

【総 説】

補完代替医療素材としての
プロポリスPropolis as a Material for
Complementary and
Alternative Medicine中村 純¹, 松香光夫^{1,2}Jun NAKAMURA¹, Mitsuo MATSUKA^{1,2}¹ 玉川大学ミツバチ科学研究施設² プロポリス研究者協会

【要 旨】

ミツバチの生産物の一つであるプロポリスは、ミツバチが植物の防衛物質である樹脂などを集めて、巣の補強、保持に供するものである。また民間医療薬として用いられてきた歴史があり、昨今の日本では健康食品として普及している。各種の生理活性が報告されているが、本稿では163編の文献を引用しながら、プロポリスの由来、研究の概況、化学成分について略述し、補完代替医療素材としての観点から幅広い生理活性について、その活性成分の検討、作用機作、また実際の効果試験についての研究成果を紹介した。取り上げた生理活性は、抗微生物（細菌、真菌、原虫、ウイルス）活性、抗酸化作用、抗炎症作用、抗腫瘍活性、抗肝毒性、とその他の作用である。また、利用に当たっての注意事項も付した。

【キーワード】

プロポリス、補完代替医療素材、抗微生物活性、抗酸化作用、抗炎症作用、抗腫瘍活性、抗肝毒性

1. はじめに

プロポリスは、ミツバチが植物の樹脂、特に植物が新芽や新葉、傷口を保護するために一種の防衛物質として分泌する滲出物を集めて巣に持ち帰り、巣の隙間を塞いで、害敵や寒気の侵入を防ぐために用いるものである。これを人が集めて、民間医療における治療薬として、あるいは健康食品として利用する。したがって、プロポリスの基本的成分は植物由来である。

ミツバチがプロポリスの材料を集める植物をプロポリスの起源植物というが、多くは生態学的に先駆植物と呼ばれるもので、裸地への侵入が早く、厳しい環境ストレスに対抗するため、木本ではタンニンやフラボノイドなどポリフェノールを中心とした摂食忌避物質を含む低毒性の量的防衛物質を大量に生産し、草本ではアルカロイドやテルペノイドなどの比較的強い毒性を持った質的防衛物質を生産するという一般的特性がある¹⁾。ポプラ類 *Populus spp.* を代表的な起源植物とするヨーロッパ産プロポリスが高フラボノイド含有性で、アレクリン・ド・カンボ *Baccharis dracunculifolia* を起源植物とするブラジル産プロポリスが代表成分としてジテルペン類を含む点は、起源植物の生態学的特徴と合致しており、興味深い。

ミツバチの巣から得られるプロポリスは、古代エジプトではミイラ作りに使われていた²⁾。巣箱の中からプロポリスに包まれて腐敗を免れたネズミの死体が見つかることがたまにあるが、当時すでに始まっていた飼育型の養蜂において、人々がそれを見て驚き、死体を永遠に保存する方法としてひらめいたのであろう。これはプロポリスの防腐効果、つまり抗菌活性によるものだが、その効果を活かして薬用に利用されていたことは、少なくとも紀元前300年の記録に読み取れる³⁾。

近年では、ボーア戦争（1899-1902）において、「プロポリシン propolisin（現在もこの商標を使っている別の製品がある）」や「プロポリス・バソジェン propolis vasogen」などの名前で、ワセリンにプロポリスを配合した軟膏やこれを塗布したガーゼ、あるいはハチミツとプロポリスの混合物が創傷治療に使用され、これは第二次世界大戦まで用いられていたという。その後、化学製剤の台頭に伴って近代医学の第一線からは退いていた。ルーマニアでは、アピセラピー（ミツバチ治療学）医療センターで、眼科、耳鼻咽喉科、歯科、消化器科、呼吸器循環器科、泌尿器科、婦人科、皮膚科のそれぞれの領域で多種のプロポリス製剤を実際に調製、利用してきており⁴⁾、また

1980年にプロポリスが医薬品として認可されたウルグアイでは、やけどなど皮膚の外傷治療に利用されてきた⁵⁾。このほか、キューバやアルゼンチン、ブラジルなどが医薬品品質のプロポリスを製造、普及し、プロポリス製品を薬剤として認可している国も増えてきている。最近になって、ハチミツは創傷治療における被覆材として注目を集め⁶⁾、2002年のバリ島での爆弾テロの被害者の火傷治療においてはオーストラリアでハチミツが多用され、治療の第一線への復権を果たした。同様にプロポリスも医療への復帰が期待される素材となっている。

日本における健康食品としてのプロポリスの普及は目を見張るものがあるが、国立健康・栄養研究所 (<http://www.nih.go.jp/eiken/>) が公開する『健康食品』の安全性・有効性情報において、人に対する効果があるとされているのは「免疫・がん・炎症」の項目のみである。またアメリカ合衆国の National Library of Medicine (<http://www.nlm.nih.gov/>) が公開する化学物質データベース ChemIDplus でも、プロポリスの定義においては、局所施用での抗菌および抗カビ活性を持つとだけされている。実際には以下に示すように多くの研究成果があるにもかかわらず、公的に公表されている内容はいずれをとってもプロポリスの有効性が限定的であるという印象を否めない。

2. プロポリスの研究

プロポリスは、現在ミツバチ生産物の中では、ハチミツやローヤルゼリーなどに較べて研究が進んでいる分野になっている。「propolis」をキーワードにしてそれぞれ得意分野の異なる論文データベースで検索すると、化学系 SciFinder Scholar 約 2100 件、農学系 CAB 約 1400 件、生物系 BIOSIS 約 800 件、医薬系 MedLine 約 600 件などとなる (2004 年 9 月現在)。ヒット数はカバーする原記載誌数や年数、キーワードによる検索範囲が異なることに依存するが、重複分や内容が直接関係ないものを除いてもなお 2000 件に及ぶ論文・論説が存在する。

総説としては、それぞれ、Bee World および Apidologie というミツバチ関連の学術雑誌に掲載されたオーストラリアの Ghisalberti による総説 (引用論文数 176 編、以下括弧内も同じ) と³⁾ ブラジルの Marccuci による総説 (209 編) が⁷⁾、広く全般的にプロポリスを扱っていて情報価値が高く、これまでよく引用されてきた。その後アメリカの Burdock が Food and Chemical Toxicology にプロポリスの生理活性と毒性に関する総説 (82 編) を⁸⁾、さらに富山医科薬科大学の Banskota et al. が Phytotherapy Research に主に 1995 年以降の薬学分野の研究を中心に

引用した総説 (113 編) をまとめている⁹⁾。プロポリスが人の健康に利用可能なミツバチの生産物という位置づけから、さらに一步踏み込んで種々の生理活性を持つ医薬用素材として扱われるようになってきたことは、それだけの研究の急速な拡大進展があつたことである。またプロポリスはフラボノイドを含む素材と見なされることが多いが、フラボノイドの薬効については Havsteen の膨大かつ優れた総説 (1331 編, Pharmacology and Therapeutics 誌掲載) があり¹⁰⁾、この中でもプロポリスはフラボノイド含有素材として多くの効果を持つとされている。

日本でのプロポリス研究は、その消費大国として、特にプロポリスの効果が伝えられた 1985 年以降、盛んに行われるようになってきており、成果の輩出は他国の追従を許していない。ブラジルの Pereira et al. がプロポリス研究 100 年を記念した総説 (70 編, Quimica Nova 誌掲載) の中で研究史をまとめているが、それによると、世界的に 80 年代から 90 年代にかけて論文数が急増し、特に日本では、引用文献数は限られているものの、80 年代の 5 論文から 90 年代の 38 論文へと大きな飛躍 (660% の増加) を遂げ、また国別の論文数を 90 年代で比較すると、日本の 38 論文が全体の 16% を占めて最も多い¹¹⁾。この点でもプロポリス研究において日本が国際的リーダーとして確固たる地位を築いていることは明らかである。

3. プロポリスの成分

プロポリスの大まかな組成は、樹脂やバルサム 55%、ワックス 30%、油性物質 10%、花粉 5% などという数字がよく引用されているが、多様なプロポリスが得られるようになってきた今日では、この数字自体にはあまり意味があるとは思われない。物質群をあげると、アルコール類、アルデヒド類、有機酸 (エステル) 類、アミノ酸類、芳香族酸類、芳香族エステル類、カルコン類、フラバノン類、フラボンおよびフラボノール類、炭化水素 (エーテル他) など、脂肪酸類、ケトン類、テルペノイド類など、ステロイド類、糖類などとなる⁷⁾。

