



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬科学）
報告番号	甲第2028号
学位記番号	第411号
氏名	LIU YAN
授与年月日	令和6年3月22日
学位論文の題名	ハンゲの修治に関する薬史学的研究ならびにハンゲによる咽喉刺激痛と修治によるその消失メカニズムに関する研究
論文審査担当者	主査： 鈴木 匡 副査： 牧野 利明， 山村 壽男， 矢木 宏和

名古屋市立大学学位論文

ハンゲの修治に関する薬史学的研究ならびに  
ハンゲによる咽喉刺激痛と修治によるその消失  
メカニズムに関する研究

令和5年度(2024年3月)

名古屋市立大学大学院薬学研究科

創薬生命科学専攻 生薬学分野

LIU YAN



①本論文は、2024年1月名古屋市立大学大学院薬学研究科において審査されたものである。

主査 鈴木 匡 教授

副査 牧野 利明 教授

山村 寿男 教授

矢木 宏和 准教授

②本論文は、学術情報雑誌に掲載された次の報文を基礎とするものである。

1. Yan Liu, Misato Ota, Tsukasa Fueki, Toshiaki Makino. Historical study for the differences of processing of *Pinellia ternata* tuber between China and Japan. *Front. Pharmacol.* 13:892732, 2022
2. Yan Liu, Itsuki Nose, Kazuyoshi Terasaka, Tsukasa Fueki, Toshiaki Makino. Heating or ginger extract reduces the content of *Pinellia ternata* lectin in the raphides of *Pinellia* tuber. *J. Nat. Med.* 77(4): 761–773, 2023

③本論文の基礎となる研究は、牧野 利明 教授の指導の下に名古屋市立大学大学院薬学研究科において行われた。

# 目次

<b>序論</b>	1
<b>本論</b>	3
第一章 半夏の修治に関する薬史学研究	3
第一節 中国大陸で出版された歴代医方書における半夏の修治	3
第二節 中国大陸で出版された歴代本草書における半夏の修治	6
第三節 日本で出版された歴代本草書における半夏の修治	9
第四節 宋代以前の半夏の修治方法	13
第五節 半夏の薬味と薬性の歴史の変遷	14
第六節 半夏曲の用語が示す物体の歴史の変遷	14
第七節 『太平惠民和剂局方』での法半夏	16
第八節 なぜ現在の漢方医学では半夏の修治を行わないのか？	16
第九節 結論	17
第二章 半夏の修治による咽喉刺激痛消失メカニズムに関する研究	18
第一節 半夏の針状結晶に含まれるタンパク質の同定	18
第二節 カラスビシャクの塊茎からカラスビシャクレクチン (PTL) のクローニング	19
第三節 組換え PTL を用いた抗血清の調製	19
第四節 半夏針状結晶に対する PTL の免疫染色と加熱または生姜抽出物処理の影響	20
第五節 半夏針状結晶で処理した咽喉上皮細胞の共焦点レーザー顕微鏡を用いた観察	24
第六節 考察	24
<b>結語</b>	28
<b>方法の部</b>	29
<b>引用文献</b>	33
<b>謝辞</b>	38

本論文では、以下の略号を用いた。

BCA	bicinchoninic acid
CBB	Coomassie Brilliant Blue
Cy3	cyanine 3
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole
DMEM	Dulbecco's modified Eagles medium
DMSO	dimethyl sulfoxide
FBS	fetal bovine serum
HILIC	hydrophilic interaction liquid chromatography
HPLC	high performance liquid chromatography
HRP	horseradish peroxidase
IC <sub>50</sub>	half-maximum inhibitory concentration
IgG	immunoglobulin G
LC-MS	liquid chromatograph mass spectrometer
ODS	octadecyl silane
PBS	phosphate buffered saline (0.15 M, pH 7.2)
PE	petroleum ether
PEX	petroleum ether extraction
PTL	<i>Pinellia ternata</i> lectin
PVDF	polyvinylidene fluoride
S.D.	standard deviation
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate - polyacrylamide gel electrophoresis
TBS-T	Tris buffered saline-Tween 80
UV	ultraviolet

## 序 論

半夏（ハンゲ）は、カラスビシャク *Pinellia ternata* (Thumb.) Makino [Araceae] の乾燥した塊茎であり、第十八改正日本薬局方<sup>1)</sup>、中華人民共和国薬典 2020 年版<sup>2)</sup>（以下、中国薬典）に記載されている生薬である。半夏は、半夏厚朴湯、半夏瀉心湯、六君子湯など、現在の日本の漢方医学だけではなく、中国でも汎用されている処方配合されている<sup>2,3)</sup>。中国での利用の歴史はたいへん長く、約 2,000 年前に発表された『神農本草経』にも記録されている<sup>4)</sup>。中国伝統医学（traditional Chinese medicine、中医学）では、半夏は、燥湿化痰、降逆止嘔、消痞散結を目的に、湿痰寒痰、咳喘痰多、痰飲眩悸、風痰眩暈、痰厥頭痛、嘔吐反胃に対して使用され<sup>2)</sup>、現代においては咳、痰、嘔吐、ガンにおける去痰と制吐の管理を目的<sup>5)</sup>に利用されている。日本では、制吐、鎮痛（咽喉痛など）、鎮咳、利水、化痰、去痰、胃内停水の改善、降気、燥湿を目的に使用されている<sup>6)</sup>。

半夏は、約 2,000 年前に発表された『名医別録』に「毒」があると述べられており<sup>7)</sup>、中国薬典 2020 年版でも未修治の半夏は有毒であり、修治後に内服するべきだと記載されている<sup>2)</sup>。実際、未修治の半夏を経口的に摂取すると、咽喉において鋭い刺激痛を生じ（以下、この作用をイガイガと称する）、このイガイガは半夏に含まれるシュウ酸カルシウムから成る針状結晶が咽喉に刺さることによって生じるとされている<sup>8)</sup>。そのため、中国伝統医学では修治による半夏の解毒処理方法が開発されてきた。中国薬典 2020 年版<sup>2)</sup>には、3 品目の修治された半夏、すなわち、法半夏、姜半夏と清半夏が記載されている。法半夏は消石灰を加えて pH が 12 以上にした甘草の煎液に半夏を均一な黄色になるまで浸すことにより、姜半夏はミョウバンを加えた生姜煎液に半夏を加えて沸騰させることにより、清半夏は半夏をミョウバン水溶液に浸して製造される<sup>2)</sup>。これらの修治による毒性の低減に関するメカニズムについては、いくつか知見が報告されている<sup>9,10)</sup>。法半夏を製造する際には、甘草の煎液と消石灰での浸漬により針状結晶の構造が破壊され、半夏に含まれるレクチンの量が減少する<sup>11)</sup>。生姜煎液での処理により、針状結晶の構造が変化<sup>12)</sup>、結晶表面が親油性へと変性し<sup>13)</sup>、生姜に含まれる半夏針状結晶変性活性成分はシュウ酸であった<sup>14)</sup>。また、生姜に含まれる 6-ギンゲロールが未修治半夏による炎症を抑制することも示唆されている<sup>15)</sup>。さらに、清半夏においては、ミョウバンに含まれるアルミニウムイオンがシュウ酸カルシウム結晶中のシュウ酸ラジカルとキレートを形成し、シュウ酸カルシウムから成る結晶の破壊と溶解を促進するほか、生成された水酸化アルミニウムコロイドが半夏に含まれる有害成分を吸着、凝集させる<sup>16)</sup>。しかしながら、現在までにおいてイガイガの発症メカニズムは不明確なままである。

中国薬典とは対照的に、2021 年に発行された第十八改正日本薬局方では、未修治の半夏のみが記載されており、半夏の修治についての記載はない<sup>1)</sup>。厚生労働省により承認された一般用漢方製剤 297 品目および医療用漢方エキス製剤 148 品目の中には、修治した半夏が配合された品目はなく<sup>3,17)</sup>、日本の伝統的な漢方医学において半夏の修治は行われていない。すなわち、現在の日本では、半夏は有毒とは見なされておらず、中国の状況とは大きく異なる。

中国では、半夏の修治に関する薬史学的研究は、すでにいくつかの報告されてきた<sup>18-24)</sup>。しかし、歴代の修治方法と目的の変化については、詳細な議論が行われていない。さらに、日本における半夏の修治に関する薬史学研究や、中国大陸と日本との間での半夏の修治の違いに関する比較研究は皆無である。

中国の古典においては、法半夏または清半夏についてはほとんど言及がなく、修治した半夏で最も一般的なのは半夏曲（半夏麴、半夏麴）であり<sup>21)</sup>、これは半夏を生姜汁中で突き砕いて餅状とし、発酵させて製造される。半夏曲は以前の中国薬典に登録されていたが、現在の版には記載されていない<sup>2)</sup>。半夏曲は宋代に発表された文献に登場し、その歴史は張らによって検討された<sup>21)</sup>が、張らは「半夏曲」という用語が指す物質とその変遷、半夏曲と他の修治半夏との使い分け、現在の中国薬典でなぜ半夏曲が削除されたのか、さらになぜ半夏曲が日本の漢方医学で使用されていない理由について、議論していない。

そこで本論文の第一章では、中国と日本における歴代の本草書、医方書に記録された半夏の修治に関する記述を調査し、過去の医師や薬剤師が半夏をどのように、何の目的で修治してきたのか、半夏曲と他の修治半夏の使用目的の変遷ならびに、現在の日本の漢方医学で半夏を修治しない理由について議論した。

第二章では、半夏に含まれる針状結晶中に含まれるタンパク質としてカラスビシャクレクチン (PTL) に着目し、加熱処理または修治による針状結晶中の PTL の挙動について評価した。先行研究で Fueki らは、半夏に含まれる針状結晶の表面が親油性の特性を持つことを発見し、半夏末懸濁液を水と石油エーテルで分配した時、針状結晶が石油エーテル層に分散すること、加熱または生姜煎液で処理することによりその分散性が減少、針状結晶表面が親水性となるように変性し、その石油エーテルへの分配量とイガイガ活性に相関が見られたこと<sup>13)</sup>、さらに生姜に含まれる半夏針状結晶変性活性成分はシュウ酸であったこと<sup>14)</sup>を報告した。針状結晶の主成分はシュウ酸カルシウムであり、親油性にはなり得ないことから、その背景には脂溶性の高いタンパク質の関与が推定されていた。本研究ではカラスビシャクから抽出した PTL 遺伝子を大腸菌に発現させて遺伝子組み替え PTL を合成、それに対する抗血清をマウスで調製して針状結晶を免疫染色することにより、針状結晶表面に PTL が存在することを証明した。さらに、加熱加工、生姜煎液で針状結晶を処理したときの針状結晶中のレクチンの挙動を評価し、加熱または生姜煎液を用いた修治によるイガイガの減弱と針状結晶中のレクチンの関与を示唆した。



# 本論

## 第一章 半夏の修治に関する薬史学研究

### 第一節 中国大陸で出版された歴代医方書における半夏の修治

中国本土で出版された、医師が臨床で処方箋を作成するために記述した歴代の医方書における、半夏の修治に関する記述を表1に示した。半夏の修治に関する最初の記述は、漢代に登場した。『傷寒論』と『金匱要略』は、半夏の洗浄後と煮沸後、それぞれの使用法について記載していた<sup>25)</sup>。前者は半夏の毒性についても記述していた。『金匱玉函経』では、半夏の毒を除くために湯で十回洗うべきであるとの説明があった<sup>26)</sup>。東晋代の『肘後備急方』では、半夏を穀物のとぎ汁に一晩浸し、温湯で5~7回洗浄して毒を除くと記載され、この操作を「熟洗」と命名していた<sup>27)</sup>。また、同書で半夏の餅を作る方法について初めて記述された。一方、半夏曲の名称は、『華陀神方』<sup>28)</sup>が初出だったが、その調製方法に関する記述はなかった。

半夏を生姜汁で浸す修治方法は、南北朝代499年に刊行された『劉涓子鬼遺方』<sup>29)</sup>で初めて記載された。唐代では、682年に刊行された『千金翼方』<sup>30,31)</sup>では、半夏が咽喉に刺激を起こすため、粘り気のある皮を洗い流すこと、処理する際に生姜を使用する事が必須であると記載されていた。また、同書では半夏の修治において酒を補料として使用することが記載されていた。宋代では、修治した半夏として「熟半夏」の品目名が初めて『太平惠民和剂局方』<sup>32)</sup>に登場、半夏曲の調製方法が初めて記載され、「新法半夏湯」という名の処方が収載された。さらに同書では、半夏の修治にミョウバンと粟を補料として使用することが初めて記載された。1117年に刊行された『聖濟総録』では、半夏曲が生姜を用いた半夏末で調製されることが記載された<sup>33)</sup>。同書では、半夏の修治の際に使用する補料として、新たに猪苓、桑根皮、麩、米、酢が初めて記載された。1146年に刊行された『扁鵲心書』<sup>34)</sup>と、1180年に刊行された『伝信适用方』<sup>35)</sup>では、半夏の修治の補料として初めてサイカチの果皮と大根が使用された。1220年に刊行された『女科百問』<sup>36)</sup>は、半夏曲の調製のために生姜汁で半夏を砕くことが記載されていた。

