

## 薬剤としてのプロポリス

Cristina Mateescu

今日、最も驚異的なミツバチ生産物として知られているプロポリスは、ミツバチが多様な植物の芽や分泌物から集めた、樹脂状の粘りけのある物質で、紀元前 300 年頃の昔から民間療法で使われた記録がある。

プロポリスとその成分のもつ細菌、真菌に対する抗菌活性、抗炎症性、鎮痛効果、抗がん性、抗酸化作用などの生物学的作用や治療効果が、世界各地の研究チームによって報告されている。健康増進、炎症、心臓病、糖尿病、更にはがんなどの病気予防のため、プロポリスは健康補助食品、健康飲料にも盛んに使われている。多様な生物学的作用と、広範な利用から、改めてその構成成分について関心が高まっている。

しかし、卓越した治療効果は色々あるとしても、プロポリスが民間治療薬の立場から抜け出て、薬剤としての地位を得るには、その精製法の確立、規格の統一をすすめる、化学的、技術的、毒物学的研究、予備的医療実験、医療実験などを行うことが不可欠である。

天然の産物をそのまま薬剤として使う時代は過去のものとなった。しかし 20 世紀も終わろうとする今日、化学合成された多くの製品に取って代わるほどではないが、現代の基準に従って整えられた天然医薬品は次第に世の中に広く受け入れられるようになっている。天然の医薬資源に関する情報が時代の流れの中で失われてしまわないように、民間療法（経験的治療法）を調査記録する努力も続けられている。

一方化学、薬理学、製薬技術などの分野の進歩により薬剤には各種の基準が確立され、特に厳格なのは、「その製品と対象生物に及ぼす効果の間に、一定の定量的な関係がある」ことの

証明である。この基準をクリアするには、まず基礎として、その薬剤製品の調剤型に関わらず有効成分の正確な投与量を把握する必要がある。

服用量の概念は、抽出液であれ、チンキであれ、有効成分が自然に混ざっている天然医薬にも力価という形によって応用できる。標準規格化とは、プロポリスのもっとも代表的な有効成分が、最終生産物中で同濃度になるように揃え、これを統一規格で表わそうとするものである。

物理—化学的方法が適用できない場合には、生物学的方法による調製基準も可能であろう。薬用抽出液については標準規格制定が、昔から広く行われている。

プロポリスが生物に対して効果を持つことは良く知られており、ここ数十年間、プロポリスに含まれる多彩な成分について報告されている。それだからこそ、今や医療用プロポリス抽出液の投与量と、得られた効果との関係を定量化し、基準をクリアすべき時なのである。そのためには標準規定の抽出液のみを用いて、研究室で、臨床においても実験を行わなければならない。

抽出は原材料から、より純粋な物質を得るために行う作業である。標準規定抽出液ならある量を投与するとき、含まれる有効成分量がわかる。そこで投与過多による害がなく、最大の治療効果が上げられ、患者それぞれに応じた処方が可能となる。

プロポリス標準抽出液（SPE）は、有毒な製品とはかけ離れた物ではあるが、それでも投与量が多すぎれば、副作用もあり得る。標準化さ

れていないものでは、投与される有効成分が一定でなく、期待される効果が得られないことや、治療の失敗に至ることも考えられる。

ブカレストのアピセラピー医療センターでは、SPE を使って、健康な動物と病理誘導した動物による生化学実験の結果を、臨床実験の計画、実施のための基礎的データとして利用している。

SPE をもちいて、肝臓、筋肉、リンパ系、副腎、一般糖代謝系、ある種の免疫系などに対する効果を証明する生物化学実験が行われた。肝臓保護作用、炎症抑制効果、上皮細胞生産作用や脈管透過性、(組織培養法による)抗ウイルス作用も病理誘導した動物で実験、調査している。

同時に、臨床実験における急性毒性と長期投与による用量依存的慢性副作用にも着目し、データを集めている。

SPE はつねに一定の溶媒で、定められた技術条件によって調製されなければならない。それ以外の条件の抽出液による実験の結果は、私達のデータとは異なるであろう。

### プロポリス原体と抽出液

プロポリスはミツバチが巣のひび割れを埋めたり、巣枠の端を巣箱内の溝に着けたり、ハチミツや蜂児の入った巣房を磨くのに使う色は茶色、黄土色、緑色などの粘着性の物質で、樹脂状で堅く、ろうが混ざっている。複雑な匂いを持ち、時にはバルサムのように、ろう、ハチミツ、ヴァニラを思わせる。燃やすとその煙は最上級の香油や樹脂の典型的な香りがする。プロポリスの重量は差が大きく、比重 1.033 から 1.145 の報告がある。

市販されている調製プロポリスの品質(精製度、フラボノイド含有量)はかなりばらつきが見られる。プロポリス製品の品質基準を早急に制定し、製造者が分析を徹底し、品質規準に従って製造した製品であることを消費者に保証するシステムを確立する必要がある。

直接養蜂家から購入するときにも、質の良さが保証されるプロポリスでなくてはならない。

一般的に養蜂家は、プロポリスは純粋な物であることが肝心だという点についてまだ関心が薄い。ほこり、その他の夾雑物を可能な限り除去し、 $-20^{\circ}\text{C}$  で数日保存すればプロポリスは使用可能になる。常に品質管理に注意することも大切である。

プロポリスは水には不溶で、成分の一部はアルコール、アセトン、エーテル、クロロフォルム、プロピレングリコール、ベンゼン、ジメチルスルフォキシド、エチレンジアミンなどに溶ける。温度条件により、溶解速度が変化するだけでなく、成分が可溶か不溶かも変わる、例えばワックス成分は高温のアルコールには溶けるが、低温では溶けない。