特にフラボノイドに関しては特筆すべきで、中国および南米産プロポリス 15 試料中 12 試料で最低 22 g/100 g のフラボノイド (総フェノールの 80% にあたる) が含まれていた¹²⁾。この量は原料段階としては非常に高い値であり、ポリフェノール含有素材の中でも特に高フラボノイド含有素材といえることができるであろう。また、含まれるフラボノイドは配糖体ではなくアグリコンであることも、プロポリスの特徴となっている¹³⁾。

個々の成分の同定は、1911 年の桂皮酸および桂皮酸アルコールが最初で³⁾、その後、種々の成分が同定され続

けてきている。プロポリス中の成分数は Ghisalberti は 1979 年に 34 成分を挙げているが³⁾、Walker and Crane は 1987 年の時点までに同定されている 149 成分を¹⁴⁾、Greenaway et al. は 1991 年に 171 成分(うち 150 成分が同定済み)を¹⁵⁾、その後 Marcucci は 1995 年に 212 成分を挙げている⁷⁾。さらに 1995 年以降の 5 年間に見いだされた物質だけで 78 種あり¹⁶⁾、このため既報のものだけでも 300 種以上ともいわれるが⁹⁾、成分分析において質量分析法が広く普及したことや^{15,17-22)}、さらにプロポリス自体の認知が進んできたことで、産地や起源植物の種類が増えて、新規物質の発見が相次いでおり、同時に研究者の数や論文数の大幅な増加もあって、公表されている成分はさらに増え続けている状況にある。ここで注意が必要なのは、これらの成分すべてが一つのプロポリスに含まれているわけではなく、プロポリスは産地や起源植物ごとに含まれている成分が異なっている点である。成分の差は効果の差でもあり得るので、以下の記述についても、必ずしもすべてのプロポリスに期待できるものではないことは理解されたい。

4. プロポリスの効果と検証

プロポリスについては、これまでに、種々の生理活性、すなわち抗微生物(細菌、真菌、原虫、ウイルス)活性、抗酸化作用、抗炎症作用、抗腫瘍活性などが知られている^{3,7,9)}。各活性の本体となる成分の同定、作用機作、また実際の効果試験についての研究が現在盛んに行われている。

4.1 抗微生物活性

前述のようにプロポリスの古典的機能は抗菌活性であり、さまざまな微生物種について古くから多くの研究がある^{3,7,13)}。比較的最近の研究をみても、細菌では、食中毒の原因菌であるセレウス菌 *Bacillus cereus*²³⁾ やサルモネラ菌 *Salmonella* spp.^{24,25)}、胃潰瘍の原因菌であるピロリ菌 *Helicobacter pylori*²⁶⁻²⁸⁾、歯牙齲蝕(いわゆる虫歯)の原因菌となる *Streptococcus mutans* や *S. sobrinus*²⁹⁻³⁴⁾、歯周病の原因菌である *Prevotella* spp.³⁵⁾ や *Actinobacillus actinomycetemcomitans*^{36,37)}、小児咽頭扁桃炎の原因菌としての *Streptococcus pyogenes*³⁸⁾、院内感染原因細菌としても知られる MRSA(メチシリン耐性連鎖ブドウ球菌 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*³⁹⁾ をはじめ各種抗生物質耐性菌⁴⁰⁻⁴²⁾ に対して、プロポリスの有効性が報告されている。これらの研究成果は、プロポリスを総体として、あるいはエタノールや水で抽出した分画、さらには精製された成分で検証されたものである。

真菌に対しては、アフラトキシンを産生する *Aspergillus parasiticus* の菌糸伸長はトルコ産プロポリスのメタノール抽出物により阻害され⁴³⁾、カンジダ菌 *Candida* spp. の成長はエタノール抽出物^{44,45)} およびジメチルスルフォキシド抽出物⁴⁶⁾ によって阻害される。パラコキシオイデス症の原因菌である *Paracoccidioides brasiliensis* の成長阻害の機作はプロポリスによってマクロファージの捕食能が刺激されることによるという⁴⁷⁾。

抗原虫効果は膣炎の原因となるトリコモナス *Trichomonas vaginalis*、家畜のコキシウム感染症の原因である *Eimeria* spp.、ジアルジア症の原因となる腸管寄生性のランブル鞭毛虫 *Giardia lamblia* などについて知られている⁷⁾。シャーガス病の原因となるトリパノソーマ原虫 *Trypanosoma cruzi* の増殖は、プレニル化合物を含むブラジル産プロポリス⁴⁸⁾、ブルガリア産の高フラボノイド含有のプロポリス⁴⁹⁾、ブルガリア産およびブラジル産プロポリスのいずれのエタノール抽出物^{50,51)} でも抑制でき、ブラジル産ではイソサクラネチンとバッカリスオキサイドが強い抗菌性を示す⁵¹⁾。

抗ウイルス活性は、インフルエンザウイルス、ニューカッスル病ウイルス、種痘ウイルス、単純ヘルペスウイルス、アデノウイルスなど数種のウイルスで知られている⁷⁾、フランス産プロポリスによる単純ヘルペスウイルス(HSV)や水疱性口内炎ウイルス(VSV)の増殖阻害⁵²⁾、後天性免疫不全症候群の原因ウイルス(HIV-I)に対してその複製と合胞体形成を抑制し⁵³⁾、増殖を抑える効果もみられる⁵⁴⁾。抗 HIV-I 効果は多くの天然物で知られているが、プロポリスについては機作が判明していない⁵⁵⁾。その後、抗 HIV 効果の本体は五倍子の抗ウイルス成分としても知られるトリテルペノイドのモロン酸であるとの報告がある⁵⁶⁾。

プロポリスの抗微生物活性の及ぶ範囲は、研究の進展、材料として利用されるプロポリスの産地の拡大につれて広がっており、有効成分も、フラボノイド(フラバノン、フラボン)、フェノール酸類およびそのエステル、桂皮酸誘導体、ラプダン型ジテルペン、リグナンなど、多岐にわたっている^{7-9,57,58)}。ただし、上記の効果はほとんどの場合、試験管内で認められたものであり、また多くの有効成分が比較的高濃度で抗菌性を示していることから、プロポリスの強い抗菌活性が維持されるような使用方法や環境であって、微生物が直接プロポリスに暴露されるような状況においては、十分な効果が期待できると考えられる。一般的に外傷治療での有効例が多いことはこれを裏付けているが、それ以外にも、口中ではプロポリスの含水アルコール溶液でうがいを続けた場合に唾液中のカンジダ菌が有意に減少することが確認されており⁴⁴⁾、ま

たプロポリスの一成分であるアピゲニン *Streptococcus sobrinus* を感染させたラットの歯牙に局所施用したところ、齲蝕進行が抑制されている⁵⁹⁾。

肺炎桿菌 *Klebsiella pneumoniae*、連鎖ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* およびカンジダ菌 *Candida albicans* に感染させたマウスの寿命が水抽出プロポリスで延長できたという報告⁶⁰⁾はあるものの、有効成分の吸収が前提となる生体内あるいは動物実験での効果は必ずしも明確になっていない。例えば、試験管内では動物細胞に寄生させたトリパノソーマに増殖抑制活性のあるプロポリス⁶¹⁾を、トリパノソーマ感染させたマウスに経口摂取させた場合には効果が見られず⁶²⁾、またプロポリスのアルコール抽出物には結核菌に対する抗菌性が認められているにもかかわらず⁶³⁾、モルモットによる結核菌感染モデルを用いて、プロポリスの水溶分画を摂取させると、壊死部の抑制や肉芽形成が対照区に較べてややよい傾向にあったものの統計的に有意な効果はみられていない⁶⁴⁾。プロポリスの数種の成分が血中に吸収され、やがてそのまま尿中に排泄される、つまり体内で有効な分子形態を保っていることは確かめられているが⁶⁵⁾、血中に吸収されても、目的の部位での有効成分濃度が十分に高くならなければ、必ずしも効果が期待できるとはいえないということであろう。

プロポリスの成分の体内動態に加えて、さらに考慮すべき点は、これらの抗微生物活性はプロポリスの起源植物に関わる採集時期⁶⁶⁾や産地^{67,68)}の影響を受けて変動し、さらに当然のことながら抽出方法や溶媒によっても効果が異なってくることである^{69,70)}。

4.2 抗酸化作用

フラボノイド類は各種の活性酸素除去能を有しているため^{10,71)}、これを含むプロポリスも抗酸化性を持つことは理解しやすい。活性酸素や過酸化脂質が種々の病気の原因となっていることから、抗酸化能を持つ食品素材への注目度が集まるようになり⁷²⁾、高ポリフェノール含有素材の一つとして、プロポリスも抗酸化性素材として研究の対象となっている⁷³⁾。

