

<特集>「タケダ漢方便秘薬」発売40周年記念企画

わが国での良質大黄の栽培と育成

—長い年月を要した信州大黄の開発と安定供給—

話し手: 尾崎 和男 (武田薬品工業株式会社 京都薬用植物園 主席部員)

Kazuo Ozaki



だいおうかんぞうとう

大黄甘草湯製剤である「タケダ漢方便秘薬」は、1973年の発売開始から今年(2013年)で40年を迎えます。その主薬は、武田薬品が国内で独自に栽培研究を開始し、20年以上かけて育成した日本産薬用植物の第一号、シンシュウダイオウ(信州大黄)です。

今回は、わが国における良質な大黄の栽培と育成に至るまでの試行錯誤の歴史、およびその品質を維持・管理するための不断の努力についてご紹介します。

良質な大黄は高冷地産

だいおう
大黄は、歴史的には2,500年もの昔の中国、戦国時代(紀元前403～221年)の文書にすでに登場しています。少量でも強い生理作用を引き起こす大黄に対し、その峻烈、速効の働きが、あたかも大部隊を指揮する将軍のようであることから、人々は「将軍」という別名を与えました。

現在でも大黄は広く用いられており、『一般用漢方製剤承認基準(薬食審査発0415第1号 平成23年4月15日)』記載の263処方のうち、31方剤に処方されています。タデ科 *Rheum* 属の多年性草本で、第十六改正日本薬局方には「*R.palmatum* Linné、*R.tanguticum* Maximowicz、*R.officinale* Baillon、*R.coreanum* Nakai またはそれらの種間雑種の、通例、根茎」と記載

されており、わが国には自生していない植物です。

中国最古の薬物書『神農本草経』には、大黄の薬効を「まず瘀血を除き、腸内に停滞した便を排泄させる」と記されています。『神農本草経』は現在の「日本薬局方」のようなものです。

中国においては、大黄は産地・商品ごとに名前が付けられ、多くの種類に分かれています。そのなかでも「錦紋大黄」は古来より良質とされてきました。つむじ状の、色の綺麗な紋理(錦紋)がみられ、大きさは鶏卵くらいで円筒形～まゆ形、全体が白っぽい黄褐色をしています。

錦紋大黄を含む良質な大黄は薬効成分が一定以上含まれ、品質のバラツキが少ないものですが、いずれも高冷地でしか生育しないため生産量が少なく、原料の確保が困難でした。一方、低地性の大黄ではほとんど薬用にはなりませんでした。

奈良時代に薬として使用されていた 錦紋大黃

わが国に大黃が渡ってきたのは奈良時代のことです。正倉院には錦紋大黃が残されており、中国からの献上品であったことが窺えます。その頃からすでに薬として使われていましたが、栽培の記録は見当たりません。江戸時代中期になると、中国から導入された低地性の唐大黃(和大黃、倭大黃)が、1965年頃まで奈良県等で栽培されていました。

大黃の薬効成分はセンノシドA

大黃の薬効成分の中心はセンノシドAで、レインアンスロン2分子にグルコース2分子が結合したものです。センノシドAは内服すると大腸で分解されてセンニジンAになり、さらに腸内細菌によりレインアンスロンに変化してはじめて瀉下作用を発揮する、いわゆる天然のプロドラッグです(図1)。一方、レインアンスロンの状態で服用すると胃痛や嘔吐を起こし、小腸での消化吸収が妨げられます。

長野県(信州)でスタートした 大黃の試作研究

中国から輸入される市場品大黃(錦紋大黃、^が雅黄など)は天然品が多く、産地によって品質にバラツキがられました。わが国では、1920年以降に大学の研究者が中心となって、海外から入手したダイオウの種子を用いて試作が始められました。

