヨクイニンには、殻、薄皮及び渋皮は含まれていない(図2)。そもそも、ヨクイニンという名称は、薬名であり、食品にヨクイニンという名称をつけることはできない。ヨクイニンは中国の『神農本草経』の中にも収載されており、「筋急拘攣、不可屈伸、風湿痺、下気を主る」と記されている。漢方では伝統的に、ヨクイニンを消炎、利尿、鎮痛、排膿の目的で、浮腫、リウマチ、神経痛などに用いてきた。また、民間ではハトムギの煎汁の内服または外用が疣取りに有効であるとされてきた。

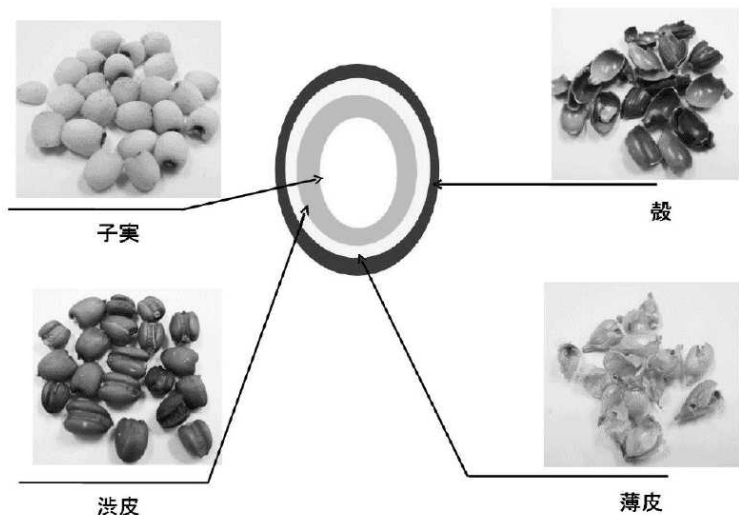
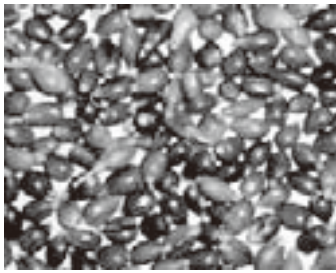


図1 ハトムギ穀実の構造



### 「ハトムギ」

ハトムギと呼ばれるようになったのは、明治以降。他に、シコムギ(四国麦)、トウムギ(唐麦)などの呼び名がある。



脱穀



### 「薏苡仁(ヨクイニン)」 漢方名

日本では984年の医学書「医心方」にも記載

図2 ハトムギとヨクイニン

現在、われわれの教室では、とくにハトムギの殻、薄皮と渋皮の機能性に注目し、その抽出物をヒト乳頭腫ウイルス性疾患の予防または治療剤に応用する研究を行っている。

### 3. ハトムギの薬理学的作用

ヨクイニンの成分は、主に澱粉(50%)、粗蛋白(17%)、粗脂肪(5%)、水分(10%)、ビタミン類、脂肪酸類などである。ハトムギ、ヨクイニンには、抗腫瘍活性<sup>2)</sup>、抗酸化能<sup>3)</sup>、免疫賦活作用、抗アレルギー作用<sup>4)</sup>、抗高脂血症作用<sup>5)</sup>、抗炎症作用・筋弛緩作用、血糖降下作用、利尿作用(急性・慢性腎炎ネフローゼの治療に利用)など種々の薬理作用が報告されている。有効成分としては、不飽和脂肪酸などが挙げられているが未だ不明な点も多い。