プロポリスを溶解した後に残る残滓は、用いた溶媒に不溶な物質群、不純物などである。

### プロポリスの化学成分

プロポリスは皮膚の脂質やタンパク質と強い相互作用を示すことから、しばしば‘芳香性の膠’とたとえられる。プロポリスは複雑な混合物なので、その特質を見極めるためには、成分の分析から始めることになる。

アルコール抽出によりいわゆる‘樹脂分画’が得られ、アルコール不溶分画、またはろう分画が残る。‘プロポリスバルサム(油や低分子量揮発物を含む樹脂)’と呼ばれるものは、70%アルコールで抽出される分画を指す。

プロポリスから最初に分離された化合物はシナミルアルコールと桂皮酸であり、バニリンも僅かに検出された。1927年に最初のフラボノイド、クリシンが分離されている。

Bankova et al. (1988) のブルガリア産プロポリスの研究ではテルペノイド類、ろうと共にポリフェノール類が 50%以上含まれた。

Hegazi 博士らは、エジプト産プロポリスを原料に高速液体クロマトグラフィーや、ガスクロマトグラフィーとマスマスペクトル(質量分析計)を用いて、表 1 に示す成分を分析検出した。この実験では、プロポリスをメタノール、エチルエーテル、アセトン、クロロフォルムの混合液(比率 1:1:1:1)に溶かした。その他に

表1 プロポリス中の成分

成 分	含有率
フェノール酸エステル類	72.7%
フェノール酸類	1.1%
脂肪酸	2.4%
ジヒドロカルコン	6.5%
カルコン	1.7%
フラバノン	1.9%
フラボン類	4.6%
テトラヒドロフラン誘導体	0.7%

エタノール15%（容積比），無水アルコール（加熱したものと，冷たいもの）による抽出法も用いた。

プロポリスの一般的組成は樹脂，芳香性油55%，ろう30%，揮発成分10%，花粉5%である。プロポリスはビタミンやミネラルも豊富に含む。ビタミンはB<sub>1</sub>，B<sub>2</sub>，B<sub>6</sub>，ニコチン酸，パントテン酸，ビタミンA，ビタミンC，ビタミンEである。ミネラルで最も多いのは銅（26.5mg/kg）とマンガン（40mg/kg）。灰分には鉄，カルシウム，アルミニウム，バナジウム，ストロンチウム，マグネシウム，珪素が含まれる。

プロポリス中に見られる酵素としては，コハク酸デヒドロゲナーゼ，グルコース-6-リン酸フォスファターゼ，ATPアーゼ，酸性フォスファターゼがある（Tihonov and Momontova, 1987）。これらの化合物や他に報告されているアミノ酸類はプロポリスに含まれる花粉に由来する。

アルコール抽出液に含まれる成分はフラボノイド類，テルペン，桂皮酸誘導体，脂肪酸，フェノール酸などである。このうち主成分として，フラボン類，フラボノール類，フラバノン，アセトキシベツレノール，芳香性アルデヒド（イソバニリン）があげられる。

また，蒸気揮発分画には安息香酸，ベンジルアルコール，ソルビン酸，バニリン，ユーゲノールなどがある。蒸気蒸留液にはフェニルビニルエーテル，アニシルビニルエーテル，シクロヘキシルベンゾエートが見られたが，これらは実験中に作られた化合物と思われる。

このようにプロポリス中の代表的化合物はフラボノイド類であり，それがミツバチ唾液中の酵素で変化した可能性もある。ユーカリのプロポリスにはヒドロキシスチルベン，メトキシスチルベン類が多種含まれることが知られているが，これは天然のスチルベン類をミツバチがメチル化，あるいは脱メチル化してプテロスチルベン類に変形した結果であるといえよう。

### プロポリスの生物学的作用

前述のように，高度な分析法によって明らかにされたプロポリス中の主要有用成分は天然のフラボノイドである。フラボノイド類に由来する重要な性質には以下がある：

- 抗菌作用（Ghisalberti, 1979）
- 抗炎症作用
- ビタミンC 増加，保護作用
- 毛細血管に対する効果（Ravina, 1969）
- 抗酸化作用
- 毛細血管の透過性を低下させるビタミンP作用（Szent-Györgyi, 1936）
- ヒアルuron酸分解酵素を抑制し，コラーゲンを安定させる効果
- 抗出血作用
- 伏在する静脈からのムコ多糖類の酵素的代謝に対するフラボノイドの影響（Niebes and Luszt, 1971）。

各種プロポリス中に見られるフラボノイド類と，その主な作用を表2に示す。

### プロポリスの生化学的作用

プロポリス標準規格抽出液（SPE）による実験室内動物実験から以下の結果が得られた：

- 血漿内タンパク質の増加
  - ガンマーグロブリン含量の増加
  - 異化作用
  - 免疫反応の刺激
- そのほかに見られた変化は：
- 血液内のコレステロール濃度の改善
  - トランスアミナーゼ活性レベルの変化
  - タンパク質，アミノ酸総量の変化

