

特集 技術開発 3 品質評価及び利用技術

味認識装置による漢方処方並びに生薬の品質評価

(独) 医薬基盤研究所 薬用植物資源研究センター種子島研究部 安食 菜穂子

1. はじめに

漢方薬などの原料となる生薬は天産品であるため、原植物（動物、鉱物）が同じであっても、生育環境、遺伝的形質、収穫時期、調製法、貯蔵法、新旧などの違いにより、形態や成分含量に違いがある。またそのことは、これらの味や色、においても変化をもたらし、場合によってはノンコンプライアンス（医師に処方された薬を患者が医師の指示通りに服用しないこと）の原因となる場合もある。現行の日本薬局方（第十六局）¹⁾においては、医薬品各条の規定の他、通則、生薬総則、製剤総則及び一般試験法の規定により、収載される医薬品の適否が判定される。通則には、「医薬品各条の規定中、性状の項は参考に供したもので、適否の判定基準を示すものではない」と記載されている。しかし、生薬総則には、「生薬の性状の項のうち、におい、味及び鏡検時の数値は、適否の判定基準とする」との記載があり、生薬や生薬か

ら調製される漢方処方における官能の表現が化学的合成医薬品と比べて重要視されている。一方、味には客観的な基準が無く、これまで試験者の感覚に基づいて、「甘い」、「苦い」といった表現をされてきており、客観性のある評価基準の設定が望まれている。

我々は近年開発・実用化された味認識装置を用い、漢方処方や生薬の客観的な味評価の可能性について検討を行っている。本稿では、味認識装置の測定原理ならびにこれまでの検討例を数例紹介する。

2. 味認識装置による味測定の原理

2-1. 味認識装置とは

味認識装置は、九州大学の都甲らによって開発された、食品等の味を測定する装置である。現在、市場に出回っているさまざまな食品や飲料の味の評価は、専門家による官能検査や化学分析に依存

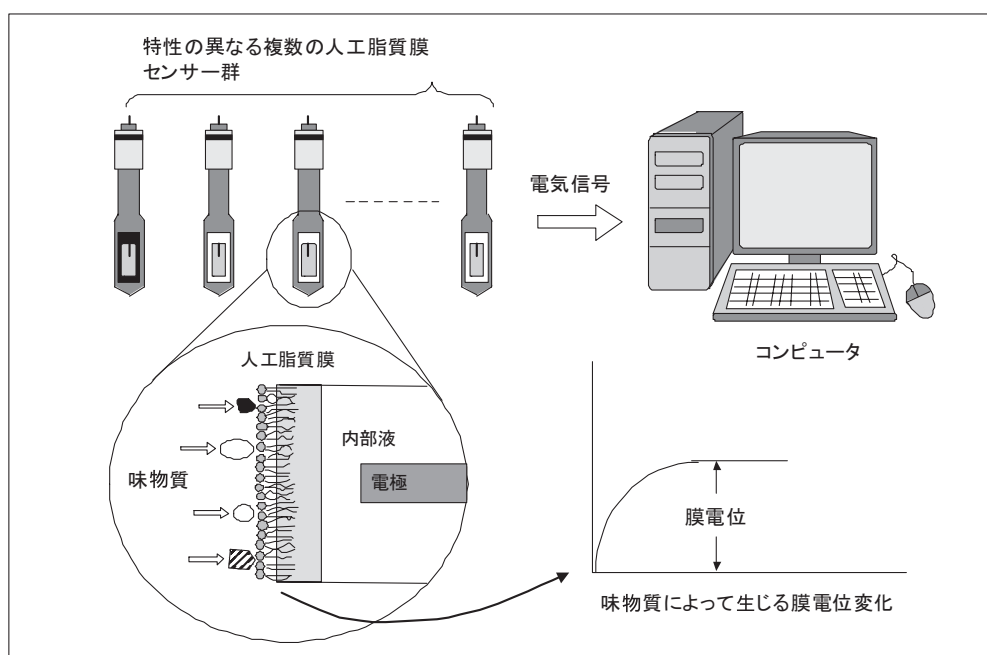


図1 味認識装置概観図

しているのが現状である。しかしながら官能検査においては、検査員間の意見が揃わない場合があるという問題や、文化・伝統や価値観の異なる各人の好みを理解することが難しいなどといった問題がある。また、化学分析においては、糖度計（屈折率）やHPLC（カラム分離）等を用いた分析が行われているが、味物質の種類が膨大であることや、味には相互作用があるために、得られる結果がヒトの感覚とは異なるという問題がある。このような状況を打開するために、今から約20年前に九州大学の都甲らは、ヒトを模倣した「人工脂質膜を用いたマルチチャンネル味覚センサ」を発明し、味を測るという概念を作り出した。