我が国の医学臨床ではヨクイニンの熱水抽出エキスが用いられ、尋常性疣贅と青年性疣贅に保険適用が認められている。また、漢方薬として他剤と調合される場合もヨクイニンの熱水抽出エキスが用いられている。臨床で用いるヨクイニンエキス散剤・錠剤は、ヨクイニンから抽出した水製乾燥エキスを含有する製剤であり、通常、散剤は1日量としてハトムギエキスを2g程度含有している。ヨクイニンエキスが尋常性疣贅や青年性扁平疣贅に有効であることは周知のこととされているが、実際には難治性のことが多く、完治させるのに手こずる症例が多い。また、疣贅の治療法には外科的切除、電気焼灼術、液体窒素凍結療法などを用いるが、疣贅が多発している場合は苦慮することが多い。また、難治例にはブレオマイシン軟

膏、5-FU軟膏等の抗癌剤を塗布することがあるが、副作用に懸念が持たれ、新しい安全性の高い治療薬の出現が待たれている。

ヨクイニンは、伝染性軟属腫に対する有効性も報告されているが、無効例もみられ苦慮することが多い。尖圭コンジローマは、尋常性疣贅などと同じくヒト乳頭腫ウイルスによって外陰部や肛門周囲に難治性の乳頭腫状皮疹を生じる疾患である。

ヨクイニン内服が効力を示す場合もあるが、ふつうヨクイニンは尖圭コンジローマに対して効果が弱いとされ、代わりに電気焼灼等で治療が行われ、患者に多大の苦痛を与えることが多い。ウイルス性疣贅の治療にヨクイニンを使用することが日本以外ではほとんど行われていないのは、上記のようにその効力が弱いためとされている。元来ハトムギは安全な食べ物であるので、ヨクイニンより効力が向上したハトムギ製剤が開発されれば、世界中で使用される可能性がある。

ヨクイニンがどのような作用機序によってウイルス性疣贅に効力を示すのかは、完全には解明されていないが、溝口らはヨクイニンが単球-マクロファージ系細胞に作用し、インターロイキン-1の産生増強を介して抗体産生細胞を増強することを報告している<sup>6)</sup>。また、金田らはヨクイニン内服によりNK細胞活性とMHC非拘束性細胞障害性T細胞の増強を認めている<sup>7)</sup>。さらに、ヨクイニンによって細胞傷害性T細胞が活性化し、抗ウイルス作用がもたらされるとする報告も見られる<sup>8)</sup>。

ヨクイニンの抗腫瘍活性は、マウスのエールリッヒ腹水癌を用いた一連の研究から始まった。そして、coixenolide(図3)という脂質が単離、合成され、この物質が抗腫瘍活性成分であるとされた。しかし、その後coixenolideの存在は確認されておらず、ヨクイニンにはcoixenolideを含むものと含まないものがある可能性も指摘されている。その他、活性画分が遊離脂肪酸混合物であるとする報告や不飽和脂肪酸(リノール酸)であるとする報告が見られるが、未だ明確にはなってい

ない。またヨクイニンのラット胆管癌に対する作用や Raji 細胞を用いた Epstein-Barr ウイルス早期抗原 (EBV-EA) 発現試験における発癌予防作用が報告されている。また、マウス皮膚二段階発癌抑制試験や紫外線照射発癌実験においてもヨクイニンの抗腫瘍効果が認められている。

一方、ハトムギの根は神経痛、リウマチ、肩凝り等に効果があると言われている。根からは coixol (図3) が単離され、その薬理学的研究から鎮静・鎮痛・解熱作用、呼吸興奮作用、降圧作用、腸管蠕動運動の抑制、多シナプス反射の抑制等が報告されている<sup>9)</sup>。またハトムギ根に強力な抗ヒスタミン遊離作用が見つかり、その活性本体はベンゾオキサジノン系化合物であるとされている。

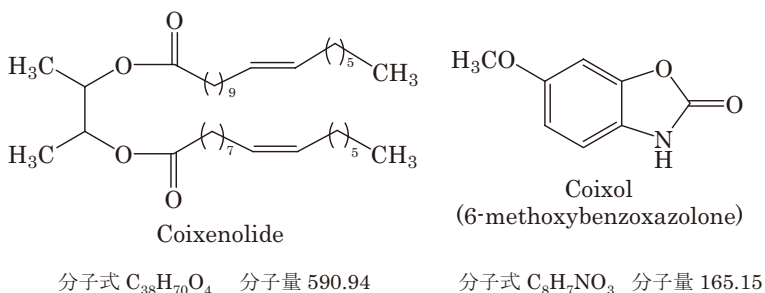


図3 Coixenolide (左図) と Coixol (右図)