元代と明代では、1347年に刊行された『丹溪心法』<sup>37)</sup>で、半夏の修治に米のとぎ汁とゴマ油を補料として使用する方法が初めて記載された。1522年に刊行された『韓氏医通』<sup>38)</sup>では、半夏の修治に初めて豚歯、霞天膏(牛脂)、白芥子、竹瀝、荊瀝(ニンジンボク茎の汁)が補料として使用され、半夏曲の調製方法として、半夏末と生姜、ミョウバンで団子を作り、コウゾの葉で包んで発酵させる方法が記載された。さらに、異なる補料を使用した半夏曲の効果に違いがあることが初めて記載され、風痰には豚歯とサイカチ果皮、火痰には竹瀝と荊瀝、湿痰と白冷痰には半夏曲を作る前にミョウバンを加えた生姜汁が使用された。1565年に刊行された『医学綱目』<sup>39)</sup>では、半夏の修治に巴豆を初めて補料として使用した。

1587年に刊行された『万病回春』<sup>40)</sup>では、生姜や熱湯を使用せずに、ミョウバンおよび芒硝を含む冷水で修治した半夏に対して、「法半夏」という品目名が初めて使用された。17世紀に刊行された医方書では、『医宗必読』と『医宗集解』それぞれで半夏曲の品目名が見られた<sup>41,42)</sup>。1711年に発行された『良朋汇集』<sup>43)</sup>では、羌活が半夏の修治のための補料として新たに記載された。1759年に刊行された『惠直堂經驗方』<sup>44)</sup>では、法半夏と半夏曲の2つの品目名が記載され、法半夏を製するためにさまざまな補料が使用された。また同書では、補料として小麦粉が初めて記載された。18世紀には、1797年に刊行された『神仙濟世良方』<sup>45)</sup>で、法半夏を含む9処方と半夏曲を含む1処方が記載された。品目名の姜半夏が初めて登場したのは、1846年に刊行された『驗方新編』<sup>46)</sup>で、法半夏を含む14処方や、姜半夏を含む9処方、半夏曲を含む3処方が記載された。品目名の清半夏は、19世紀以前の医方書には登場していなかった。

表1 中国大陸で出版された歴代医方書における半夏の修治に関する記述

年(代)	著者	書名	修治に関する記述
前漢	張仲景 <sup>25)</sup>	傷寒論	半夏(洗)。半夏有毒,不当散服。
前漢	張仲景 <sup>25)</sup>	金匱要略	半夏(以水一升,煮取半升,去滓)。
前漢	張仲景 <sup>26)</sup>	金匱玉函經	凡半夏,不咬咀,以湯洗十數度,令水清滑盡,洗不熟有毒也。
前漢	華佗 <sup>28)</sup>	華佗神方	華佗治氣痰神方 南星曲 半夏曲 陳橘皮各一兩 上三味,搗篩,薑汁和丸如梧子,每服四十丸,薑湯下。
東晋	葛洪 <sup>27)</sup>	肘後備急方	半夏不計多少,酸漿浸一宿,溫湯洗五七遍,去惡氣,日中曬乾,搗為末,漿水搜餅子。 熟洗半夏,末服之,一錢一服。 半夏熟洗,干,末之,生薑,湯服一錢匕。
442, 南北朝	劉涓子 <sup>29)</sup>	劉涓子鬼遺方	湯洗七遍,生薑浸一宿,熬过。
682, 唐	孫思邈 <sup>30)</sup>	千金翼方	半夏戟人咽,須熟,洗去滑盡用之,勿咽汁也。加生薑一兩佳。微火炮之、搗末、酒和服如粟米粒大。
1078 - 1085, 宋	太平惠民和劑局 <sup>32)</sup>	太平惠民和劑局方	熟半夏 半夏凡使:先以沸湯浸,候溫,洗去滑,如此七遍方用。如入湯劑,切片完用。或尚戟人咽喉, 可杵為末,以生薑等分搗,研和為劑,淹一宿,捏作餅子,焙乾使。如更杵為末,再以姜和劑淹之,焙乾尤佳,此用合湯妙。 半夏(洗七次,姜汁搗,上以白矾,半夏曲)。 半夏(切作四片,姜汁浸一宿,以粟炒黃)。 四兩,湯浸洗七次,每个切作二片,用白矾末一兩,沸湯浸一晝夜,瀉出,別用湯洗去矾,俟干,一片切作兩片,再用生薑自然汁于銀盃中浸一晝夜,却于湯中炖,令姜汁干盡,以慢火焙燥,為細末,再用生薑自然汁搜成餅子,日干或焙干,炙黃勿令色焦。 大半夏:湯浸洗七次每箇切作兩片用白礬末一兩沸湯浸一宿夜瀉出別用湯洗去礬俟乾。一片切作兩片。再用生薑自然汁。於銀盃中。浸一晝夜。却於湯中頓令姜汁乾盡。以慢火焙燥為細末。再用生薑自然汁。搜為餅子曝乾。或焙燥炙黃勿令色焦。
1117, 宋	趙佶 <sup>33)</sup>	聖濟總錄	半夏曲(一分用生薑和半夏末作曲)。 洗去滑為末生薑汁和作餅焙乾再為末。 半夏二兩油湯洗七遍入猪苓四兩炒令猪苓紫色去猪苓用半夏。 半夏六兩去皮臍,漿水五升,生薑半斤切,甘草併桑根白皮各一兩銼,銀石鍋內慢火煮干,再添熱漿水二升煮干去余藥隻用半夏。酒浸三日湯洗麩炒。 湯洗十遍米炒微黃。 漿水浸一宿切湯洗七遍入粟米一合同炒黃去米。 白礬水浸七日焙干。 醋浸一宿,銀石器中,煮醋盡焙。
1146, 宋	竇材 <sup>34)</sup>	扁鵲心書	姜矾牙皂煎水炒。
1180, 宋	吳彥夔 <sup>35)</sup>	佖信适用方	湯洗七遍同生薑杵作餅子。切作四破先以湯洗七遍,却用萝卜切作大片拌勻,用水慢火煮,直候尝其味不褻人方止,焙干去萝卜不用。
1220, 宋	齊仲甫 <sup>36)</sup>	女科百問	半夏曲(二兩半夏湯洗七次研成末姜汁和候干再為末姜汁再和共七八次取吃之不辣為度)。
1347, 元	朱震亨 <sup>37)</sup>	丹溪心法	皂角水浸一日,晒干。 米泔浸一宿。 切碎,香油炒。
1522, 明	韓懋 <sup>38)</sup>	韓氏医通	故半夏之辛,然必造而為曲,以生薑自然汁,生白礬湯等分共和造曲,楮葉包裹,風干,然后入藥。

			風痰以猪牙皂角煮汁去渣，鍊膏如饒，人姜汁。 火痰黑色，老痰如膠，以竹瀝或荊瀝入姜汁。 濕痰白色寒痰清，以老姜煎濃湯，加煨白矾三分之一，如半夏三兩，煨矾一兩，俱造曲如前法。 予又以霞天膏加白芥子三分之二，姜汁，礬湯，竹瀝滲透造曲，治痰積沈痼者，自能使腐敗隨大小便出，或散而為瘡，此半夏之妙也。
1565, 明	樓英 <sup>39)</sup>	医学綱目	六兩分作三處，一分礬水浸，一分肥梔角為末水浸，一分用巴豆百粒同水煎。
1587, 明	龔廷賢 <sup>40)</sup>	万病回春	法制半夏 化痰如神，若不信，將半夏七八粒研入痰碗內，化為清水；有痰疾中風不語，研七八粒用井花水送下，以手摩運腹上一炷香時，即醒能語。 用大半夏一斤、鍛石一斤、滾水七八碗入盆內，攪晾冷，澄清去渣，將半夏入盆內手攪之，日曬夜露一七日足撈出，井花水洗淨三四次，泡三日，每日換水三次，撈起控幹。用白礬八兩、皮硝一斤、滾水七八碗，將礬硝共入盆內，攪晾溫，將半夏入內浸七日，日曬夜露，日足取出，清水洗三、四次，泡三日，每日換水三次，日足取出，控幹入藥。
1640, 明	張介賓 <sup>47)</sup>	景岳全書	姜制。
1694, 清	汪昂 <sup>48)</sup>	本草備要	韓飛霞造曲十法 一薑汁浸造，名生姜曲，治淺近諸痰。 一礬水煮透，兼薑糊造，名礬曲，礬最能却水，治清水痰。 一煮皂角汁，煉膏，和半夏末為曲，或加南星，或加麝香，名皂角曲，治風痰開經絡。 一用白芥子等分，或三分之一，竹瀝和成，略加曲糊，名竹瀝曲，治皮裡膜外結核隱顯之痰。 一麻油浸半夏三五日，炒乾為末，曲糊造成。油以潤燥，名麻油曲，治虛熱勞咳之痰。 一用臘月黃牛胆汁，略加熱蜜和造，名牛胆曲，治癲癩風痰。 一用香附，蒼朮，撫弓等分，熬膏，和半夏末作曲，名開鬱曲，治郁痰；一用芒硝居半夏十分之三，煮透為末，煎大黃膏和成，名硝黃曲，治中風，卒厥、傷寒宜下由於痰者。 一用海粉一兩，雄黃一兩，半夏二兩，為末煉蜜和造，名海粉曲，治積痰沈痼。 一用黃牛肉煎汁煉膏，即霞天膏，和半夏末為曲，名霞天曲，治沈痼痰，功效最烈）。 以上並照造曲法，草庵七日，待生黃衣晒乾，懸掛風處，愈久愈良。
1711, 清	孫偉 <sup>43)</sup>	良朋匯集	用羌活，生姜同煮，无白心為度。
1759, 清	陶承熹 <sup>44)</sup>	惠直堂經驗方	法半夏：大半夏四斤，石灰五升，滾水三十碗，澄清去渣。將半夏浸七日，日晒夜露，取井水淘三四次，水泡三日，換水三次。二次用童便三十碗照前法。三次皮硝二斤，白矾一斤，化水三十碗，照前法。四次姜二斤，煎汁三十碗，照前法。五次萝卜汁三十碗，照前法。六次竹沥十碗浸，晒干為度，不必淘洗。七次用甘草，薄荷，黃芩，瓜蒌仁，花粉各四兩，枳實，陳皮，枳殼，砂仁各二兩，木香一兩，共煎汁三十碗，候溫浸十四日。取出，連葯扣蓋熱坑上三炷香，去葯，晒干听用。 製半夏曲法 半夏（一斤湯泡九次） 生薑（四兩） 小麥粉（六兩） 蓼草搗汁。牙皂煎湯。搗成餅。攤箕上。蓋以禾草發七日。取掛當風處陰乾用。

## 第二節 中国大陸で出版された歴代本草書における半夏の修治

中国大陸で発行された生薬の特性を記載した歴代の本草書における半夏の修治に関する記述を、表2に示した。半夏の修治に関する最初の記述は、約2,000年前に発行された『名医別録』に登場し、粘り気のある皮を取り除くために半夏を熱湯で洗うことが記述された<sup>7)</sup>。南北朝代に発行された『本草経集注』<sup>31,49)</sup>には、半夏が喉に刺激を起こすため、粘り気のある皮を洗い流すことが必要であり、毒性を減らすために生姜を用いることが必要であると記述されていた。隋唐代では、生姜、酒、白芥子、および酢が、半夏を修治する際の補料として使用された<sup>50-52)</sup>。明代には、ミョウバンと甘草が半夏の修治に使用された<sup>53)</sup>。

明代後期、李時珍がまとめた『本草綱目』では、医方書に記載された修治された半夏の品目名として、半夏粉、半夏餅および半夏曲として整理された<sup>54)</sup>。半夏粉、半夏餅という品目名は、これまで発行された医方書、本草書で登場しておらず、本書が初出であった。半夏粉は半夏を粉末にして生姜汁を含む熱湯に浸し、3日間乾燥させたもの、半夏餅は半夏の粉末と生姜汁を混ぜて餅状にし、乾燥させたもの、半夏曲は半夏の粉末を生姜汁とミョウバンと混ぜ、それをコウゾの葉で包んで黄色くなるまで発酵させたものとした。同書では、半夏の修治に新しい補料として、サイカチの果皮、竹瀝、荊瀝、米のとぎ汁および鉛白霜を使用する方法が記載された。

16世紀半ばから17世紀半ばまで、半夏の修治に関する記述に変化はなかった。1560年の『本草啓蒙』<sup>55)</sup>、1578年の『本草発明』<sup>56)</sup>、1655年の『本草通玄』<sup>41)</sup>、および1666年の『本草匯箋』<sup>57)</sup>では、半夏曲だけが修治された半夏として記述されていた。1695年に発行された『本草逢原』<sup>58)</sup>では、豚の胆汁が半夏の修治のための補料として初めて記載された。

1765年に発行された『本草綱目拾遺』<sup>59)</sup>は、『万病回春』(1587年)の法半夏の記述がわずかに修正され、よく痰を除く作用のある半夏曲の1つとして、新しい品目名「仙半夏」が登場した。また、本書では『本草綱目』の半夏曲を「法半夏」という品目名としていて、薬店で販売されている「仙半夏」という名で呼ばれる生薬は元の法半夏とは異なるものであるとの記述があった。1769年の『本草求真』<sup>60)</sup>および1833年の『本草述鉤元』<sup>61)</sup>でも、さまざまな補料を使用したさまざまな半夏曲の説明があった。1862年の『本草害利』<sup>62)</sup>では、法半夏と半夏曲の2つの品目が記述され、法半夏の効果は弱く、半夏曲の方がよく痰を除くと述べられた。