2-2. 味認識装置の原理

生体では、呈味物質が舌の味細胞先端のマイクロビリー膜に吸着することで味細胞の細胞膜に電位変化が生じる。この電位変化は特性の異なる味

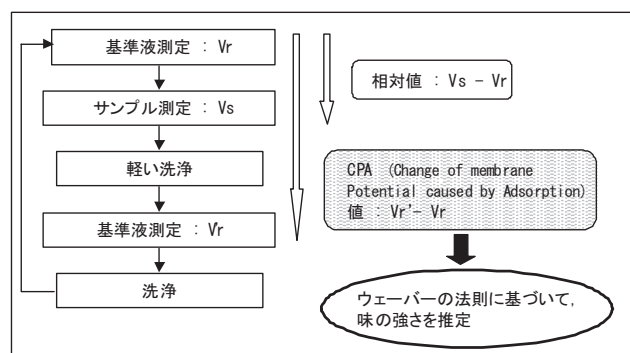


図2 味測定のプロセス

表1 各種センサープロブが主に応答する味の特性

センサープロブ名	主に応答する味の特性
AAE	旨味 旨味後味
CT0	塩味
CA0	酸味
C00	酸性苦味 酸性苦味後味
AE1	渋味 渋味後味
AT0 ^{*)}	塩基性苦味 塩基性苦味後味 (AT0)
AN0	塩基性苦味後味 (AN0)
AC0	酸味 (AC0 ^{**)} 塩基性苦味後味 (AC0)

*) AT0 はメーカーでの取扱いを終了している。

**) 現在は酸味評価には用いていない。

表2 各種基本味溶液組成

溶液組成	
基準液	塩化カリウム (30 mM)、酒石酸 (0.3 mM)
酸味	塩化カリウム (30 mM)、酒石酸 (3.0 mM)
塩味	塩化カリウム (300 mM)、酒石酸 (0.3 mM)
旨味	塩化カリウム (30 mM)、酒石酸 (0.3 mM)、グルタミン酸水素ナトリウム (10 mM)
塩基性苦味	塩化カリウム (30 mM)、酒石酸 (0.3 mM)、キニーネ塩酸塩 (0.1 mM)
酸性苦味	塩化カリウム (30 mM)、酒石酸 (0.3 mM)、イソα 酸 (0.01%)
渋味	塩化カリウム (30 mM)、酒石酸 (0.3 mM)、タンニン酸 (0.05%)

細胞毎に異なっており、これらを神経回路網が計算（パターン認識）していろいろな味を識別していると考えられている²⁾。味認識装置ではこの生体の味認識メカニズムをモデルとし、味検出に重要な働きをする脂質を高分子化合物で固定化した人工脂質膜センサを用いて、呈味物質の吸着による脂質膜の膜電位変化を情報として取り出している（図1）。その際に、特性の異なる味細胞に相当するものとして、応答特性の異なる脂質をセンサープロブの膜材料として用い、これらの脂質膜センサプロブから得られる複数の信号をコンピュータでパターン認識して味の識別を行う³⁾。

2-3. 味認識装置による味強度測定

味測定のプロセスを図2に示す。人の唾液に相当する基準液として、無味に近く、かつ脂質膜センサプロブの出力が安定である、塩化カリウム (30mM) と酒石酸 (0.3mM) を溶解した水溶液を用い、サンプルを測定する前に基準液について測定し、その測定値を V_r (mV) で表す。次に、サンプル溶液に脂質膜センサプロブを浸したときの測定値を V_s 、サンプル測定終了後に再び測定した基準液の測定値を V_r' と定義する。基準液とサンプル溶液の測定値の差 ($V_s - V_r$) が脂質膜センサプロブの出力値となり、この値はヒトに置き換えると、口の中にもものを含んだ際に感じる味（先味）に相当すると考えられる。また、サンプル測定の前と後での基準液の測定値の変化 ($V_r' - V_r$) は、脂質膜に味物質が吸着したことによって膜の電荷密度や構造が変化したことに由来すると考えられる。ヒトに置き換えると口の中のもを飲み込んだ後もしばらく口の中に感じる「後味」に相当すると考えられ、この値を CPA (Change of membrane Potential caused by