武田薬品がダイオウの栽培研究を始めたのは1939年です。この年、京都薬用植物園では、チョウセンダイオウ

R. coreanum(Rc)の種子を入手して栽培を試みたものの、自生地における詳しい情報(高冷地に生育するなど)がなかなか収集できず、結果的には夏に枯れてしまいました。その後、1956年には東京大学薬学部と共同で、気温の低い長野県試作地(標高約1,000メートル)において、錦紋系ダイオウの栽培研究を本格的に開始しました。一方、品質についても化学的・生物学的な検討が行われ、栽培期間は少なくとも3年以上必要なことが確認されました。

信州大黃の誕生～交配の苦労話～

当初、ダイオウの増殖は「株分け」で行っていました。親株の根茎部を割って苗とする株分け法では、品質的に均等なダイオウが得られますが、一つの株から2～4個程度の苗しか得られず、大量生産には適していませんでした。そこで生産栽培に対しては種子繁殖法で実施することになりました。しかし、それを実現するには、成分含量など品質的に優れた品種の育成が肝要です。その育種用の親株(母本)に選んだのは、当時市場には出回っていない、しかも日本薬局方にも記載のなかった、チョウセンダイオウ *R. coreanum*(Rc)でした(Rcは第九改正日本薬局方に収載されました)。このRcは錦紋大黃と同等のセンノシド含量を示し、瀉下作用が安定していたためです。

ダイオウの花は、一つの花のなかにおしべとめしべを持ちます(図2)が、自分の花粉では種子を形成しません。つまり自家受精できない、「自家不和合性植物」です。また、花粉が風に運ばれて繁殖する花(風媒花)なので、同じ時期に開花している花がないと受粉できず、繁殖できないのです。母本株として選んだRcは1株しか生存していなかったため、交配には別の親(父本：花粉源)が必

図1 腸内細菌によるセンノシドAの代謝経路

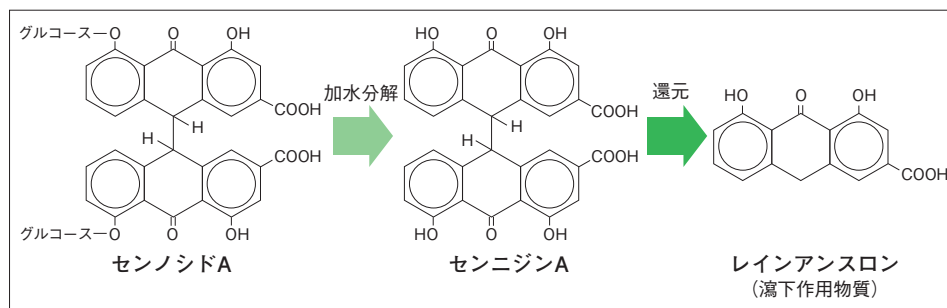


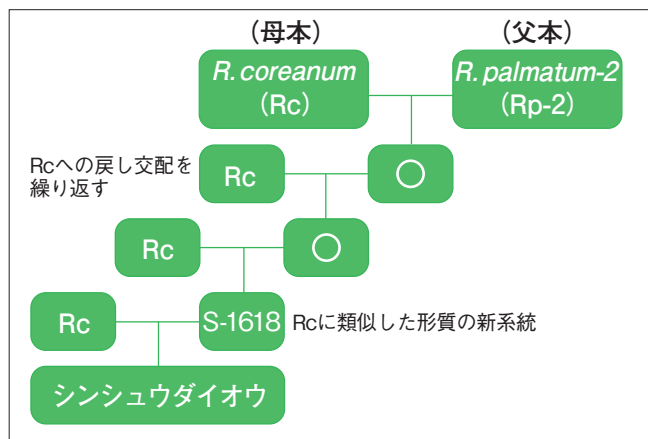
図2 シンシュウダイオウの花



表1 *R. coreanum*(母本)と*R. palmatum*(父本)の特徴

	開花期	茎葉	花	根茎
<i>R. coreanum</i> (Rc)	5月中旬～下旬	緑色で赤みを帯びない。葉は掌状で深い切れ込み。裂片はさらに切れ込む	濃赤色	黄色 錦紋がみられる
<i>R. palmatum</i> (Rp)	5月下旬～6月上旬	葉に赤い斑点。葉は丸みのある掌状で深い切れ込み。裂片はさらに切れ込む	白または淡赤色	赤色

