

## ニンニク成分の知られざるはたらき

荻田 亮

「エベルス パピルス」——紀元前1500年以前に書かれたとされる古代エジプトの医学薬物治療書である。さまざまな治療の方法が記されたこの書物には、ニンニク (*Allium sativum* L.) を使用したいくつかの処方記録されている。また、紀元前1300年頃に造られたとされるツタンカーメン王の墓からは乾燥したニンニクの鱗茎が発見されており、防腐剤として利用されていたとも考えられている。このように、ニンニクは古代文明の時代から栽培されており、その薬理作用が医療をはじめとする多くの場面で活用されていたことがわかる。今日までに、ニンニクが種々の生体機能調整作用や、それ以外のさまざまな薬理作用を有することが明らかにされている。加えて、高い栄養価を持つこと、種々ビタミン類を豊富に含んでいること、がんの予防に最も有効なデザイナーフードとして位置づけられている (National Cancer Institute) ことも、ニンニクが食品としてだけではなくサプリメントなどとして市場に流通している理由である。ニンニクが示す生理活性の多くは、その破碎液中に検出される硫黄化合物によるものと考えられている。ニンニクに由来する含硫成分を食品添加物や医薬品として応用するために、生体分子との相互作用に関する研究がまさに分子レベルや細胞レベルで進められている。

アリシン (allicin) は、ニンニクの代表的なチオスルフィネート (thiosulfinates) の一つとして知られている。ニンニク鱗茎内細胞に局在する前駆体アリイン (alliin) が維管束細胞に局在するアリイナーゼ (alliinase) によって脱離作用を受けることでアリシンが生成する。鱗茎内ではアリインとアリイナーゼは異なる細胞に局在しているので、鱗茎構成細胞が破壊されないかぎりアリシンは生成されない。本来、ニンニクにおけるアリシンの生合成は、土壌中に生息する昆虫などの外敵から身を守るための防御機構としての意義を持つと考えられている。すなわち、アリシンを一種のフィトアレキシン (phytoalexin) とみる考えがある。19世紀の中頃、ニンニク抽出液の治療薬としての使用に関する初めての報告がなされ、生ニンニクの絞り汁は、局所的な外用薬として感染症の治療に使用されることとなった<sup>1)</sup>。その後、多くの実験が行われ、ニンニク抽出液が幅広い抗菌スペクトルを示すこと、その抗菌作用の主たる活性成分はアリシンであることが示された<sup>2)</sup>。

アリシンの抗真菌作用に関する最近の研究から、この含硫分子が出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* に対するアンホテリシン B (amphotericin B, AmB) の殺真菌作

用を増幅することが明らかにされた<sup>3)</sup>。ポリエン系抗生物質である AmB は深在性や表在性の真菌症治療薬として広く繁用されているが、人体に対しては腎機能障害などの副作用が無視できないことも報告されている。アリシンと AmB を同時に投与することで、AmB の使用量を減少させること、すなわち副作用の軽減につながる可能性が示された。AmB は、真菌の細胞膜に存在するエルゴステロールと特異的に結合して細胞膜に小孔を形成し、 $K^+$  などの細胞内物質を漏出させる。このような細胞膜障害作用こそが AmB の殺真菌作用のメカニズムとして知られてきた。アリシンは AmB の細胞膜障害作用を増幅させるのではなく、AmB の作用としてはこれまでに知られていなかった液胞膜障害作用を増幅させることによって殺真菌作用を増幅することが明らかになった<sup>3)</sup>。その後、AmB の液胞膜障害を介した致死作用およびアリシンによるその増幅は真菌症の原因菌である *Candida albicans* においても示されている<sup>4)</sup>。真菌が AmB 処理などによる液胞膜障害を回避するにはエルゴステロールを細胞膜から液胞膜へと供給するための機構が必要とされる。アリシンは、真菌細胞内で機能するエルゴステロールの輸送系を阻害することによって、間接的に AmB による液胞障害を増幅していると考えられる<sup>5)</sup>。また、アリシンの介助によって増幅する AmB の潜在活性が、真菌細胞には存在するが、ヒトの細胞には存在しない「液胞」に対する選択的なものであることから、この含硫分子が抗真菌化学療法的一端を担う可能性も決して低いものではないと思われる。

食品に含まれる天然物の薬理活性は古代の医療においても幅広く活用されており、食品由来の天然物に新たな機能や活性を見いだすための研究が、今日においても積極的に進められている。アリシンに認められたエルゴステロール輸送系の阻害活性は、ニンニクが示す高脂血症の抑制効果に通じるものがあるのかもしれない。今後、分子レベルでの解析が進められ、アリシンをはじめとする食品由来成分が臨床医療において活躍することを期待している。

- 1) Pasteur, L.: *Ann. Chim. Phys.*, **52**, 404 (1858).
- 2) Cavallito, C. and Bailey, J. H.: *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1950 (1944).
- 3) Ogita, A. et al.: *Planta Med.*, **72**, 1247 (2006).
- 4) Borjihan, H. et al.: *J. Antibiot.*, **62**, 691 (2009).
- 5) Ogita, A. et al.: *Planta Med.*, **75**, 222 (2009).