Giurgea and Popescu (1982) は血清中の

表2 プロポリス中の成分とその効果

成分	主な効果 (文献)
クリシン	蜂ろうの着色 (Jaubert, 1926) 腫瘍毒性 (Hladon et al., 1987)
アピゲニン	胃潰瘍治療効果
アカセチン	抗炎症作用 (Bankova et al., 1987)
ケルセチン	ヒスタミン様作用 (Di Maggio and Ciaceri, 1961); 抗ウイルス性 (Konig and Dustmann, 1985); 毛細血管強化作用 (Budavari, 1989); 抗腫瘍作用 (松野, 1994); けいれん鎮静剤
ケンフェリド	けいれん鎮静剤; 抗- <i>Micobacterium phlei</i> , 抗耐酸性微生物
ケンフェロール-7, 4'-ジメチルエーテル	抗真菌性
エルマニン	抗真菌性
ガラングイン	細菌抑制作用 (Villanueva et al., 1964); 真菌, 細菌に対する抗菌活性 (Metzner et al., 1979); 抗ビロリ菌 (MIC25 $\mu$ g/ml)
ピノセンブリン (特に山岳地産プロポリスに多い)	静菌活性; 抗カビ (Miyakado et al., 1976); 抗子囊菌 (Metzner et al., 1979); 真菌, 細菌に対する抗菌活性 (in vitro, in vivo) (Metzner et al., 1979); 抗カンジダ (Metzner et al., 1979); 局部麻酔 (Paintz and Metzner, 1979); 抗ビロリ菌 (MIC: 12.5 $\mu$ g/ml)
ピノバンクシン	真菌, 細菌に対する抗菌活性 (Metzner et al., 1979)
ピノバンクシン-3-アセテート	真菌, 細菌に対する抗菌活性
ピノストロピン	局部麻酔効果
3', 4'-ジヒドロキシフラボノイド	毛細血管強化作用 (Roger, 1988)
フラバン-3-オール	毛細血管強化作用 (Roger, 1988)
ペクトリナリンゲニン	けいれん鎮静剤
ルテオリン	抗ウイルス作用 (Konig and Dustmann, 1985); 胃潰瘍治療効果
アルテピリンC	抗腫瘍効果; 抗白血病効果; anti- <i>Micetosporus</i> , <i>Arthroderma</i>
エリオジクチオール	肺の機能補助; 急性呼吸障害予防
ピノシルビン (3, 5-ジヒドロキシスチルベン)	桿菌 ( <i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i> ) に対する抗菌効果; <i>Mycobacterium phlei</i> , <i>M. smegmatis</i> に対する抗真菌作用
フェルラ酸	抗細菌効果 (グラム陰性, グラム陽性菌とも); 接着効果 (治りの遅い傷口に); コラーゲン, エラスチン (皮膚組織接着物質) 形成促進; プロポリス透過性
イソフェルラ酸	抗黄色ブドウ球菌
安息香酸	静菌, 殺菌効果; 鎮痛, 滅菌効果
桂皮酸	抗黄色ブドウ球菌
桂皮酸誘導体	傷跡修復, 上皮組織再生促進
イソペンチルフェルレート	抗 A 香港型インフルエンザウイルス (試験管内); 赤血球凝集素生産の抑制 (生体内)
シンナミリジン酢酸	<i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>E. coli</i> への抗菌性; <i>M. phlei</i> , <i>M. smegmatis</i> , 白癬菌への抗真菌性
芳香族酸とそのエステル	真菌, 細菌に対する抗菌活性
p-クマリン酸ベンジルエステル	真菌, 細菌に対する抗菌活性
カフェ酸	抗ウイルス性; 数種のグラム陽性, グラム陰性微生物への抗菌活性; 抗炎症効果
ブレニルカフェ酸	潜在性接触アレルゲン
3-メチル-2-ブテニルカフェ酸	抗ウイルス活性
カフェ酸エステル	局部麻酔効果
カフェ酸フェネチルエステル	抗腫瘍作用
メチルカフェ酸	腫瘍細胞毒性, 抑制
メチルフェルレート	腫瘍細胞毒性, 抑制
クロロダン系ジテルペノイド	抗腫瘍効果, 抗細菌作用
2, 2-ジメチル 8 ブレニル-クロメン-6 プロベノル酸	抗がん (抗腫瘍) 作用
17-OH-クロロダン-3, (13Z)-15-ジェノル酸	抗がん (抗腫瘍) 作用
ブテロスチルベン	抗尿病効果 (未確認)
エーテル可溶揮発性化合物	抗菌活性
ピサボロール	抗炎症性
巣箱内の揮発性物質	抗枯草熱作用
アミノ酸類	アルギニン: 細胞分裂, タンパク質合成を促進 (Gabrys, 1986), プロリン: コラーゲン, エラスチン形成促進 (Gabrys, 1986)

総タンパク質量の増加と、リンパ器官でのわずかなグリコーゲン低下を観察している。Olinescu et al. (1982) は試験管内実験で、純化したプロポリスが血清中のアルブミン、あるいはヒトの血清タンパクと反応し、タンパク質を変形させること、セルロプラスミンの活動が活発になることを確認している。1984年にはGiurgeaがミオフィブリルタンパク分画と筋肉中の総タンパク質量の顕著な増加を報告した。Amoros et al. (1994) はプロポリス抽出液のヘルペスシンプレックスタイプ1ウイルスに対する効果を試験管内実験で研究した。

毛細血管に対するプロポリスの作用メカニズムを想定すれば以下のものであろう。

—フラボノイドは金属元素をキレート化し、アスコルビン酸の酸化を押さえる

—オルトメチルトランフェラーゼを抑制し、アドレナリンの効果を持続させる

—ヒアルロニダーゼとヒスタミンを抑制する  
—抗凝集素の活動を妨げる

### フラボノイドの基本的作用と生理的影響

フラボノイドの基本的作用は1) リン酸化による酵素活動の変化；2) 抗酸化作用；3) 遺伝子発現の抑制の3点に集約される。この3つの作用に基づく生理的影響には、抗アレルギー反応、抗ウイルス反応、鎮痛作用、抗腫瘍作用、アスピリン様の効果（抗炎症作用）がある。各作用がどの様にもたらされるのか、以下に述べる。