プロポリスの抗酸化能を測定する方法としては DPPH ラジカルの捕捉能を測定する方法が開発され⁷⁴⁾、これがよく普及して日本健康・栄養食品協会のプロポリスの規格分析にも取り入れられている。プロポリスの抗酸化能も産地によって異なり^{75,76)}、抗酸化性の強弱とポリフェノール成分量の多少との間には相関のあることが確かめられているので^{73,77,78)}、プロポリスの抗酸化活性の本体はポリフェノールであると考えられる。抗酸化性を示す成分は多岐にわたり、カフェ酸ベンジル⁷⁹⁾、キナ酸

誘導体⁸⁰⁾、桂皮酸誘導体のプロポール⁸¹⁾、その他の桂皮酸誘導体⁸²⁾、プレニルフラバノンのプロポリン A および B⁸³⁾、カフェ酸フェネチルエステル⁸⁴⁾などが代表成分とされている。

また、抗酸化能測定には活性酸素による化学発光を抗酸化物質が消去する程度を定量する方法も開発されており、ポーランド産のプロポリスではガラングイン、ケンフェロール、ケンフェリドに対してカフェ酸フェネチルが強い抗酸化性があり⁸⁵⁾、ブラジル産プロポリスでは、イソサクラネチンや 3-プレニル-*p*-クマル酸に較べてケンフェリドが強い抗酸化性を示すことが報告されている⁸⁶⁾。さらに、抗酸化成分は脂溶性、水溶性双方のフリーラジカルに対して効果を持つものがあるため、それぞれの条件で測定して総合評価する方法も試みられ、プロポリスについても既存の報告とは異なる結果が示されている⁸⁷⁾。

抗酸化性についてはラットをモデルにしたいくつかの研究が行われている。肝ミクロソームを用いた実験ではプロポリスのエタノール抽出物が過酸化脂肪の形成を抑制することが報告されている⁸⁸⁾。生体内では、セレナイト処理による白内障形成に対する抗酸化剤の予防効果を調べた研究で、プロポリスが合成抗酸化剤のジクロロフェナックやビタミン C よりも予防効果が大きく⁸⁹⁾、ビタミン E 欠乏時に同時にプロポリスを経口投与したところ、水溶性の抗酸化剤と同じように組織中のビタミン C の損失を防ぎ、大腸中の過酸化脂肪の量も対照群に較べて有意に低く抑えられている⁹⁰⁾。熱傷による酸化ストレスを与えたラットに、カフェ酸フェネチルを腹腔内投与した場合、血中スーパーオキシド・ジスムターゼのレベル低下を防ぐことができ、脂肪の過酸化や一酸化窒素のレベル上昇を防ぎ⁹¹⁾、またカイニン酸でてんかん症を誘導した場合もプロポリスを同時投与することで酸化ストレスによる神経症状を予防的に緩和した⁹²⁾などの報告がある。また抗酸化作用は、抗炎症作用や抗腫瘍活性、抗肝毒性とも関係があり、多くのポリフェノール含有素材のようにさまざまな効果が期待でき、プロポリスの成分的特性からも明らかに重要な機能となっている。

ただし、抗酸化能も産地や起源植物によって変動する。アルゼンチン産プロポリスで血清中の脂質の過酸化に対する抗酸化性能を調べたところ、8 地域から得られたものは共役ジエン生成を阻害あるいは遅延させ、抗酸化剤として有効であったが、5 地域から得られたものはまったく効果を示さなかった⁹³⁾。またこの場合には、総フラボノイド量との関係は乏しく、フラボノイド以外にも抗酸化性に関与する要因があると考えられている。

4.3 抗炎症作用

抗炎症作用もプロポリスの効果としては伝統的に知られていた。過去に行われていた抗炎症剤としての利用に関する研究は東欧圏のものが多いが⁷⁾、現在明らかになっている有効成分がカフェ酸やカフェ酸フェネチル⁹⁴⁻⁹⁷⁾であることから、この効果がポプラを起源植物とするヨーロッパ型プロポリスの特徴的機能であると考えられる。カフェ酸フェネチルが強い抗酸化性を示すことから、抗炎症作用はこの抗酸化作用に起因するものと考えられている^{85,98)}。また核因子 NF- κ B が炎症に関与する多くの遺伝子の発現に関わっているが、カフェ酸フェネチルにはこの活性を抑える機能があり^{97,99)}、また誘導型の一酸化窒素合成酵素の活性も直接阻害する⁹⁹⁾。この一酸化窒素合成酵素の遺伝子発現および酵素活性の阻害は、培養細胞に韓国産プロポリスのエタノール抽出物を施与した実験でも明らかになっている¹⁰⁰⁾。同様の効果はオランダ産プロポリスに含まれるカフェ酸フェネチルの同族体でも¹⁰¹⁾、ポーランド産プロポリスおよびそれに含まれているフラボン類でもみられている¹⁰²⁾。

抗浮腫効果として、カプサイシンでマウスの耳に誘導した浮腫をブルガリア産プロポリスで¹⁰³⁾、同様の耳の浮腫やカプサイシンやカラギーナンで誘導した足部の浮腫をブラジル産プロポリス¹⁰⁴⁾で軽減することが確かめられている。またヒスタミン、カプサイシン、塩化カリウムで誘導できるモルモットの摘出気管平滑筋の収縮もブルガリア産プロポリスで軽減されている¹⁰³⁾。

4.4 抗腫瘍活性

抗腫瘍性は最も注目度の高いプロポリスの機能であり、日本でプロポリスが注目されるきっかけになったのも、1991年に学会発表されたブラジル産プロポリスから単離されたクレロダゲン系ジテルペンの強い抗腫瘍効果の発見であった¹⁰⁵⁾。癌治療の補完代替医療素材として健康食品が利用され、その中にはプロポリスも含まれるが、臨床試験は充分ではない¹⁰⁶⁾。研究の大半は試験管内での癌細胞に対する効果試験であり、これについては1980年から1995年までに行われた各種の癌細胞系列を用いた試験をBurdockがまとめているが⁸⁾、その後、試験管内試験での新規有効成分の発見から動物を使ったモデルでの効果試験が盛んに行われるようになっていく。

ブラジル産プロポリスを用いたヒト白血病細胞 U937 に対する成長阻害¹⁰⁷⁾やブラジル産プロポリスから抽出されたコニフェリルアルデヒド、ベチレトール、ケンフェリド、エルマリンの4成分¹⁰⁸⁾、あるいはベンゾフラン誘導体¹⁰⁹⁾は HT-1080 線維肉腫と 26-L5 結腸癌腫に対する細胞毒性を、ベンゾピラン誘導体の光学異性体はヒ

ト肺臓癌細胞 HLC-2 に対する細胞毒性を¹¹⁰⁾、アルテピリン C は白血病細胞 HL-60 に対して成長阻害効果を示している¹¹¹⁾。イタリア産プロポリスのエタノール抽出物は雌性ホルモン耐性前立腺癌細胞のアポトーシスを誘導する¹¹²⁾。中国産プロポリスでは数種の癌腫に対してカフェ酸ベンジルとカフェ酸フェネチルが抗増殖効果を示し¹¹³⁾、台湾産プロポリスではプロポリンと名付けられたプレニルフラボンがヒト黒色腫細胞のアポトーシスを誘導することが観察されている^{83,114)}。ヨーロッパ産および他の温帯地域でポプラ類を起源植物としたプロポリスに含まれるカフェ酸フェネチルは、CT26 結腸腺腫に対して細胞毒性を示し¹¹⁵⁾、また合成カフェ酸フェネチルも白血病細胞 HL-60 のアポトーシスを誘導する¹¹⁶⁾。プロポリス中にも含まれるガランギンについてはその抗遺伝子毒性により制癌剤としての利用が可能であるといわれている¹¹⁷⁾。