半夏の修治の目的として毒性の軽減と記載されたのは、536年の『本草経集注』が初出で、それ以降も600年頃の『薬性論』<sup>50)</sup>、659年の『新修本草』<sup>52)</sup>、1116年の『重修政和経史証類備用本草』<sup>49)</sup>、1624年の『本草正』<sup>63)</sup>、1769年の『本草求真』<sup>60)</sup>、1828年の『本草正義』<sup>64)</sup>に記載があった。1248年の『湯液本草』<sup>65)</sup>で初めて毒性軽減以外の目的が登場し、生姜を用いて修治することで、痰やよだれを取り除き、胃を開き、脾を強化することが出来る、と記載された。1560年の『本草蒙筌』<sup>55)</sup>、1578年の『本草発明』<sup>56)</sup>、1612年の『本草原始』<sup>66)</sup>では、半夏を修治することで効能が強くなると記載されていた。この時代の医方書での記載にあるように、補料の違いに応じて異なる痰に対して除去作用を持つ異なる半夏曲があることは、1578年に完成した『本草綱目』<sup>54)</sup>で初めて現れた。1666年に発行された『本草匯箋』<sup>57)</sup>では、痰を治療するためには半夏曲の方が未修治の半夏よりも優れていると述べられていた。18世紀末から19世紀初頭にかけて、さまざまな種類の痰を治療するためにいくつかの半夏曲が開発された。以上のことから、半夏の修治の目的は、毒性を軽減させるだけでなく、さまざまな種類の痰を治療するために効能を変化させる目的も含まれていた。

中国薬典<sup>2)</sup>では、1953年の初版に初めて半夏の品目名で収載されたが、修治方法に関する記述はなかった。1963年に発行された第2版では、半夏を品目名として収載され、その内に法半夏、姜半夏、清半夏との副品目名として、修治した半夏が収載された。1985年に発行された第4版では、付録において、清半夏を使って生姜汁、ミョウバン、麦芽を補料として修治された半夏曲が新たに収載された。2005年版では、法半夏、姜半夏、清半夏が半夏の品目から独立し、新たな品目名として収載された。2015年版では、付録にあった半夏曲が削除され、現在の中国薬典と同様となった<sup>2)</sup>。

中国伝統医学では、古来から五つの味(辛、甘、苦、酸、鹹)と性質(熱、温、平、涼、寒)で生薬



を分類している。半夏の薬性と薬味に関しては、前漢代の『名医別録』<sup>7)</sup>では、修治前が微寒、修治後が温と記述され、南北朝代の『本草経集注』<sup>7,49)</sup>では辛とされた。元代と明代の書籍での薬味は、苦または辛とされていた<sup>53,55,65)</sup>。一方、清代以降、半夏の薬性と薬味は、温、辛と記述され<sup>48,60-62,67)</sup>、その記述が現行の中国薬典<sup>2)</sup>でも採用されていた。

表2 中国大陸で出版された歴代本草書における半夏の修治に関する記述

年(代)	著者	書名	性味	修治に関する記述
前漢	作者不詳 <sup>7)</sup>	名医別録	微寒(生)。温(熟)。	生令人吐，熟令人下。用之湯洗，令滑盡。
536頃，南北朝	陶弘景 <sup>31, 49)</sup>	本草経集注	微寒(生)。温(熟)。辛。	以热汤洗去上滑，手掇之，皮释随剥去。用之皆湯洗十許過，令滑盡，不爾戟人咽喉。方中有半夏，必須生薑者，亦以製其毒故也。半夏有毒，用之必須生薑。
588，隋	雷教 <sup>51)</sup>	雷公炮製薬性解	記録なし	若修事半夏四兩，用攪了白芥子末二兩，頭醋六兩，二味攪令油，將半夏投于中，洗三適用之。
600頃，唐	甄权 <sup>50)</sup>	薬性論	記録なし	汤淋十遍去涎方尽，其毒以生姜等分制而用之。
659，唐	苏敬 <sup>52)</sup>	新修本草	微寒(生)。温(熟)。辛，平。	生令人吐，熟令人下。用之湯洗，令滑盡。方中有半夏，必須生薑者，亦以製其毒故也。
1116，宋	唐慎微 <sup>49)</sup>	重修政和経史証類備用本草	微寒(生)。温(熟)。	半夏有毒，用之必須生薑，此是取其畏，以相製爾。若修事半夏四兩，搗了白芥子末二兩，頭醋六兩，二味攪令濁，將半夏投於中，洗三適用之。
1248，元	王好古 <sup>65)</sup>	湯液本草	微寒(生)。温(熟)。苦，辛。	生，令人吐；熟，令人下。用之湯洗去滑令尽。用生姜等分制用，能消痰涎、开胃健脾。
1520，明	薛己 <sup>53)</sup>	本草約言	微寒(生)。温(熟)。辛，微苦。	姜汁消痰，汗竭禁用。妊婦用須姜炒，常用亦以姜，矾，甘草煮之。
1552 - 1578，明	李時珍 <sup>54)</sup>	本草綱目	平。辛。	今治半夏，惟洗去皮垢，以湯泡浸七日，逐日換湯，晒干切片，姜汁拌焙入藥。或研為末，以姜汁入湯浸澄三日，瀝去涎水，晒干用，謂之半夏粉。或研末以姜汁和作餅子，日干用，謂之半夏餅。或研末以姜汁，白礬湯和作餅，楮葉包置籃中，待生黃衣，日干用，謂之半夏曲。痰分之病，半夏為主，造而為曲尤佳。治湿痰以姜汁，白礬湯和之。治風痰以姜汁及槐莢煮汁和之。治火痰以姜汁，竹瀝或荊瀝和之。治寒痰，以姜汁，礬湯，入白芥子末和之，此皆造曲妙法也。用大半夏，湯洗七次，焙干再洗，如此七乾，以濃米粕浸一日夜，每一兩用白礬一兩半，温水化浸五日，焙干，以鉛白霜一錢，温水化，又浸七日，以漿水慢火內煮沸，焙干収之。
1560，明	陳嘉謨 <sup>55)</sup>	本草蒙筌	平。微寒(生)。温(熟)。辛，微苦。	生嚼戟喉，宜沸湯制七次。仍加姜制，才可投瓶。
1578，明	皇甫嵩 <sup>56)</sup>	本草發明	微寒(生)。温	湯泡七次。作曲則力柔，作片則力峻。

			(熟)。辛。	
1612, 明	李中立 <sup>66)</sup>	本草原始	平。辛。	半夏淨洗焙干, 搗羅為末以生姜自然汁和勻為餅子, 用濕紙裹于慢火中煨令香熟、水兩盞用餅子一塊如彈丸大。 半夏曲: 主治同半夏, 但力柔耳。
1624, 明	張介賓 <sup>63)</sup>	本草正	溫。大辛, 微苦。	生嚼戟喉, 制用生薑。
1655, 明	李中梓 <sup>41)</sup>	本草通玄	溫。辛。	擇大而白者, 水浸七日, 每日換水, 去衣淨, 更以薑汁, 明礬, 皂角同煮透, 曬乾。造麴法: 以半夏洗淨, 去衣研細, 以薑汁, 礬湯, 搜和作餅, 楮葉包裹, 待生黃衣, 去葉曬乾。
1666, 明	顧元交 <sup>57)</sup>	本草匯箋	溫。辛。	痰病, 半夏為主, 造而為曲尤佳。
1695, 清	張璐 <sup>58)</sup>	本草逢原	溫。辛。	湯浸同皂莢, 白矾煮熟, 姜汁拌, 焙干用。 小兒驚痰發搐及胆虛不得眠, 豬胆汁炒。 皂莢, 白矾, 姜汁, 竹瀝四制尤妙。 咽痛醋炒。
1765, 清	趙學敏 <sup>59)</sup>	本草綱目拾遺	記錄なし	仙半夏: 各種曲附近日諸醫皆用之。藥肆亦多製備。相傳製法系仙人所傳, 故名仙半夏。能化痰如神, 若不信, 將半夏七八粒研入痰碗內, 即化為清水。 綱目半夏條附方: 載法製半夏, 其製法與此不同, 今藥肆所售仙半夏, 惟將半夏浸泡, 盡去其汁味, 然後以甘草浸晒, 入口淡而微甘, 全失本性, 名曰仙半夏。並非照方製法, 醫家亦視虛人有痰者用之。以為性平和而不傷於燥烈, 是無異食半夏渣滓, 何益之有。
1769, 清	黃宮秀 <sup>60)</sup>	本草求真	溫。辛。	浸七日。逐日換水。瀝去涎。同皂莢白礬姜煮熟。(半夏畏姜。偏用姜以制其毒。)或七日夜。用淨水淘浸。(以除其涎。)再用皂莢水浸七日夜。(同皂莢可治風痰。)又用灰水淘浸七日夜。(可治脾胃痰。)又用白礬水淘浸七日夜。(可治清水痰。)又用生薑水淘浸七日夜。(可治寒痰。)又用甘草水淘浸七日夜。(可解其毒及調製藥之性。)洗淨焙乾用。柴胡射干為使。畏生薑秦皮龜甲雄黃。忌羊血海藻飴糖。(以甘膩凝滯故忌。)惡皂莢。反烏頭。(烏頭辛燥悍烈。故反。)其用薑汁浸造。名生薑曲。礬水煮造。(兼姜糊入)名礬曲。同皂角煮造。(煉膏)名皂角曲。同白芥子等分煮造。(有竹瀝三分之)名竹瀝曲。同麻油浸造。炒乾為末造成。名麻油曲。同黃牛膽與蜜造。名牛膽曲。同香附蒼朮撫芎和半熬膏造。名開鬱曲。同芒硝(十分之三)煮與大黃煎膏造。名硝黃曲。同海粉雄黃(各十分之五)煉蜜造。名海粉曲。同生黃牛肉熬膏。名霞天曲。並照造麴法草盒七日。待生黃衣。懸干掛風處。至用曲治之症。則隨製藥能治病症之性以為治焉。(如生薑治寒痰。皂角治風痰。白礬治濕痰。牛肉治沉疴痼痰之類。)
1828, 清	張德裕 <sup>64)</sup>	本草正義	辛。	俗本醫書, 皆謂半夏專治濕痰, 貝母專治燥痰, 此其說實自汪訥庵開之。究之古用半夏治痰, 惟取其涎多而滑降, 且兼取其味辛而開泄, 本未有燥濕之意, 惟其涎甚, 激刺之力甚猛, 故為有毒之品, 多服者必有喉痛之患, 而生薑則專解此毒。古無製藥之法, 凡方有半夏者, 必合生姜用之, 正取其剋制之義。而六朝以降, 始講製藥, 且製法日以益密, 而於此物之製造, 則尤百出而不窮, 於是浸之又浸, 搗之又搗, 藥物本真, 久已消滅, 甚至重用白礬, 罨之悠久, 而辛開滑降之實, 竟無絲毫留存, 乃一變而為大燥之渣滓, 則古人所稱種種功用, 皆不可恃, 此所謂矯枉而過其正, 最是魔道, 或者又疑古書之不可信, 不亦冤耶。
1833, 清	楊時泰 <sup>61)</sup>	本草述鉤元	溫。辛, 微苦。	腊月熱水泡洗, 置露天, 露過又泡, 共七次, 留久極妙。 片則力峻。曲則力柔。 造麴法 先將半夏湯泡七次。曬乾為末。隨病用諸藥。或煎膏。或絞汁調末為丸。如彈子大。用楮葉或紙包裹。以稻草上下盒七日。生毛取出。懸風煙之上。愈久愈良。如治諸痰。用生薑自然汁。風痰。用牙皂煎膏。甚者少加麝香。寒痰青。濕痰白。用老薑煎濃汁。加白礬三分之一。火痰黑。老痰膠。用竹瀝或荊瀝。少入薑汁。皮裡膜外痰核用白芥子竹瀝。治顛癇一切健忘舌強等似風癱證。用臘月黃牛膽汁。略入熟蜜。小兒驚風。加南星等分。

				用甘草煎膏。脾虛慢驚及郁痰。用香附蒼朮川芎等分煎膏。中風猝厥傷寒並諸瘡瘍內結不便。一切宜下之病。用皮硝白粉霜十分之三。共用河水煮透。為末。以大黃煎膏。痰積沉痼。取二兩。入海粉一兩。雄黃五錢。為末。蜜丸。一切沉痼痰病。用黃牛肉煮成膏造麩。曬乾。
1862, 清	凌奂 <sup>62)</sup>	本草害利	溫。辛。	宋製半夏, 性和而力亦遜。 戈製半夏, 內有參附, 治真中風, 寒濕痰飲, 立見奇功。近有仙露半夏。得七七仙露之氣, 用之甚可通和陰陽, 若陰虛火熾, 切勿妄投。生薑半夏曲, 治淺近諸痰。 〔修治〕八月採根, 曝乾, 浸七日, 逐日換水, 瀝去涎切片, 薑汁拌炒, 以黃牛肉汁煉膏, 即霞天膏, 和半夏末為曲, 名霞天曲。治沉痾痼疾。造麩法, 草菴七日, 待生黃衣, 懸掛風處, 愈久愈佳。

