

S2-13

ニンニクおよびその成分の新しい薬理活性

住吉 博道

湧永製薬(株) OTC 開発部

ニンニクといえば、日本では滋養強壮作用を持つ生薬との認識が広く浸透している。しかし、古今東西における民間薬としての用いられ方、その多岐にわたる薬理作用、コレステロール低下作用・血小板凝集抑制作用・抗酸化作用・解毒促進作用・免疫能賦活作用・抗ストレス作用などを顧みると、予防薬的性格が非常に強いといえる。事実、ドイツでは、コレステロール低下作用を有することより、動脈硬化予防の食事療法の補助を目的に一般用医薬品としてニンニク製剤が販売されている。また、5人に1人が高コレステロール症(240 mg/dl以上)といわれているアメリカでも、ニンニクのコレステロール低下作用・血小板凝集抑制作用は大変良く知られており、心臓病の予防にニンニクの愛用者が急増している。このような循環器疾患の予防に加えて、最近注目されているニンニクの予防効果の一つが「がん予防」である。

翻って、病気の予防にニンニクなどを応用する場合、長期間に渡り日々服用することとなり、その安全性も重要となってくる。ニンニクは香辛料としても広く用いられており、安全であると考えられているが、動物実験では、生ニンニクの反復投与による胃潰瘍や赤血球の減少などが報告されている。また、生ニンニクのとり過ぎによる胸焼けや下痢などは、日常よく経験するところである。毒性試験および臨床試験を通じて安全性の確認されているニンニクとして、熟成ニンニク抽出液(Aged Garlic Extract、以下 AGE と略)が報告されており、この AGE およびその成分を中心に、病気の予防分野への応用の可能性を紹介する。

がん予防

がんと食習慣に関する疫学研究を通じて、野菜・果物或はその中のビタミンや食物繊維が、がんのリスクを低下することが明らかにされている。ニンニクを含めたアリウム属植物摂取の関与も検討されており、少なくとも 12 の報告がある。中国およびイタリアにおける Case-Control Study では、ニンニク摂取量と胃がんの発生頻度の間に負の相関が見出されている^(1,2)。アメリカ・アイオワ州で女性を対象とした Cohort Study では、ニンニクを摂取している人での大腸がんの頻度が低いとの結果が得られている⁽³⁾。しかし、オランダで実施された疫学調査では、アリウム属植物の摂取は肺がん・乳がんの発生頻度に影響をあたえていない^(4,5)。

ところで、ニンニクの調理法やその摂取量は様々であり、ニンニクのがん予防効果の更なる研究が望まれる。現在、米国がん研究所(NCI)は、胃がんを対象とし、中国でニンニクエキスをを用いた介入試験を実施しているとのことであり⁽⁶⁾、その結果が注目されるところである。

ニンニクオイル塗布により 7,12-Dimethylbenz-[a]anthracene/Phorbol-myristate-acetate で誘発される皮膚腫瘍が抑制されたとの 1983 年の S. Belman の研究に端を発し⁽⁷⁾、以後、数多くの *in vitro* および動物実験にて、ニンニクおよびそれに由来するイオウ化合物、ジアリルスルフィドなどのスルフィド類にがん発生抑制作用が示されている。イオウ化合物の発がん抑制効果の構造活性相関をみると、イオウ分子とアリル基の結合が重要な役割を果たすことが示唆されている。

Table 1 に示す如く、皮膚・乳腺・大腸・肝臓などの発がんモデルで、AGE による腫瘍発生抑制効果が認められている。ニンニク調製品の 7,12-Dimethylbenz-[a]anthracene の乳腺細胞 DNA への結合抑制効果の比較を行った Amagase らの研究によると、AGE が最も優れていたと結論付けられている⁽⁸⁾。

脂溶性のイオウ化合物であるスルフィド類などは、強い臭いがある上不安定であり、応用が必ずしも容易ではない。これらに代わり、無臭かつ安定である水溶性イオウ化合物の発がん抑制効果が注目されている。その代表的なものは S-アリルシステインであり、乳腺および大腸における発がんを抑制する。また、S-メチルシステインには、肝発がんを抑制することが報告されている⁽⁹⁾。

ニンニクおよびその成分の発がん抑制メカニズムとしては、発がん物質の代謝活性化の抑制、グルタチオン-S-トランスフェラーゼの活性化・グルタチオン量の増加などによる発がん物質の解毒の促進が示されている。また、発がん物質は代謝活性化されラジカルとなり DNA 傷害を起こすので、ニンニクで知られている抗酸化作用やラジカルスカベンジャー作用も、がん発生抑制に寄与していると考えられる。興味あることに、ニンニクの抗酸化作用はその加工方法により異なり、AGE は抗酸化作用を持つが、生ニンニクは酸化作用を示す (Fig. 1)。

