

座 談 会 ・ 薬用人参

和漢薬研究の過去・現在・未来

漢方・和漢薬研究の歩み／西洋医学との葛藤／
西洋医学との接点—とくに中西結合医学を学とするための考察—/
新しい時代の和漢薬

■出席者■（発言順）

(司会)熊谷 朗 Akira Kumagai: 富山医科薬科大学 名誉教授
丁 宗鐵 Munetetsu Tei: 北里研究所東洋医学総合研究所 研究部門長
田代眞一 Shin-ichi Tashiro: 昭和薬科大学病態科学 教授
荻田善一 Zen-ichi Ogita: 富山医科薬科大学 名誉教授
平井愛山 Aizan Hirai: 千葉大学第二内科



左から 丁 宗鐵・田代眞一・熊谷 朗・荻田善一・平井愛山の各氏

1993年9月28日・東京

熊谷 本日のテーマは「和漢薬研究の過去・現在・未来」です。荻田先生は専門は遺伝学ですが、長らく富山医科薬科大学和漢薬研究所におられて、特に証モデル動物を研究されました。田代先生は以前から内分泌代謝に力を入れられて、特殊な *in vitro* の系での和漢薬の作用をみる方法論を研究されていました。丁先生は今日おられる方のうちで漢方研究に一番近い方ですので、漢方的な研究の方法論などについてもお話しいただきたい。平井先生は学生時代から和漢薬に興味をもたれて、その頃から私どもの研究グループの中に入っているという研究されていました。

漢方・和漢薬研究の歩み

熊谷 それでは初めに、漢方・和漢薬研究の歴史の概略を丁先生をお願いします。

■ 治験を重視した江戸の古方派

丁 中国ではいまから900年以上昔、蘇頌らの「図經本草」(1062)にすでに比較臨床試験に相当するような人体実験のことが書かれています。本物の人参と偽物を別々の人に投与して一緒に走らせませす。本物の人参を口に含んだほうは8km ぐらい



熊谷 明氏

走っても全然息切れしないが、偽物はすぐに息切れするからわかる、という記述があります。集団を対象としていませんので、現在の基準には耐えられないと思います。

日本では江戸時代に古方派という流派が勃興して、特に治験を重要視しました。個々の生薬の薬能(今でいう薬効)を明らかにして、処方全体をまた考え直していることということで、人体実験を相当やっています。ケースレポートの積み重ねですが、パラメーターが臨床観察なので行き詰まってしまうました。かなりの人たちがその後、蘭方に転向しています。日本で西洋医学の受け入れがスムーズに行われた背景には、古方派という日本独特の、治験を重要視し臨床的な結果に基づいて薬を考え直していくというグループがあったからともいわれています。

■ 先駆者、長井長義とエフェドリン

丁 しかし、和漢薬の現代的な研究は、約110年前に長井長義という漢方出身の医師がドイツに留学して有機化学者となって帰ってきてからです。この人は麻黄からエフェドリン、牡丹皮からペオノールを単離するという世界的な研究をされています。しかし彼は、エフェドリンの構造決定までしているながら、エフェドリンの臨床的な薬効の研究までは結局至らなかったのです。麻黄からエフェドリンが抽出されたのなら、麻黄は喘息や風

邪に使うわけですから、当然取りだされたエフェドリンもそれらに効くかどうかを調べなければおかしいはずですが。

熊谷 なぜそこに考え至らなかったのでしょうか。

丁 伝統的な考え方を否定して、とにかく新しいものを取り入れようという考え方ですから、取りだしたものをまた伝統医学の文脈の中で考えることができなかったわけです。三浦謹之助先生がエフェドリンには散瞳作用があると、その直後に発表していますが、それ以上はでないです。

熊谷 交感神経作用を散瞳作用で見ているわけですね。

丁 それから25年経って、中国系のアメリカ人のChenという人がエフェドリンが喘息に効くということを発表していますから、25年間は埋もれてしまったわけです。

熊谷 わが国にとっては借しいことをしました。

■ なかなか臨床に結びつかない

丁 日本では和漢薬について近代的手法でやったグループはなかなか本来の軌道に乗れませんでした。その後、猪子先生や朝比奈先生、柴田先生と、和漢薬研究はずっと続いていくのですが、なかなか臨床とは結びつかない。薬学的な研究は進んで、いろいろな新しい物質が取りだされましたが、それだけで終わってしまったようです。そして現代ではこれに対する反省が強まり、もっと臨床と結びついた研究をしなければいけないという考え方ができています。

田代 記載は残っていないかもしれませんが、人類の歴史なんて、とくに庶民にとっては、基本的には飢えとの戦いだったでしょうから、普段食べられないようなものを食べざるをえない時期が必ずあったはず。飢えているときには感染も起こりやすいし、体力も落ちている。そのようにいろいろな問題があるときに、たまたま食べてみたものが効くということもあったでしょう。日本でも