生体を用いたモデル実験では、予防および治療の効果、また転移阻害の効果も確かめられている。連続的に発癌剤を経口投与した後に超臨界抽出プロポリスを摂取させた場合、低濃度の施用で制癌効果がみられ、また副作用的な影響が抑えられている¹¹⁸⁾。これについては同じ実験系でアルテピリン C の単独投与でも同様の結果が得られている¹¹⁹⁾。対照群では大きな腫瘍ができた発癌剤投与の後で、ブラジル産プロポリスあるいはアルテピリン C を投与した群では腺腫にマクロファージが増え、局所的な抗酸化活性が上昇し、これによって肺癌の発生が抑制される¹²⁰⁾。また発癌剤によって肝臓癌を誘導したラットではブラジル産プロポリスのエタノールおよび水抽出分画で、乳癌を誘導したラットではウルグアイ産プロポリスのエタノール抽出物で、それぞれ抑制的な効果が見られている¹²¹⁾。マウスにエールリッヒ腹水癌細胞を移植する2時間前に胃内にエジプト産プロポリスを挿管で投与した場合、誘導された癌は有意に小さくなり¹²²⁾、発癌剤を用いて肺臓癌を誘導したマウスでもアルテピリン C を含む顆粒状プロポリスの事前投与で、肺表皮の結節数が少なくなっている¹²³⁾。発癌剤の投与後にエタノール抽出プロポリスを与えたラットでも、誘導された結腸癌が小さくなっている¹²⁴⁾。水抽出プロポリスもエールリッヒ腹水癌細胞を移植したマウスでの腫瘍を有意に小さくし¹²⁵⁾、さらに制癌剤との併用において腫瘍の抑制率は制癌剤単独よりも高くなった^{125,126)}。腫瘍細胞の接種によって誘導される腫瘍および肺への転移は、接種前、あるいは接種後に投与した水抽出プロポリスによって抑制される¹²⁷⁾。発癌剤を用いてラットの結腸に腫瘍を形成させた場合に、プロポリスのエタノール抽出物では効果が見られなかったのに対して、カフェ酸フェネチルを単独

投与した処理群では結節数および腫瘍のサイズが減少した¹²⁸⁾。また、マウスに結腸癌腫 26-L5 細胞を接種して肺への転移を調べた実験では接種後にカフェ酸フェネチルを投与した場合に有意な腫瘍重量と結節数の減少がみられている^{129,130)}。なお、カフェ酸フェネチルには、ヒト肺臓癌細胞 A549 に対するアポトーシス誘導と同時に、癌細胞の放射線への感受性を高める効果もみられている¹³¹⁾。

また一方で放射線治療の副作用としてみられる免疫機能の低下をプロポリスによって抑えることができる¹³²⁾。抗癌剤による治療では白血球数減少などの副作用がみられるが、マウスを用いたモデル実験によってプロポリスにはこの回復効果も確かめられている^{125,126)}。

直接プロポリスを意識してまとめられていないが、フラボノイド類については抗癌素材としての認識が進んでいて、試験管内、モデル動物およびヒト臨床試験、さらにその効果の分子機構についてとりまとめられた総説¹³³⁾があり、プロポリスの代表的な成分として知られるものについての記載も含まれ、各腫瘍に対する作用機作について参考にできる。

4.5 抗肝毒性

肝臓保護作用については Banskota et al. の総説に詳しい⁹⁾。アセトアミノフェン（パラセタモール）の大量投与によるマウス¹³⁾および四塩化炭素によるラット¹³⁵⁾の肝毒モデルで、キューバ産プロポリスの投与による抗肝毒性が最初に見いだされている。ブラジル産プロポリスでは水溶性分画に含まれるジカフェオイルキニン酸の誘導体やメタノール分画から得られるフラボノイド、ラプダン型ジテルペン、ベンゾフランにも、化学的あるいは免疫学的に誘導した肝障害に有効な成分が含まれている⁹⁾。培養ラット肝細胞に対するアセトアミノフェンの細胞毒性は、プロポリスの事前処理で緩和され、同じくプロポリスを事前投与したマウス肝毒モデルでは、死亡率が低下している。この作用はアセトアミノフェンによって誘導されるフェーズ 1 の酵素シトクローム P450 を阻害して、有害なアセトアミノフェンの活性代謝物の生産を抑え、一方でフェーズ 2 酵素のフェノールスルフォトランスフェラーゼやグルタチオン S-トランスフェラーゼを活性化することによると考えられている¹³⁶⁾。

ブラジル産以外では、オランダ、中国、ペルー産プロポリスで、免疫学的に細胞死を誘導したマウスの肝細胞の保護効果が報告されており⁷⁵⁾、またカフェ酸にはラットの四塩化炭素による肝毒モデルにおける、肝障害や繊維化を予防・軽減する効果が知られているので¹³⁷⁾、今後

さらに有効なプロポリスや成分が追加される可能性がある。

4.6 その他の作用

プロポリスには免疫調節作用が知られている。水抽出プロポリスによる肺炎桿菌 *Klebsiella pneumonia* に対する抵抗性の付与は、マクロファージの活性化によるものであるとされているが⁶⁰⁾、このマクロファージの活性化は起源植物に依存せずみられる⁴⁷⁾。ポーランド産プロポリスのエタノール抽出物はマクロファージの誘導型一酸化窒素合成酵素系を阻害し、含有されるフラボン類では特にクリシンがその効果が顕著であった¹⁰²⁾。免疫調節作用が実際の疾患に効果を及ぼす可能性については、46名の喘息患者に対して水抽出プロポリスでプラシーボ対照試験を行った例がある。これによれば、プロポリスをアジュバントとして投与することで、種々の免疫伝達物質 TNF- α 、ICAM-1、インターロイキン IL-6、同 IL-8 の濃度を低下させ、サイトカイン IL-10 の濃度を上昇させ、症状も軽減した¹³⁸⁾。この効果はカフェ酸の誘導体によるものであろうと考察されている。

突然変異誘発物質を用いた変異原性試験において、プロポリスを培地に添加すると変異抑制効果が見られる^{139,140)}。この性質に注目して、遺伝子突然変異関連疾患の予防食材としてプロポリスの可能性を指摘する研究者もいる¹⁴¹⁾。

イタリア産プロポリスを培養軟骨細胞に処理し、軟骨の変成を防ぐ効果があることが確かめられている¹⁴²⁾。この効果もカフェ酸フェネチルによるものでその効果は関節疾患に用いられるインドメタシンよりも強かった。

鉄欠乏性貧血症を招く低鉄分飼料とプロポリスをラットに同時給餌したところ、鉄の利用率が向上し、それによってヘモグロビンの再生率が高まった。また鉄以外に、カルシウム、リン、マグネシウムの吸収利用効率も改善した¹⁴³⁾。

試験管内で歯のエナメル層上のカルシウムの再石化を調べた研究では、プロポリスが濃度依存的に再石化を促進している¹⁴⁴⁾。

プロポリスには、また、エストロゲン様作用も知られている。エストロゲン依存ヒト乳癌細胞を用い、プロポリスによる癌細胞の増殖効果を見たところ、対照群に比べてプロポリスのエタノールおよびエーテル抽出物での増殖を確認できた。また陽性対照として用いた 17- β -エストラジオールに比べて効果は低かったが、未熟ラットの子宮湿重の増加にも投与量依存の効果を示した¹⁴⁵⁾。

ブラジル産プロポリスの水抽出物に含まれる 3,4,5-tri-O-カフェオイルキニン酸には、食後、 α -グルコシダーゼ

によって血糖値が上がるのを防ぐ効果があることがラットを用いた実験で確かめられている¹⁴⁶⁾。

5. 利用に当たったの注意事項

5.1 副作用

プロポリスの急性毒性については Burdock にもまとめられ、マウスでの無影響レベルは一日あたり 1441 mg/kg とされている⁸⁾。国内で行われたマウスを用いた試験での半致死量 LD₅₀ は、中国産、ブラジル産ともにエキス相当量で 2000 mg/kg、プロポリス相当量で 3600 mg/kg という結果となり、健康食品としての摂取量（1000 mg/日以内）あるいは医療用を想定した摂取量（数千 mg/日）を体重 kg あたりに換算して比較した場合、急性毒性については安全であると結論されている¹⁴⁷⁾。大量摂取（15 g/日以上）では、アレルギー症状や皮膚や粘膜の掻痒感が副作用として現れるとの報告もある¹⁴⁸⁾。

一方で、プロポリスがアレルゲンになるという認識はあり¹⁴⁹⁾、特に注意が喚起されている副作用はいわゆる接触性皮膚炎である。養蜂家やその他の職業でプロポリスやプロポリスを含む原料などに接触する機会のある職業で症例報告例がある^{150,151)}。プロポリスが原因の 250 の症例のうち、養蜂家は少数で、プロポリスを健康食品あるいは化粧品として使用した場合の副作用が増加している¹⁵⁰⁾。健康目的で利用したプロポリスによる症例としては、プロポリス入りハチミツを摂取して口唇や口周囲の炎症および口腔粘膜の腫脹などに至った例や¹⁵²⁾、プロポリス入りローションを傷に塗布してリンパ節炎を伴う肉芽腫性接触皮膚炎になった例¹⁵³⁾、プロポリスのチンキ剤および錠剤での症例報告もある¹⁵⁴⁾。また急性咽頭炎にプロポリスを局所施用した後で咽頭浮腫とアナフィラキシーショック症状が発生した例もある¹⁵⁵⁾。今のところ知られているアレルゲン物質としては 1,1-ジメチルアリルカフェ酸⁷⁾、3-メチル-2-プテニルカフェ酸、カフェ酸フェニルエチルなどがある¹⁵⁰⁾。