### 第三節 日本で出版された歴代本草書における半夏の修治

日本で出版された歴代本草書における半夏の修治に関する記述を、表3に示した。日本での半夏に関する最初の記述は、918年頃に発行された『本草和名』<sup>68)</sup>に見られたが、修治に関する記述はなかった。半夏の修治に関する最も古い記述は、1363年に発行された『有林福田方』<sup>69)</sup>であり、修治の際に生姜を使用していた。1623年に半夏曲が日本の書籍で初めて登場し、半夏末を生姜と混ぜて団子状とし、2～3日間発酵させて黄色くなるまで発酵させたものであった<sup>70,71)</sup>。それ以降、半夏曲は1681年の『本草弁疑』<sup>72)</sup>から1929年の『和漢薬の良否鑑別法及調製方』<sup>73)</sup>まで続けて登場していた。1685年の『図解本草』では、半夏曲の新しい調製方法が登場し、使用された補料は生姜とミョウバンで、コウゾの葉に包んで発酵させた<sup>74)</sup>。1698年の『広益本草大成』では、半夏曲の調製に使用する補料として、サイカチ、竹瀝、荊瀝、白芥子が初めて登場した<sup>75)</sup>。17世紀末からは、発酵過程でコウゾの葉を使用し、異なる補料を使用したいくつかの半夏曲の調製方法が開発された<sup>74-79)</sup>。薬店で販売出来ない低品質で小さな半夏が、半夏曲の原料として使用され<sup>72,80)</sup>、1811年の『日用薬品考』では、薬局で販売されている半夏曲の品質が低く、有害である可能性があるため、医師自身が半夏曲を調製すべきだ、と述べていた<sup>81)</sup>。

1685年、半夏餅という品目名が初めて『図解本草』<sup>74)</sup>に登場した。半夏餅は、発酵せずに半夏末と生姜汁と混ぜるだけで簡単に調製され、1824年の『和漢三才図会』<sup>79)</sup>まで、何度か登場していた。『図解本草』にはには、半夏粉という品目名もあり、これは半夏末ではなく、半夏末を生姜汁を含む水に浸した後で、乾燥させたものだった<sup>74)</sup>。半夏粉という品目名は、その後、1698年の『広益本草大成』<sup>75)</sup>、1734年の『薬籠本草』<sup>77)</sup>、および1780年の『片玉六八本草』<sup>78)</sup>に記述が見られた。

1738年の『一本堂薬選』で香川修庵は、半夏の修治に疑義を唱え、半夏は適切に煎じて調製すれば咽喉に対する刺激痛は消失し、修治によりむしろ半夏の薬効が弱まることから、半夏は修治すべきでない、とした<sup>82)</sup>。1771年の『薬徴』で吉益東洞は、香川の意見に賛同し、半夏を生姜で修治するのは毒を軽減するためであるが、同時に効能を損なうため、半夏を修治してはならない、と記述した<sup>83)</sup>。この意見は、1840年の『古方薬品考』<sup>84)</sup>に引き継がれ、1848年の『薬雅』<sup>85)</sup>と1863年の『古法薬議』<sup>86)</sup>には半夏が収載されているにもかかわらず、修治に関する記述がなかった。1939年には大塚敬節も、李時珍の『本草綱目』<sup>54)</sup>の半夏の毒性に関する記述を否定した<sup>87)</sup>。

半夏の修治の目的は、1581年の『炮炙撮要』で初めて毒の軽減と記述され以降、1681年の『本草弁疑』<sup>72)</sup>、1710年の『薬種新製剤記』<sup>88)</sup>、1811年の『日用薬品考』<sup>81)</sup>、1824年の『和漢三才図会』<sup>79)</sup>、および1850年の『傷寒薬議』まで見られた。この毒とは、1738年の『一本堂薬選』<sup>82)</sup>と1840年の『古方薬品考』<sup>84)</sup>で、咽喉への刺激痛と記述されていたが、他の書籍では具体的な毒性についての記述はなかった。1698年の『広益本草大成』<sup>75)</sup>では、半夏曲を調製するときの補料の違いによりさまざまな効果を持つことが記述され、同様の記述が1702年の『炮炙全書』<sup>76)</sup>と1734年の『薬籠本草』<sup>77)</sup>でも見られた。1780年の『片玉六八本草』では、生姜とミョウバンにより毒が除去された半夏曲の他に、脾気の強化に

新しい修治した半夏として煮半夏と四製半夏を記載した。日本薬局方では、1939年に発行された第五改正から現在の第十八改正まで半夏が収載されているが、修治については一切記載がない<sup>1)</sup>。

表3 日本で発行された医方書、本草書における半夏の修治に関する記述

年	著者	書名	性味	修治に関する記述
1363	禅僧有隣 <sup>69)</sup>	有林福田方	記録なし	沸湯に浸して洗いて滑を去り、また浸すこと七度せよ。如し人の唯舌を乾ええらす事を疑は杵杵たいて生姜を等分に舂合て和滓をし付て一宿め捏子て餅にめ焙乾き使え和記云袞湯の中に入れて一沸り○てすり鉢に井あけてぬるぬるならばたわらしむすてすりこすり洗いす之し如比七度め然湲に舂き碎て生姜を榨め水ふれせず汁を搾り取て半夏にひたし入干一夜を干あした取出め炙て使え。
1567	杉江喜三 <sup>89)</sup>	薬種いろは抄	記録なし	桶又は鉢などに入れ能くもみあらひふみあらひ、につしろに十度汁もして鍋に入水を加えて半時、汁を煮て反って鉢に入すりて生姜をすり、布にてこしてその汁をつき合ご石揃にひらめほして置いてさりだき炒りて使う。
1581	曲直瀬道三 <sup>90)</sup>	炮灸撮要	記録なし	其旦完用熱湯洗去上滑桜之皮剝去易湯洗令滑尽六七遺洗畢暴干。方中有半夏必須生姜者以制其毒也。
1623	曲直瀬道三 <sup>70)</sup>	和名集並異名製剤記	記録なし	七度洗って即ち臼にて搗き碎き生薑を少し加へてつき合わせ神麴の如くに圓く平め麴に三夜子させて日にほして置くを半夏かうしと云う。
1623	曲直瀬玄朔 <sup>71)</sup>	増補靈実薬性能毒	微寒(生)。温(熟)。辛。	土気を洗い沸湯にて七度洗いて滑を去り盡き皮を去り臼にて搗き碎き半夏十兩に生姜一兩を加えよく搗き合わせ餅の如くつく子平めて一二夜させ黄色になりたる時二日に干乾し置くを半夏麴と名づく。用いる時は打ち碎き焙り用ゆ。
1681	遠藤元理 <sup>72)</sup>	本草弁疑	記録なし	薬舗に麴半夏を製するに粒半夏にて売れさる小粒を擇出して集めて湯に浸し搗き碎き団子となす。甚だ悪し泡するをも姜製も麴にすることも略せり。 此の物本と毒草なる故に湯にて泡すること七日め姜汁を半夏の四分入て搗き合わせ団子にめ子させ麴なりて華の付きたる時取出し用ゆる。凡そ麴に子せる者多し。 主能各別になる故にや米一種にて云はば飯粥酒醋麴皆味も主能も遙かに異なり此の物麴にするをも姜製し湯に泡するをも毒草なる故に其毒を和けん為す也。 然るを不暁之を漫に製之を又薬舗の物を求めて病家の虚實をいはず都てこれを用いれば鹿工也。自ら製め用いる可し也。自制するには又半夏に擇あり。 大粒の色白く皮なきを用いる可し。 其小粒の皮あり或いは黒赤きは不可用又雜り物有能可擇用。
1685	下津元知 <sup>74)</sup>	図解本草	記録なし	皮と垢とを洗い去り湯を以って泡し浸し七日。日を逐いて湯を換えて滑を盡くさ令め、刻み、姜汁に拌ぜ焙り用ゆ。爾ら毒有りて人の咽喉を戟す。方中に半夏有り必ず須く生姜を用いる者、其毒を制するを以って故也。半夏粉、研て末と為し、生姜汁を以って湯に入れて浸し澄まして三日、瀝て涎水を去り曝し乾かし之を用ゆ。半夏餅、研て末と為し、生姜汁を以って之を和し、餅を作り、日に乾かし之を用ゆ。半夏麴、研て末と為し、生姜汁を以って白礬湯に之を和し餅を作り、楮葉に包み籠中に置き黄衣を生ずるを待って日に乾かし之を用ゆ。
1688	竹中源右衛門 <sup>91)</sup>	秘伝薬性記	微温。辛。	製法は半夏十兩、生姜一兩を入れ、制し、菊半夏の各く、味辛気微温、姜制に依って微温と為る。
1696	作者不詳 <sup>92)</sup>	修治纂要和解	平。辛。	大粒にして色白き者を沸湯に浸し、湯さむるとき能く能く洗い、また沸湯を入れ右のごとくすること七度して滑を取り、皮あるいは黒きもの外の交じりもの砂をことごとく擇い去り剝み、日に乾かして、半夏一斤に生姜の汁四十目入れ拌ぜ乾して能く炒って用ゆ。又沸騰にて七度浸し、洗ふこと右の如し。臼に入れ搗碎き生



				姜の汁を入れ団子にしてねさせ黄色に麩に成りたる時。日に干し剉み炒って用ゆ。麩半是なり。又右の如く洗ひ、生姜の汁にて煮ること三時ばかりして又洗ひ剉み乾して炒り用ゆ。
1697	攝江正次 <sup>93)</sup>	本草和解	微寒(生)。 温(熟)。 平。辛。	土氣を洗ひ沸湯にて七度洗て滑を去り盡の皮を去り白にて搗き碎き半夏十兩に生姜一兩を加へ能く搗合わせ餅の如くつく子平めて一二夜子させ黄色になりたる時に月干乾の置を半夏麩と名く用時は打ち碎き焙り用鉄氣を忌む。射干柴胡を使とし、皂莢を惡み雄黄生姜乾姜秦皮龜甲烏頭を畏れ海藻飴糖を忌む。薬舗に麩半夏を製するに粒半夏にて売ざる小粒を擇出聚て湯に浸し搗き碎き団子となす。甚だ惡し泡するを姜製も甚だ略せり。此の物本と毒草なる故に湯にて泡するを七日姜汁を半夏の四分入れて搗き合わせ団子の子させ麩なりて華の付きたる時取り出し用いる。凡そ麩に子せる者多し。主能各別二成故にや米一種にて云はば飯粥酒醋麩皆味も主能もはるかに異なる也。此の物麩にするをも姜製し湯泡するをも毒草なる故に其毒を和し為すなり。然るを不暁之漫に製之を又薬舗の物を求めて病家の歴實をいはず都てこれを用いれば鹿工也。自ら製の用いる可し也。自制するには又半夏に擇あり。大粒の色白く皮なきを用いる可し。其小粒の皮あり或いは黒赤きは不可用又雜り物有能可擇用。
1698	岡本一抱子 <sup>75)</sup>	広益本草大成	温。辛、 苦。	大粒にして色白き者を良とす。水にて土砂を洗ひ、熱湯に浸し、外の滑と興皮を洗ひ去る、之を洗ひ淨むること、総て七度、洗ふ毎熱湯を換えて淨くす。或いは水に浸すこと五日、毎日本水を換えて皮滑を洗ひ去るも亦た良し。此の如く洗ひ剉み、日に乾かし、半夏一斤に生姜汁四十目を入れ、復夕日に乾かし焙り用ゆ。或いは姜汁、明礬、皂角と同じく煮て晒し乾かし用ゆ。 半夏粉：半夏を研末して、湯水の中へ生姜汁を入れ、此に半夏を浸すこと三日、滑涎を滴去して、澄まして下に凝る者を取り興して晒し乾かして用ゆ。半夏粉と云う。 半夏餅：半夏を研末して、姜汁に和し、餅子を作りて日に乾かす。 半夏麩：半夏を洗ひ、淨め滑皮を去り、白に入れて搗き碎き、生姜汁よきほどに加えて、団子様の如くに丸く扁に作りて、楮葉につつま、ねさせて黄色に麩華生ずる時に取り出し、日には乾かし、剉みて炒り用ゆ。 湿痰を治するには、姜汁、白礬湯に和す。風痰を治するには、姜汁、皂莢湯に和す。火痰を治するには、姜汁、竹瀝、あるいは荊瀝に和す。寒痰を治するには、姜汁、白礬湯に白芥子の末を和して麩に作る。
1702	稻生宣義 <sup>76)</sup>	炮炙全書	平。辛。	以半夏洗淨湯泡去衣垢研細以姜汁礬湯和作餅楮葉包裹待生黄衣去葉晒乾用。治瀝痰以姜汁白礬湯和之。治風痰以姜汁皂角煮汁和之。治火痰以姜汁竹瀝或荊瀝和之。治寒痰姜汁礬湯入白芥子末和之。
1709	貝原益軒 <sup>94)</sup>	大和本草	記録なし	大なる粒を用べし。小粒は性よはし。水にひたし一二切り沸湯に泡する〇七度麩半夏勿用或日九散に加えるは炒過の用ゆ。眉髪をつるに半夏薑汁を煉て子はりを髪落ちたる處にする本草に載す。
1710	奥西堯倫 <sup>88)</sup>	薬種新製剤記	記録なし	大粒色白を熱湯に浸湯水に成能洗ひ又沸湯を入右の如くするて七度して滑を取り皮或は黒きもの外の交じり物の砂を擇り去り剉み日に乾かして半夏一斤に姜汁四十目入れ混ぜ乾して能く炒って用ゆ。又右の如く洗ひて白にて搗碎き姜汁を入れ団子にめ子させ黄色に麩に成りたる時日に干し剉み炒って用ゆ。是曲半是也。又能くあらひ、姜汁にて煮ること三時許而又洗ひ剉み乾して炒り用ゆ。是色黒くなり外見惡し。此物本毒草なる故湯にて泡するを七日め姜汁入団子にして麩子させ用ゆ。此物麩するをも姜製湯泡するをも毒草なる故其毒を和けん為す也。然るに漫製之其鹿製者を求めて病家の虚實をいはず都てこれを用いれば鹿工也。自制可用。今薬家麩半夏と云うは粒にて売り難きを水に漬けて搗き碎き姜汁少し許り入れ団子にし乾薑の皆制法を略せり。甚だ惡不