飢饉のときワラビをたくさん食べて、肝毒性や発癌性が認められたとか、沖縄でも台風がきて食料がなくなって、ソテツを食べたらその中からサイカシが発見されたといったようなことが最近でもずいぶんあります。そういったことから、普段は常食しないちょっと変わった植物などの中に、薬効や毒性が見出され、生薬が生まれたのでしょう。また、実際の患者はいくつもの症状をもっているわけで、そうした生薬の併用、組合せが始まった。こうしたものの積み重ねが最終的には今の漢方ではないかと思えます。

丁 そうということが古代からあったのでしょうか。

■ 薬物の混合に対する考え方の違い

熊谷 混ぜ合わせて方剤にするという大胆な研究をしたのは中国ですね。

丁 伝説では、中国の古代の皇帝に仕えていた伊尹というコック長(食医)が混ぜ合わせてスープをつくる技術を薬に応用したということになっています。それで漢方薬にはタンメンみたいな名前がついています。

熊谷 コック長が研究者だったので、いわば人間を使って実験をした。結局、貴族階級のものでしたのですね。

丁 もちろん最初は貴族のためで、ヨーロッパでも医学というものはそういうものでした。日本でもおそらく昭和30年(1955)頃まで、漢方はごく一部の人たちの医学だったと思えますね。

熊谷 古代に西洋には方剂的なことがあったのでしょうか。

丁 西洋でもブレンドはありました。田代 ただ西洋の失敗は、ありとあらゆるものを混ぜれば混ぜるほど万能の薬ができるという発想で、症状に合わせるのではなく、ひたすら多種類の薬を混ぜていったために、かえって何にも効かなくなりました。たとえば、お互いに拮抗するような成分が入ってきてしまうからでしょう。結局それでハーブ療法が無意味だということにな

り、民間療法的な使い方が残ったのです。ところが、アジアのほうでは症状に応じて使い分けるといった概念が成立したことがよかったのではないかという気がします。

荻田 私はこの間ドイツの植物療法の本を見ただけで、そんな事情を反映してか、生薬を混ぜ合わせているにしても、漢方薬に比べてものすごくシンプルですね。しかも内容が、今の知識でもわかるような化学成分のレベルの話が多くて、中国の漢方にもっているような治療哲学はない。

平井 たしかに漢方医学には『神農本草経』あたりからでている君臣佐使という配合の概念があります。単に1:1の比率で混ぜるのではなく、単一の薬剤の作用がスクリーニングで見つかったときに、病態をある程度層別化、ないしはサブタイプに分けておいて、それに応じて薬剤に比重をつけて組合せをした。これは、中国の伝統医学にやはり哲学的なものがある程度背景としてあったからでしょう。ある意味ではそれが今日まで足を引っ張っている部分もあるとは思いますが。

■ 細々とながら大学でも研究が続く

熊谷 日本の漢方は中医学とは重量感が全然違いますね。日本では哲学の違った古典をそのまま取り入れて、自己流に解釈してそれを医療に使っているわけです。

荻田 治療哲学が身につけていないから、それよりもいいと思われるものがあれば平気でそれにパッと取り替える。確か明治28年(1895)に医師国家試験が始まったんでしょ。

熊谷 政策的にはそれで医者の中に漢方医がいなくなったのです。

荻田 だから漢方薬が復興したときには、異質な医学と思われて、本当に効くのか?、眉唾ではないか?、という気持ちを抱かせたでしょうね。

丁 それまでも各大学で漢方の講義は細々とながら綿々と続いていたのです。東大でも千葉大、横浜大でもやっていました。隠れキリシタンみた



丁 宗 鑑 氏

いなものですね。「治療学」という言葉を日本で最初にいただいたのは板倉武という先生ですが、この方は東大で昭和30年(1955)近くまで漢方の講義をされていました。東大では漢方の「か」の字をいっただけで、もう教授にはなれない。それでも意地を張って、万年講師のままで漢方の講義をしておられたという先生なんです。

■ 総合的な東洋医学研究所ができる

丁 また、板倉先生は東亜治療医学研究所を作った、そこでは漢方薬と鍼灸も研究されています。これは日本で最初の総合的な東洋医学全般の研究所だといえます。文部省の費用でできていますので、ある意味で国立の漢方研究所といえるかもしれません。今でいう第三セクター方式で、同愛記念病院の中にできました。その最初の研究成果は、漢方エキス製剤を作ったことです。そのときに非常に優秀な研究スタッフを集め、その後、薬理学担当のスタッフからは何人か大学教授もだしています。医系と薬系が一緒になって研究して、いろいろな成果を挙げています。

終戦でその研究所が進駐軍に接収されたために途絶えてしまいますが、私が今奉職しております北里研究所の東洋医学総合研究所は実はまったくその研究所の踏襲なんです。人的にもそうです。大塚敬節先生や岡部素道先生など、当時そこにいた人たちが生き残っていた人が全員北里に来たの

です。
熊谷 日本は明治時代に漢方からドイツ医学に転向しましたが、中国ではそれがなかった。1950年の西医派の王斌と保守派の朱健の論争の後、数年経ってから政策的に中医学と西洋医学の両方の大学を作って、それから両医学に加えて中西結合医学という新たな医学をめざして、三本立てでやろうということになったようです。これは伝統医学も大切にしなければいけないという政府の方針ですね。この方針が正しいかどうかは今後の歴史が証明するでしょう。