抗アレルギー反応：気管支の筋肉収縮により、呼吸の流れが阻害される喘息、じんましん、鼻水、消化液の分泌過多、それにともなう発熱などのアレルギー症状は、肥満細胞からのヒスタミン放出で引き起こされる。放出は、抗原が肥満細胞上皮のIgE（免疫グロブリンE）抗体と結合したときに起きる。その結果、アデノシン三リン酸（ATP）を使って、肥満細胞にCaイオンチャンネルが開き、Ca<sup>++</sup>イオンが細胞内に侵入し、2分子のヒスタミンが遊離する。

ATPは、フォスファターゼと反応しやすいので、フラボノイド存在下では、Caイオンチャ

ネルが開きにくく、肥満細胞はヒスタミンを遊離できず、アレルギー反応はおきにくい。抗アレルギー薬として長く使われてきた、クロモグリカンやIntalはクロマン環とフラボノイドからなる化合物であることは良く知られている。

プロポリスには花粉が含まれており、加工処理中にこれを適切に除去しないと、感受性の高い患者がプロポリスでアレルギーを起こすことになる。またかなり少量ではあるが、ハチ毒もプロポリス中に存在し、水溶性溶媒で抽出されるので、アレルゲンとなる可能性がある。

抗ウイルス反応：ウイルスは核酸（DNA、あるいはRNA）をもち、感染細胞内だけで増殖する感染性の微小構造体である。人の細胞に侵入、活性化するが、その際、外被はリソソーム内の酵素で消化される。リソソームは脂質膜に覆われた細胞小器官であるが、フラボノイド存在下では、ウイルスがその中に侵入できない。この現象の原因はまだ完全に究明されていないが、考えうる仮説として、リン酸化によってリソソーム脂質膜の透過の前提となる、タンパク質外套のアミノ基が中性化されることが考えられる。

鎮痛作用：傷口にプロスタグランジン（PG）ができると、痛みを引き起こす。フラボノイドはPG-シクロオキシゲナーゼの活動を抑え、PG生成を妨げる。

抗腫瘍（抗ガン）作用：腫瘍化した細胞では典型的にATPアーゼ依存性イオンポンプの低下が見られる。ATPアーゼは、リン酸化反応により活性中心がブロックされ活動を阻害される。しかしフラボノイドはリン酸基を捕捉し、このリン酸化反応を変化させ細胞を正常な状態に戻す。

アスピリン様の効果：アスピリン（アセチルサルチル酸）は、PG生成に関与する酵素（PG-シクロオキシゲナーゼ、リポキシゲナーゼ）の活動を抑制する。フラボノイドも同様の働きを持っているので、“天然のアスピリン”と称されるのである。

## プロポリス（フラボノイド）が効果を上げ と思われる疾患

炎症：フラボノイドの治療でもっとも良好な結果を得られるもののひとつが炎症であろう。炎症の発生、拡大にはプロスタグランジンが大きく関わり、その生成をフラボノイドが阻止するからである。

特定の酵素の活性化と抑制：アミノ酸の一種チロシンとフラボノイドとは構造が類似しており、リン酸化反応を競うことになる。フラボノイドはチロシンより（電子が）求核的なので、アミノ酸に先んじてリン酸化される。このことが原因となってある種酵素の活性化や活動抑制が起きると考えられる。腫瘍の発達を抑制するメカニズムにも通ずる説明であろう。

抗酸化作用：フラボノイドの基本構造にはクロマン環があり、酸化状態で容易に環を開き、フリーラジカル（FR）を放出する。このFRが生体内の他の遊離基を破壊すると生体組織が壊される。FRはX線やその他の放射性物質の照射などでも発生する。地上での放射線照射に気をつけるだけでなく、反応速度ははるかに遅いが、宇宙からの照射にも注意すべきである。

フラボノイドの還元作用は酸化によるアスコルビン酸（ビタミンC）破壊を抑え、 $\text{Fe}^{3+}$  イオンを生理的に活性な  $\text{Fe}^{++}$  にする。またフラボノイドはCu, Hg, Pbなどの重金属イオンとも結合し、栄養物質、不飽和脂肪酸の自動酸化を妨げ、更に特定の重要な酵素の活性を阻止する。

遺伝子発現の抑制：フラボノイドの中に、エストロゲン（女性ホルモン）、グルココルチコイド（副腎皮質ホルモン、炭水化物代謝を調節）などのホルモンが持つ遺伝子発現の抑制という重要な作用と同様の働きをするものがある。シリバイン（フラボノイド）とコルチゾンは大変類似した構造を持っているので、その作用も類似するのであろう。

糖尿病への効果：この病気では血液中のショ糖は脂肪のかたちとなり、目、腸など各臓器中の血液循環が悪化する。ショ糖は臓器に長く滞

在するとアルドースレダクターゼによって還元され、ヘキシトールとなる。ヘキシトールは安定した化合物で、浸透圧により血液から多量の水分を吸収して、臓器の細胞中に蓄える。そこで臓器は膨張し、眼球内の血圧が上がり、小腸の栄養吸収機能も衰えるなど、機能が低下する。フラボノイドはアルドースレダクターゼの活動抑制作用を持つので、眼圧を下げ、小腸の機能を回復させる。フラボノイドの血管強化作用は、危険な微少出血を防止する効果がある。

