【総 説】

ジャワしょうがバングレ Java Ginger Bangle

鈴木信孝^{1,*}, 許 鳳浩¹, 上馬場和夫²
Nobutaka SUZUKI^{1,*}, Hoko KYO¹,
Kazuo UEBABA³

¹ 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
臨床研究開発補完代替医療学講座
² 帝京平成大学

【要 旨】

ジャワしょうがのエキス食品であるジャワしょうがバングレの成分、安全性や健康機能性、とくに脳機能賦活作用についての最新知見を紹介した。ジャワしょうがバングレは、*in vitro*においてNGF非存在下でも神経細胞の新生ならびに突起伸展作用を有することが徐々に明らかとなってきた。また、動物実験で、主成分バングレンが血液脳関門を通過することや空間学習能力と記憶力の改善作用をもたらすことなどが報告されている。さらに、ヒトにおいて軽度認知障害(MCI)に対する効果の検討も始まった。以上、ジャワしょうがバングレは、認知症に対する機能性食品として有望なものの一つであると思われた。

【キーワード】

ジャワしょうがバングレ, 神経栄養因子様活性化化合物, バングレン, 認知症, 軽度認知障害, MoCA-J

1. はじめに

しょうがは、インド、中国、ギリシャなど世界各地で、古来より健康にいい食材として用いられてきた。日本においても、しょうがは、消化不良、吐き気、冷え症、月経困難症等によりと認識されており、健康イメージが高い食品素材として知られている。

一方、「ジャワしょうが」(*Zingiber purpureum*)は、一般的なしょうが(*Zingiber officinale*)と同じショウガ科(*Zingiberaceae*)に属する食用作物であるが、まだ日本ではなじみは少ない(図1)。インドネシアでは、ジャワしょうがは「Bangle」(バングレ)と呼ばれ、古くからスパイスとして使用されてきた。また、インドネシアの伝統薬であるJamu(ジャムー)のひとつとして、風邪、胃痛、頭痛、リウマチ、肥満などに対して有効な生薬としても知られている。

図1 ジャワしょうが

近年、徳島文理大学で神経栄養因子様活性化化合物を含有するジャワしょうがが報告されたこと^{1,2)}を契機に、主としてわが国で基礎的研究が急速に進んできた。一方、ジャワしょうが中の不要な成分の除去や抽出法にも工夫が加えられ、エキスの特許化にも成功した³⁾。また、当該エキスはジャワしょうがバングレと命名された。

ジャワしょうがの研究進捗とともに、インドネシアの人・環境・農業・経済が循環できるシステムも構築され、インドネシア農業省の公認を受けたASMELINDOの日本支部としてNPO法人「JASMELINDO」も創設された。さらに、生物多様性条約に基づき、インドネシア政府関係者の指導のもと、現地農民の支援を行いつつ、高品質なジャワしょうがの無農薬栽培システムも構築された。なお、ジャワしょうがは、成長が遅く、2年以上の期間を要する作物であり、貴重なしょうがである。

本稿では、ジャワしょうがバングレの成分、安全性や健康機能性、とくに脳機能賦活作用についての最新知見を紹介したい。

受理日: 2019年2月28日

* 〒920-8640 石川県金沢市宝町13-1 Tel: 076-265-2147 Fax: 076-234-4247 E-mail: pcam@med.kanazawa-u.ac.jp

図2 ジャワしょうがの特徴的な成分

2. ジャワしょうが及びそのエキス

ジャワしょうがは、植物分類学上、ショウガ科ショウガ属に分類され、*Zingiber purpureum*, *Zingiber cassumunar* や *Zingiber montanum* という3つの学名を持つ植物である⁴⁾。

これまで、日本においてこのジャワしょうがエキスを利用した例として、肌の美白効果を利用した化粧品⁵⁾が挙げられるが、機能性食品としての利用はジャワしょうがバングレが初めてである。