西洋医学との葛藤

熊谷 日本の漢方医学は本質的に、中国の中医学のような歴史の重みのあるものに勝てるでしょうか。

■ 専門家集団の養成と社会の受け入れ

平井 私のところにも中国の先生を1人迎えています。中国と日本の一番の違いは、中国では伝統医学のプロフェッショナルを養成しているということです。日本が非常に中途半端なのは、伝統医学にいろいろな流派があっても、漢方医学のプロフェッショナルをチームとして養成できていない。病気をどう診るかといったときに、われわれは西洋医学的ないろいろなパラメーターでアプローチをして、こうだという1つの結論に達する。それに対して、伝統的な医学をもっている人たちは、各自がそれなりの主義をもって1つの結論で、この方剤に合うこの証であるという診断ができる。和漢薬に関する研究はかなり進んできたと思いますが、臨床試験を行う段階になったときに、十分な体制が組めない。しかし中国の場合は、医学教育の中にそういうコースが置かれています。臨床の場と同時に、研究の場でも、薬物へのアプロ

チの仕方も結局1つになるわけで、それが両方揃った場合には大変強い。

実際に和漢薬は薬物としては残っていきまじ、どういう効果があるかということについてもそれなりの書物が残ると思います。しかし臨床診断のテクニックを代々伝えていくという努力を日本の漢方医がやってきたのか。そういう立場の人たちはチームとして残すべきじゃないか。そのときに西洋医学的な病態解析の手段を用いて、従来からの証にアプローチをすれば、日本独自のものができたと思うんです。しかし、漢方のスペシャリストのチームが社会的に受け入れられる基盤が、結局日本にはなかったのではないかと。もしそれが可能になっていけば、中国とは別の、おそらく日本で独自のもの、西洋医学とは別の視点から病気を解析する方法ができたと思うのです。

■ 伝統医学の哲学が重要

熊谷 数年前に、あちらの衛生部の幹部の人に「本当に中国では将来とも中医を真剣に教育し、育てるつもりか」と聞いたら、奮然として「それは1956年に決まったことだ」というんですね。それで「決まったからやるのではなく、本当にそのよさを皆が理解しているか。統一された教科書があるのか。」ときいたら、ちょっと困っていましたよ。西洋医学も並行して教えているようですが、しかしいまだに各県に中医学院があって、昔からの伝統医学を中心とした医学哲学をもって中医学をやっているのは、現在の日本と異なります。

荻田 私が18年前に阪大の遺伝学教室から富山医薬大の和漢薬研究所に来てみてつくづく思ったのは、中国から留学生が多く来ていて、彼らは科学的な解析技術を習って帰国すると、向こうでは本当に治療哲学をもって治療していくわけだから、それはそれでいい。ところが、われわれの和漢薬研究所はいったい何をやっていいのかわからず、一度よく考えなければいけないと思いました。我々が中国の哲学を基礎においた研究をするのは



田 代 眞 一 氏

必ずしも正しくない。和漢薬研究所は中国の研究所ではなく日本の研究所だから、日本独自の研究目的をもたなければならない。だから中国でいっている「中西結合」とか、「東西結合」医学ではない、もっと新しい研究方向がでてこなければならぬと思いました。

熊谷 中西結合というのは、医療の現場ではよりよい方を選んだり、あるいは一緒にしてやれば効果が上がるということですが、「学」として中西結合医学を成り立たせるのはたいへん困難でしょう。

■ 中国と韓国の伝統医学

丁 歴史的に見ると、中国共産党は中医に必ずしも好意的だったとは見えません。孫文は西洋医、産婦人科医でしたから、西洋医を柱としていく政策が基本でした。しかし、中国全土を解放してみると、中医がいなくて衛生行政ができない。そこで現実的な妥協として中医が活用されていくわけです。

ところがその後、漢方薬を外国に輸出することが、中国にとって非常にイージーな外貨獲得の方策となり、中国国内でもある程度中医を振興しなければならなくなったのではないのでしょうか。

荻田 日本の漢方薬研究の進歩もだいぶ影響しているように思います。



萩田 善一氏

丁 そうです。それを側面からサポートしたのが、日本の漢方の特にエキス製剤の勃興です。医学の中にいる人たちにはそのへんのところがちょっと見えないことがあります。

萩田 韓国状況はどうなのですか。

丁 韓国や台湾も中国と似たような状況にあります。韓国では韓医、漢医、東医といいますが、これらの韓医師が西洋薬を処方することは法律で禁止されています。また逆に、西洋医師も漢方薬の処方できません。韓医科大学も6年制で、少なくともその半分は西洋医学全般を習います。近年、韓医科大学も難易度が非常に上がって、能力的には西洋医と変わらないのに、制度的に両者の交流はできない仕組みになっています。