## プロポリス調剤投与に関わる研究

フラボノイドは糖分子と結びついているか否かによって水溶性と不溶性のものに分かれる。

更にフラボノイド類はフェノール酸類、フェノール酸誘導体と同様に天然の外因性抗酸化剤として知られているが、その作用は、穏やかな、炭素鎖切断効果を与えるもので、ビタミンEなど典型的な抗酸化剤の作用とは異なる。フラボノイドは例えばフェノールやポリフェノールのように、より安定なラジカルを形成し、もう反応を起こさなくさせる炭素鎖切断供与体となるものと、低酸素圧状態でアルキル濃度と過酸化ラジカル濃度がほぼ同じ時に活発化して、活性酸素消去剤として働く炭素鎖切断受容体（芳香族アミンや遮へい型フェノール）とがある。

全てのフェノール、ポリフェノール抗酸化剤の活性は遮へい型水酸基（ピロカテコール誘導体、トリフェノール類、テトラフェノール類、とくに生物的抗酸化剤として重要なトコフェロール類とその誘導体）で制御される。

フラボノイドの抗酸化作用活性はラジカル反応段階、反応のタイプ、反応動態など多くの要素から影響を受ける。医療現場では、基質安定面で最良の効果を得るため、多種の抗酸化剤を混ぜて利用している。配合各剤の作用の集積が投薬の効果として現れている。

プロポリスは元来が多様な抗酸化剤の天然混合物であり、抗酸化活性の相乗効果をもっている。構成成分の相乗作用は一般に類似した作用が重なり合って上げる効果で、ここでは複数の連鎖阻害によるもの、あるいは連鎖阻害と活性



酸素消去の作用などとの集成的効果である。プロポリスの抗酸化作用に関する研究は、試験管内はもとより、プロポリス調剤を用いた臨床報告もある。

プロポリスが持つ最も素晴らしい効果の一つに放射線（特にガンマ線、しかし紫外線にも有効）に対する保護作用がある。放射線照射を受けると遊離基が生成され、細胞組織が破壊される。水抽出プロポリスはそれに伴う脂質過酸化反応の増加を抑え、照射を受けた組織内のSOD活性を高める効果を持つ。

水溶性プロポリス抽出液による抗酸化作用を調べる別の *in vitro* 実験で、グルタチオン依存乳酸デヒドロゲナーゼの遊離と過酸化脂質形成から肝臓を保護する効果もわかった。

更にプロポリスバルサムの抗酸化作用もプロポリスに含まれる複数の化合物がもたらす相乗効果の例である。たとえばカフェ酸ベンジルがリノール酸メチルの自己酸化を抑制している。

フラボノイドは、この場合はプロポリスであるが、大変優れた解毒効果をもつ自然の産物である。例えば四塩化炭素 ( $\text{CCl}_4$ ) は有毒で反応性の高いフリーラジカル  $\text{CCl}_3$  を肝細胞内での脂質の過酸化や必須高分子との共有結合の過程で生成するが、フラボノイドはこの  $\text{CCl}_4$  やアルコールを無毒化するなど、異物（有毒化合物）に対する強力な抑制作用を示す。異物の酸化酵素の作用システムへの関与に抗酸化剤として多彩な機能でかかわるのである。良く知られているように酵素作用は毒性物質とその誘導体の最初の標的となる部分である。フラボノイドの保護作用はとくにコハク酸デヒドロゲナーゼ、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ、チトクロム c 酸化酵素との関連で顕著にみられる。

### 内臓に及ぼす効果

**肝臓：**プロポリスは抗酸化作用だけでなく、血糖値低下とグリコーゲン増加の効果も加わって、肝臓保護効果を上げるのであろう。

**核酸 (DNA, RNA)：**プロポリス投与により核酸量はわずかに変化する。SPE 投与 10 日後に DNA 量がやや低下するのは、タンパク質合

成が抑止されるからであろう。フラボノイド類にタンパク質合成抑止の性質を持つものがあることと、フラボン類、フラボノール類で 3'-4' と 7 位に水酸基を持つ化合物がリボヌクレアーゼ抑制作用を持つ可能性のあることは知られている。

**トランスアミナーゼ (アミノ基転移酵素 GOT と GPT)：**研究室での分析で検査される最も一般的酵素である GOT (グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ) と GPT (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ) は、グルタミン酸の代謝に関与し、各種臓器内で重要な役割を果たす酵素である。プロポリスの投与による肝臓組織での両酵素の活性低下、あるいは上昇は両酵素の抑制あるいは活性化を反映している。あるいは、細胞膜透過性の変化がこれら酵素の細胞からの放出、細胞への侵入を容易にしていることも一因と考えられる。

**肝リン酸化酵素：**この酵素の活性もプロポリスの投与間隔により多様な数値がみられる。10 日、30 日、60 日間隔では増加、20 日、90 日間隔では減少する。フラボノイドはアドレナリン代謝と競合し、その作用はアスコルビン酸 (ビタミン C) の作用と相乗的に働き、こちらの場合では、フラボノイドがアドレナリンを保護、補完しているように見える。

**グルコース-6-リン酸フォスファターゼ：**肝臓では必須の酵素であるがグルコース新成にのみ特有なわけではない。この酵素活性が肝臓のグルコース生成能力に反映されると思われる。SPE 投与 10 日、90 日後には酵素量低下が見られ、30 日後は増加していた。

**脂肪肝はアルコール摂取過多により、肝臓細胞内にエネルギー源としての脂肪酸が蓄積されておきる。他にカテコールアミンの遊離も考え得る。これにより末梢脂肪が分解され脂肪酸を生成し、肝臓へ移動して脂肪合成の元になる。**  
**血液：**血液検査では主に赤血球、白血球など数値化されやすい要素が調べられる。