ジャワしょうがには、特徴的な成分としてフェニルブタジエン、フェニルブテノール、フェニルブテニルアセテートなどのフェニルブテノイドモノマーに加え、フェニルブタジエンのダイマーであるバンングレンの幾何異性体である *trans*-バンングレンと *cis*-バンングレンが含まれている (図2)。このほか、クルクミンをはじめとするクルクミノイドもわずかながら存在する。一方、一般的なしょうがに含まれている成分であるジンゲロールやショウガオールは含まれておらず (*in press*)、極めてユニークなしょうがといえよう。また、犬の玉ねぎ中毒の原因成分であるアリルプロピルジスルフィドはジャワしょうがバングレに含まれていないことも分かっている (*in press*)。以上のことから、犬や猫など伴侶動物のサプリメントとしても応用可能であると考えられている。

3. ジャワしょうがバングレの安全性

ジャワしょうがは、そもそもインドネシアを中心に古く

から食品や伝統薬として活用されており、その食歴は長く、安全性が高い作物である。

ジャワしょうがバングレの安全性は詳細に検証されている。ラットを用いた急性毒性試験 (最大 2,000 mg/kg/日)、亜急性毒性試験 (最大 1,000 mg/kg/日, 90 日間投与)、健康者を用いたヒト安全性試験 (最大 850 mg/人/日, 28 日間投与) が実施されており、いずれも異常は認められていない⁶⁾。さらに、変異原性試験 (遺伝毒性試験) として、マウスに最大 2,000 mg/kg/日のエキスを投与して骨髓細胞の遺伝子変異の有無を調べる小核試験でも異常は認められていない (*in press*)。

また、図3のごとく、健康者がジャワしょうがバングレを経口摂取した際のバンングレンの血中動態も明らかにされており、*trans*-バンングレンと *cis*-バンングレンともに最高血漿中濃度到達時間は 1.8 時間後、最高血漿中濃度もそれぞれ 22.61±6.70 ng/mL, 17.73±5.61 ng/mL であり、蓄積毒性作用もほとんどないことが示唆されている⁶⁾。

以上のことから、ジャワしょうがバングレは、通常の量を摂取する限り、安全性の高い食品であるといえる。

4. ジャワしょうがバングレの脳機能改善作用

ジャワしょうがバングレの最も注目すべき健康機能性は、脳機能改善作用である。高齢化が進む現在、認知症は大きな社会問題であり、その解決は喫緊の課題となっている。様々な製薬企業においても、脳機能改善薬の開発は進んでいるものの、高い治療効果を有する画期的な新薬の登

図3 ジャワしょうが由来バングレンの血中動態 (提供; 株式会社ホソダ SHC)

健康者5名(32-54歳の男女)がジャワしょうがバングレ850mgを経口摂取した際のtrans-バングレン(○)とcis-バングレン(●)の24時間の血漿中濃度のグラフ

場はまだまだ先のことである。したがって、脳機能改善作用を有する安全性の高いサプリメントの研究開発は世界中から渴望されているとも言えよう。

以下にジャワしょうがバングレのこれまでの研究報告を説明する。

1) 徳島文理大学の研究グループは、ジャワしょうがバングレに含まれるtrans-バングレンとcis-バングレンの神経細胞活性化作用を調べた結果、前者は10 μ M、後者は30 μ Mの濃度でPC12細胞の分化誘導活性を示すこと(図4)、さらにラット胎児大脳皮質由来初代培養神経細胞に対していずれも3 μ Mの濃度で神経突起伸展促進活性を示すことを報告した¹⁾。

さらに、認知情動障害モデルマウス(嗅球摘出マウス; Olfactory bulbectomy mice)にtrans-バングレンとcis-バングレンを2週間経口投与し、摘出した脳の海馬の歯状回顆粒細胞層の凍結切片を作製し、成熟神経細胞マーカーであるNeuNの抗体と新生された細胞を識別するマーカーとして用いられているBrdU抗体を用いて、両陽性細胞を計測した結果、いずれも脳神経細胞の新生を促進することが分かった(図5)。さらに、マウスにtrans-バングレンまたはcis-バングレンを経口投与して経時的に血漿中および脳内濃度を測定した結果、いずれも血中および脳内へ移行することも示された。すなわち、バングレンは、いわゆる血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)を通過することが初めて明らかとなった¹⁾。