■ 社会的葛藤を回避した日本

萩田 その点、日本は東洋医学から西洋医学にいつせいに変わったから……。

丁 そうなんです。結論的にいうと、明治政府のとった措置は今となっては正しかったと思います。非常にドラスティックなやり方でしたが、ともかく西洋医学に一本化した。そのために現在漢方はまだマイナーですが、とにかく西洋医学の土俵の上で漢方薬を評価しうし、研究する体制が整っているから、合理的にしかもエネルギーに漢方の研究をやろうと思えばできる。これは日本だけなんです。ほかの国では社会的な問題をま

ず解決しなければならないという非常に困難な状況に陥っている。たとえば文革の最中に、特に外国で教育を受けた西洋医師は、まず牢獄に入る。それから農村に行き農夫をやるか、豚を飼うか、もしくは中医になるか、そのうちのどれかを選ばされた。西洋医学を修めた人間にとって、中医をやるということは、農村に行き豚を飼うことと同じ屈辱だったのです。今の中国の中西合作の医師は、ほとんどその文革の時期にペナルティーで中医を強制的に勉強させられた人たちで、それが中国には約1万人弱います。

萩田 わたしの知人なども、国策として中医学をやらされたようにいっている。だから、中医学の知識もあまりもっていないし、本当のところ中医学をばかにしているようでした。だけど、中西結合の研究をやると研究費がもらえるので、そのために行っているという感じがしましたね。

熊谷 伝統医学の発展史のために、こういうことは公にしておくほうがよいかもしれませんね(笑)。

西洋医学との接点

—とくに中西結合医学を学とするための考察—

熊谷 結局、西医派の王斌と伝統医学派の朱健の議論の中で一致したところは、漢方薬にもよい生薬があるという結論です。そこで中西結合医学というものを打ち立てたのですが、その実態は何かというのが大問題で、そのために中国には中西結合医学会という学会が存在しています。医療の場で、中医と西医が共同してよりよい医学を提供しようというのであれば、すぐにも可能で、患者にとってもきわめて幸福なことです。また、生薬の西洋医学薬学的研究であれば事は簡単で、わが国でも和漢医薬学会などが好んで取り上げています。しかし、そういうものではなく、伝統的な中

医学と西洋医学を融合して新しい医学を樹立するとなると、たいへんなことで、今後大きな努力が必要でしょう。

■ 「個」の特異性を接点にして

熊谷 両医学の接点に何を置くかということ私なりに考えますと、対象患者の「個」の特異性だと思います。中医学では、患者の個はいろいろな「証」など中国独特の医学哲学で規定し、精神と肉体を総合的にみて「個」を見出し、それに対応する方剤を選ぶということになっています。一方、西洋医学では、患者単位で個を選別し、病因病態をみていき、組織から細胞へ、さらに現在は分子のレベルで個を考えるようになってきました。人類遺伝学者にいわせると、疾患の遺伝子の異なりを数を数学的に単純計算すると、現在の人口よりも多くなるそうです。現在の疾患概念を離れて、個の診断を遺伝子レベルで行うような時代が必ずくるでしょう。そうなった時には、中医学の「個」と西洋医学の「個」が結合するはずはです。

このような観点を中西結合医学の重要なテーマとして準備するのは1つの方法です。たとえば、両医学からみた個(患者)の情報を大量にコンピュータに入れておけば、いつの日かそれをもとに誰かが目的に応じて解析し、いままで考えもつかなかった中西結合医学の学としての基礎ができてくるのではないかと考えるのです。人それぞれの疾患感受性も薬剤感受性も、これらの中からでてくるはずはです。夢のような話をしましたが、1つの方向性を決めておかなければ、いつまでも平行線で、「学」としての論理がでてこないと思います。

■ 複合系の薬理学的樹立が夢

萩田 先生はやはり臨床医学の立場から考えを全体に広げて、その中で効く漢方薬や生薬に注目されて研究を展開された。私の場合は、漢方薬や生薬の効果を明らかにするための研究を通じて、複



平井 愛山氏

合系の薬理学的をいっただうすればいいかというのが研究の目標なんです。だから、先生の場合とはちょっとアプローチが違うと思います。

私が漢方薬の研究を始めたのは、自分が飲んでみてこれはよく効く、素晴らしい薬だと思ったからで、その時点では漢方薬に対してまったくの素人でした。そんなとき、阪大の遺伝学教室の連中に「そんな眉唾みたいのを研究してどうするつもりだ。もっとすっきりした遺伝学をやれ」といわれましてね(笑)。だけど私は、病気をしてから皆と張り合う体力も気力もないし、かつての研究に対する迫力もないから、何かいままでは違うものをやろうと思っていたときに、たまたま私に効いた八味地黄丸と出会って、それで漢方薬の研究を始めたわけです。だから当時は私自身には、うさん臭く見える八味地黄丸の効果を科学的に解明してみせようというパイオニア的な気負いがありました。素人だから伝統医学のことは何も知らないし、考えもしないで、飛び込んで研究を始めました。

田代 結局、先生が遺伝学という現代科学をバックにしておられたからこそ、一見うさん臭く見えることがむしろ当然なんだという理解があると思うんですね。私の場合も個人や証から入ったわけではなかったのですが、漢方は面白いと思うようになったのは生化学をやっていたからだだと思います。西洋医学では物質を純化して、構造を決め