**赤血球沈降反応：**プロポリス抽出液投与 10 日後に赤沈反応速度の大幅な低下が見られた。

**ヘモグロビン含量：**投与 10 日後は低下した

が、20 日後には増加していた。

白血球、特にリンパ球の増加：10 日後に増加していた。赤沈反応速度、白血球の変化は免疫反応を刺激する効果と考えられる。リンパ球は血清グロブリンを生成するが、その内のガンマ、ベータ分画は生体免疫防御システムの鍵となる重要な部分である。

**膵臓：**研究室内のプロポリス投与動物実験では、膵臓ランゲルハンス島の増加と、それによるインシュリン分泌過多が見られた。インシュリン濃度の上昇は血糖値を下げ、肝臓その他の臓器へのグリコーゲン蓄積を高めた。つまりプロポリス抽出液はインシュリンの血糖低下作用を強めるといえよう。ルチンのマグネシウム誘導体を用いた最近の研究からもこのフラボノイド化合物の血糖低下作用が証明されている。

タイプ 1 の糖尿病 (IDDM インシュリン依存型真性糖尿病；ランゲルハンス島内のベータ細胞が破壊され、インシュリン生成に障害が起きて糖分の代謝異常を来す) は活性酸素が関与した自己免疫メカニズムや炎症のプロセスで発症する (Rabinovitch, 1994)。インターロイキンはベータ細胞内で NO を含む活性酸素を産生してミトコンドリアの機能を抑制し、ベータ細胞の機能低下とついにアポトーシスによる細胞死にいたるプロセスに介在して、重要な役割を果たしている可能性がある。ベータ細胞内で行われる活性酸素消去活動、インターロイキン (IL)- $1\beta$  の活動抑制、それに一酸化炭素合成酵素作用抑制の 3 つの機能はインシュリン依存型糖尿病の発症抑制に大きな役割を果たしている。

プロポリス水抽出液が強力な活性酸素消去作用 (Matsusige et al., 1995) と、IL- $1\beta$  および NO 産生を抑える効果をもつことが分かっている。

### プロポリスの抗感染作用など

**抗菌作用：**プロポリスの全身的、局部的感染に対する制御効果は広く関心を集めてきた。幅広いグラム陽性、グラム陰性細菌に対し、強力な抗菌、殺菌効果をもつ。プロポリスの水溶性で

温度感受性の分画は (幸いなことに凍結乾燥すると安定する) 結核菌に対し大きな効果を示す。

他の抗生物質と併用するとプロポリスの効力と持続性は相当向上し、しかも対象とする細菌が抗生物質への抵抗性を獲得することがない。内服した場合、プロポリスは殺菌効果を示さないが特定の、或いは全般的な免疫機能を刺激して結果的に生体の細菌への抵抗性を高めている。

この重要な作用を担う主要成分は芳香族アルコールとフェノール酸のエステルであり、治療に用いるプロポリスがすでに揮発性油成分を失った製品であれば、治療効果は低下する。揮発成分が十分残っているプロポリスは高品質といえる。香りがよいほど高い効果がえられるプロポリスである。

生産者である養蜂家には、プロポリスを巣箱から集めたら、ただちに丁寧に密閉し、低温で貯蔵することを勧めたい。そうすれば揮発成分を最大限保存できる。

**プロポリスの抗感染、抗ウイルス作用：**プロポリスの抗ウイルス作用研究の多くは、特にヒトの単純帯状疱疹ウイルスの研究で、*in vitro* 実験である。プロポリスはウイルス感染治療で殺ウイルス効果とウイルス増殖抑制効果を示す。臨床実験ではインフルエンザウイルス、牛痘ウイルス、水疱性口内炎ウイルスに効果があることが証明されている。その際は 1% プロポリスにローヤルゼリーとハチミツを加えたものが使用されることが多かった。

**傷の治癒能力 (傷薬として)：**いくつかの競合する作用が総合的に傷の治癒を助けている。プロポリスは皮膚組織の上皮形成を促進するだけでなく、抗菌、皮膚軟化、抗浮腫、局部麻酔の効果を及ぼし、更に傷部分の毛細管血流の早期回復も促す。

実験的におこした火傷、外科手術後の傷口、肛門周囲の傷、火傷、壊死、手足の栄養性潰瘍など多様な外傷治療でこれらの効果が報告されている。治療に用いられたプロポリス製剤は、各濃度アルコール抽出液、油性溶液、軟膏、ア



ルコール溶液スプレー、座薬などである。

プロポリスによる傷治癒を病理学的に見ると  
1) 感染を防ぎ、細胞壊死部分の粘膜、肉芽の再生、2) 肉芽形成過程の促進：生体が本来持つ組織再生力を援護し、上皮細胞の分裂増殖を促進する、の2つの段階にわけられる。

さらにプロポリスで処置された皮膚は血液、リンパ液の循環が改善し、フラボノイドの血管の透過性減少効果も加わる。この働きは以前は一般にビタミンPと呼ばれ、具体的には植物フラボン一群（ヘスペレチン、エリオディクチン、ケルセチン、ルトサイド）を示していた。

プロポリスは手足の栄養性潰瘍には上皮細胞再生、神経形成組織再生、潰瘍個所の細胞、組織の代謝機能向上を促進している。これらは組織の透過性抑制、酵素再活性化、未分化皮膚細胞の活動抑止に協力、などの機能に基づいている。さらに瘢痕の拡がりを押さえ、芽生、湿疹などの副作用を軽減する。