以上の結果から、ジャワしょうがバングレは、認知症の予防もしくは改善に有用であることが示唆された。

2) ジャワしょうがバングレには、バングレンとは別にクルクミノイド2種が見出され、PC12細胞における分化誘導活性作用が調べられた。これらのクルクミノイドは、NGF非存在下では突起伸展作用は認められなかったものの、NGF存在下では、NGF単独の2倍以上の突起伸展作用を示すことが分かった²⁾。また、これらのクルクミノイドは、アルツハイマー型認知症の発症に深く関与するとされているアミロイド β タンパク質の凝集を阻害する作用を有していることも判明し、その作用はtrans-バングレンよりも強かった。

以上のことから、ジャワしょうがバングレの中にはバングレン以外にも、クルクミノイドなど脳機能に寄与する成分が含まれることが明らかとなり、より一層、ジャワしょうがバングレの脳機能改善作用に期待が高まった。

3) 高知大学の仲井らと徳島文理大学の福山らのグループは、ジャワしょうがバングレの摂取が、学習や記憶に対してどのように影響するかについて動物実験で解明した⁷⁾(図6)。学習・記憶障害を伴う老化促進マウス(SAMP8; Senescence-Accelerated Mouse P8)にジャワしょうがバングレ100 mg/kg/日(バングレンとして10 mg/kg/日)を28日間混餌投与した。その後、モーリスの水迷路試験(Morris water maze)を行った。モーリスの水迷路試験とは、空間学習能力と記憶力を測定するための行動試験である。

ジャワしょうがバングレを摂取した群の老化促進マウスは、6日間のトレーニングによって足が付くプラットフォームまでの到達距離が短縮し、学習能力及び記憶力改善効

図4 ジャワしょうがバングレの神経細胞活性化効果 (提供; 福山愛保先生)

ヒト血清 HS10%とウシ胎児血清 FBS5%を添加した DMEM (ダルベッコ改変イーグル培地) を用いて、神経分化のモデル細胞である PC12 細胞を 2×10^3 細胞/cm² の密度で 24 時間培養した後に、培養液を HS2%と FBS1%を添加した DMEM 培地に交換し、各試薬を添加して 4 日間培養した。バングレンは、NGF (Nerve growth factor; 神経成長因子) 非存在下においても突起伸展促進作用を示した。

図5 OBX マウスにおける脳神経細胞の新生促進作用 (提供; 福山愛保先生)

嗅球摘出マウス (OBX mice) において、バングレンの経口摂取により海馬の歯状回顆粒細胞層における脳神経細胞の新生に及ぼす影響を調べた。BrdU により新生細胞が緑色に染色、NeuN により神経細胞が赤色に染色され、それらが重なった部位が黄色に呈色し、新生脳神経細胞を示している。

Non : 無処置
OBX : 嗅球除去
FLU : フルオキセン 10 mg/kg, 14 日間
(陽性対照として)
trans-バングレン : 50 mg/kg, 14 日間
cis-バングレン : 50 mg/kg, 14 日間

果が正常老化マウス (SAMR1; Senescence-Accelerated Mouse Resistant 1) と同程度まで改善した。さらに、当該マウスを解剖して海馬の切片を染色して観察したところ、脳神経細胞新生数が有意に増加していた。

4) 我々は、ジャワしょうがバングレの軽度認知障害に対

する探索的臨床試験を行った⁸⁾ (図7)。事前スクリーニングで、15名の候補者から MoCA-J の総得点が 26 点以下 (カットオフ値) の軽度認知障害の疑いのある 7 名 (76.0 ± 8.4 歳) を選び、探索的オープン臨床試験を行った。被験者は、1錠中にジャワしょうがバングレ 85 mg を含有する食品 (株式会社ホソダ SHC 製) を朝食後と夕食後に

図6 モーリス水迷路試験結果（提供；福山愛保先生）

学習・記憶障害促進老化マウスである SAMP8 にジャワしょうがバングレ (JGE) を 28 日間摂取させた後、モーリスの水迷路試験を 6 日間実施した。図の上段が 1 日目、下段が 6 日目である。

※ SAMR1; 正常老化マウス Senescence-Accelerated Mouse Resistant 1, SAMP8; 老化促進マウス Senescence-Accelerated Mouse P8

図7 ジャワしょうがバングレの軽度認知障害に対するヒト臨床試験
(日本補完代替医療学会誌より転載許可)