				可用。
1734	牛山香月 <sup>77)</sup>	薬籠本草	平。辛。	時珍曰全治半夏以湯泡浸七日逐日換湯眼乾切片薑汁拌焙入藥或研末以薑汁入湯浸三日瀝去涎水晒乾用謂之半夏粉。或研末以薑汁和作餅子日乾用謂之半夏餅。或末以薑汁白礬湯和作餅楮葉包置籃中待生黃衣日乾用謂之半夏麴。 按半夏修法古來居多是皆謂生半夏是製今採藥家掘取洗土氣浸水數日晒乾賣售販賣亦欲清潔浸米研泔水晒之數日。而飾色如古方製則多殺其性非所宜。常用洗水煮之五七沸切而試之外圈半熟中心半白而入冷水洗去皮垢及滑細切眼乾拌薑汁炒過佳如他製須因其病故白飛霞所謂治濕痰以薑汁白礬湯和之。治風痰薑汁皂莢煮汁和之。治火痰以薑汁竹瀝或荊瀝和之。治寒痰以薑汁礬湯入白芥子和之皆作麴好法也。
1738	香川修庵 <sup>82)</sup>	一本堂薬選	記録なし	中世以來制法不一或作麴或餅或粉或薑汁或白礬或白芥子或礬醋用拌用和用研用焙或湯煮薑汁拌炒黃等不堪其煩皆由畏其毒也。今試以一品半夏水煎為湯飲之猶飲白湯未嘗有異只覺有少辛澁氣味耳此吾門數人之所試非徒予一人之口為然也。 古今醫人以其僅撮る如胡麻粒大乾喫則直戟人咽喉刺痛不安故漫為制殺其毒之法遂致脫失性味曾無其効用之亦于不用何其愚耶殊不知半夏既經火化成湯汁則未始戟咽猶芋子生喫刺咽煮熟食之甚美也。是故半夏決不可制。
1771	吉益東洞 <sup>83)</sup>	薬徴	記録なし	世醫姜汁製之。此因本草入毒草部。而恐畏其毒。遂殺其能者也。不可從矣。
1772	林貞亮 <sup>95)</sup>	本草弁明	温。辛。	圓く白く大なるものをよしとす。水に浸して七日日に水をかへ涎を去り切りへぎて薑汁にまぜて炒る。柴胡射干を使ひとし生薑秦皮龜甲雄黄を畏る海藻飴糖を忌み烏頭に反し皂莢を悪む。陳く久しきもの由ゆへに陳皮と合して二陳の名あり。
1780	加藤謙斎 <sup>78)</sup>	片玉六八本草	温。辛、 苦。	粒大而白色無皮垢者佳。以湯泡浸七日逐日換湯搗末以姜汁和作餅子日乾剉用謂之半夏餅。或研為末以姜汁入湯浸澄三日瀝去涎水晒乾用謂之半夏粉。或研末以姜汁白礬湯和作餅楮葉包置籃中待生黃衣日乾用謂之半夏麴。 本書に精く詳なりと云へども此には家々の使ひ覚へ有りて種々の製法あり。先ず大抵方書にも湯泡七次とあり熱湯に七泡して刻み日に干し生姜汁につけ炒る。此通用なり。但し温氣の時節は晝は冷水につけ夜は熱湯につけひたす。或いは寒三十日水に浸すもあり。又七日して浸せば毒がぬけ過ぎると二三日浸すもあり。未だ何か是なるを知らず、ただありふれたとほりに七日湯泡して用べし。此等の製は土から掘り出し其の儘の製也。今葎肆通用の半夏は何遍も水にて拌ぜ洗ひ白くしたるものなり。多いに下地に製あり。其儘刻み用べし。補脾の薬には麴半夏を用べし。麴半夏の製本書の如し。明礬を用いて煮るは俗に煮半夏と云い燥く性少し緩しされども痰を化しり能はおとれり半夏生姜湯などに用いては煮半夏はきかぬなり。また礬石皂莢竹瀝姜汁にて製するを四製半夏と云い、極めて効あり。また製半夏と云うは種々の薬種にて製する未経験今按ずるに葎肆小粒半夏とて丸薬の如きあり水に一遍洗ひ用べし。又補脾の薬には水に浸し蒸して用べし。
1790	小野蘭山 <sup>80)</sup> 頃	本草記聞	記録なし	葎舗に麴半夏を製するに粒半夏にて売れざる小粒を擇出して集め。
1811	柴田正簡 <sup>81)</sup>	日用薬品考	記録なし	半夏麴。舶来なし。葎舗のものは只下品の半夏を湯に浸し搗り碎き圓餅になしたるものにて造法甚蠢なり。故に毒あり。自製して用ゆべし。製法、綱目の修治に詳。
1824	寺島良安 <sup>79)</sup>	和漢三才図会	微寒 (生)。温 (熟)。辛。	肉白者佳。不厭陳久。凡用生者戟人咽喉方中有半夏必頂用生薑者以制其毒也。惡皂莢生薑乾薑反烏頭柴胡為之使忌海藻飴糖。治熱痰、佐以黄芩。風痰、佐以南星。寒痰、佐以乾薑。痰痞、佐以陳皮白朮。孕婦忌之、用生薑則無害。 修治 洗去皮垢以湯泡浸七日逐日換湯令滑盡眼乾切片薑汁拌焙入藥。 半夏餅：用半夏研末、以薑汁和作餅子日乾用。

				半夏麴：用半夏研末、以薑汁白礬湯和作餅楮葉包置籃中待生黃衣日乾用。
1840	内藤蕉園 <sup>84)</sup>	古方藥品考	平。辛。	其味辛斂、毒有り、質滑降。故に能く水気を瀉し咽喉を利する。以って咳逆嘔吐を除く。古人、生姜乾姜と同用するは、その功、速やかなり。あるいは、姜を加え、以て、これが毒を殺すと言うは、則ち不可。生の者は人の喉舌を刺す故に、故に散服するものは、須く炒り用ゆべし。肘後方、卒死を救うの法のごときは、生にあらざれば効無きなり。
1847	小野蘭山 <sup>96)</sup>	重訂本草綱目啓蒙	記録なし	皮を去るを洗半夏と云う。皮を帯びるものを麴下という。至て小なるものを豆半夏と云い、小にしてうれざる者を棟ひだし湯に浸し杵碎き圓餅になして麴半夏と云う。製造精しからず故に毒あり宜しく自製すべし。其法は修治及本草彙言に詳なり姜汁白礬湯に和し子させ黄衣を生ずるを麴半夏と云う。ただ、碎いて堅めたるは麴にらず本草備要に十種の麴法あり。
1850	喜多村直寛 <sup>97)</sup>	傷寒藥議	平。辛。	用之皆先湯洗十許過令漏盡不爾戟人咽喉方中有半夏必須生薑者亦以制其毒也。
1929	一色直太郎 <sup>73)</sup>	和漢薬の良否鑑別法及調製方	記録なし	半夏麴といふのは生の半夏をとり、土気を洗ひ更に熱湯で六七回も洗って粘滑物を去り、臼に入れ生の薑の土気を去ったもの十分の一程加へ、搗き合せて扁板状となし、一二晝夜程盒させてから日光にて乾し貯へたものであります。
1939	大塚敬節 <sup>87)</sup>	半夏の毒	記録なし	半夏に毒有りと李時珍あたりも云っているが、これも毒薬の意味ではあるまいと思ふ。半夏の毒を去るとは意味がないことではないかと思ふ。小生の知人の朝鮮の醫生の人は、半夏には嘔吐を止める作用と嘔吐を催起する作用と二つの作用があるから、嘔吐を催す作用を除去しなければならない。そのために一夜、米のとき汁の中へ漬けてから使用すると云い、半夏は毒があるから乳児には使用してはならないなどと語っているが、小生には信ずることの出来ないことどもである。
1980	難波恒雄 <sup>98)</sup>	原色和漢薬図鑑	温。辛。	半夏の祛痰は、脾が湿を化すのではなく、あつめて痰として除くのであり、その薬性が温、燥であるので、寒痰、風痰に用いるべきものである。もし燥痰や熱痰に用いる場合は、竹瀝で制したものをを用いるか、黄芩、姜汁を配すべきである。

#### 第四節 宋代以前の半夏の修治方法

前漢代に発表された『名医別録』では、半夏の薬性が修治によって微寒から温に変化すると記述されていた<sup>7)</sup>。同書において、修治によって薬性が変化すると記述されている生薬は5品目で、そのうち、半夏、艾葉、雄黄の薬性が寒から温に、巴豆と花椒が温から寒に変化していた。また同書では、3品目の生薬において熱湯での洗浄法が見られたが、湯で洗浄する方法は半夏だけだった。この時代では、『本草経集注』<sup>31,49)</sup>と『金匱玉函経』<sup>26)</sup>で、半夏を湯で洗浄する操作を十回以上繰り返すべきだと説明されており、粘性のある皮を完全に除去するために湯で繰り返し洗浄することで、半夏の薬性が微寒から温に変化すると推測された。

一方、『本草経集注』によれば、湯での繰り返しの洗浄は、熱湯を用いることで代替できると記述されていた<sup>31,49)</sup>。また、『金匱要略』でも、半夏は粘性のある皮を除去するために水で沸騰させた後に使用すると記述があり<sup>25)</sup>、異なる二つの半夏の加工方法、すなわち、湯で繰り返し洗浄する方法と、水で半夏を煮る方法とが、南北朝代以前に共存していた可能性があった。唐代の『千金翼方』<sup>30)</sup>では、半夏が喉に刺激を起こすため、洗浄と粘性の皮を除去する修治が必要と記述されていた。前漢代における半夏の修治の目的は、『金匱玉函経』<sup>26)</sup>に記載されているように、半夏の薬性を変えることと、経口摂取時の喉への刺激を軽減することだった。その後、さまざまな修治を施された半夏の品目名が、後代の書籍に現れるようになった。

生姜を補料として使用した半夏の修治については、東晋時代の『肘後備急方』で初めて登場したが<sup>27)</sup>、



生姜の使用目的は記述されておらず、南北朝時代の『本草経集注』で、半夏は有毒であり、それを解毒するために処方に生姜を追加する必要がある、と記述された。生姜を使用した半夏の修治と、半夏と生姜を処方として組み合わせることは、薬品の調製においては異なる過程であるが、半夏の処理における生姜の目的は、単に湯で洗浄することによる半夏の解毒を促進することと考えられる。実際、生姜を使用した修治は、針状結晶を変性させ、喉への刺激痛を減少させる<sup>12,13)</sup>。唐代以降、生姜を使用した半夏の修治は、喉への刺激を解毒するために一般的になり<sup>30)</sup>、宋代では、半夏を生姜を含む湯で洗浄するだけでなく、半夏餅と半夏曲を作るために半夏を生姜で練り上げる調製法がさらに発展した<sup>32)</sup>。

## 第五節 半夏の薬味と薬性の歴史の変遷

半夏の薬味と薬性に関する最初の記述は、前漢時代の『神農本草経』における辛と平である<sup>4)</sup>。また『名医別録』では、修治前の半夏は微寒、修治後は温である<sup>7)</sup>。それ以降、これらの分類は中国大陸での歴代の書籍に16世紀まで現れ、『本草綱目』で修治の前後で変化しない辛と平に変化した<sup>54)</sup>。1624年の『本草正』<sup>63)</sup>では、特に修治の記載がなく、未修治の半夏の薬性で温と初めて記述されたが、薬味の記述は以前と同じ辛だった。この変化は、中国大陸で17世紀初頭ごろに見られた半夏の薬性の変化と、半夏の使用方法の変化と関連がある可能性がある。修治した半夏の薬性は、この変化以前では温とされていた。このことから、未修治の半夏を使用する機会が減少し、修治した半夏が一般的となってこの時代の標準となり、薬性もこの流れに従った変化した可能性が考えられた。医方書において、未修治の半夏が金・元代まで単独で使用されていたことも、この仮説を支持する。明代以降、一般的に半夏は修治されたものに置き換えられ、未修治の半夏はまれに生姜と共に使用されていた。実際、現行の中国薬典では半夏は有毒と記載され、一般的には修治された後にのみ経口摂取されると記述されている<sup>2)</sup>。

半夏の薬性の変化は日本にも伝播した。半夏の薬味と薬性は、修治前が辛、微寒、修治後が温という分類は、1623年から1824年までの日本での文献で見られ、辛、温とする書籍は、1772年から20世紀後半までの間に確認された。日本の漢方医学では、18世紀以来、半夏の修治は一般的ではなく、単一の生薬の効果に関する理論が、処方の使用に比べてあまり発展していないため<sup>6,99)</sup>、半夏の薬性の変化は漢方医学における薬物理論に影響を与えなかった可能性がある。

## 第六節 半夏曲の用語が示す物体の歴史の変遷

半夏曲の基原は、長い歴史の中で変化していった。半夏曲という用語は、製剤方法の説明がない状態で、最初に『華陀神方』<sup>28)</sup>で見られた。ただし、この書物の成立については議論がある。孫思邈はこの再版本の序文で、この書物は明代に出版された『太平儀輯』からの引用が含まれており、唐代以前に出版されたとする主張は疑問であると述べ、また、この書物には唐代以降に確立された単位としての「錢」が使用されていることから、この文献が唐代以前に出版されたとする主張も疑問視されている<sup>100)</sup>。