て、投与量を一定にして、純系のネズミで実験すると、非常にきれいなデータは確かにでてくるのですが、現実の漢方薬の作用はそんなわけがないと、生化学をやっていると思うんです。たとえば、生体成分は酵素が全部作るわけですが、酵素はそんなに難しいことはしません。メチル化するとか酸素を付けるとか、単純なことの繰り返しで最終産物を作っていきますから、結局生体系には似たような構造のものがいっぱいある。構造が似ていると、同じような作用をすることもあるかもしれないけれど、むしろ邪魔するようなインヒビターになったり、ブロッカーになったりすることもきつとあるはず。それに何より、その生薬として使っている動物や植物も、恒常性を保ってこそ生きていたのだとすれば、ちょうど交感神経と副交感神経などのように、互いに拮抗するものがあったはず。そんな拮抗系の中から1つの成分だけ取り出して薬効を調べ、その中から都合のいいやつだけ取ってきて、その話だけを連ねていくのは、おそらく科学ではないと思うんです。いろいろなものの混在している漢方薬や生体内成分の現実から出発しないとイケない。

■ 西洋医学に接して薬物学から臨床医学へ

熊谷 今の西洋医学はギリシャ医学の伝統を引いているけれど、17世紀の科学革命の時代から分析の医学に変わりました。日本は明治時代が変わって、中国は1950年代に半分変わった。

平井 日本の場合でも分析的な考え方は明治の時代にすでにあったと思いますが、これから和漢薬研究がどこにいくかとなると、最新の生化学的な手段が病態生理と結びついたときに初めてつながってくるのであって、それまでは薬物学であり、病気のつながりがなかったのではないかと感じました。

私は医学部の学生のときに、熊谷先生の門を叩いて、当帰芍薬散という処方勉強を始めました。あのときは内分泌学の勃興期で、エストロゲンの

受容体が初めて単離された頃だったのです。和漢生薬があるホルモン代謝に作用するというのを、熊谷先生ご自身でコルチゾールとグリチルリチンを中心に仕事をされてきました。私たちは、エストロゲンの作用に対して和漢薬がどのような効果をもっているかを調べようとしました。ちょうどそのときに、エストロゲンの受容体を分離したという報告がでました。エストロゲンとその受容体が結合して核にシグナルが伝わるプロセスに和漢生薬が効いて臨床効果がでるのだろうかという熊谷先生のお話を聞いて、非常に感銘を受けたわけです。

現代はこのように西洋医学が進歩して、病気の本質、もしくは生理機能の本質が分子レベルで見えてきた時代であって、それ以前はある意味では、漢方薬を評価するには西洋医学がまだ未熟だったのではないかという感じがします。

熊谷 結局、ヒトでは方剤を飲ませて、血液やリンパ液をアプラインして、その生態系の調節系、遺伝子からずっと流れてくる調節系にどういう役割をするか。それは単独の薬物でも、合剤にしたものでも、生体モデルの1つとしてやっていけば方剤の研究にもっとも近い道ではないかと思いましたが、田代先生、どうですか。

田代 そう思います。結局今までは天然物由来の新薬の薬理でしかなかった。でも現実の天然物にはいろいろな成分が入っているし、またそれを口から与えたときにはいろいろなことが起こる。それを考慮して薬効を解明しなければならない。問題は、そういう多成分系であること、吸収される過程でずいぶん変化を受けていること、そういったことにアプローチする方法論がなかったのです。

■ 自然が作った配合薬

熊谷 この方剤が悪いというより、新しい方剤を使って1つの新薬、あるいは新しい研究ができてくるのではないかという気もしますが。

荻田 生薬成分に対する生体の反応性を、生薬有効成分のうち陽から吸収される成分やそれが修飾を受けてから吸収されていくことを考えるだけではだめです。吸収された有効成分が標的臓器に作用してつくりだされた生理活性物質も考えなければならぬ。このように個体全体を大きな観点から考えたうえでアプローチすれば、血液成分から薬理効果を判定していこうとする方法はきわめて有効だと思います。

田代 生薬の中にはいくら探しても、有効成分のかけらもないものがあります。たとえば、配糖体などは構造が複雑だとヒトの酵素が消化できず、腸内菌によって分解されるのですが、その糖の部分菌によってエネルギー源として使われて、菌が増殖する。その菌自体が一方で普段から腸内で何かを食べて腸内に何かを捨てていたとしますと、私たちはその菌が捨てたものを喰っていることになる。それが薬理作用をもっていたら、漢方薬の中にはヒトに直接的に作用する成分はかけらもなく、実際には配糖体などが菌の増殖因子として働いていることも十分あるわけです。最近、難消化性糖であるオリゴフラクト糖がビフィズス菌の増殖因子などとして話題になっていますが、ちょうど同じように特定の菌の資化成分として働いているかもしれない。ですから、漢方薬自体の直接的な効果を消化管を通さずに見ても、何もでてこないかもしれない。結果として、漢方薬がおまじないで効いているのでなければ、何か有効成分が血中を運ばれていって作用するのがふつうでしょうから、漢方薬を飲んだあとの血液というのは、真の有効成分を含んでいるはずですので、たとえば血中から有効成分が見つかるればいい。そこで私たちは、もっとも現実に近い薬効評価系として、内服後の血液を「真の有効成分を含む粗な薬物」とみなして、その薬効を評価する方法、血清薬理学といま呼ばれておりますが、それを考えついたのです。