このほか、プロポリスの生産上の問題として、採集方法と生産地の環境によっては鉛が混入することが確認されている¹⁵⁶⁾。食品中の重金属の残留については基準（鉛として 20 ppm 以下）が設けられており、一般に健康食品として売られているものには問題はないと思われるが、原塊を利用する場合には、鉛による事故のないようにしたい。

5.2 原料選択

プロポリスの成分は産地によって、その起源植物を異にするために異なり、これまでヨーロッパ産およびブラ

ジル産という二つのタイプにわけて考えられてきた¹⁵⁷⁾。ヨーロッパ産はポプラ型、あるいは温帯型といわれているもので、ヨーロッパ、東アジア、オーストラリア、ニュージーランド、南米（アルゼンチン、ウルグアイ、チリ）などでは成分構成が比較的よく似たものが得られ、これとブラジル産は明瞭に区別される¹⁵⁷⁾。またブラジル産はさらに細分化され 12 種類のタイプに分けられている¹⁵⁸⁾。温帯型とはいえ日本産プロポリスもいくつかのグループに分けることができる¹⁵⁹⁾。さらに熱帯産プロポリスでは、上記のいずれとも異なるものが得られ、成分組成から見たプロポリスはきわめて多様化しているといえてよく、実際の利用に際して、同じものを別の機会に得るのはなかなか困難な状況にある。ところが同じプロポリスという名前で公表される実験結果については、すべてのプロポリスについて当てはまるという誤った考え方が一般には普及している点には注意が必要である。

成分に変動があることは、一方では品質、あるいはそれに基づく効果が不安定化する要因にもなるが、一方ではそれぞれの特性に基づいた使い分けの可能性を示唆しており、期待される効果に関して適合性の高いものを利用することで、より安定した高い効果が得られるという考え方もある。多種類の成分を含むプロポリスでは、総体としては類似の効果が見られることもよくあることであり、化学分析を主体とする品質判定に加えて生物学的評価法によって品質を判定する試みも多く見られている^{67,158,160,161)}。

利用の増加を背景に、プロポリスの規格制定の動きは以前からあるが¹⁶²⁾、最大消費国として日本国内にはすでに、財団法人日本健康・栄養食品協会やプロポリス協議会などの生産・販売者団体による、独自で不統一なプロポリス食品の規格基準が設けられている¹⁶³⁾。しかし、現在、策定準備作業に入っている国際規格では、成分プロファイルによるタイプ分け、およびタイプごとの規格化は避けられそうにない。その状況では、産地や起源植物を明らかにすることの意義は、まさに昨今社会問題化している食品のトレーサビリティと同様にきわめて重要で、補完代替医療の素材として利用する場合にも、最低でも産地名と成分のプロファイルを資料として残しておきたい。また、そのような情報で素性が明らかなプロポリスを素材として選べる状況が整備され、生理活性や臨床試験で得られた結果をデータベース化して加え、参照可能な体制を作っていくことが望ましい。

参 考 文 献

- 1) 大串隆之. 昆虫と植物の相互関係—植物の防御システムと種間相互作用. 川那部浩哉 (監修), 大串隆之 (編) さまざまな共生—生物種間の多様な相互作用. 1992; 97-114.
- 2) Raven MJ. Wax in Egyptian magic and symbolism. Oudheidkundige Mededelingen uit het Rijksmuseum van Oudheden te Leiden 1983; 64: 7-47.
- 3) Ghisalberti EL. Propolis: a review. Bee World 1979; 60: 59-84.
- 4) Mateescu C. 薬剤としてのプロポリス. ミツバチ科学. 1999; 20: 53-63.
- 5) ラミレス M. ウルグアイにおけるプロポリスを用いた外科治療. PRA Quarterly 2002; 5 (1): 2-8.
- 6) Molan PC. 医療におけるハチミツの復権. ミツバチ科学. 2002; 23: 153-160.
- 7) Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. Apidologie 1995; 26: 83-99.
- 8) Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. Food and Chemical Toxicology 1998; 36: 347-363.
- 9) Banskota AH, Tezuka Y and Kadota S. Recent progress in pharmacological research of propolis. Phytotherapy Research 2001; 15: 561-571.
- 10) Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. Pharmacology and Therapeutics 2002; 96: 67-202.
- 11) Pereira AS, Sexas FRMS and Neto FRDA. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. Quimica Nova 2002; 25: 321-326.
- 12) Bonvehí JS and Coll FV. Phenolic composition of propolis from China and from South America. Zeitschrift für Naturforschung 1994; 49C: 712-718.
- 13) 滝野慶則, 持田俊二. プロポリス. その化学成分と生物活性. ミツバチ科学. 1982; 3: 145-152.
- 14) Walker P and Crane E. Constituents of propolis. Apidologie 1987; 18: 327-334.
- 15) Greenaway W, May J, Scaysbrook T et al. Identification by gas chromatography-mass spectrometry of 150 compounds in propolis. Zeitschrift für Naturforschung 1991; 46C: 111-121.
- 16) Bankova VS, DeCastro SL and Marcucci MC. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. Apidologie 2000; 31: 3-15.
- 17) Pereira AS, Pinto AC, Cardoso JN et al. Application of high temperature high resolution gas chromatography to crude extracts of propolis. Journal of High Resolution Chromatography & Chromatography Communications 1998; 21: 396-400.
- 18) Pereira AS, Norsell M, Cardoso JN et al. Rapid screening of polar compounds in Brazilian propolis by high-temperature high-resolution gas chromatography-mass spectrometry. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2000; 48: 5226-5230.
- 19) 熊澤茂則, 田澤茂実, 野呂忠敬ら. 液体クロマトグラフィー/質量分析方を用いたプロポリス成分の分析. ミツバチ科学. 2000; 21: 164-168.
- 20) Midorikawa K, Banskota AH, Tezuka Y et al. Liquid chromatography-mass spectrometry analysis of propolis. Phytochemical Analysis 2001; 12: 366-373.
- 21) Bankova V, Popova M, Bogdanov S et al. Chemical composition of European propolis: expected and unexpected results. Zeitschrift für Naturforschung 2002; 57C: 530-533.
- 22) Negri G, Marcucci MC, Salatino A et al. Comb and propolis waxes from Brazil: triterpenoids in propolis waxes. Journal of Apicultural Research 2003; 39: 86-88.
- 23) Aga H, Shibuya T, Sugimoto T et al. Isolation and identification of antimicrobial compounds in Brazilian propolis. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 1994; 58: 945-946.
- 24) Mazzuco H, Silva, RDDME, Berchieri A Jr et al. Use of propolis and ethyl alcohol in the control of *Salmonella* in poultry rations. Scientia Agricola 1996; 53: 1-5.
- 25) Arima H, Ashida H and Danno G. Rutin-enhanced antibacterial activities of flavonoids against *Bacillus cereus* and *Salmonella enteritidis*. Bioscience Biotechnology and Biochemistry 2002; 66: 1009-1014.
- 26) 伊藤紀久夫, 天宮一郎, 池田修一ら. プロポリス中の抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質について. ミツバチ科学. 1994; 15: 171-173.
- 27) Hashimoto T, Aga H, Tabuchi A et al. Anti-*Helicobacter pylori* compounds in Brazilian propolis. Natural Medicines 1998; 52: 518-520.
- 28) Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK et al. Hepatoprotective and anti-*Helicobacter pylori* activities of constituents from Brazilian propolis. Phytomedicine 2001; 8: 16-23.
- 29) 池野久美子, 池野武行, 宮沢忠蔵. ラットう蝕に対するプロポリスの効果. ミツバチ科学. 1994; 15: 1-6.
- 30) 西尾美緒, 田淵彰彦, 渋谷孝ら. プロポリス中の抗う蝕性物質について. ミツバチ科学. 1996; 17: 151-154.
- 31) Park YK, Koo MH, Abreu JAS et al. Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms. Current Microbiology 1998; 36: 24-28.
- 32) Koo H, Smith AMV, Bowen WH et al. Effects of *Apis mellifera* propolis on the activities of streptococcal glucosyltransferases in solution and adsorbed onto saliva-coated hydroxyapatite. Caries Research 2000; 34: 418-426.
- 33) Duarte S, Koo H, Bowen WH et al. Effect of a novel type of propolis and its chemical fractions on glucosyltransferases and on growth and adherence of mutans streptococci. Biological and Pharmaceutical Bulletin 2003; 26: 527-531.
- 34) Leitão DPDS, Filho AADS, Polizello ACM et al. Comparative evaluation of *in-vitro* effects of Brazilian green propolis and *Baccharis dracunculifolia* extracts on cariogenic factors of *Streptococcus mutans*. Biological & Pharmaceutical Bulletin 2004; 27: 1834-1839.
- 35) Santos FA, Bastos EM, Uzeda M et al. Antibacterial activity of Brazilian propolis and fractions against oral anaerobic bacteria. Journal of Ethnopharmacology 2002; 80: 1-7.
- 36) Santos FA, Bastos EAF, Uzeda M et al. Antibacterial activity of propolis produced in Brazil against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium* spp. and bacteria from the