さらに、丹羽らは、ハトムギにおける活性酸素消去能活性や白血球細胞膜リン脂質酵素活性に対する影響を検討し、ハトムギが、すでに産生された活性酸素を除去する scavenger 作用をもたないこと、食細胞の metabolism を抑制することにより活性酸素の産生量の低下を引き起こすこと、さらに、リンパ球を由来とする PG 産生及び好中球、リンパ球の細胞膜 methyltransferase と phospholipase  $A_2$  活性を有意に抑制していると報告している<sup>10)</sup>。ヨクイニンの持つ抗炎症作用は、好中球等の炎症性細胞に対する細胞膜安定化作用が一役担っているという報告もある。また、最近、ハトムギの皮のエタノール抽出物の活性酸素抑制作用や抗炎症作用も報告されている<sup>11)</sup>。

内分泌関係では、以前にヨクイニンを主剤とする方剤を難治性無排卵症患者に投与することにより視床下部の機能が著しく改善されることが報告されており、またヨクイニンから排卵誘起作用物質も同定されている<sup>12)</sup>。さらに、最近では、ハト

ムギの皮のメタノール抽出物の黄体ホルモン (プロゲステロン) や女性ホルモン (エストロゲン) の生成抑制作用<sup>13)</sup> や精巣の Leydig 細胞からのテストステロン放出抑制作用も報告されている<sup>14)</sup>。

ダイエット関係では、脳の神経内分泌系を調整したり、抗高脂血症機序により、肥満に効果を発揮する可能性も指摘されている<sup>15)16)</sup>。また、寄生虫であるトキソプラズマの抑制<sup>17)</sup> や腸内細菌叢への影響についても報告されている<sup>18)</sup>。

さらに、ハトムギの殻が子宮の平滑筋の収縮を抑えて月経困難症を抑制する可能性が報告されており<sup>19)</sup>、ハトムギが骨粗鬆症の予防になる可能性も示唆されている<sup>20)</sup>。

#### 4. がん化学予防剤の開発と RAPID プログラム

##### ～米国で研究が進む食品由来の植物性医薬品～

社会の高齢化の中で、いかにがんを予防していくかという観点から、がんの化学予防という考え方が注目されている。がんの化学予防とは、発癌を予防、遅延または食い止めるための薬理的、生物

学的、栄養学的な介入方法を開発することである。例えば、乳癌に対して抗エストロゲン薬であるタモキシフェンを用いた予防法等がこれに該当する。また、レチノイド (ビタミン誘導体) の一つであるイソレチノインが口腔内の白斑症 (前癌病変) に有効なことが報告されている。なかでも健康食品・サプリメントの役割が期待されているが、我が国では、それらの大半はまだ科学的な検証が行われていない。とくにその安全性が問われているのである。一方、米国では「GRAS」という安全性の基準が作られている。これはある新しい食品について、たとえばどのくらい変異原性があるか、過量に摂取したとき、どんな影響があるかなど、決められた項目について検討して報告し、それをパスした食品だけが安全性が認められるものである。がんの化学予防のためには、長期に摂取する必要があるため、GRAS 基準の安全性が担保されている必要がある。