熊谷 漢方薬、生薬の中には、ある中枢系に働く

特異性の強いものがたくさんあって、いろいろなモデル動物を作ると、これしか効かない、こじか効かないといった、近代医学的アプローチにぴったりしたものがあるのです。たとえば、人参の有効成分としてそれぞれ特異性の異なった人参サポニンがあり、一定の効果を示していますが、人参全体の作用をもつ複合活性物質を作ろうと思ったら至難の技で、天然が作った配合薬なんですね。

荻田 その生薬の薬理作用は、栽培方法によっても違ったり、作る場所の日照によっても違う。

私が疑問に感じるのは、生薬成分の低濃度の投与量では用量依存性が認められるにもかかわらず、高濃度の投与量ではなぜ用量依存性がなくて、逆U字カーブになってしまうのか。こうした作用様式が科学的に解明されることによって、複合系薬理学における1つの課題が解決されるのではないのでしょうか。

田代 実験動物を使ってやってみると、用量-作用曲線がきれいなS字曲線を描くことなんて滅多にありません。アゴニストとアンタゴニストが共存していることだけを考えると、普通はアンタゴニストはアゴニストの作用を打ち消すわけですから、とにかくある量を与えたら、何もでないか、さもなければアゴニストの作用がまずでてくる。やがてアンタゴニストが効きだしたら、当然効果は落ちてきます。だから逆U字カーブというか、至適投与量がでてきます。

■ 中枢作用と副作用

荻田 それから中枢神経系と免疫系、内分泌系の三者の関係、つまり最近よくいわれるホメオスタシスの三角形に及ぼす生薬成分の作用を解明することが、興味ある研究課題です。これは和漢薬の効果の薬理学的研究にとって重要な領域であると同時に、複合系の薬理学的研究方法もそのあたりからでてこないといけません。

熊谷 漢方薬にも副作用があって、麻黄中のエ

フェドリンなどもそうですが、複合薬にしたときに中枢系に作用するという事は、調節系全般に影響している。それを支配している遺伝子からでてくる調節物質、mRNAなどの動態をマーカーとして今後発展するのではないのでしょうか。

荻田 私の研究も実はそこから出発しようとしたわけです。分子遺伝学的な研究を進めるためには、まず八味地黄丸の効果が認められるような、私と同じような体質をもった実験動物としてのマウスの系統が欲しかったので、研究はそれを探ることから始めました。それで結局私は見つけました。それは冷え症のマウスです(笑)。そいつを水温15°Cの中で泳がせると胃にストレス潰瘍がものすごくでき、30°Cにすると健康のマウスとあまり変わらなくなる。結局その冷え症のマウスとコンジェニックな関係にある健康マウスを使って実験しました。これらの両系統のマウスは、H-2遺伝子座だけを取り替えたような系統のマウスです。そういう系統のマウスを使ってある種の病態モデルと考える。だから、単に健康なマウスを処理して疾患モデルをつくったのとは意味が違います。それで、冷え症マウスの下垂体-副腎皮質機能が健康マウスより低いという結論がでたのです。

熊谷 それは西洋医学的な疾患モデルではなく、漢方薬的な疾患モデルですね。

荻田 また、こうした両系統のマウスに薬を与えたときと与えないときの脳における mRNA の種類と量を比較する。なぜここで mRNA を取り上げるかというと、蛋白質は人工的に試験管内で増やせないで、微量しか産生しないような成分では分析するのに具合が悪い。ところが mRNA であれば、逆転写酵素で cDNA プールにしておけばあとで目的とする標的遺伝子を PCR 法でいくらでも増やせる。和漢薬を投与することによって引き起こされる標的臓器の遺伝子発現の差を両系統間の薬物応答性の差と比較することによって、和漢薬効果を解明しようと考えたわけです。我々は、先日第10回和漢医薬学会で「サブトラクション

法による和漢薬効果の新しい解析法」として発表しました。和漢薬成分が脳に働いてでてくる mRNA を全部 cDNA としてプールしておく。標的臓器は、たとえば肝臓でもいいし、胃潰瘍の薬を投与したマウスの胃でもいい。生薬を投与したマウスの胃の mRNA から投与しないマウスの胃の mRNA を引き算すると、複数の生薬成分が生体に効いたときの状態がわかります。これが複合系の薬理学を展開させる、1つのアプローチだと思っています。次に、マウスで1つだけ特定の遺伝子を取り替えたものをたくさん作って、それぞれの系統のマウスに特定の薬物を投与して産生された mRNA を cDNA で比較することで生薬成分に対する応答性を調べたらどうかと思っています。

熊谷 たとえば臨床で瘀血といっても、ものすごくたくさん疾患とファクターがあって、堪能な医者はそれをわかって方剤を経験的に使っている。しかし経験的に使わずに、そういうものから導きだされたものであれば……。