- Bacteroides fragilis* group isolated from human and marmoset hosts. *Anaerobe* 1999; 5: 479–481.
- 37) Santos FA, Bastos EMA, Rodrigues PH et al. Susceptibility of *Prevotella intermedia/Prevotella nigrescens* (and *Porphyromonas gingivalis*) to propolis (bee glue) and other antimicrobial agents. *Anaerobe* 2002; 8: 9–15.
- 38) Bosio K, Avanzini C, D'Avolio A et al. *In vitro* activity of propolis against *Streptococcus pyogenes*. *Letters in Applied Microbiology* 2000; 31: 174–177.
- 39) 中野真之, 渋谷孝, 杉本利行ら. プロポリス中の抗 MRSA 活性物質について. *ミツバチ科学*. 1995; 16: 175–177.
- 40) Bankova V, Christov R, Popov S et al. Antibacterial activity of essential oils from Brazilian propolis. *Fitoterapia* 1999; 70: 190–193.
- 41) Moreno MIN, Isla MI, Cudmani NG et al. Screening of antibacterial activity of Amaicha del Valle (Tucumán, Argentina) propolis. *Journal of Ethnopharmacology* 1999; 68: 97–102.
- 42) Ugur A, Barlas M, Ceyhan N et al. Antimicrobial effects of propolis extracts on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains resistant to various antibiotics and some microorganisms. *Journal of Medicinal Food* 2000; 3: 173–180.
- 43) Özcan M. Inhibition of *Aspergillus parasiticus* NRRL 2999 by pollen and propolis extracts. *Journal of Medicinal Food* 2004; 7: 114–116.
- 44) Ota C, Unterkircher C, Fantinato V et al. Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. *Mycoses* 2001; 44: 375–378.
- 45) Sawaya ACHF, Palma AM, Caetano FM et al. Comparative study of *in vitro* methods used to analyse the activity of propolis extracts with different compositions against species of *Candida*. *Letters in Applied Microbiology* 2002; 35: 203–207.
- 46) Ugur A and Arslan T. An *in vitro* study on antimicrobial activity of propolis from Mugla Province of Turkey. *Journal of Medicinal Food* 2004; 7: 90–94.
- 47) Murad JM, Calvi SA, Soares AM et al. Effects of propolis from Brazil and Bulgaria on fungicidal activity of macrophages against *Paracoccidioides brasiliensis*. *Journal of Ethnopharmacology* 2002; 79: 331–334.
- 48) Marcucci MC, Ferreres F, Garcia-Viguera C et al. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *Journal of Ethnopharmacology* 2001; 74: 105–112.
- 49) Prytyk E, Dantas AP, Salomão K et al. Flavonoids and trypanocidal activity of Bulgarian propolis. *Journal of Ethnopharmacology* 2003; 88: 189–193.
- 50) Salomão K, Dantas AP, Borba CM et al. Chemical composition and microbicidal activity of extracts from Brazilian and Bulgarian propolis. *Letters in Applied Microbiology* 2004; 38: 87–92.
- 51) Filho AADS, Bueno PCP, Gregório LE et al. *In vitro* trypanocidal activity evaluation of crude extract and isolated compounds from *Baccharis dracunculifolia*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2004; 56: 1195–1199.
- 52) Amoros M, Sauvager F, Girre L et al. *In vitro* antiviral activity of propolis. *Apidologie* 1992; 23: 231–240.
- 53) Harish Z, Rubinstein A, Golodner M et al. Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. *Drugs under Experimental and Clinical Research* 1997; 23: 89–96.
- 54) Ito J, Chang F, Wang H et al. Anti-AIDS agents. 48. Anti-HIV activity of moronic acid derivatives and the new melleiferone-related triterpenoid isolated from Brazilian propolis. *Journal of Natural Products* 2001; 64: 1278–1281.
- 55) De Clercq E. Current lead natural products for the chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Medical Research Review* 2000; 20: 323–349.
- 56) Lee KH. Current developments in the discovery and design of new drug candidates from plant natural product leads. *Journal of Natural Products* 2004; 67: 273–283.
- 57) Bankova V, Marcucci MC, Simova S et al. Antibacterial diterpenic acids from Brazilian propolis. *Zeitschrift für Naturforschung* 1996; 51C: 277–280.
- 58) Christov R, Bankova V, Tsvetkova I et al. Antibacterial furofuran lignans from Canary Islands propolis. *Fitoterapia* 1999; 70: 89–92.
- 59) Koo H, Pearson SK, Scott AK et al. Effects of apigenin and *tt*-farnesol on glucosyltransferase activity, biofilm viability and caries development in rats. *Oral Microbiology and Immunology* 2003; 17: 337–343.
- 60) Dimov V, Ivanovska N, Manolova N et al. Immunomodulatory action of propolis. Influence on anti-infectious protection and macrophage function. *Apidologie* 1991; 22: 155–162.
- 61) Higashi KO and de Castro SL. Propolis extracts are effective against *Trypanosoma cruzi* and have an impact on its interaction with host cells. *Journal of Ethnopharmacology* 1994; 43: 149–155.
- 62) de Castro SL and Higashi KO. Effect of different formulations of propolis on mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Ethnopharmacology* 1995; 46: 55–58.
- 63) Scheller S, Gazda G, Krol W et al. The ability of ethanolic extract of propolis (EEP) to protect mice against gamma irradiation. *Zeitschrift für Naturforschung* 1999; 44C: 1049–1052.
- 64) Yildirim Z, Hacıevliyagil S, Kutlu NO et al. Effect of water extract of Turkish propolis on tuberculosis infection in guinea-pigs. *Pharmacological Research* 2004; 49: 287–292.
- 65) Kumazawa S, Shimoi K, Hayashi K et al. Identification of metabolites in plasma and urine of Uruguayan propolis-treated rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2004; 52: 3083–3088.
- 66) Sforcin JM, Fernandes AJr, Lopes CA et al. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology* 2000; 73: 243–249.
- 67) Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y et al. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnopharmacology* 1999; 64: 235–240.
- 68) Kartal M, Yildiz S, Kaya S et al. Antimicrobial activity of propolis samples from two different regions of Anatolia. *Journal*