表3 各漢方処方構成生薬

処方名	構成生薬
葛根湯	カッコン、マオウ、タイソウ、ケイヒ、シャクヤク、カンゾウ、ショウキョウ
小柴胡湯	サイコ、ハンゲ、オウゴン、タイソウ、ニンジン、カンゾウ、ショウキョウ
小青竜湯	マオウ、シャクヤク、カンゾウ、ケイヒ、サイシン、ゴミシ、ハンゲ、ショウキョウもしくはカンキョウ
六君子湯	ニンジン、ソウジュツもしくはビャクジュツ、ブクリョウ、ハンゲ、チンピ、タイソウ、カンゾウ、ショウキョウ
苓桂朮甘湯	ブクリョウ、ソウジュツもしくはビャクジュツ、ケイヒ、カンゾウ

Adsorption) 値と定義する⁴⁾。現行の各センサープロープの特性を表1に示す。また、表2に、各味の基準となる味物質を示す。基準味物質とサンプルについて得られるこれらの値を基に、「刺激の量の変化を知覚し得る弁別閾（刺激の識別が可能な最小値）は、刺激の強さに比例する」というウェーバーの法則に基づいて、人間が感じる味強度の違いを推定する⁵⁻⁷⁾。ヒトが「味が違う」と認識できるのは、その味が1.2倍濃く（または薄く）なった場合とされており、この1.2倍の変化を推定値1目盛りとして表している。本稿中の数値0は、ほぼ無味である3倍希釈した基準液の味を表している。なお、マイナスの値は、センサの閾値が低いために得られる値であり、ヒトでは無感覚であると考えられる領域である。

3. 複数種類の漢方処方エキスの識別に関する検討例⁸⁾

漢方処方は複数の生薬から構成され、構成生薬を混合して煎じた湯液、粉碎した粉末、または抽出エキスなどが内用及び外用に適用される。このように複数の生薬が混合された漢方処方について、味認識装置を用いることによる各処方の味の識別の可能性を検討した。

5種類の漢方処方（葛根湯、小柴胡湯、小青竜湯、六君子湯、苓桂朮甘湯）のエキス各8～9社分の水溶液について、味認識装置を用い、酸味、旨味、苦味、渋味及び甘味の5つの味要素の強度を測定した。それぞれの処方の構成生薬を表3に示す。また、従来の日本薬局方記載用の試験方法に基づいた、ヒトによる味覚試験も同時に実施した。その結果、味認識装置を用いた測定によって各味について得られた「味の違いを表す数値」には多数の各処方間で有意差が認められた（図3）。また、本実験に用いた各処方エキスが示した5つの味の要素それぞれの平均値のレーダーチャートを図4に示す。小柴胡湯と苓桂朮甘湯は、それぞれの構成生薬が大きく異なるにも関わらず、ほぼ同一の味のパターンを示したが、渋味の部分で有意な差が認められた（図3、4）。

ヒトによる味覚試験においては（表4）、小青竜湯を除き、酸味を表現した人はいなかった。他

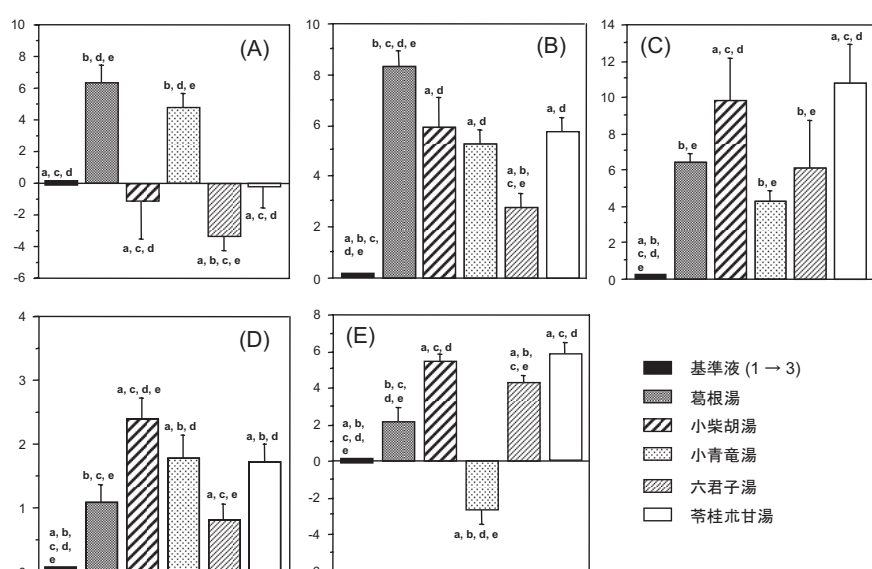


図3 各漢方処方エキス間の味の違い

酸味(A)、旨味(B)、苦味(C)、渋味(D)、甘味(E)について、それぞれ処方間で比較した。各棒グラフは平均値(±標準偏差, n=8-9)を表す。また、グラフ中の“a”は葛根湯に対して、“b”は小柴胡湯に対して、“c”は小青竜湯に対して、“d”は六君子湯に対して、“e”は苓桂朮甘湯に対して、それぞれP<0.0001で有意差が認められたことを示す。