**抗浮腫作用：**多様な炎症性疾患の治療がプロポリスの内服、外用で行える。抗浮腫効果は鎮痛効果、麻酔効果など複数の作用で補強される。急性、慢性中耳炎の炎症、髄膜炎と毒性、歯肉炎に色々な処方のプロポリスが使われている。

**全身、局所麻酔作用：**プロポリスは麻酔薬としても優れている。局所麻酔では、コカインの効果の3.5倍、プロカインの5.2倍の力価を示す。動物実験では0.012g/体重(kg)のプロポリスで全身麻酔効果が45分間続いた。服用の場合、獣医による羊や犬の外科手術では、2～5分後に麻酔効果が現れたが、心拍、呼吸、体温に変化はなく、反射興奮性の低下も見られなかった。

**その他の作用（蠕動、抗ヒスタミン、抗腫瘍、抗放射線、抗喘息）：**腫瘍に対する効果はカフェ酸誘導体、フラボノイド類、アルテピリン、2,2-ジメチル-8-プレニルクロメン-6-プロペン酸、17-ヒドロキシクロゲダ-3, (13Z)-ジェン酸など、の化合物に由来する。

クレロダン系ジテルペンはヒト肝ガン細胞、ヒト子宮頸ガン細胞、肺ガン細胞、KBおよび

W3Y細胞に細胞傷害作用を持つ可能性がある」と報告された。松野(1994)によればクレロダン系ジテルペノイドはガン由来の細胞に選択的に毒性を持ち、ガン細胞の増殖をその遺伝子合成(S)相で停止させる。細胞膜の性質を(膜内のリポタンパクのレベルで)変化させ、ガン細胞のイオン透過性を乱す作用に基づくと思われる。

木本(1995)の研究で培養された、あるいは移植された多様なガン細胞に対し、アルテピリンCも強い細胞傷害作用があることが分かった。18タイプの培養した腫瘍細胞でアルテピリンCの効果を試験すると、10～100μg/mlの投与で細胞の増殖を著しく抑制した。特に水溶性のアルテピリンC-Naに特に抗ガン効果が高いこと、この物質はガン細胞、悪性リンパ腫細胞のDNA合成を阻害することがわかった。糸球体動脈内膜細胞原形質内の呼吸代謝に関与する酵素作用を乱すことも細胞増殖抑制に貢献している。これら化合物の抗腫瘍作用はフェノール化合物の同様の作用と相乗的に働いて、その効果を高めている(木本, 1999)。

抗放射線効果もプロポリスの持つ重要な作用である。ガンの放射線治療時に起きる湿疹予防のため、放射線不透過溶液(ラノリン入りプロポリス軟膏)を照射患部に塗布する。プロポリスは放射線治療により生ずる病変の早期治癒にも効果を現す。

気管支喘息、神経精神障害治療にも著効があると言われる。喘息に対し、麻酔、効アレルギー、抗炎症、局所栄養補給などの効果が相乗的に働き、発作を押さえる。

## プロポリス医療薬と適応症

アピセラピー医療センターのプロポリス入り調剤には軟こう、溶液、スプレー、エアゾール、錠剤、座薬などがある。今後、細胞免疫担当細胞の一つ、マクロファージの活性化を目指す調剤の開発が望まれる。

### 1. 眼疾患用

適応症：ものもらい、眼瞼炎、結膜炎、光線・

薬品による目の炎症、ヘルペス性角膜炎

**製 品：プロポリス目薬**（製品名：オフトルモセプト。（訳注）以下製品名は省略した。）；水溶性プロポリス懸濁液を2%含む。有効成分は蒸留水、生理食塩水などに溶かされる。**プロポリス眼軟膏**；水溶性プロポリス懸濁液入り。光線、薬品による目の炎症、ヘルペス性角膜炎には就寝前に塗布する。**洗眼液**；水溶性プロポリス懸濁液入り生理食塩水。疾患個所の洗浄。**プロポリススプレー**；水溶性プロポリス懸濁液入り溶液。特製アイマスクに噴霧し、目を湿布する。12回継続して行う。

## 2. 耳鼻咽喉疾患用

**適応症**：鼻；各種鼻炎、副鼻腔炎、咽喉；喉の炎症、扁桃腺炎、咽頭炎、喉頭炎、咽喉頭炎、耳；中耳炎、外耳炎、耳の湿疹

**製 品：プロポリス点鼻薬**；ひまわり油のベースにプロポリス標準規定軟抽出液（SPISS）を加える。**プロポリスうがい液**；ローヤルゼリー、ハチミツとSPISS入り。咳止め用の蒸気吸入にも使う。**プロポリス錠**；ショ糖またはグルコース、果糖にSPISSを加え、錠剤にする。**プロポリススプレー**；水溶性プロポリス懸濁液入り溶液。鼻、のどに吸入。

## 3. 歯科系疾患用

**適応症**：慢性、急性の歯肉炎、口腔内の炎症、歯槽膿漏

**製 品：プロポリス歯肉薬**；SPISS入りチンキ。炎症個所に塗布。**プロポリス歯槽膿漏薬**；SPISS、ローヤルゼリー、コラーゲン入りの乳液。

## 4. 消化器系疾患用

**適応症**：口腔カンジダ（*Candida albicans*）症、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、膀胱炎、肝炎、初期の肝硬変、腸疾患

**製 品：プロポリスうがい薬**；SPISSとスタマイシンを乳液ベースに加える。口腔カンジダ症用。制酸用懸濁液；SPISSと花粉抽出液、ハッカ油を制酸剤に加える。胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍向け。**プロポリス錠**、**プロポリス座薬**；座薬用ベースにSPISS