半夏曲の製剤方法に関する最初の記述は、1078年から1085年に出版された『太平惠民和劑局方』であり、丹痰消丸の製剤方法の記述内に、押し潰した半夏を生姜汁とミョウバンと混ぜて調製する、とあった<sup>32)</sup>。1117年の『聖濟総録』<sup>33)</sup>では、半夏曲を半夏と生姜の混合物として記述されていた。1220年の『婦人百問』<sup>36)</sup>では、半夏末と生姜汁とを軽く煮て半夏曲を調製し、それにより刺激がなくなると記述されていた。すなわち、宋代における半夏曲は、半夏と生姜を混合して調製され、ミョウバン他の補料を含まないものであった。

宋代以降の半夏曲の歴史は、医方書と本草書の間で異なる。医方書では前述したように『太平惠民和劑局方』に製剤方法が記載されたが、明代になると、『万病回春』<sup>40)</sup>に法半夏が登場、清代になると半夏曲を含む処方数が減少し、半夏曲は法半夏に置き換えられていた。一方、明代の本草書では、半夏曲の品目名が『本草綱目』<sup>54)</sup>に初めて登場し、痰を除く効果について記載された。清代になると、法半夏

が初めて『本草綱目拾遺』<sup>59)</sup>に登場し、その内容は『万病回春』<sup>40)</sup>の記述から派生したものであったが、同書には半夏曲も記載されていた。

明代では、修治の際に使用する補料の種類が大幅に増加し、半夏曲の製剤過程に発酵が導入された。『本草綱目』<sup>54)</sup>では、半夏の粉末を使った餅から作られるものと定義し、その際に生姜汁、ミョウバン、サイカチの果皮を煮た汁、竹瀝、荊瀝、白芥子、米粕など、さまざまな補料が使用され、コウゾの葉で包んで発酵させたもの、と記述されていた。補料は除く痰の種類に応じて選ばれた。これらの記述は、1522年に出版された『韓氏医通』<sup>38)</sup>の記述が反映されたものであった。一方、明代に発行された他の書籍では、『本草綱目』<sup>54)</sup>と比較して、それぞれの種類の半夏曲を記述されることが多く、生姜とミョウバンを使用した半夏曲<sup>55)</sup>や、生姜、ミョウバン、サイカチの果皮の3つの補料を使用した半夏曲<sup>101)</sup>が見られた。さらに、明代にはミョウバンで単純に処理された修治半夏が1587年の『万病回春』<sup>40)</sup>で法半夏として記述され、修治半夏の品目名としての法半夏が、初めてこの書籍で使用された。半夏の修治は時代とともに発展し、半夏曲という用語が指すものが宋代から明代を通じて変化し、混同されていたことが確認でき、半夏曲の基原は書籍によって異なっていた。

半夏曲という用語が指すものの変化は、日本にも伝わった。日本の書籍での最初の半夏曲は、1623年の『和名集並異名製剤記』<sup>70)</sup>で、半夏曲は生姜のみを補料とした発酵半夏産物であった。同様の記述は、1709年の『大和本草』<sup>94)</sup>と1710年の『薬種新製剤記』<sup>88)</sup>でも見られた。一方、1698年の『広益本草大成』<sup>75)</sup>、1702年の『法沙全書』<sup>76)</sup>と、1734年の『薬籠本草』<sup>77)</sup>では、様々な種類の補料を使用し、『本草綱目』<sup>54)</sup>に従って発酵された複数の半夏曲についての記述があった。したがって、17および18世紀に日本で出版された書籍は、明代に出版された書籍の記述が反映されていたと言える。

清代には、半夏曲および法半夏を調製するための補料が開発された。法半夏の調製には、生姜、ミョウバン、石灰、幼児の便、芒硝、大根汁、竹瀝、甘草、ハッカの葉、栝楼根、枳実、橘皮、縮砂、木香など、さまざまな補料が使用された<sup>44)</sup>。また、複数の異なる半夏曲に対して、生姜曲、礬曲などの個別の品目名が付けられるようになり、新しい補料も植物や鉱物だけでなく動物由来の素材を使用して開発されていた<sup>60)</sup>。

清代に開発された半夏曲の調製に使用された補料は、日本には伝わらず、日本では半夏曲の定義がより簡単なものに戻った。1780年の『片玉六八本草』<sup>78)</sup>と1824年の『和漢三才図会』<sup>79)</sup>では、半夏曲を生姜とミョウバンで処理された半夏発酵産物と定義し、1929年の『和漢薬の良否鑑別法及調製法』<sup>73)</sup>では、半夏曲とは生姜で処理した半夏発酵産物と記述されていた。これらの記述は、中国本土の宋代と類似していた。

20世紀後半の中国薬典において、半夏曲が1985年版から2005年版までの付録に登場し、生姜汁、ミョウバン、米麴、小麦粉で修治した半夏としていたが、2015年版では削除された<sup>2)</sup>。現代の中国では、半夏曲という用語は、清代と同様、半夏を含む複数の発酵産物を指し、各半夏曲の一般的な効能は痰を除去し消化を促進することで、そのバリエーションは、補料に依存して非常に大きい<sup>21,102)</sup>。現行の半夏曲は単一の生薬とは言えないため、半夏曲の標準を作成することが非常に困難であるため、中国薬典で半夏曲が削除されたものと考えられる。

以上のように、半夏曲という用語が指すものは繰り返し変化しており、半夏曲という用語を使用して議論する際には、まずその半夏曲の定義が必要と考える。

## 第七節 『太平惠民和劑局方』での法半夏

『太平惠民和劑局方』<sup>32)</sup>には、同じ名で3品目の異なる新法半夏湯が収載され、各処方の内容が異なり、それぞれの処方で使用される修治された半夏の種類も異なっていた。一番目は生姜汁で洗った半夏、二番目には半夏曲（焙煎済み）、三番目には表1の記述に従って調製された大半夏だった。これら3つの処方の効能は、脾胃の不調を治療し、痰飲を除去することで共通していたが、その他の細かい症状は

異なっていた。これらの効能は単一の修治済み半夏で得られるとは限らないため、各修治済み半夏の効能の違いは評価できない。しかし、これの異なる修治済み半夏の後代の書籍に記述された内容から、異なる種類の痰飲あるいはその重症度による使い分けの可能性がある。

また、処方名の新法半夏湯は、新しい半夏湯の意味であり、これは現行の中国薬典で定義されている法半夏の新しいものという意味ではないと考えられた。『太平惠民和劑局方』よりも前の書籍では、法半夏という名の修治済み半夏が記述されたことがなく、形容詞「新」の対象が存在しない一方で、752年に刊行された『外台秘要』<sup>103)</sup>で既に「半夏湯」が記述されていたことから、形容詞句「新法」の対象が「半夏湯」であると考えられるからである。

## 第八節 なぜ現在の漢方医学では半夏の修治を行わないのか？

日本で半夏を修治する方法を最初に記述した文献は、1363年に発表された『有林福田方』<sup>69)</sup>であり、その後の日本の書籍では、半夏の毒を軽減させ、薬物の性質を変えるために、半夏の修治が厳格に指導されていた。これらの記述は、中国大陸で発行された医方書ならびに本草書の記述に強く影響を受けていた。実際に、『広益本草大成』<sup>75)</sup>、『炮炙全書』<sup>76)</sup>、『薬籠本草』<sup>77)</sup>、『片玉六八本草』<sup>78)</sup>、『日用薬品考』<sup>81)</sup>、『和漢三才図会』<sup>79)</sup>の中に見られる半夏の修治に関する記述は、ほぼ『本草綱目』<sup>54)</sup>と同様であり、実際、これらの書籍には半夏餅と半夏粉の記述も登場していた。

一方、半夏の修治に対する批判的な記述は、1738年の『一本堂薬選』<sup>82)</sup>で初めて登場した。この書籍の記述によれば、著者の香川修庵とその弟子たちは実際に半夏の煎液を飲み、喉の痛みを感じなかったという実践に基づき、半夏は修治により薬効が減弱することから、修治するべきではないと結論づけた。実際、半夏は、約30分間、煮沸して煎じることで、咽喉に対する刺激痛は消失する<sup>8)</sup>。また、『一本堂薬選』<sup>82)</sup>では、当帰と大黃の修治の有用性についても否定的に記述していた。これらの結論は、中医学<sup>2)</sup>では一般的に修治した後で使用される半夏、当帰、大黃に対して、それらを修治することのない日本の漢方医学に影響を与えた可能性がある。

香川の経験を受けた吉益東洞は、著書『薬徴』<sup>83)</sup>において、生姜で半夏を修治することはその有効性を損なうことから、半夏を修治すべきでないと述べた。吉益東洞は唯物論者、実証主義者であり、目に見えるものだけを信じ、陰陽五行説を否定した<sup>99)</sup>。彼は前漢代に張仲景によって出版された『傷寒雑病論』<sup>25)</sup>を最高の医学の教科書と考え、日本の伝統的な漢方医学の基本理論を確立した<sup>104)</sup>。彼の意見は、1840年の『古方薬品考』<sup>84)</sup>に追随された。

最終的に、日本の伝統的な漢方医学を復元し近代化した大塚敬節<sup>105)</sup>は、『本草綱目』<sup>54)</sup>にある半夏の毒に関する記述を疑い、生姜により半夏の薬効が減弱することから、半夏を生姜を使用して修治する必要がない、と1939年に述べた<sup>87)</sup>。

中国大陸で出版された書籍では、1765年の『本草綱目拾遺』<sup>59)</sup>、1828年の『本草正義』<sup>64)</sup>、1862年の『本草害利』<sup>62)</sup>で、半夏の修治に対する批判的な記述が見られていたが、これらの意見は現在では無視され、現行の中国薬典では毒性を回避するための半夏の修治を推奨している<sup>2)</sup>。実証主義は漢方医学の特徴の1つであり<sup>99)</sup>、この方針は漢方医学と中医学との間での半夏の修治の違いにも反映されていると考えられる。

## 第九節 結論

漢代から現代に至る中国大陸における長い歴史の中で、半夏の修治方法や修治の目的は変遷を繰り返し、現在の修治方法は明代に確立された。半夏の修治の目的は、毒を軽減するだけでなく、薬としての性質を変えることであり、明代にはさまざまな種類の痰を除くためのさまざまな修治半夏が開発された。中国と同様に日本でも半夏の薬味や薬性が変遷したが、中国大陸における半夏の薬性の変化は漢方医学

における半夏の薬能には影響を及ぼさなかった。現在の中国薬典では、毒を軽減するために修治された半夏の使用を推奨しているが、日本では半夏を修治しない。半夏が咽喉に刺激痛を引き起こすという毒性は、実際には煎液を調製することによって消失するため、日本の伝統的な漢方医学では18世紀以来、半夏の効果の減弱を避けるために半夏の修治を行ってこなかった。日本の漢方医学は中医学と比べて伝統的知識に基づく観念論を避け、実証主義を採用する傾向があった。この方針は、漢方医学と中医学の間の半夏の修治に関する違いにも反映している。



## 第二章 半夏の修治による咽喉刺激痛消失メカニズムに関する研究

### 第一節 半夏の針状結晶に含まれるタンパク質の同定

これまでの半夏末から針状結晶を分離するには、低速遠心分離により行われていたが<sup>106)</sup>、デンプン粒を完全に除くことは出来ない。一方、先行研究で Fueki らは、半夏末懸濁液を水と石油エーテルで分配した時、針状結晶は石油エーテル層に分散することを発見し、石油エーテル層から純度の高い針状結晶を精製できることを見いだした<sup>13)</sup>。塩であるシュウ酸カルシウムが水と石油エーテルとの分配で石油エーテル層へ分散することは考えにくいことから、針状結晶の表面にシュウ酸カルシウムの塩が露出しておらず、何らかの親油性の化合物が結晶の表面に存在していることが推測された。

呉らは半夏末懸濁液を低速遠心することにより得た針状結晶に、SDS-PAGE により 26 kDa と 28 kDa のタンパク質を含むことを見だし、そのタンパク質画分をウサギの眼角膜に滴下したときに炎症をおこす事を見いだした<sup>106)</sup>。また、郁らはその針状結晶をプロテアーゼ処理することで、ウサギの眼角膜に対する起炎作用が減弱すること報告した<sup>107)</sup>。このことから、半夏由来の針状結晶のイガイガ活性に何らかのタンパク質が関与していることが推測された。

そこで本節では、そのタンパク質の同定を試みた。

半夏末を水に懸濁し、石油エーテルと共に攪拌、石油エーテル層を分離後、水層を再度石油エーテルで分配することで、石油エーテル層を合わせた。石油エーテルを蒸散させ、沈殿物に対して石油エーテルで3回、水で3回、洗浄し、光学顕微鏡観察下ではデンプン粒が見られない、純度の高い針状結晶を得た。この結晶のことを、PEX (petroleum ether extraction) 結晶と名付け、今後の実験に使用した(図1)。

PEX 結晶を 0.1 M  $\text{AlCl}_3$  / 0.15 M  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2$  水溶液に溶解し、タンパク質は石油エーテルで抽出、乾固後、5% SDS 溶液に溶解し、15% のポリアクリルアミドゲルを使用して SDS-PAGE 分析、ゲルをクマシーブリアントブルー (CBB) で染色した。