方、味認識装置による測定では、小青竜湯に加えて葛根湯で有意に酸味が示された。葛根湯と小青竜湯は、ヒトでは辛味が感じられていた。辛味は、味細胞で感じる味ではなく、辛味物質であるカプサイシンに応答する受容体は42℃以上の高温を感知するタンパク質であることがわかっている⁹⁾。葛根湯の場合、ヒトではこの辛味で酸味がマスクされた可能性が考えられる。また、ヒトによる味覚試験では、旨味を表現した人がいなかったが、これは、これまで生薬や漢方処方に関して旨味を考えると

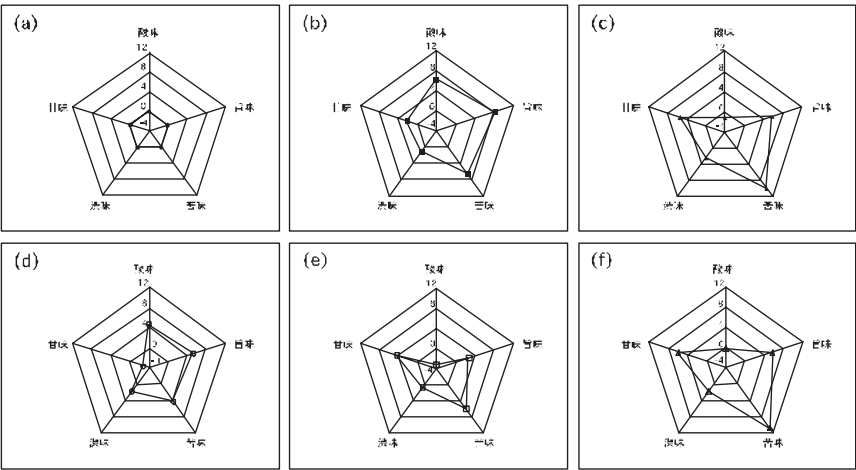


図4 各漢方処方エキスの味パターン

基準液(1→3) (a), 葛根湯 (b), 小柴胡湯 (c), 小青竜湯 (d), 六君子湯 (e), 苓桂朮甘湯 (f).

表4 漢方処方エキスのヒトによる官能表現

処方名	味の表現
葛根湯	はじめ甘く、後に辛くやや苦い
小柴胡湯	渋く、後にわずかに甘い
小青竜湯	はじめやや酸味があり、後に辛い
六君子湯	甘く苦い
苓桂朮甘湯	甘く、後に苦い

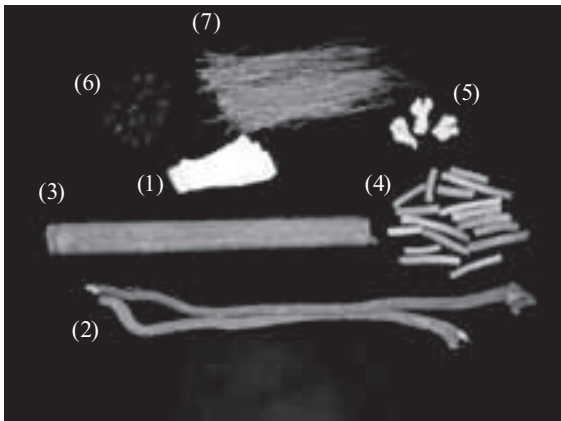


図5 葛根湯構成生薬

カッコン(1), カンゾウ(2), ケイヒ(3), シャクヤク(4), ショウキョウ(5), タイソウ(6), マオウ(7). (五十音順)

表5 葛根湯ならびに葛根湯各構成生薬の煎じ液に関する官能表現

	味表現
葛根湯	はじめ甘く、やや苦く渋い。後にやや辛く酸味がある
マオウ	酸味とえぐみがある。葛根湯のような味がする
カッコン	甘く、こぼしい
カンゾウ	はじめ甘く、直後に苦い
ケイヒ	ほのかに甘く、辛く渋い
カッコン	ほのかに甘く、ややえぐい
タイソウ	はじめ甘く、わずかに酸味があり、後にやや渋いが、おいしい
ショウキョウ	はじめやや甘く、後に極めて辛い