がんの化学予防の取り組みで先陣をきっている



のが、米国国立がん研究所（NCI）のがん予防部である。この部門の狙いは、大学・薬学・栄養学パートナーの共同努力により、多くの異なるプログラムを通して化学予防剤を同定・開発することであり、これらの活動取り組みの1つであるRAPIDプログラム（Rapid Acces to Preventive Intervention Development program）は、実験室から臨床への予防的・化学・生物学的製剤の迅速な開発を狙いとする薬物開発プログラムとなっている。RAPIDプログラムはIND（治験新薬申請）のファイリング、スケールアップされた品質管理規則（cGMP: current Good Manufacturing Practice）、試験薬の合成または取得、in vitro・in vivoの臨床前薬効・効能研究、製剤開発、分析手法開発、安定性試験、臨床試験計画書の準備と承認、などに必要な律速な任務を成し遂げている。RAPIDの目標は、臨床試験の原理を証明するための材料提供、フェーズIIの臨床試験のために必要な開発要項を提供することである。一度これが完成されると、NCIは一般的な臨床試験プログラムの一部としてクリニックでの更なる関与を考慮できる。このプログラムでこれまで扱われてきた天然物としては、カテキン、アブラナ科の野菜やアガリクス茸 ABMK-22の低分子抽出物（我々の教室のI.P.Lee博士が研究中）などがある。

これまでの抗がん医薬品は、有効な単一成分を見つけ出して利用するものであった。このプログラムでは、複合化合物の成分が不明であっても、有効性と安全性が確認されていれば、そのままがん予防剤として採用しようという試みで、これをボタニカルドラッグ（植物性医薬品）と呼ぶ。これは、これまで単一成分しか薬として認めなかった米国の大きな方向転換であり、大きな新しい動きといえる。

私たちは、天然物由来の化学予防剤として最も有望なものの一つがハトムギだと考え、研究を続けている。特に、紫外線照射による皮膚がんの予防に効果を発揮するのではないかと期待している。事実、近年、中国ではハトムギの抗がん作用がかなり調べられており<sup>21)22)</sup>、抗がん注射薬Kanglaite Injection（KLT）も開発されている<sup>23)</sup>。KLTは現在、アメリカでFDA（米国食品医薬品

局）の許可のもとに、非小細胞肺がんの治療薬として、第II相試験が計画されている。

## 5. おわりに

ハトムギは複合化合物であるがゆえに、様々な機能性を有し、機能性食品のみならず、化粧品の原料としても大いなる可能性を有した穀物である。緑茶に比べ、ハトムギの世界的な認知度はきわめて低い今こそ、基礎的・臨床医学的エビデンスを数多く蓄積する時であろう。今後、品質と安全性に優れたハトムギの生産振興と関連加工業の健全な発展が図られれば、日本のハトムギは世界的な競争力を持つ特産農作物に大成長すると考えられる。

## 文献

- 1) Suzuki N: Complementary and alternative medicine: a Japanese perspective. eCAM. 1 (2) : 113-8, 2004.
- 2) Shih CK, Chiang W, et al : Effects of adlay on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in arts. Food Chem Toxicol 42 : 1339-47, 2004.
- 3) Kuo CC, Chiang W, et al: 2,2'-Diphenyl-1-picrylhydrazyl radical-scavenging active components from adlay (Coix lachrymal-jobi L. var. ma-yuen Stapf) hulls. J Agric Food Chem 50 : 5850-55, 2002.
- 4) Hsu HY, Lin BF, et al: Suppression of allergic reactions by dehulled adlay in association with the balance of TH1/TH2 cell responses. J Agric Food Chem 51 : 3763-69, 2003.
- 5) Huang BW, Chiang W, et al: The effect of adlay oil on plasma lipids, insulin and leptin in rat. Phytomedicine 12 : 433-39, 2005.
- 6) Mizoguchi Y, Sakagami Y, et al: Effects of extract from the seeds of Coix lachrymal-jobi L. var. ma-yuen (ROMAN.) STAPF on antibody response and mitogen-induced lymphocyte transformation in vitro. 和漢医薬学会 3 : 170-76, 2005.
- 7) Kaneda T , Hidaka Y, et al: Effect of Coix