Table 1. Anti-carcinogenic Effect of Aged Garlic Extract (AGE) and S-Allyl Cysteine (SAC)

AGE	Skin : DMBA/TPA-induced skin tumor Mammary gland : DMBA-induced mammary tumor MNU-induced mammary tumor Nitroamin-DNA adduct formation Colon : AOM-induced aberrant crypt Liver : Spontaneous liver tumor in C3/H mice Nitroamin-DNA adduct formation <i>in vitro</i> : BP-induced mutagenesis Aflatoxin-DNA adduct formation
SAC	Mammary gland : DMBA-DNA adduct formation MNU-induced mammary tumor Colon : DMH-induced aberrant nuclei AOM-induced aberrant crypt DMH-induced colon tumor

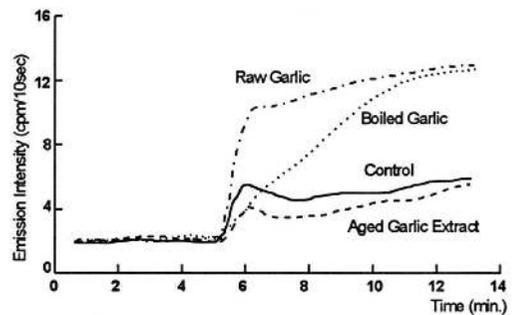


Fig. 1. Effect of Garlic Preparations on *t*-BuOOH-Induced Low Level Chemiluminescence in the Microsomal Fraction

循環器疾患予防

ニンニクの循環器疾患、特に心疾患の予防については欧米を中心に研究が行われ、血清中コレステロールおよび中性脂肪の低下、血小板の凝集・接着抑制、線維素の溶解促進、血圧低下などの作用が認められている。

コレステロール低下に関しては、30 以上に及ぶ臨床試験が報告されている。これらの結果の Meta Analysis によると、ニンニクは血清コレステロールを 5~10%程度低下させる。AGE についても、三施設での臨床試験にてその効果が確認されている^(10~12)。Steiner らの血清コレステロール値が 220~290mg/dl の男性 75 人を対象とした二重盲検クロスオーバー試験では、AGE 服用期間中に 5~8%の血清総コレステロールの低下が認められている⁽¹⁰⁾。このようなニンニクのコレステロール低下作用は、コレステロール合成の律速酵素、HMG CoA リダクターゼの活性阻害によることが培養肝細胞を用いた実験で示唆されている。

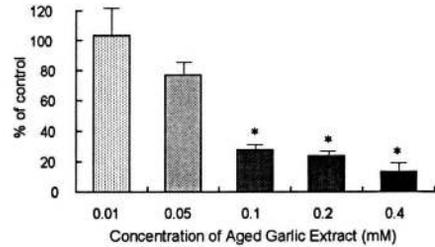


Fig. 2. Inhibition of Cholesterol Synthesis in Cultured Hepatocytes by Aged Garlic Extract. *, $p < 0.05$

ニンニクの血小板凝集抑制もよく知られているところであり、活性成分としては、アホエン・ジチン・スルフィド類が報告されている⁽¹³⁾。アラキドン酸代謝への影響（トロンボキサン B_2 の生成抑制）、リポオキシゲナーゼの活性抑制、フィブリノーゲンの結合抑制などが、ニンニクおよびその成分に認められており、種々の段階での抑制作用が考えられる。4 或いは 6 ヶ月間 AGE を服用した健常人より採取した血小板の機能を測定した結果、エピネフリンおよびコラーゲンで誘導される凝集が有意に抑制されていた (Fig. 3)⁽¹⁰⁾。更に、血小板のフィブリーノゲンへの接着抑制も認められた。

動脈硬化の初期の発症には、LDL の酸化的な修飾が関与していることが示されている。AGE は、この LDL の酸化を抑制する (Fig. 4) と共に、酸化 LDL による傷害から血管内皮細胞を防護することも知られている。更に、動物実験にて高コレステロール食により誘発される動脈硬化の発生を AGE が抑制することも報告されている⁽¹⁴⁾。

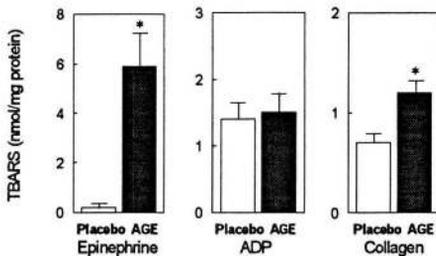


Fig. 3. Effect of Aged Garlic Extract on Platelet Aggregability. After administration of AGE and placebo for 4 or 6 months, platelet aggregation was determined. *, $p < 0.05$.