いう概念が無かったためと推察される。

味認識装置による測定では5処方すべてが苦味でプラスの値を示した。他方、ヒトによる味覚試験では、小柴胡湯と小青竜湯において、苦味は表現されていなかった。味認識装置による測定では、小柴胡湯は他の4種類の処方と比較して渋味が特に強かったことから、ヒトでは苦味が強い渋味にマスクされ、渋味だけを感じ、表現した可能性が考えられる。また、小青

竜湯の苦味は比較的弱い一方、辛味や酸味が強いいため、同様に苦味がマスクされたものと考えられた。

以上、ヒトでの表現には強い味に他の味がマスクされる傾向がある一方、味認識装置では5種の味について規格化することが可能であるものと考えられた。特に、ヒトによる味覚試験では、同一処方であっても各社毎に味の差があり、味を平均化して表現することが難しい場合がある。他方、味認識装置で測定した場合、味がデジタル化されて表現されるため、容易に平均化することが出来る。今回用いた5種類の処方すべてについて、一定の味の傾向が見られ、処方間の味の違いが有意な差を持って認められたことから、本装置を用いることによって、各処方について統一的な表現をすることが可能であると共に、客観性のある味の測定が可能であると考えられる。

4. 漢方処方葛根湯に関する検討例¹⁰⁾

前項では、味認識装置が種々の漢方処方エキスの味を識別しうる可能性を示した。ところで、漢方処方は複数の生薬によって構成されている。そのため、一処方の中にあっても、内服する場合により強くその味を示す構成生薬の存在も考えられることから、漢方処方の中で最も繁用されている葛根湯を例に、一つの処方の中でその処方の味を決定付けている構成生薬を識別する可能性について検討を行った。葛根湯の構成生薬は、カッコン、カンゾウ、ケイヒ、シャクヤク、ショウキョウ、

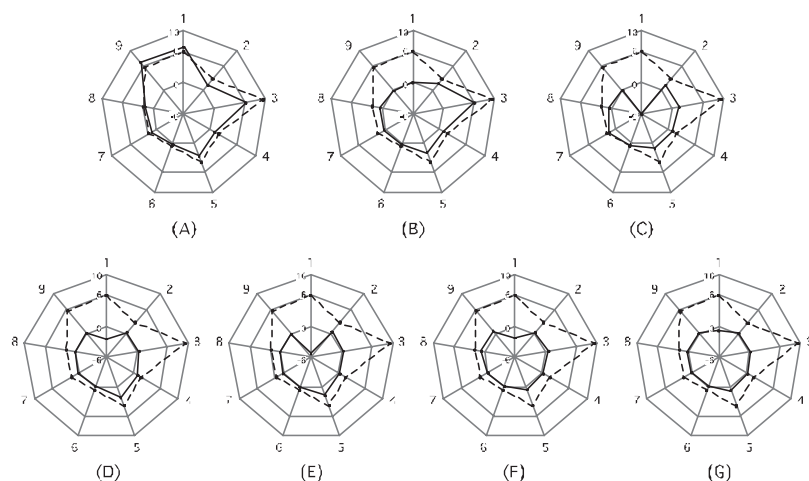


図6 葛根湯ならびに葛根湯各構成生薬煎じ液の味分布

葛根湯及び葛根湯各構成生薬の煎じ液を測定試料として、味認識装置を用いて味測定を行った。レーダーチャート中の点線は葛根湯の味分布を示す。各レーダーチャート中の実線はそれぞれ、マオウ (A)、カッコン (B)、カンゾウ (C)、ケイヒ (D)、シャクヤク (E)、タイソウ (F) 及びショウキョウ (G) の味分布を示す。レーダーチャート外周の数字はそれぞれ以下の味要素を示す。酸味 (AC0) (1)、塩味 (2)、旨味 (3)、酸性苦味後味 (4)、酸性苦味 (5)、渋味後味 (6)、渋味 (7)、塩基性苦味後味 (AT0) (8) 及び塩基性苦味 (9)。

タイソウ、マオウの7種である (図5)

葛根湯一日分量及び葛根湯の各構成生薬の一日分量を煎じて10倍に希釈した液を測定試料として味認識装置を用いて測定し、同時に、各煎じ液の原液について、ヒトによる官能試験を行った。その結果、味認識装置による測定において、葛根湯の構成生薬のうち、マオウの味パターンと葛根湯の味パターンが近似しており (図6 (A))、一方、ヒトによる官能試験においても、マオウについて「葛根湯のような味」と表現された (表5)。また、