図3 シンシュウダイオウの育成(交配の過程)



要です。父本として選んだのは、開花時期が一時重なる*R. palmatum*(Rp)、なかでも開花時期、成分・作用ともRcに近い「Rp-2」でした(表1)。

実際にRcとRp-2を交配させて一代目の種間雑種を育成しましたが、目標とするRcの特徴に近似する個体を得ることはできませんでした。そこで、そのなかでもRcに一番近い個体を選んで、これを父本として再びRcと交配して次代を育成することを繰り返しました(図3)。これを「戻し交配」といいます。

作業を辛抱強く繰り返し、1961年、2,000株以上の戻し交配株のなかから、成長が旺盛で、茎葉は緑色、葉は深く切れ込み再分裂、花は赤色等の植物形態がRcによく似て、その成分・作用ともRcに匹敵する個体No.1618を見出しました。これがRcとは別個体と判明したことから、育成地である長野県の旧国名(信州)の頭文字をとって「S-1618」という名が付けられました。Rcの交配相手が確保でき、新品種育成は画期的な前進をすることになりました。

1965年、Rcを母本とし、S-1618を父本として交配さ

せた一代雑種の苗を北海道の幾^{いくとら}賀に移して栽培したところ、収穫した大黃の形質、成分・作用はRcに近く優れたものであることが判明しました。本格的な栽培研究を開始して13年目の1969年のことで、関係者の努力がやっと実ったのです。RcとS-1618の一代雑種が第一段階の栽培種と認定され、生まれ故郷信州を後世に伝える意義を考え、植物名を「シンシュウダイオウ」、生薬名を「信州大黃」と命名しました。信州大黃には良質の証である錦紋が認められます(図4)。

1985年にシンシュウダイオウは農林水産省に「農林水産植物の種類及び出願品種」として種苗登録を出願、1988年には内定公表されました。薬用植物として新品種が認められたのはこれが最初です。

国産生薬・信州大黃の生産栽培への道のり

ようやく誕生したシンシュウダイオウですが、生産栽培に至るまでにはクリアしなければならないハードルが種々あり、さらに年月を要しました。

まず、種子の確保が必要です。母本のRc株と父本のS-1618株を各々分株し、増殖株を畑で自然交配させたところ、平均5,000粒/株の種子が得られました。しかし、畑が高冷地なので、晩霜によって被害を受けることもあります。そこで、種子の貯蔵方法の研究を進め、たとえ霜害で採種できなくても生産栽培できる仕組みをつくりました。また、大規模な栽培に対応するため、シンシュウダイオウの後代を用いた採種圃^ほも形成しました(図5)。栽培5年目には図6のような根茎部が収穫できます。

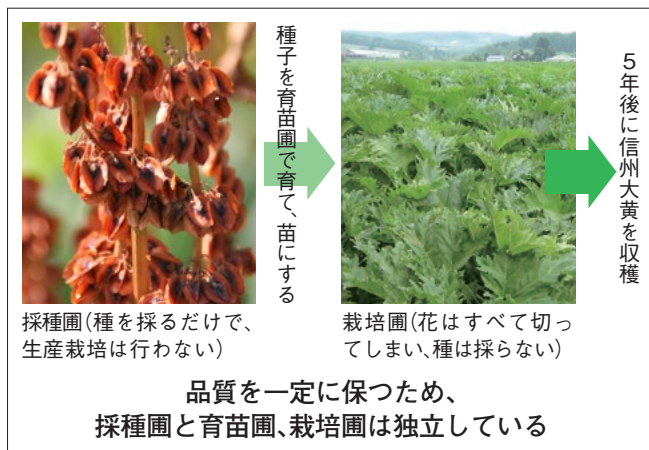
収穫後の信州大黃を品質を損なわず均質に調製乾燥するため、当時は経費こそかかるものの電気乾燥器を採用しました。また大黃を緩下作用の目的で使用する場合、エキスを煎じる際は熱による影響を考慮し、高温でないほうがよいことが分かりました。