- seed on the Changes in Peripheral Lymphocyte Subsets. 臨床薬理 40 : 179-81, 1992.
- 8) Hidaka T Hidaka T, et al : Chinese medicine, Coix seeds increase peripheral cytotoxic T and NK cells. Biotherapy 5 : 201-03, 1992.
- 9) 五味田裕, 内門昭久, 小山鷹二ほか : はとむぎ成分 Coixol (6-methoxybenzoxazolone) の行動薬理的ならびに脳波学的研究. 日薬理誌 77 : 245-259, 1981.
- 10) 丹羽靱負, 今村貞夫, 朝田康夫ほか : ヨクイニンの薬理作用機序の検討 - 活性酸素及び白血球細胞膜リン脂質酵素活性に及ぼす影響 - : 皮膚科紀要 81 : 321-331, 1986.
- 11) Huang DW, Kuo YH, et al : Effect of Adlay (Coix lachryma-jobi L. var. ma-yuen Stapf) Testa and its phenolic components on Cu<sup>2+</sup>-treated low-density lipoprotein (LDL) oxidation and lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in RAW 264.7 macrophages. J Agric Food Chem. 57 : 2259-66, 2009.
- 12) Kondo Y, Nakajima K, et al : Isolation of ovulatory-active substances from crops of Job's tears (Coix lacryma-jobi L. var. ma-yuen STAPF.). Chem Pharm Bull (Tokyo). 36 : 3147-52, 1988.
- 13) Hsia SM, Yeh CL, et al : Effects of adlay (Coix lachryma-jobi L. var. ma-yuen Stapf.) hull extracts on the secretion of progesterone and estradiol in vivo and in vitro. Exp Biol Med (Maywood). 232 : 1181-94, 2007
- Hsia SM, Yeh CL, Kuo YH, Wang PS, Chiang W.
- 14) Hsia SM, Tseng YW, et al : Effect of adlay (Coix lachryma-jobi L. var. ma-yuen Stapf.) hull extracts on testosterone release from rat Leydig cells. Phytother Res. 23 : 687-95, 2009.
- 15) Kim SO, Yun SJ, et al : The water extract of adlay seed (Coix lachrymajobi var. mayuen) exhibits anti-obesity effects through neuroendocrine modulation. Am J Chin Med. 35 : 297-308, 2007.
- 16) Kim SO, Yun SJ, et al : Hypolipidemic effects of crude extract of adlay seed (Coix lachrymajobi var. mayuen) in obesity rat fed high fat diet: relations of TNF-alpha and leptin mRNA expressions and serum lipid levels. Life Sci. 75 : 1391-404, 2004.
- 17) Soh CT, Kim SH, et al : Biostatic activity of Coix lacryma seed extract on Toxoplasma gondii in macrophages. Korean J Parasitol. 34 : 197-206, 1996.
- 18) Chiang W, Cheng C, et al : Effects of dehulled adlay on the culture count of some microbiota and their metabolism in the gastrointestinal tract of rats. J Agric Food Chem. 48 : 829-32, 2000.
- 19) Hsia SM, Kuo YH, et al : Effects of adlay hull extracts on uterine contraction and Ca<sup>2+</sup> mobilization in the rat. Am J Physiol Endocrinol Metab. 295 : E719-26, 2008.
- 20) Yang RS, Chiang W, et al : Evaluation of osteoporosis prevention by adlay using a tissue culture model. Asia Pac J Clin Nutr. 17 Suppl 1 : 143-6, 2008.
- 21) Yu F, Gao J, et al : Inhibition of Coix seed extract on fatty acid synthase, a novel target for anticancer activity. J Ethnopharmacol. 119 : 252-8, 2008
- 22) Woo JH, Li D, et al : Coix seed extract, a commonly used treatment for cancer in China, inhibits NFkappaB and protein kinase C signaling. Cancer Biol Ther. 6 : 2005-11, 2007.
- 23) Lu Y, Li CS, et al : Chinese herb related molecules of cancer-cell-apoptosis: a minireview of progress between Kanglaite injection and related genes. J Exp Clin Cancer Res. 27 : 31, 2008.