旨味はカッコンが、渋味についてはカンゾウも葛根湯の味に寄与していることが認められた (図6 (B), 6 (C))。従って、葛根湯の味は主にマオウの味を基本として、さらにカッコン及びカンゾウの味によって構成されていると推察される。

一方、葛根湯におけるマオウの様に単独で処方独自の味を決定付ける構成生薬が存在しない、苓桂朮甘湯のような処方があることも分かっている¹¹⁾。

5. 日本薬局方ブシの識別に関する検討例¹²⁾

前二項では、複数種類の生薬を混合して製される漢方処方の味に関する客観的評価について、複数種類の処方エキスの識別や、一処方の中でその処方の味を決定付けている構成生薬の識別の可能性について述べた。最後に、漢方処方の原料として用いられる生薬の味評価の検討について、生薬ブシを例に紹介する。

ブシはハナトリカブト (カラトリカブト) *Aconitum carmichaeli* Debeaux などキンポウゲ科 (*Ranunculaceae*) トリカブト属 (*Aconitum*) 植物の塊根を様々な方法で加工 (修治) して作製

される生薬であり、鎮痛や強心、冷え性の改善作用などを有する薬として用いられている。その使用の歴史は古く、中国最古の本草書である『神農本草経』に下品 (毒をもって病を治す薬) として収載されている¹³⁾。また、麻黄附子細辛湯や真武湯など、ブシが配合された漢方処方も多く存在し、現在でも汎用されている。しかしながら薬用量と中毒量が近接しているため、使用には細心の注意が必要である。また、トリカブト属植物は全草、特に根部にブシジエステルアルカロイドと称される種々の強毒性のアルカロイドを有することから有毒植物としても有名である。

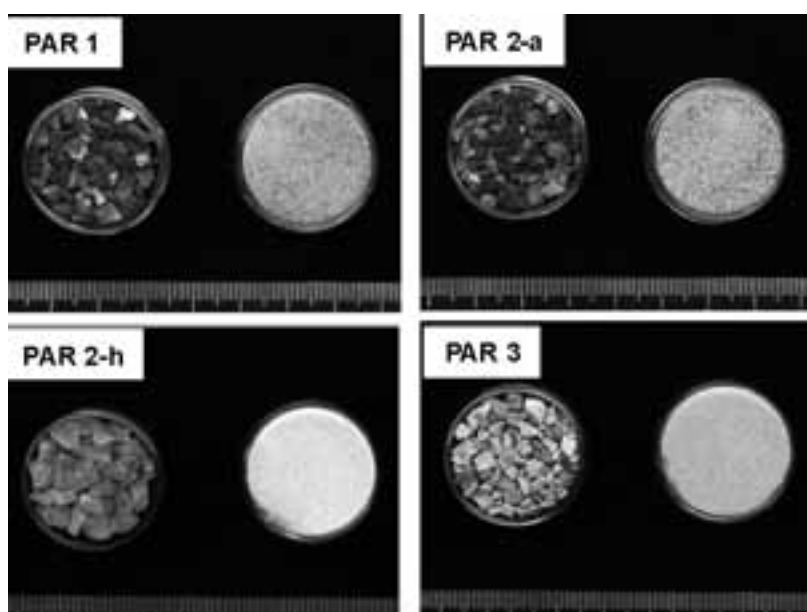


図7 各タイプの日本薬局方ブシ

ブシ1 (PAR 1)、高圧蒸気処理を施されたタイプのブシ2 (PAR 2-a)、加熱処理を施されたタイプのブシ2 (PAR 2-h)、ブシ3 (PAR 3)。それぞれ、刻み (左) 及び中末以下粉末 (右)。

加工を施されていない生ブシは特に強い毒性を有し、産地や採集時期により毒性の強弱に大きなバラツキがある。

ブシはその生薬としての重要性から、第十四改正日本薬局方第二追補¹⁴⁾に収載された。日本薬局方（日局）ブシは加工法の違いにより下記の3種類（ブシ1～ブシ3）に分類されている。すなわち、高圧蒸気処理により加工されたもの（「ブシ1」）、食塩、岩塩又は塩化カルシウムの水溶液に浸せきした後、加熱又は高圧蒸気処理により加工されたもの（「ブシ2」）及び食塩の水溶液に浸せきした後、石灰を塗布することにより加工されたもの（「ブシ3」）である。

一方、日局に収載されている生薬は、その各条において性状の項に記載される“味”が適否の判定基準とされているが、ブシについてはその強い毒性のため、試験者の安全性を考慮して性状の項にその味を規定していない。本項では味認識装置による各ブシの味の評価並びに本装置による各ブシ