を加える。出血性直腸・結腸炎、痔疾用

## 5. 呼吸器、循環器系疾患用

**適応症**：心臓病；高血圧、高コレステロール、高脂質による虚血性心臓病、冠状動脈疾患、不整脈。呼吸器系；気管炎、気管支炎、気管支喘息、肺炎、結核

**製 品：プロポリスチンキ**；花粉、レシチンを加えたプロポリスチンキ（30%）は高コレステロール、高脂質の患者に効果がある。**プロポリス錠**、**プロポリスエアゾール**、**プロポリス咳止めシロップ**・小児、成人用；甘いシロップベースにプロポリス抽出液、ハチミツ、植物の抽出液を加える。天然のミツバチ生産物の治癒効果を高めるため、標準的薬効成分を追加している。

## 6. 泌尿器疾患、婦人病

**適応症**：婦人病疾患；子宮頸部炎症、トリコモナス症、カンジダ症、泌尿器疾患；前立腺肥大、前立腺腫

**製 品：プロポリス座薬**、**膣挿入用薬**；SPISS、液体花粉、ローヤルゼリー、ハチミツを水溶性座薬ベース（ポリエチレングリコール）に加える。**プロポリス軟膏**；SPISS 5%を軟膏ベースに混ぜる。上記の薬と併用する。**プロポリスチンキ 30%**；汎用薬。**プロポリス 2%**または**5%**添加のハチミツ；汎用薬、補助食品として推奨。

## 7. 皮膚疾患

**適応症**：切り傷、火傷、皮膚炎、湿疹、白癬症、



図1 ルーマニアで販売されているプロポリス製剤

疥癬, ニキビ

製 品: プロポリススプレー; 抽出液 10% 入りアルコール溶液, スプレー用ガスはオゾン破壊しないものを使用. プロポリス軟膏; SPISS 5% を加えた軟膏. プロポリスチンキ (30%), 外用薬. プロポリス入リシッカロール. ニキビ用化粧液; プロポリス抽出液, グリセリン, 生理食塩水.

その他プロポリス入りクリーム, うがい剤, シャンプーなどプロポリス入り化粧品がある.

## まとめ

このようにプロポリスはチンキ, アルコール抽出液, 水抽出液から実に多彩な薬剤を製作できる. 巣箱から取ってきたプロポリスでも, 不純物を充分除去すればそのまま使える. プロポリスに慣れていて, ガムのように噛んでしまう養蜂家も多いが, めまぐるしいほどのテンポで進む現代生活をおくる多くの人には, 手軽なカプセル, 錠剤やスプレーが向いているだろう. プロポリスを他の薬剤, 食品, 化粧品に加えることで, 元の製品の効能を一層引き出すことも可能である.

多くの研究者がより良い抽出方法, 調剤法, 分析法, 保存方法の開発をすすめ, プロポリスの生物学的レベルでの効果が標準化できること, 価値ある薬剤として有効に利用できるようになることをめざしている.

この条件が整ったときに, プロポリスは投与量と効果を定量的に扱える, 薬剤生産の一級の要素となり, 自然療法の一員として大きな期待に応えることが可能になる.

本稿はプロポリス研究者協会講演会 (1998 年 11 月 14 日) の内容に基づいて作成したものである.

(著者の住所は下記参照)

(翻訳 榎本ひとみ・松香光夫)

## 主な引用文献

- Amoros, M. et al. 1994. J. Nat. Prod. 57: 644-647.  
Bankova, V. et al. 1988. Acta Microbiol. Bulg. 23: 52-57.

- Gabrys, J. et al. 1986. Pharmacol. Res. Commun. 18: 513-518.  
Ghisalberti, E. L. 1979. Bee World 60: 59-84.  
Giurgea, R. and H. Popescu 1982. Clujul Medical. 55: 72-76.  
Hladon, B. et al. 1980. Arzneimittel-Forschung 30: 1847-1848.  
木本哲夫・栗本雅司. 1999. ミツバチ科学 20: 65-72.  
木本哲夫ほか. 1995. 日本医事新報 3726: 43-48.  
Konig, B. and J. H. Dustmann. 1986. Apidologie 17: 334-336.  
Kustenmacher. 1911. Ber. Dt. Pharm. Ges. 21: 65-92.  
松野哲也. 1992. ミツバチ科学 13(2): 49-54.  
Matsushige, K. et al. 1995. J. Trad. Med. 12: 45-53.  
Metzner, J. et al. 1979. Pharmazie 34: 97-102.  
Miyakado, M. et al. 1976. Phytochemistry 15: 846.  
Olinescu, R. et al. 1982. Stud. Cercet. Biochem. 25: 258-264.  
Paintz, M. and J. Metzner. 1979. Pharmazie 34: 839-841.  
Rabinovitch, A. 1994. Diabetes 43: 613-621.  
Villanueva, V. R. et al. 1964. Ann. Inst. Pasteur, Paris 106: 292-302.

CRISTINA MATEESCU. Propolis as a therapeutic agent. *Honeybee Science* (1999) 20 (2): 51-61. Medical Center of Apitherapy, Institute for Apicultural Research & Department, Bucharest, Romania.

Known already as one of the most valuable hive products, propolis is more and more widely used in various food supplements and beverages. The scientific studies carried out in various laboratories all over the world proved also its beneficial effects as a therapeutic agent for many human diseases.

As a result, this is an attempt to point out some significant aspects on propolis chemical composition, biochemical aspects, and pharmacological actions as well as some possibilities to approach the best method for its conditioning in order to use it in medical treatments.

Some aspects concerning the requirements of the medical and pharmaceutical authorities for its standardization as well as the Romanian scientific and medical experience in this respect are discussed.