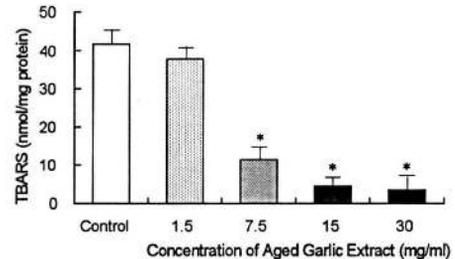


Fig. 4. Effect of Aged Garlic Extract on Cu^{2+} -induced LDL Oxidation. *, $p < 0.05$.

免疫能賦活作用

免疫能賦活作用も、近年見出されたニンニクの注目される薬理作用の一つである。AGEの免疫系への作用は、Table 2にまとめた通りである。動物実験でも、免疫能賦活化に基づくと考えられる移植腫瘍細胞の増殖抑制や摂取されたカンジダ菌の血中よりの排泄促進などが認められている⁽¹⁵⁾。AGEを分画し、その作用を検討した結果、主たる活性は蛋白画分に存在することも明らかにされている。人での報告が少ないが、ADIS患者へのAGEの投与により、CD4/CD8の比率の改善およびNK活性の上昇が認められている⁽¹⁶⁾。

Table 2. Immune Stimulation of Aged Garlic Extract

Prolifreation :	Alone	↑
	ConA-induced	↑
	IL-2-induced	↑
Cytokines release :	IL-2	↑
	TNF α	↑
	INF γ	↑
NK activity		↑
LAK activity		↑
Phagocytosis		↑

老化予防

最近報告されたニンニクの作用として、老化予防があげられる。即ち、AGEに寿命を延長或いはボケを予防する可能性があることが、老化促進モデルマウスSAM (Senescence Accelerated Mouse)を用いた実験で見出された⁽¹⁷⁾。通常の飼料で飼育したSAMP8の10ヶ月齢での生存は16例中9例(56.3%)であったが、AGE 2%添加飼料で飼育したグループでは11例全例の生存が観察されている。また、10ヶ月齢における学習記憶試験においては、AGE投与群で学習能及び記憶力の改善が認められている。そして、培養海馬神経細胞を用いた実験でAGEによる濃度依存的な生存率の向上・神経突起の分岐の促進が示されており、学習記憶の改善に寄与している可能性が示唆されている。更に、AGEの長期投与により、SAMP10の老化の進行並びに前脳部の萎縮の抑制が認められている⁽¹⁸⁾。

老化と(過)酸化の密接な関係が提唱されており、AGEの老化予防にも、その抗酸化作用が寄与していると考えられるが、詳細なメカニズムなどは明らかにされておらず、今後の研究が待たれるところである。

まとめ

薬理作用・化学などに関する論文が3,000以上にも及び、ニンニクは最も研究されている生薬の一つである。ここ最近では、病気、わけても生活習慣病の予防に役立つ可能性を示唆する報告が相次いでいる。ところで、ニンニク中のイオウ化合物は、加工工程で多岐にわたる他の有用なイオウ化合物へと変化する。そして、加工法の違いにより、生成するイオウ化合物の種類と量が異なることも知られている。つまり、加工法の相違により製品の性状が異なるだけでなく、その内容成分も異なる。従って、ニンニクの薬効評価にあたっては、研究に用いられたニンニクの調製法および成分を考慮することが大切となる。これまでに、有効性に加えて安全性の確認されているのはAGEのみであり、予防への応用が多いに注目される場所である。