このように品質

図4 信州大黃(根茎部の錦紋)



図5 シンシュウダイオウの栽培(採種から生産・収穫まで)



※第十六改正日本薬局方では、大黃の品質を「換算した生薬の乾燥物に対し、センノシドA 0.25%以上を含む」と規定

良質の大黃を供給し続けるために

信州大黃の品質を維持・管理するために、現在もたゆまぬ努力が続けられています。

たとえば品質を一定に保つために、種子を生産する採種圃と生薬を生産する栽培圃に区別して管理しています(図5)。シンシュウダイオウはRcとRpの種間交配により育成された品種であり、Rcに近似する形態で選抜されてきました。しかし、表現されていなくてもRpの因子はどこかに隠れています。採種圃では慎重に作業を行っていますが、収穫して品質を評価できるのは4～5年先です。仮に望まない表現型がみられたら、元の品質の状態に戻すのに同じ年月を要するのです。そのため使用してきた基本的な系統は全て生体保存しており、何か起きても対応できる体制をとっています。

栽培圃では、種蒔きから2年後以降、6月頃に花が咲きます(1ページ写真)。ダイオウは、花を咲かせたり実をつけたりすると株が弱り腐ったり、収穫量が下がったりするため花切りは必須です。しかし、大きく成長した葉の生い茂る畑の中に機械が分け入るのは困難なため、現在でも作業は全て人の手に委ねられています。

さらに温暖化も、品質維持において気になる要因です。

* * *

タケダ漢方便秘薬の特性の一つは、化学的に検討され、品質の優れた国産の信州大黃を使用していることです。生薬はもともと野生品(天然品)のため、常に品質の格差という問題が付きまわっていましたが、20年以上の栽培研究を重ねた信州大黃は、品質が優れバラツキが少なく、主成分であるセンノシド含量が高いため、瀉下効果も安定しています。

国産化に成功した信州大黃の開発には長い年月を要しましたが、現在は安定栽培の域に達している数少ない生薬の一つです。高品質の信州大黃を生産するためには、技術指導を含めた栽培農家との信頼関係を構築した上での相互協力は欠かせません。また、栽培農家の方々のたゆまぬ労力にも支えられています。40年間に渡り築かれたお客様への信頼に応えるべく、これからも不断の努力を続けてまいります。

図6 信州大黃の根茎部 (京都薬用植物園での実物展示)



について多面的に検討して製剤化した信州大黃エキスを散を用いて、薬用として用いられている「唐大黃」との比較臨床試験を行ったところ、信州大黃の瀉下効果は唐大黃

と同等で、副作用は唐大黃よりも少ないことが明らかになりました。

また有効成分であるセンノシドA含有量について、市場品大黃はバラツキ(0.61～1.84%)が認められましたが、信州大黃は1.84～2.30%※と含有量が高く、かつバラツキも小さいという結果が得られたのです。このように、信州大黃の品質の高さが証明されました。

栽培については、これまでは小規模の試験栽培でしたが、実際に生産栽培となりますと、それに適した地域で行う必要があります。栽培に適する条件として、①排水のよい広大な土地、②砂礫のない火山灰質土壌、③収穫した根が腐るなどで品質が低下しないよう、冬期の降雨・降雪ができるだけ少ない乾燥地帯、が求められ、適合したのが北海道十勝地方でした。町長や栽培農家等関係者に丁寧に説明して理解を求め、栽培にこぎ着けることができました。また、集中被害の危険を避けるため、北海道内の数地点で分散栽培を行うことにしました。こうして良質大黃の大量生産が計画的に進んでいきました。