その結果、PEX 結晶から約 14 kDa のバンドが得られた(図2)。

このバンドの分子を同定するために、バンドを切り出して、ペプチド配列解析を依頼した。その結果、このバンドには2つの異なるタンパク質配列が含まれており、検出された

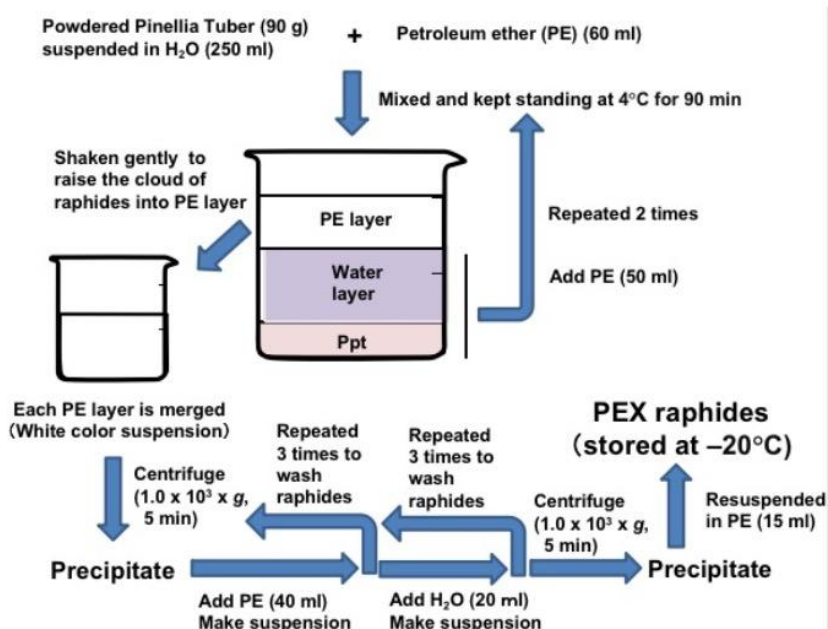


図1 半夏末から PEX 結晶を得る方法の模式図

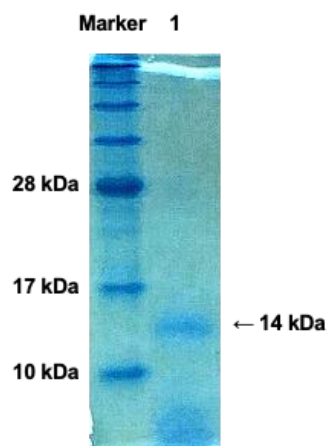


図2 半夏由来 PEX 結晶の SDS-PAGE 後のゲルの写真。PEX 結晶を 0.1 M  $\text{AlCl}_3$  - 0.15 M  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2$  に溶解後、タンパク質を石油エーテルで抽出、乾固後、5% SDS 溶液に溶解し、15%ポリアクリルアミドゲルで電気泳動、CBB 染色した。Lane 1, PEX 結晶溶液エーテル抽出画分。



アミノ酸配列は、N末端からNとV；VとG；PとT；FとN；TとYだった。これらのアミノ酸配列の組み合わせを調査し、最終的にこのバンドにカラスビシャクレクチン (PTL、GenBank, EU199445.1) が含まれている可能性を予測した (図3)。

```

MASKLL-FLLPAIFGLVIPPAATAVGTNYLLSGETLNTDGH
MASKLLFLFLPAILGLIIPRPAAVGTNYLLSGETLDTDGH
putative signal peptide
LRNGDFDFIMQDDCNAVLYNGNWQSNTANKGRDCKLT
LKNGDFDLVMOEDCNAVLYNGNWQSNTANKGRDCKLT

LDRGELVINNGEGSAVWRSGSQSAKGNYAAVLHPEGK
LDRGELVINNGEGSAVWRSGSQSAKGNYAAVLHPEGK

LVIYGPSVFKINPWVPLNSLRLGNVPFTNNMLFSGQVLY
LVIYGPSVFKINPWVPLNSLRLGNVPFTNNMLFSGQVLY

GDGKITARNHMLVMQGDCNLVLVGGKYGWQSNTHGN
GDGKITARNHMLVMQGDCNLVLVGGKYGWQSNTHGN

GEHCFLRLNHKGELIIKDDDFKSIWSSQSSSKQGDYVFIL
GEHCFLRLNHKGELIITDDDFKSIWSSQSSSKQGDYVFIL

QDNGYGVIVYGPAIWATSSKRSAAAQETMIGMVTEKVN
QDNGYGVIVYGPAIWATSSKRSAAAQEKMIGMVTEKVN

```

図3 図2で見られた14 kDaのバンドのアミノ酸配列から予測されたカラスビシャクレクチン (PTL、LC764429) と GenBank に EU199445.1 として登録されていた PTL の配列の比較。上段が EU199445.1、下段が今回カラスビシャク塊茎から単離、シーケンスして得た PTL のアミノ酸配列。上段の下線部の5アミノ酸が、図2で示したバンドのアミノ酸配列解析で読まれた配列。下段の下線部は、両者でアミノ酸が異なる事を示す。ボックスは、先行研究<sup>108)</sup>での3次元構造から予測されるマンノース結合部位。

## 第二節 カラスビシャクの塊茎から PTL のクローニング

カラスビシャクの新鮮な塊茎から total RNA を抽出し、dT プライマーと逆転写酵素により cDNA を調製した。PTL の mRNA 配列 (GenBank, EU199445.1) のオープンリーディングフレームから設計したプライマーを使用して PCR により増幅し、pMD20 ベクターにサブクローニングした。

単離した PTL cDNA は 810 bp、269 アミノ酸からなるポリペプチドをコードしており、その予想分子量は 29.3 kDa だった。このポリペプチドを Genbank の PTL と比較すると、カラスビシャクレクチン (QNL35375.1) と 97% の相同性を有していた。この PTL は、図3に示した公開されたペプチド配列と比較して、14 個のアミノ酸に変異があった。このヌクレオチド配列は、LC764429 のアクセッション番号で DDBJ DNA データベースに登録した。

組換え PTL を合成するために、シグナルペプチド部分を除いた PTL 配列を pET45b ベクターにサブクローニングし、大腸菌 BL21 (DE3) 株に導入、発現させた。合成した組換え PTL は、SDS-PAGE 解析により、期待される約 28 kDa のバンドが得られ、Ni-NTA アフィニティカラム、透析により精製し、組換え PTL タンパク質を得た。

## 第三節 組換え PTL を用いた抗血清の調製

組換え PTL をフロイドの完全アジュバント、不完全アジュバントに乳濁させてエマルジョンを作り、マウスに2週間毎に4回、腹腔内投与後、全採血することにより、マウス由来抗 PTL 血清を調製した。

PEX 結晶を PBS 中でホモジナイズした懸濁液を PVDF 膜にスポットし、得られた抗血清と二次抗体としてペルオキシダーゼ標識抗マウス IgG を用いてドットブロット解析したところ、この抗血清が濃度依存的に PEX 結晶に結合するこ

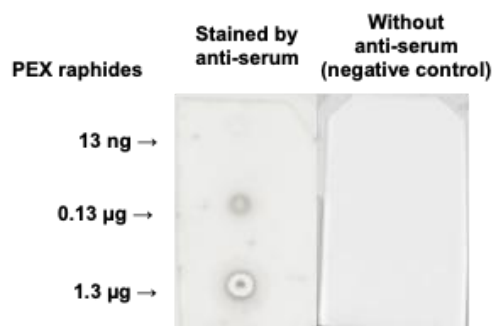


図4 得られた抗血清を用いたドットブロット解析。PEX 結晶のホモジネートを PVDF 膜にスポットし、得られた抗血清で免疫染色した。右は得られた抗血清を使用しない陰性コントロール。

とを確認した (図4)。

#### 第四節 半夏針状結晶に対する PTL の免疫染色と加熱または生姜抽出物処理の影響

この抗血清を用いて、PEX 結晶の免疫染色を行った。PEX 結晶の PBS 中での懸濁液を、4°C (control) または 100°C で 30 分間、インキュベートした。遠心により上清と沈殿に分離し、沈殿をブロッキング緩衝液、抗 PTL 血清、二次抗体として抗 Cy3 標識マウス IgG を用いて順次処理し、PBS に再懸濁してスライドグラスに滴下、蛍光顕微鏡により観察した。

その結果、図 5A に示すように、免疫蛍光染色により PEX 結晶表面に PTL が検出できた。

PEX 結晶を 100°C で 30 分加熱した場合、control と比較して光学顕微鏡で観察による結晶の形状や数での変化はなかったものの、結晶表面の蛍光強度が減少した (図 5A)。Image J を使用して光学顕微鏡で観察された PEX 結晶の面積あたりの、蛍光染色陽性領域の相対面積を解析した結果、100°C で 30 分処理により PEX 結晶中の染色領域は、4°C で保持した control のそれよりも有意な低値を示した (図 5B)。一次抗体を使用せずに、二次抗体のみを使用した PEX 結晶では、蛍光は示されなかった (data not shown)。

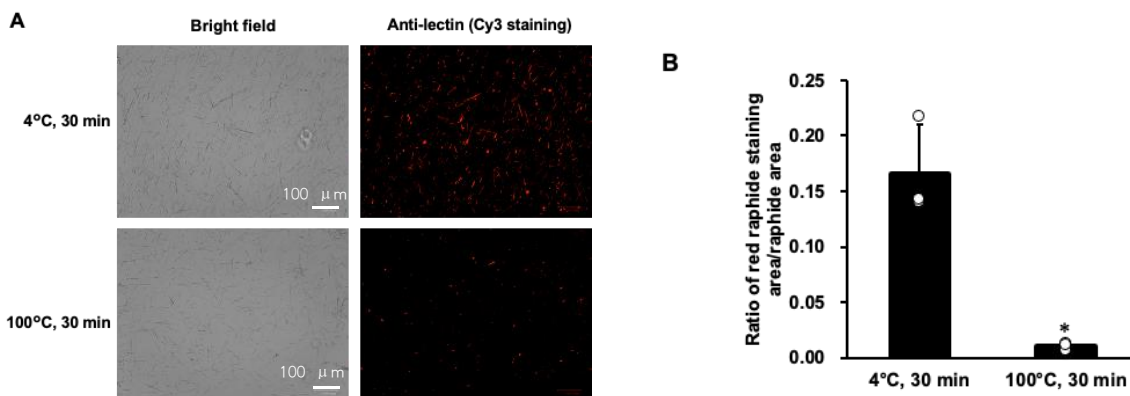


図5 カラスビシャクレクチン (PTL) に対する抗血清を使用した、半夏由来 PEX 結晶の免疫染色と加熱の影響。PEX 結晶を PBS に懸濁し、4°C または 100°C で 30 分間インキュベートした。遠心後、沈殿をマウス抗 PTL 血清および Cy3 標識二次抗体で染色した。(A) 光学顕微鏡および蛍光顕微鏡の写真。(B) 光学顕微鏡写真の黒色領域 (針状結晶) と蛍光顕微鏡写真の赤色蛍光領域 (PTL) の面積を Image J を使用して同じ位置の写真で画像解析した。針状結晶の面積に対する赤色蛍光染色領域の比率を計算した。結果は、各サンプルのデータを○で示し、カラムは平均値±標準偏差 (S.D.) ( $n=3$ ) である。統計処理は Welch の  $t$  検定を行った、\* $p < 0.05$  vs 4°C 群。

また、上清を濃縮して PVDF 膜にスポット、抗 PTL 血清を用いてドットプロット解析した。100°C、30 分処理した上清中の陽性スポット面積が control と比較して増加していた (図6)。

このことから、半夏末を水中で加熱することにより、針状結晶の形状は変化せずに、結晶中の PTL が水中へ遊離することが明らかになった。

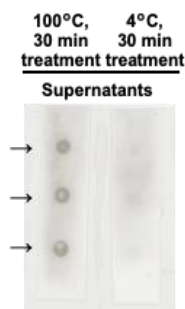


図6 半夏由来 PEX 結晶の加熱処理後の上清のドットプロット。PEX 結晶を PBS に懸濁し、4 または 100°C で 30 分間インキュベートした。遠心後、上清を濃縮し、PVDF 膜にスポット、抗 PTL 血清で免疫染色した。

次に、中国の古典に習い、PEX 結晶を生姜抽出物で修治したときの影響を評価した。生姜を 10 倍量の水で 30 分間、沸騰させ、ろ過後、ろ液を凍結乾燥することにより、生姜抽出物を得た。

PEX 結晶の PBS 中での懸濁液と生姜熱水抽出物を合わせ、40°C で 30 分インキュベートした。遠心により上清と沈殿に分離し、沈殿中の針状結晶中の PTL を免疫染色した。その結果、control と比較して生姜抽出物で処理した針状結晶では、光学顕微鏡での観察による結晶の形状と数に影響を与えずに、針状結晶中 PTL の含量を濃度依存的に有意に減少していた (図 7A)。その IC<sub>50</sub> 値は 4.6 mg/ml だった (図 7B)。また上清を濃縮してドットプロット解析したところ、生姜抽出物は染色されず (図 8)、生姜抽出物処理により上清中の陽性スポット面積が control と比較して有意に増加していた (図 9)。