- of Ethnopharmacology 2003; 86: 69–73.
- 69) Tosi B, Donini A, Romagnoli C et al. Antimicrobial activity of some commercial extracts of propolis prepared with different solvents. *Phytotherapy Research* 1996; 10: 335–336.
- 70) da Silva Cunha IB, Salomão K, Shimizu M et al. Antitrypanosomal activity of Brazilian propolis from *Apis mellifera*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 2004; 52: 602–604.
- 71) Harborne JB and Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* 2000; 55: 481–504.
- 72) Frankel EN. Food antioxidants and phytochemicals: present and future perspectives. *Fett-Lipid* 1999; 101: 450–455.
- 73) 熊澤茂則, 中山勉. プロポリスに含まれるポリフェノール成分と抗酸化性. *ミツバチ科学*. 2001; 22: 1–8.
- 74) Scheller S, Wilczok T, Imielski S et al. Free radical scavenging by ethanol extract of propolis. *International Journal of Radiation Biology* 1990; 57: 461–465.
- 75) Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK et al. Cytotoxic, hepatoprotective and free radical scavenging effects of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China. *Journal of Ethnopharmacology* 2000; 72: 239–246.
- 76) Moreno M, Isla M, Sampietro AR et al. Comparison of the free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. *Journal of Ethnopharmacology* 2000; 71: 109–114.
- 77) Hamasaka T, Kumazawa S, Fujimoto T et al. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Japan. *Food Science and Technology Research*, 2004; 10: 86–92.
- 78) Chen CN, Weng MS, Wu CL et al. Comparison of radical scavenging activity, cytotoxic effects and apoptosis induction in human melanoma cells by Taiwanese propolis from different sources. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2004; 1: 175–185.
- 79) Yamauchi R, Kato K, Oida S et al. Benzyl caffeate, an antioxidative compound isolated from propolis. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 1992; 56: 1321–1322.
- 80) Matsushige K, Basnet P, Hase K et al. Propolis protects pancreatic beta-cells against the toxicity of streptozotocin (STZ). *Phytomedicine* 1996; 3: 203–209.
- 81) Basnet P, Matsuno T, Neidlein R. Potent free radical scavenging activity of propolis isolated from Brazilian propolis. *Zeitschrift für Naturforschung* 1997; 52C: 828–833.
- 82) Kortenska VD, Velikova MP, Yanishlieva NV et al. Kinetics of lipid oxidation in the presence of cinnamic acid derivatives. *European Journal of Lipid Science and Technology* 2002; 104: 19–28.
- 83) Chen CN, Wu CL, Shy HS et al. Cytotoxic prenylflavonones from Taiwanese propolis. *Journal of Natural Products* 2003; 66: 503–506.
- 84) Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia* 2002; 73(Suppl 1): S21–S29.
- 85) Krol W, Scheller S, Czuba Z et al. Inhibition of neutrophils' chemiluminescence by ethanol extract of propolis (EEP) and its phenolic components. *Journal of Ethnopharmacology* 1996; 55: 19–25.
- 86) Simões LMC, Gregório LE, Da Silva Filho AA et al. Effect of Brazilian green propolis on the production of reactive oxygen species by stimulated neutrophils. *Journal of Ethnopharmacology* 2004; 94: 59–65.
- 87) 宇佐美英治, 草野源次郎, 片寄貴則ら. 天然物中の水溶性抗酸化因子及び脂溶性抗酸化因子による抗酸化作用の評価. *Yakugaku Zasshi* 2004; 124: 847–850.
- 88) Shinohara R, Ohta Y and Hayashi T et al. Evaluation of antilipid peroxidative action of propolis ethanol extract. *Phytotherapy Research* 2002; 16: 340–347.
- 89) Orhan H, Marol S, Hepşen İF et al. Effects of some probable antioxidants on selenite-induced cataract formation and oxidative stress-related parameters in rats. *Toxicology* 1999; 139: 219–232.
- 90) Sun F, Hayami S, Haruna S et al. *In vivo* antioxidative activity of propolis evaluated by the interaction with vitamins C and E and the level of lipid hydroperoxides in rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2000; 48: 1462–1465.
- 91) Hoşnüter M, Gürel A, Babuçcu O et al. The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury. *Burns* 2004; 30: 121–125.
- 92) Kwon YS, Park DH, Shin EJ et al. Antioxidant propolis attenuates kainate-induced neurotoxicity via adenosine A₁ receptor modulation in the rat. *Neuroscience Letters* 2004; 355: 231–235.
- 93) Isla MI, Nieva Moreno MI, Sampietro AR et al. Antioxidant activity of Argentine propolis extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 2001; 76: 165–170.
- 94) Mirzoeva OK and Calder PC. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1996; 55: 441–449.
- 95) Michaluart P, Masferrer JL, Carothers AM et al. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester on the activity and expression of cyclooxygenase-2 in human oral epithelial cells and in a rat model of inflammation. *Cancer Research* 1999; 59: 2347–2352.
- 96) Borrelli F, Maffia P, Pinto L et al. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia* 2002; 73(Suppl 1): S53–S63.
- 97) Borrelli F and Capasso F. プロポリスの成分カフェ酸フェネチルエステル (CAPE). *ミツバチ科学*. 2003; 24: 67–70.
- 98) Montpied P, de Bock F, Rondouin G et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) prevents inflammatory stress in organotypic hippocampal slice cultures. *Molecular Brain Research* 2003; 115: 111–120.
- 99) Song YS, Park EH, Hur GM et al. Caffeic acid phenethyl ester inhibits nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. *Cancer Letters* 2002; 175: 53–61.
- 100) Song YS, Park EH, Hur GM et al. Ethanol extract of propolis inhibits nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. *Journal of Ethnopharmacology* 2002; 80: 155–161.

- 101) Nagaoka T, Banskota AH, Tezuka Y et al. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) analogues: potent nitric oxide inhibitors from the Netherlands propolis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2003; 26: 487-491.
- 102) Blonska M, Bronikowska J, Pietsz G et al. Effect of ethanol extract of propolis (EEP) and its flavones on inducible gene expression in J774A.1 macrophages. *Journal of Ethnopharmacology* 2004; 91: 25-30.
- 103) Paulino N, Dantas AP, Bankova V et al. Bulgarian propolis induces analgesic and anti-inflammatory effects in mice and inhibits *in vitro* contraction of airway smooth muscle. *Journal of Pharmacological Sciences* 2003; 93: 307-313.
- 104) Paulino N, Okuyama CE, da Silva C et al. マウスにおけるブラジル産プロポリスエタノール抽出物の抗浮腫効果. *ミツバチ科学*. 2002; 23: 23-26.
- 105) 松野哲也. プロポリスに含まれる生理活性物質—抗ガン物質の探索を中心に—. *ミツバチ科学*. 1992; 13: 49-54.
- 106) 兵頭一之介. がんの補完代替医療. *日本補完代替医療学会誌*. 2004; 1: 7-15.
- 107) Aso K, Kannno S, Tadano T et al. Inhibitory effect of propolis on the growth of human leukemia U937. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2004; 27: 727-730.
- 108) Banskota AH, Tezuka Y, Prasain JK et al. Chemical constituents of Brazilian propolis and their cytotoxic activities. *Journal of Natural Products* 1998; 61: 896-900.
- 109) Banskota AH, Tezuka Y, Midorikawa K et al. Two novel cytotoxic benzofuran derivatives from Brazilian propolis. *Journal of Natural Products* 2000; 63: 1277-1279.
- 110) Hirota M, Matsuno T, Fujiwara T et al. Enhanced cytotoxicity in a Z-photoisomer of a benzopyran derivative of propolis. *Journal of Natural Products* 2000; 63: 366-370.
- 111) Akao Y, Maruyama H, Matsumoto K et al. Cell growth inhibitory effect of cinnamic acid derivatives from propolis on human tumor cell lines. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2003; 26: 1057-1059.
- 112) Scifo C, Cardile V, Russo A et al. Resveratrol and propolis as necrosis or apoptosis inducers in human prostate carcinoma cells. *Oncology Research* 2004; 14: 415-426.
- 113) Usia T, Banskota AH, Tezuka Y et al. Constituents of Chinese propolis and their antiproliferative activities. *Journal of Natural Products* 2002; 65: 673-676.
- 114) Chen CN, Wu CL and Lin JK. Propolin C from propolis induces apoptosis through activating caspases, Bid and cytochrome c release in human melanoma cells. *Biochemical Pharmacology* 2004; 67: 53-66.
- 115) Liao HF, Chen YY, Liu JJ et al. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on angiogenesis, tumor invasion, and metastasis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003; 51: 7907-7912.
- 116) Chen YJ, Shiao MS, Hsu ML et al. Effect of caffeic acid phenethyl ester, an antioxidant from propolis, on inducing apoptosis in human leukemic HL-60 cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2001; 49: 5615-5619.
- 117) Heo MY, Sohn SJ and Au WW. Anti-genotoxicity of galangin as a cancer chemopreventive agent candidate. *Mutation Research* 2001; 488: 135-150.
- 118) Kimoto N, Hirose M, Kawabe M et al. Post-initiation effects of a super critical extract of propolis in a rat two-stage carcinogenesis model in female F344 rats. *Cancer Letters* 1999; 147: 221-227.
- 119) 木本哲夫, 栗本雅司. プロポリスと Artepillin C 経口投与による抗酸化作用と発癌予防について. *ミツバチ科学*. 1999; 20: 67-74.
- 120) Kimoto T, Koya MS, Hino K et al. Pulmonary carcinogenesis induced by ferric nitrilotriacetate in mice and protection from it by Brazilian propolis and Artepillin C. *Virchows Archiv* 2001; 438: 259-270.
- 121) Kawabe M, Lin C, Kimoto N et al. Modifying effects of propolis on MeIQx promotion of rat hepatocarcinogenesis and in a female rat two-stage carcinogenesis model after multiple carcinogen initiation. *Nutrition and Cancer* 2000; 37: 179-186.
- 122) El-khawaga OAY, Salem TA and Elshal MF. Protective role of Egyptian propolis against tumor in mice. *Clinica Chimica Acta* 2003; 338: 11-16.
- 123) Sugimoto Y, Iba Y, Kayasuga R et al. Inhibitory effects of propolis granular A. P. C on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Cancer Letters* 2003; 193: 155-159.
- 124) Bazo AP, Rodrigues MAM, Sforcin JM et al. Protective action of propolis on the rat colon carcinogenesis. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 2002; 22: 183-194.
- 125) 鈴木郁功, 高井英之, 小出元紀ら. ブラジル産水溶性プロポリスから得られた免疫活性画分の抗癌剤との併用による抗腫瘍作用. *ミツバチ科学*. 1996; 17: 1-6.
- 126) Suzuki I, Hayashi I, Takaki T et al. Antitumor and anticypotenic effects of aqueous extracts of propolis in combination with chemotherapeutic agents. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* 2002; 17: 553-562.
- 127) Oršolić N and Bašić I. Immunomodulation by water-soluble derivative of propolis: a factor of antitumor reactivity. *Journal of Ethnopharmacology* 2003; 84: 265-273.
- 128) Borrelli F, Izzo AA, Di Carlo G et al. Effect of a propolis extract and caffeic acid phenethyl ester on formation of aberrant crypt foci and tumors in the rat colon. *Fitoterapia* 2002; 73(Suppl 1): S38-S43.
- 129) Nagaoka T, Banskota AH, Tezuka Y et al. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester analogues on experimental lung metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2003; 26: 638-641.
- 130) 門田重利, 手塚康弘. プロポリス成分 CAPE およびその類縁体の癌転移抑制活性に関する研究. *ミツバチ科学*. 2004; 25: 107-112.
- 131) Chen MF, Wu CT, Chen YJ et al. Cell killing and radiosensitization by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in lung cancer cells. *Journal of Radiation Research* 2004; 45: 253-260.
- 132) Tanaka K, Gu Y, Hasegawa T et al. Anti-cancer effect and