引用文献

1. You W-C, Blot WJ, Chang Y-S, Ershov A, Yang ZT, An Q, Henderson BE, Fraumeni JF and Wang T-G: Allium vegetable and reduced risk of stomach cancer. *J Natl Cancer Inst* 81, 162-164, (1989)
2. Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, Biserni R, Cipriani F, Cocco P, Marubini E, et al.: A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 44, 611-616, (1989)
3. Steinmetz KA, Kushi LH, Bostick RM, Folsom AR and potter JD: Vegetable, fruit, and colon cancer in the Iowa women's health study. *Am J Epidemiol* 139, 1-15, (1994)
4. Dorant E, van den Brandt PA and Goldbohm RA: Allium vegetable consumption, garlic supplement intake, and female breast carcinoma incidence. *Breast Cancer Res Treat* 33, 163-170, (1995)
5. Dorant E, van den Brandt PA and Goldbohm RA: A prospective cohort study on Allium vegetable consumption, garlic supplement use, and the risk of lung carcinoma in the Netherlands. *Cancer Res* 54, 6148-6153, (1994)
6. You WC, Gail MH, Chang YS, Brown LM, Zhang L, Zhao L, Mark S, Liu WD, Ma JL, Li JM, et al.: A randomized multi-intervention trial to inhibit precancerous gastric lesions in Linqu county, Shandong province, China. *The First International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis*, Abstract 224, (1996)
7. Belman S: Onion and garlic oils inhibit tumor promotion. *Carcinogenesis* 4, 1063-1065, (1983)
8. Amagase H and Milner JS: Impact of various sources of garlic and their constituents on 7, 12-dimethyl-benz[*a*]anthracene binding to mammary cell DNA. *Carcinogenesis* 14, 1627-1631 (1993)
9. Takada N, Yano Y, Wanibuchi H, Otani S and Fukushima S: Inhibitory effects of S-methyl cysteine and cysteine in initiation and promotion phases of rat hepatocarcinogenesis. *The First International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis*, Abstract 225, (1996)
10. Steiner M, Khan AH and Lin RI-S: A double blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men comparing the effect of aged garlic extract and placebo administration on blood lipids and platelet function. *新薬と臨床* 45, 456-466, (1996)
11. Lau BHS, Lam F and Wang-Cheng R: Effects of an odor-modified garlic preparation on blood lipids. *Nutr Res* 7, 139-149, (1987)
12. 川島祐、落合康博、藤崎勇: キョーレオピンの高脂血症患者に対する臨床的検討. *診療と新薬* 26, 377-388, (1989)
13. Srivastava KC and Tyagi OD: Effects of a garlic-derived principle (ajoene) on aggregation and arachidonic acid metabolism in human blood platelet. *Prostaglandins Leuhot Essent Fatty Acids* 41, 587-595 (1993)
14. Efendy JL, Simmons DL, Campbell GR and Campbell JH: The effect of the aged garlic extract, "Kyolic," on the development of experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 132, 37-42 (1997)
15. Tadi PP, Teel RW and Lau BHS: Anticandidal and anticarcinogenic potentials of garlic. *Int Clin Nutr Rev* 10, 423-429 (1990)
16. Abdullah TH, Kirkpatrick DV and Carter J: Enhancement of natural killer activity in AIDS with garlic. *J Oncology* 21, 52-53 (1989)
17. Nishiyama N, Moriguchi T, Katsuki H and Saito H: Effects of aged garlic extract on senescence accelerated mouse and cultured brain neurons. *Int Acad Biomed Drug Res* 11, 253-258, (1996)
18. Moriguchi T, Saito H and Nishiyama N: Anti-aging effect of aged garlic in the inbred brain atrophy mouse model. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24, 235-242 (1997)

Abstract--New pharmacological activities of garlic and its constituents. Hiromichi SUMIYOSHI (Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., 1624 Shimokotachi, Koda-cho, Takata-gun, Hiroshima 739-11, Japan) *Folia Pharmacol. Jpn.* 110, Suppl 1, 93P~97P (1997)

According to the recent pharmacological findings, garlic is a preventive rather than therapeutic. Epidemiological studies in China, Italy and USA showed the inverse relationship between stomach and colon cancer incidences and dietary garlic intake. Anti-carcinogenic activities of garlic and its constituents including sulfides and S-allyl cysteine, have been demonstrated using several animal models. Garlic preparations has been also shown to lower serum cholesterol and triglyceride levels, which are major risk factors of cardiovascular diseases, through inhibition of their bio-synthesis in the liver, and to inhibit oxidation of low density lipoprotein. Furthermore, *in vitro* and *in vivo* studies have revealed that aged garlic extract stimulated immune functions, such as proliferation of lymphocyte, cytokine release, NK activity and phagocytosis. More recently, aged garlic extract has been demonstrated to prolong life span of senescence accelerated mice and prevent brain atrophy.

Manufacturing processes significantly affect chemical constituents in garlic preparations. Different forms contain different phytochemicals and may have different effects and toxicities. For example, aged garlic extract inhibited t-BuOOH-induced oxidation, whereas raw garlic stimulated the oxidation. Although garlic has been used as a condiment and folklore for a long time, it has been noted to cause adverse reactions, such as stomach ulcer and anemia. Among the garlic preparations, only aged garlic extract has been proven to be safe through toxicological studies. Thus, aged garlic extract could be the most promising garlic preparation for disease prevention.