シの識別の可能性について述べる。

各種ブシ全47検体を実験材料として用いた。これらのブシは加工法により、以下のように4種に分類した。すなわち、「ブシ1」（PAR 1）13検体、高圧蒸気処理を施されたタイプの「ブシ2」（PAR 2-a）12検体、加熱処理を施されたタイプの「ブシ2」（PAR 2-h）11検体及び「ブシ3」（PAR 3）11検体である。各タイプのブシを図7に示す。中末以下に揃えた各ブシの粉末試料を水で抽出し、味認識装置にて測定した結果、以下A及びBの知見が得られた。

A. ブシの水抽出液には、全般的に塩基性苦味後味が強く検出された他、酸性苦味、塩味及び旨味も検出され、これらの味要素の数値は、ブシの加工法及び測定に供した水抽出液の濃度によって違いが認められた（図8、表6）。一方で、酸性苦味後味や渋味及び渋味後味は検出されなかった。これらの結果より、ブシの水抽出液はアルカロイド系の苦味が突出して強く残る一方で、お茶のような渋味は感じられないと推察された。

B. 日局で規定されている3種類のブシについて、味認識装置を用いて下記の方法で測定することで分類が可能であると考えられた。すなわち、1) 濃度0.1mg/mLのブシ水抽出についてAN0センサを用いて塩基性苦味後味値を測定する。2) 1)で得られた塩基性苦味後味の値が低い場合、濃度1 mg/mLのブシ水抽出についてAN0センサで測定する。ここで得られた塩基性苦味後味の値が約4以上であれば、「ブシ1」（PAR 1）であり、塩基性苦味後味の値が約4未満であれば、高

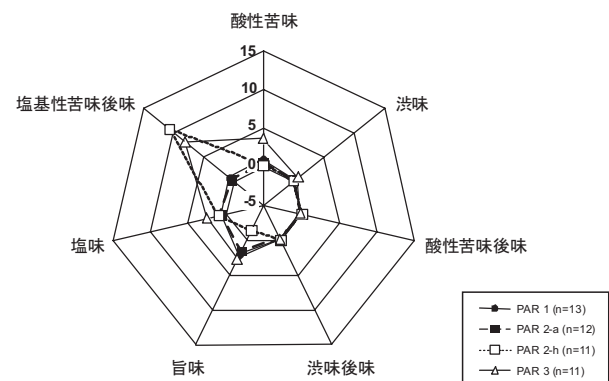


図8 各タイプ日本薬局方ブシの味パターン
‘塩基性苦味後味’は試験液濃度 0.1 mg/mL、その他の味については濃度 1 mg/mL

表6 各タイプ日本薬局方ブシの味強度

	各味強度（平均値 ± 標準偏差）						
	酸性苦味	渋味	酸性苦味後味	渋味後味	旨味	塩味	塩基性苦味後味 ^{*)}
PAR 1 (n = 13)	0.87 ± 0.16	0.22 ± 0.14	0.07 ± 0.08	0.07 ± 0.03	2.18 ± 0.38	0.51 ± 0.09	0.60 ± 0.29
PAR 2-a (n = 12)	0.50 ± 0.10	-0.01 ± 0.05	0.03 ± 0.07	0.01 ± 0.04	1.61 ± 0.28	0.66 ± 0.12	0.19 ± 0.06
PAR 2-h (n = 11)	0.19 ± 0.23	0.01 ± 0.03	0.09 ± 0.05	0.04 ± 0.02	-1.33 ± 0.85	0.99 ± 0.15	10.53 ± 2.38
PAR 3 (n = 11)	3.61 ± 1.57	0.75 ± 0.20	-0.10 ± 0.09	-0.02 ± 0.03	2.80 ± 0.23	2.50 ± 0.45	7.94 ± 0.66