新しい時代の和漢薬

熊谷 今までの方法論では限界があって、それから漢方的発想から来たものの科学的解明を通じて、新しい第三の道ができるか。第三の道を作るのだったら、新しい方剤をどんどん作っていかねばいけません。薬用人参などは23種ぐらいのジンセノサイドが見つかっていて、それぞれ作用が違う。それを一緒に飲ませて、何でも効くというけれど、効く場所が違っているのだから、23のうち1つが当たればいいわけです。

荻田 そうするとやはり受容体の発見が漢方薬の作用機構の解明に重要な役割を果たしていることになります。

■ 臨床薬理学の手法を駆使して

熊谷 功利的な考え方からいえば、ストレス防御に一番漢方薬の効果を認めたいような気がする。

荻田 そのときに中枢性の薬物応答性が違うマウスをどのように使うかということに興味がありますね。これは、より生理学的な薬理学になるかもしれないけれど、そういう新しい研究の流れがこのあたりから生まれてくるような気がします。

丁 臨床薬理学ではいろいろな技術が発展していますね。ヒトを対象とした生体内のいろいろな反応を、かなり少数で、動物よりもむしろ細かいレベルで薬剤の効果をとらえることができるようになってきています。その臨床薬理学的手法を駆使すると、漢方薬の証の問題やヒトに対する効果の問題は意外と早く解決がつくのではないかと思います。また、臨床薬理学では統計的な手法が発展してきています。かつてはせいぜい層別分類して、ある薬物がこういう状態のときによく効くということを明らかにすることぐらいしかできなかったのですが、最近ではたとえば心理学的な心理療法の評価法が統計的なレベルでまとめられるようになってきています。個々の症例の積み重ねをマスとして扱って、ある治療法の効果を判定できる。そういう手法を駆使することによって、漢方薬の今まで名人芸とされてきたようなところも全部明らかにしようと思います。

■ 有効なモデル動物の確立で多成分系の解析を
田代 ものとして薬自体は厳然と存在し、一方患者も客観的に存在するわけですから、現代医学的なアプローチでも十分対応できると思いますが、問題はやはり漢方でしか解決できない疾患、あるいは解析できない系をどうしていくかということです。多成分系であることに私はこだわっていきたくて考えています。

そのときにまず、血清薬理学というわれわれの提案した方法をもっと完成させていく必要がある。たとえば、すべての薬効が別に血液を介さな

くてもいいのであって、最近味や香りの問題、つまり神経系を介したような作用に注目しています。トータルで生体内にどういうことが起こるのかを解析していきたい。あるいは薬効を発揮させる標的である細胞や臓器に与える薬物としての血の側を100%の血清にすると、新鮮な酸素や栄養を供給すべく循環している血液だからこそいいわけで、じっとたまっている細胞の系に100%の血清を放り込むと細胞はすぐに死んでしまいます。方法論的にもまだまだ確立しなければいけない。

一方、そのときに何に血液をかけ、体液をかけて解析をするかという点も問題です。細胞でもいいし、そういう血液を送り込む動物でもいいということで、最近はそのような方法も考えているのですが、その場合でも結局、動物の側がどれだけ病態を反映しているかということが問題です。動物実験で一番困るのは、漢方薬中には拮抗成分もありますし、考えてみれば、生薬として用いる植物だって、肥やしと呼ぶか食べ物と呼ぶかは別として、しょせん他の生き物の体を食べてそこから自分に必要な生理活性成分をつくり、しかもそれらをうまく組み合わせ、バランスをとり、恒常性を保ってこそ生きている。みんな似たような生きざまをしているわけで、そういう互いに拮抗するように両方に働く作用をもったものが共存している薬を、正常な、恒常性の保たれている実験動物に投与しても、作用がでてこないことがあるのは当たり前です。それだけに問題は、どれだけヒトの病態に近いモデルの系が、もちろん動物の細胞ではなくて、ヒトの細胞でもいいわけですが、どこまでできるか。そのときに、証側からの病気の解析なり解釈なり、あるいは証とは何だとか、証診断にきちんとした客観性なり根拠が欲しい。

その点でたとえば瘀血とは何かという論議があっても、類似的には高ステロイドであるともいわれますが、表面上の類似というだけで本質はかなり違うかもしれませんね。そうすると瘀血の病態に関する漢方側からの哲学が欲しい。それも現

代医学的な面での表面上の類似ではなくです。それがあるとモデル動物の設計ができる。

■ 投与量と血清薬理学的分析

田代 それから、薬の側からそれを解釈するという点で、おもしろいことに中国のほうでは加減法を使っていますね。たとえば症状に対応して薬の種類や量を増やしたり減らしたりする。そのときに、血清中成分の何に変化がでるか。これを血清薬理学的に解析していけば、それに対応した成分や機序がわかってくる可能性がある。そういう意味で中医とわれわれとの接点をとってみたいと思っています。

そしてそれが、古来なぜ薬を混ぜ合わせて方剤としたのかとか、あるいは薬味や薬性、薬能というものが何だったのかということの解析のテクになるかもしれない。そうすると、新しい方剤の組合せも、そういう中から設計できるかもしれないと考えています。