- radioprotection effect on chaga (*Fuscoporia oblique*) and propolis. *Journal of Radiation Research* 2003; 44: 424.
- 133) Ren W, Qiao Z, Wang H et al. Flavonoids: promising anticancer agents. *Medicinal Research Reviews* 2003; 23: 519–534.
- 134) Gonzalez R, Remirez D, Rodriguez S et al. Hepatoprotective effects of propolis extract on paracetamol-induced liver damage in mice. *Phytotherapy Research* 1994; 8: 229–232.
- 135) Gonzalez R, Corcho I, Remirez D et al. Hepatoprotective effects of propolis extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Phytotherapy Research* 1995; 9: 114–117.
- 136) Seo K, Park M, Song Y et al. The protective effects of propolis on hepatic injury and its mechanism. *Phytotherapy Research* 2003; 17: 250–253.
- 137) Reyes MT, Mourelle M, Hong E et al. Caffeic acid prevents liver damage and ameliorates liver fibrosis induced by CCl₄ in the rat. *Drug Development Research* 1995; 36: 125–128.
- 138) Khayyal MT, El Ghazaly MA, El Khatib AS et al. A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2003; 17: 93–102.
- 139) Varanda EA, Monti R, Tavares DC. Inhibitory effect of propolis and bee venom on the mutagenicity of some direct- and indirect-acting mutagens. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 1999; 19: 403–413.
- 140) Jeng SN, Shih MK, Kao CM et al. Antimutagenicity of ethanol extracts of bee glue against environmental mutagens. *Food and Chemical Toxicology* 2000; 38: 893–897.
- 141) Ribeiro LR and Salvadori DMF. Dietary components may prevent mutation-related diseases in humans. *Mutation Research* 2003; 544: 195–201.
- 142) Cardile V, Panico A, Gentile B et al. Effect of propolis on human cartilage and chondrocytes. *Life Sciences* 2003; 73: 1027–1035.
- 143) Haro A, López-Aliaga I, Lisbona F et al. Beneficial effect of pollen and/or propolis on the metabolism of iron, calcium, phosphorus, and magnesium in rats with nutritional ferropenic anemia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2000; 48: 5715–5722.
- 144) Giamalia I, Steinberg D, Grobler S et al. The effect of propolis exposure on microhardness of human enamel *in vitro*. *Journal of Oral Rehabilitation* 1999; 26: 941–943.
- 145) Song YS, Jin C, Jung KJ et al. Estrogenic effects of ethanol and ether extracts of propolis. *Journal of Ethnopharmacology* 2002; 82: 89–95.
- 146) Matsui T, Ebuchi S, Fujise T et al. Strong antihyperglycemic effects of water-soluble fraction of Brazilian propolis and its bioactive constituent, 3,4,5-tri-O-caffeoylquinic acid. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2004; 27: 1797–1803
- 147) 金枝純, 仁科保. プロポリスの安全性—急性毒性試験—。ミツバチ科学. 1994; 15: 29–33.
- 148) Castaldo S and Capasso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia* 2002; 73(Suppl 1): S1–S6.
- 149) Callejo A, Armentia A, Lombardero M et al. Propolis, a new bee-related allergen. *Allergy* 2001; 56: 579–579.
- 150) Henschel R, Agathos M and Breit R. Occupational contact dermatitis from propolis. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 52–52.
- 151) Fernández SG, Alemán EA, Figueroa BEG et al. Direct and airborne contact dermatitis from propolis in beekeepers. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 320.
- 152) Pasolini G, Semenza D, Capezzer R et al. Allergic contact cheilitis induced by repeated contact with propolis enriched honey. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 322–323.
- 153) Teraki Y and Shiohara T. Propolis-induced granulomatous contact dermatitis accompanied by marked lymphadenopathy. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 1277–1278.
- 154) Fernández SG, Luaces EL, Madoz SE et al. Allergic contact stomatitis due to therapeutic propolis. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 321.
- 155) Hsu CY, Chiang, WC, Weng TI et al. Laryngeal edema and anaphylactic shock after topical propolis use for acute pharyngitis. *American Journal of Emergency Medicine* 2004; 22: 432–433.
- 156) Bedascarrasbure E, Maldonado A and Alvarez A. プロポリス採集方法が鉛の混入量に与える影響。ミツバチ科学. 2004; 25: 139–131.
- 157) 藤本琢憲, 中村純, 松香光夫. 成分分析からみたプロポリスの多様性 その1 外国産プロポリス. ミツバチ科学. 2001; 22: 9–16.
- 158) Park YK, Ikegaki M, Alencar SM et al. 物性, 化学的特性および生理活性からみたブラジル産プロポリスの評価. ミツバチ科学. 2000; 21: 85–90.
- 159) 藤本琢憲, 中村純, 笠原麗美ら. 成分分析からみたプロポリスの多様性 その2 日本産プロポリス. ミツバチ科学. 2001; 22: 67–74.
- 160) Popova M, Bankova V, Butovska D et al. ポブラ型プロポリスの生理活性物質の規格分析. ミツバチ科学. 2003; 24: 61–66.
- 161) 緑川淑, Banskota AH, 手塚康弘ら. ブラジル産プロポリスの品質評価に関する研究. ミツバチ科学. 2003; 24: 15–20.
- 162) Bankova V and Marcucci MC. Standardization of propolis: present status and perspectives. *Bee World* 2000; 81: 182–188.
- 163) 中村純, 松香光夫. プロポリスの多様性とその機能の利用. *食品衛生学会誌*. 2005; (投稿中).

ABSTRACT

Propolis as a Material for Complementary and Alternative Medicine

Jun NAKAMURA¹, Mitsuo MATSUKA^{1,2}

¹ *Honeybee Science Research Center, Tamagawa University*

² *Propolis Reserchers' Association*

Propolis is a resinous product by European honeybees, which they use as a supporting material for the nest structure. It has been used as a folk medicine in European and African countries, and nowadays the tradition became popular worldwide. Especially in Japan, bulk of propolis is used as a supplementary health food and drinks. This article outlined researches about propolis and its components, and reviewed the biological activities of propolis quoting 163 articles published worldwide. The investigations have shown the evidences concerning anti-microorganismal, anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-tumor, anti-cancer, anti-hepatotoxic, and other activities. When it is used as an alternative medicine, however, cautions should be cared on the diversity among propolis samples mainly due to plant origins.

Key words: propolis, a material for complementary and alternative medicine, anti-microbial activity, anti-oxidative effect, anti-inflammatory effect, anti-tumor activity, anti-hepatotoxicity