*) ‘塩基性苦味後味’は試験液濃度 0.1 mg/mL、その他の味については濃度 1 mg/mL での測定値。

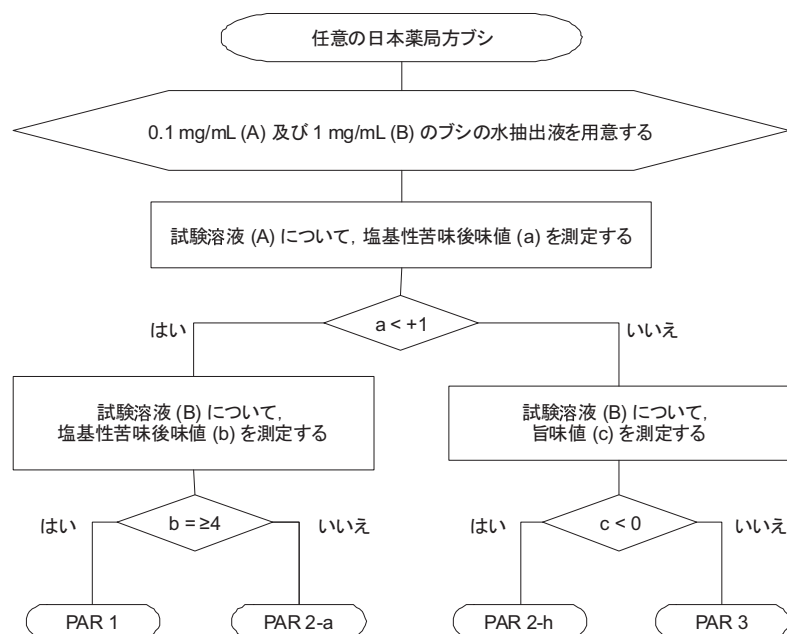


図9 味認識装置による日本薬局方ブシのタイプ識別フローチャート

圧蒸気処理を施されたタイプの「ブシ2」(PAR 2-a)であると判定可能である。一方、3) 1) で得られた塩基性苦味後味の値が高い場合、濃度 1 mg/mL のブシ水抽出について AAE センサを用いて旨味値を測定する。ここで得られた旨味が負の値であれば、加熱処理を施されたタイプの「ブシ2」(PAR 2-h)であり、正の値であれば、「ブシ3」(PAR 3)であると判定可能である(図9)。

以上、日局の各「ブシ」の味は、苦味が突出して強く残るのが全般的な特徴であるが、それぞれの加工法の違いにより少しずつ異なる味の特徴が認められるため、その違いから「ブシ1～3」を識別可能であると考えられる。

6. おわりに

古来、生薬の品質評価は、外見、触感、味、におい、色などの官能的特徴を熟練した試験者の五感で判定する方法により行われてきた。近年の日本薬局方においては生薬の含有成分に関して、確認試験法並びに定量法が規定されている品目が増加している。しかし、特定の含有成分だけではそれらの品質を厳密に評価することは困難であり、

現在でも五感による評価が重要であることに変わりはない。本稿で紹介した例も含め、我々は味認識装置を用いた研究を通じて、様々な生薬類の味を客観的に評価する可能性を示してきた。今後はこれらのさらなる品質向上を目指し、五感による従来の評価法と味認識装置をはじめとした各種測定機器による客観性の高い評価法を組み合わせた品質評価法を確立したいと考えている。

引用文献

- 1) 厚生労働省告示第65号, 平成23年 3月 24日.
- 2) 社団法人日本化学会編 “化学総説 No.14 味とにおいの化学”, 東京大学出版会, 1976, pp.4-6.
- 3) Kiyoshi Toko, “Biomimetic Sensor Technology”, Cambridge University Press, Cambridge, 2000, pp. 115-119.
- 4) 池崎秀和, 谷口晃, 都甲潔, 電気学会 E 論文誌, 118, 506-512 (1998).
- 5) 日科技連官能検査委員会編, “新版 官能検査ハンドブック”, 日科技連出版社, 東京, 1973, pp.162-163.
- 6) Mcleod, S. *Jour Exp. Psychol.*, 44, 316-323 (1952).
- 7) Shutz, H. G., Pilgrim, E. S., *Jour Exp. Psychol.*, 54, 41-48 (1957).
- 8) 安食菜穂子, 川原信夫, 合田幸広, *Natural Medicines*, 59, 164-170 (2005).
- 9) Montell C., Birnbaumer L., and Flockerzi V., *Cell*, 108, 595-598 (2002).
- 10) 安食菜穂子, 鈴木あゆみ, 川原信夫, 合田幸広, *生薬学雑誌*, 60, 21-27 (2006).
- 11) 安食菜穂子, 芳野知栄, 川原信夫, 合田幸広, *生薬学雑誌*, 61, 6-13 (2007).
- 12) Anjiki, N., Hosoe, J., Fuchino, H., Kiuchi, F., Sekita, S., Ikezaki, H., Mikage, M., Kawahara, N., Goda, Y., *J. Nat. Med.*, 65, 293-300 (2011).
- 13) 松本一男編, 『新刻校補神農本草経』, 昭文堂, 東京, pp 185-186 (1984).
- 14) 厚生労働省告示第461号, 平成16年12月28日.