それぞれ3錠ずつ（計6錠510 mg）を、12週間継続して摂取した。

脳機能の評価には、MoCA-J (Montreal Cognitive Assessment, 日本語版) を用いた。視空間 / 実行系, 命名, 記憶, 注意, 言語 (復唱, 語想起), 抽象概念, 記憶 / 遅延再生, 見当識など多領域の認知機能を総得点等により評価した。

結果は、図7に示した。総得点は、摂取前に比べ、摂取4週目および12週目に有意に増加し ($p<0.05$, $p<0.01$), one way ANOVA 解析では有意傾向が示された ($p<0.1$). さらに、「注意」領域では、12週目で、「記憶 / 遅延再生」

領域では、4週目と12週目で有意に改善した ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.01$).

以上の結果から、ジャワしょうがバングレは軽度認知障害改善作用を有する可能性が示唆された。

まとめ

ジャワしょうがバングレは、*in vitro* において NGF 非存在下でも神経細胞の新生ならびに突起伸展作用を有することが徐々に明らかとなってきた。また、動物実験で、空間学習能力と記憶力の改善作用も報告された。さらに、ヒ

トの認知症やパーキンソン病など様々な神経疾患に対する検討も始まった。

超高齢化を目前にひかえた医療現場においては、神経細胞の新生や神経突起の伸展をもたらす新薬は未だ登場していないので、ジャワしょうがバングレをはじめとする機能性食品に寄せる期待も大きいのではないと思われる。

謝 辞

貴重な資料をご提供いただいた徳島文理大学の福山愛保先生に深謝いたします。また、ジャワしょうがの貴重な基礎データをいただいた株式会社ホソダ SHC の加藤榮信、鈴木康朗、細田真也様にお礼申し上げます。

参考文献

- 1) Matsui N, Kido Y, Okada H, et al. Phenylbutenoid dimers isolated from *Zingiber purpureum* exert neurotrophic effects on cultured neurons and enhance hippocampal neurogenesis in olfactory bulbectomized mice. *Neuroscience Letters*. 2012; 513(1): 72-77.
- 2) Kubo M, Gima M, Baba K, et al. Novel neurotrophic phenylbutenoids from Indonesian ginger Bangle, *Zingiber purpureum*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015; 25(7): 1586-1591.
- 3) ジャワショウガエキス及びその製造方法（日本国特許 第 5725527 号）
- 4) Seidemann J. *World Spice Plants*. 2005: 402.
- 5) 美白用皮膚外用剤（日本国特許 第 3140357 号）
- 6) Kato E, Kubo M, Okamoto Y, et al. Safety assessment of Bangle (*Zingiber purpureum* Rosc.) rhizome extract: Acute and chronic studies in rats and clinical studies in human. *ACS Omega*. 2018; 3(11): 15879-15889.
- 7) Nakai M, Iizuka M, Matsui N, et al. Bangle (*Zingiber purpureum*) improves spatial learning, reduces deficits in memory, and promotes neurogenesis in the dentate gyrus of senescence-accelerated mouse P8. *Journal of Medicinal Food*. 2016; 19 (5): 435-441.
- 8) 許鳳浩, 上馬場和夫, 浦田哲郎ら. ジャワしょうが抽出物摂取の軽度認知障害に対する影響. *日本補完代替医療学会誌*. 2018; 15(1): 65-66.

ABSTRACT

Java Ginger Bangle

Nobutaka SUZUKI¹, Hoko KYO¹, Kazuo UEBABA²

¹Department of Complementary and Alternative Medicine Clinical Research and Development,
Kanazawa University Graduate School of Medical Science

²Teikyo Heisei University

The review reveals latest studies of Bangle that has unique ingredients, safety, healthy effect and especially neurotrophin activity. Banglens have some neurotrophin activity such as neuritogenesis without NGF in vitro, property that enhances hippocampal neurogenesis and crosses the blood-brain barrier (BBB) in vivo. On the other hand, Java ginger bangle (Extract) improves spatial learning in Senescence-Accelerated Mouse. Moreover the human clinical trial for MCI (Mild Cognitive Impairment) have been just started.

Key words: Java ginger bangle, neurotrophin-mimic active compound, banglene, dementia, MCI (Mild Cognitive Impairment), MoCA-J