最後に、配糖体などは非常に多いですから、そのまま吸収されないのが一般的であるということで、血清薬理学を考えたのですが、逆に富山の橋教授ご一門のご研究のように、プロドラッグとしての漢方薬と、その代謝と、そしてその腸内菌の違いによる証との関連、それからそういう菌や酵素の、いわば誘導による薬効発現調節などの臨床応用も考えていかねばならないと思います。

■ 新しい薬剤開発の出発点に

平井 私どもはずっと薬用人参を中心に仕事をしてきたのですが、私どもの基本的な姿勢は、人参の有効成分の単品の作用機序を西洋医学の最新の技術を使って、たとえば遺伝子発現の転写レベルまで攻めて、その実態を明確にする点にあります。そのためには西洋医学がある程度進んで病態生理の仕組みが見えないと、和漢薬の作用機序が見えてこなかったのです。たとえば、体内でのプロス

タグランジンの代謝経路、それに関与する酵素や受容体がわかってきて、はじめて人参の抗血小板作用機序、とくにトロンボキサン_{A₂}拮抗作用やプロスタサイクリン産生促進作用を介した抗血栓作用が明らかになってきたのです。これからも基本的には、西洋医学の最新の技術を和漢生薬の研究に常に導入していきたいと考えています。

今までの西洋医学の薬剤開発の方向は、ある代謝経路、あるいは生理活性物質が見つかる、そのアングゴニストや誘導体からドラッグデザインが始まってきました。ところが漢方薬の場合には、ある病態に効いている薬剤の中にすでに有効成分があるわけです。すなわち、阻害薬を新たに合成する以前に阻害作用をもった物質が存在しているわけですから、むしろ新しい薬剤の開発の出発点として和漢薬を見てもいいのではないかと考えています。

漢方は従来は好きな人たちがやっているという雰囲気がありました。やはり社会的な必要性があるということを確認していくべきではないでしょうか。特に高齢化社会を迎えて、たとえば高齢者のQOLに的を絞って、なぜ漢方薬が必要なのかを追求していく。たとえば補剤という考え方は西洋医学にはありません。社会的なニーズを明確にしていくことは、漢方、和漢薬が広く受け入れられて、若い有能な人たちがこの分野に数多く参入してくるために絶対必要です。

■ 遺伝子レベルでの作用機序解明を

荻田 遺伝子レベルでの薬物の作用機序解明を進めるにあたって必要なことは、薬物応答性の違った動物を育成していくことです。そしてそのときには必ず遺伝的なバックグラウンドを共通にしたうえで特定の遺伝子だけに違いを作っておけば、実験動物を試験管代わりに使うことができるわけです。それにはいろいろな方法があつて、新しい生殖生物学の方法を使って形質転換動物を作ったり、あるいは今までの古典的な突然変異と選択法

で探していく方法です。現在までのところ、選択法だけで十分間に合っている。

このような遺伝的に明らかな実験動物を作つて、それから薬理遺伝学的研究法を導入して薬物の作用を遺伝子レベルで解析する。特に遺伝子の転写活性機構に作用する薬の作用は非常に面白い。その作用を、まず mRNA のサブトラクション法で cDNA プールとしてつかまえておいて、分子遺伝学がもっと進んだらさらに詳しく解析できるだろうということを期待するのです。たとえば、新しいサイトカインの存在が証明されたとか、生体調節系に影響を与える生理活性物質の存在が証明された時点で、その遺伝子をプローブに使って、保存しておいた cDNA プールを解析していく。これは気の長い話になるかもしれないけれど、最終的にはそこに、複合系薬理学的手法の展開のための新しい道が生まれてくるものと思います。

こういう話を分子生物学の連中にいうと、「自分もやってみよう」という人が大勢います。なぜならば彼らのもっているテクニックがそのまま使えるわけでしょう。PCR 装置は各教室にある時代になりましたから、あとはアイデアだけです。これから遺伝子レベルで解析する新しい薬理学のグ

ループや、遺伝子レベルで薬効を検定するグループがでてくると思います。大いに期待したいところです。

熊谷 本日は和漢薬研究を中心に、それを支えている漢方や中医学も含めて、西洋医学と対比しながらも、接点を求めて、また将来どのように発展させていくかということそれぞれの立場から述べていただいて、大変おもしろい座談会になったと思います。

それぞれの国の特殊性を発揮して、最終的には科学的な方法で進まないといけない。証と経穴の科学的立証ということで科学技術庁から研究費をもらいましたが、あれはこういうものを科学技術庁が取り上げたことに意味があるのであって、これからはますますこういった座談会を通じて、ポジティブ思考でどんどん将来に進んでいきたい。そのためには金や技術や頭脳がいりますが、日本は中国よりは金も技術も豊かになっているので、中国中医学の情報を得ながら、日本も負けずにやっていきたいと思っています。とくに「学」としての中西医合作の理論などは、折にふれて考えるべき時代になっていると思います。

長時間どうもありがとうございました。