このことから、半夏末を生姜の煎液で処理することにより、針状結晶の形状は変化せずに、結晶中の PTL が遊離することが明らかになった。

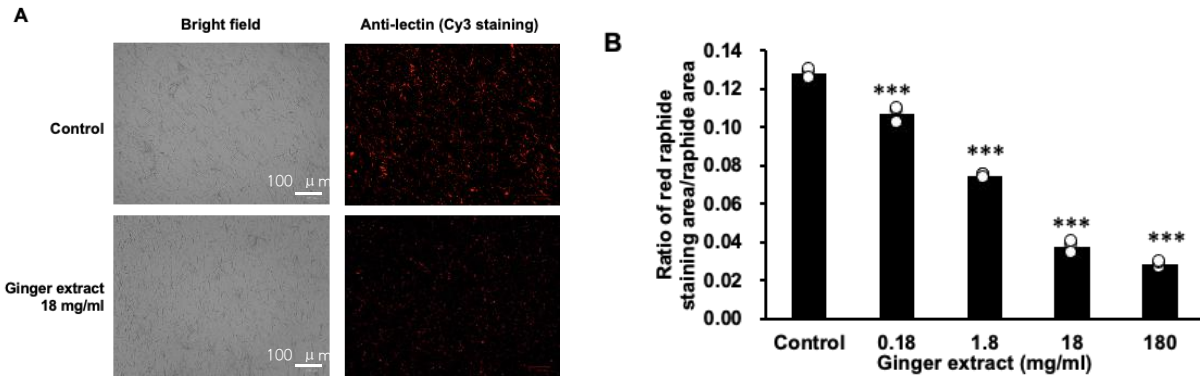


図 7 半夏由来 PEX 結晶を生姜熱水抽出物で処理したときの結晶中のカラスビシャクレクチン (PTL) への影響。PEX 結晶を生姜熱水抽出物を含む PBS に懸濁し、40°C で 30 分間インキュベートした。遠心後、沈殿をマウス抗 PTL 血清および Cy3 標識二次抗体で染色した。(A) 光学顕微鏡および蛍光顕微鏡の写真。(B) 光学顕微鏡写真の黒色領域 (針状結晶) と蛍光顕微鏡写真の赤色蛍光領域 (PTL) の面積を Image J を使用して同じ位置の写真で画像解析した。針状結晶の面積に対する赤色蛍光染色領域の比率を計算した。結果は、各サンプルのデータを○で示し、カラムは平均値±標準偏差 (S.D.) ( $n=3$ ) である。統計処理は Dunnett の多重  $t$  検定を行った、\*\*\* $p < 0.001$  vs control 群。

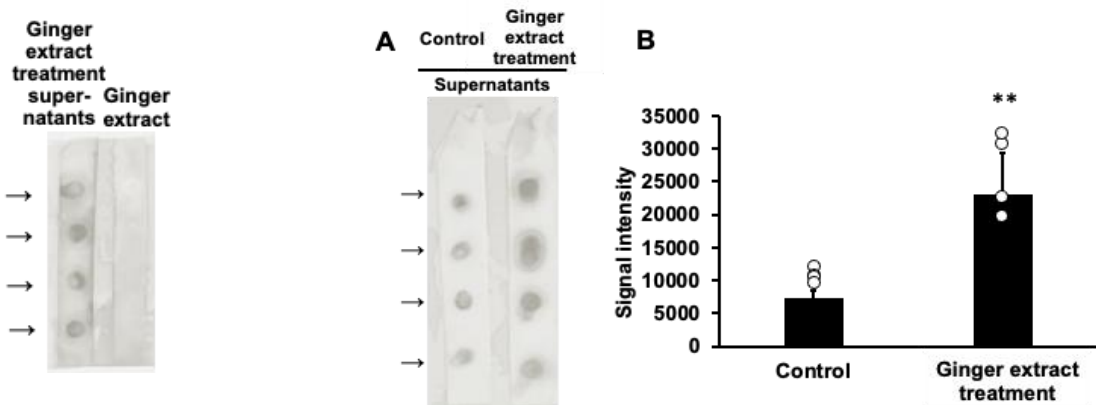


図 8 半夏由来 PEX 結晶の生姜抽出物処理後の上清のドットプロット。生姜抽出物を 18 mg/ml 含む PBS に PEX 結晶を懸濁し、40°C で 30 分間インキュベートした。遠心後、上清を濃縮し、PVDF 膜にスポット、抗 PTL 血清で免疫染色した。右は PEX 結晶を含まない陰性コントロール。

図 9 半夏由来 PEX 結晶の生姜抽出物処理後の上清のドットプロット。(A) 生姜抽出物を 0 (control) または 18 mg/ml 含む PBS に PEX 結晶を懸濁し、40°C で 30 分間インキュベートした。遠心後、上清を濃縮し、PVDF 膜にスポット、抗 PTL 血清で免疫染色した。(B) 得られたスポットの面積を Image J で測定した。結果は、各サンプルのデータを○で示し、カラムは平均値±標準偏差 (S.D.) ( $n=4$ ) である。統計処理は Welch の  $t$  検定を行った。\* $p < 0.05$  vs control 群。



PEX 結晶中の PTL 量を減少させる生姜抽出物に含まれる有効成分を予測するため、抽出物を水に懸濁し、酢酸エチルで分液、水層に 3 倍量の EtOH を添加して遠心することにより、酢酸エチル画分、75% EtOH 可溶部と不溶部に分画した。それらを元の抽出物 18 mg/ml に相当する濃度で PEX 結晶を処理、同様に針状結晶を免疫染色した。その結果、生姜抽出物中の有効成分は 75% EtOH 可溶部へ移行し、他の分画物は効果を示さなかった (図 10A)。

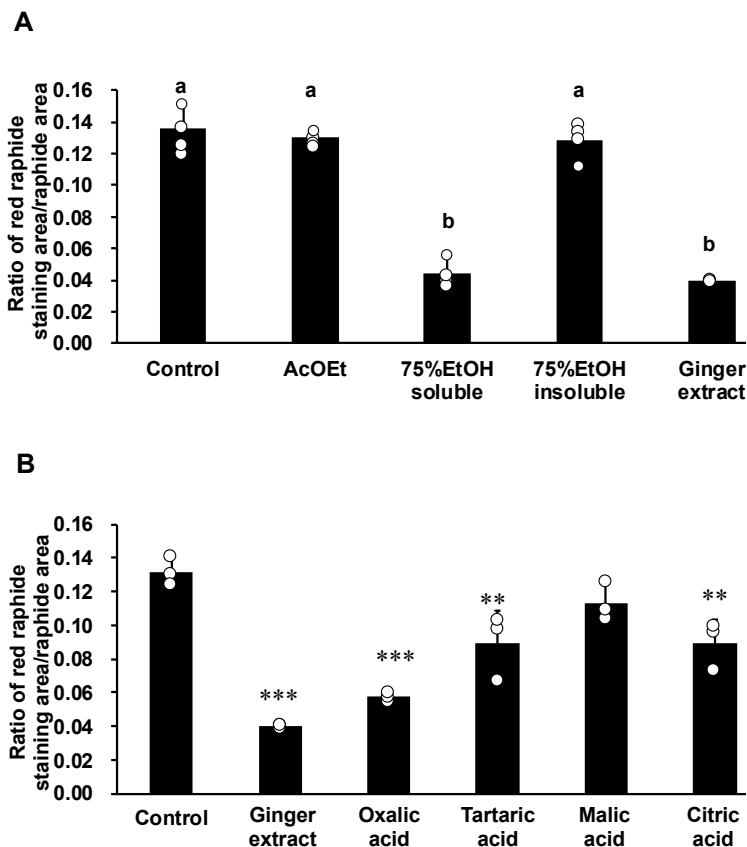


図 10半夏由来 PEX 結晶を (A) 生姜熱水抽出物分画物または (B) 有機酸で処理したときの結晶中のカラスビシャクレクチン (PTL) への影響。PEX 結晶をサンプル (生姜抽出物 18 mg/mL 相当量、シュウ酸 4.4 mM、酒石酸 0.6 mM、リンゴ酸 3 mM、クエン酸 2.3 mM) を含む PBS に懸濁し、40°C で 30 分間インキュベートした。遠心後、沈殿をマウス抗 PTL 血清および Cy3 標識二次抗体で染色した。光学顕微鏡写真の黒色領域 (針状結晶) と蛍光顕微鏡写真の赤色蛍光領域 (PTL) の面積を Image J を使用して同じ位置の写真で画像解析した。針状結晶の面積に対する赤色蛍光染色領域の比率を計算した。結果は、各サンプルのデータを○で示し、カラムは平均値±標準偏差 (S.D.) で示した。(A)  $n=4$ 、(B)  $n=3$ 。統計処理は (A) Bonferroni の多重比較検定を行い、カラムの上の a, b は、異なるマーク間で  $p < 0.05$ 、(B) Dunnett の多重  $t$  検定を行い、\*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  vs control 群である。

生姜抽出物の 75% EtOH 可溶性部分には親水性の低分子量化合物が含まれており、先行研究で生姜抽出物の PEX 結晶への親油性を減弱させる活性は主にシュウ酸によるものであった<sup>14)</sup>。75% EtOH 可溶部に含まれる成分として有機酸に焦点を当てた。

生姜抽出物中の有機酸の濃度を HPLC で測定した。酢酸、コハク酸、マレイン酸は検出限界以下 (それぞれ 0.07 % (w/w) 未満、0.01 % (w/w) 未満、0.09 % (w/w) 未満) だった。酒石酸、シュウ酸、リンゴ酸は、ODS カラムを用いた HPLC 分析での溶出時間で 2.5–2.8 分に溶出され、不十分な分離のため定量できなかった。クエン酸は 4.3 分で検出され、生姜抽出物中のクエン酸の含有量は 2.1 % (w/w) だった。

そこで、酒石酸、シュウ酸、リンゴ酸の定量のために、HILIC カラムを使用した HPLC 分析を行った。シュウ酸は他の化合物から十分に分離し、8.6 分で検出された。生姜抽出物中のシュウ酸の含量は 2.6 % (w/w) だった。酒石酸とリンゴ酸は HILIC カラムでも分離が不十分だったため、有機酸のための特別なカラムを使用して、LC-MS で分析した結果、生姜抽出物中の酒石酸とリンゴ酸の含量は、それぞれ 0.51 % (w/w) と 2.2 % (w/w) だった (図 11)。

検出された 4 種の有機酸を、元の生姜抽出物 18 mg/ml に相当する調製、PEX 結晶を処理、針状結晶を免疫染色した。その結果、シュウ酸が PEX 結晶からの PTL 遊離作用に最も貢献し、酒石酸とクエン酸も有意な効果を示した (図 10B)。

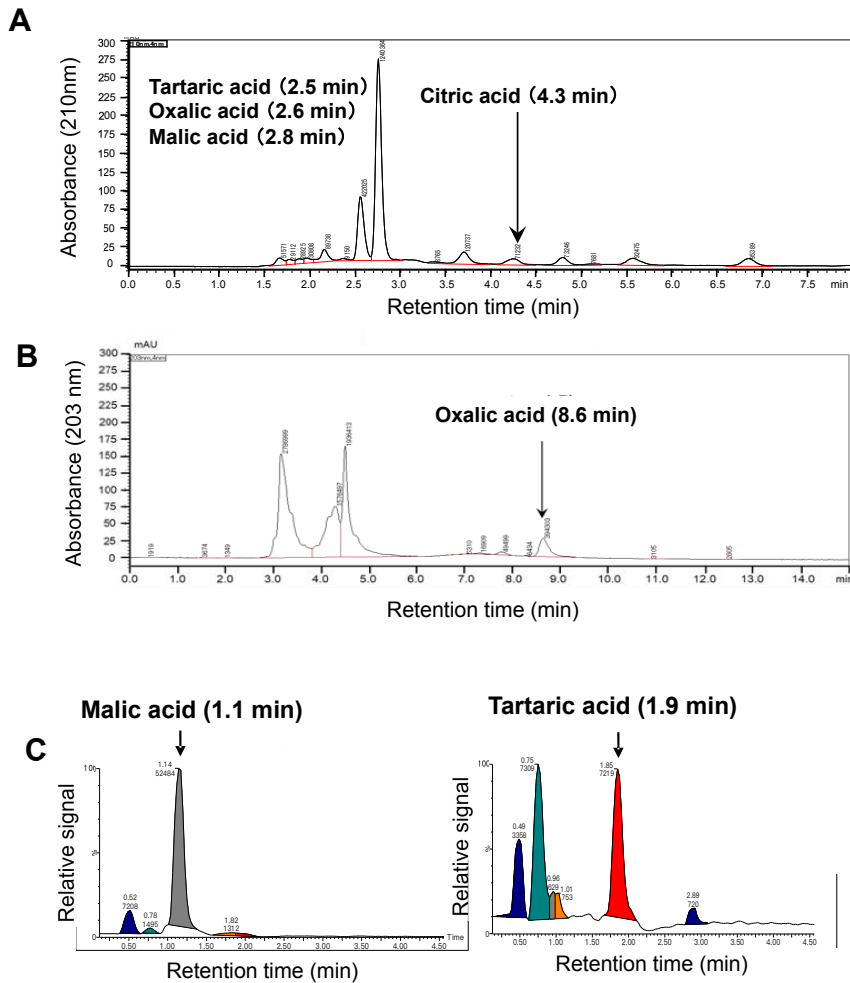


図 11 生姜熱水抽出物中の有機酸の HPLC クロマトグラム。(A) カラム、Cosmosil 5C<sub>18</sub>-PAQ (150 mm × 4.6 mm)；移動相、リン酸緩衝液 (10 mM、pH 2.5)、1.0 ml/分；検出、UV 210 nm；カラム温度、30℃。(B) カラム、Cosmosil HILIC (250 mm × 4.6 mm)；移動相、10 mM リン酸緩衝液 (pH 6.8)/アセトニトリル (70:30)、1 ml/分；検出、UV 203 nm；カラム温度、40℃。(C) カラム、Intrada Organic Acid (50 mm × 2 mm)。移動相、アセトニトリル/H<sub>2</sub>O/ギ酸 = 10/90/0.1 (A) とアセトニトリル/100 mM ギ酸アンモニウム = 10/90 (B) で、0% B (0–1 分)、0–100% B (1–7 分)、0.2 ml/分、直線勾配；カラム温度、25℃；検出、ESI(-)SIM 分析、リンゴ酸 ( $m/z = 133.0$ ) と酒石酸 ( $m/z = 149.0$ )。

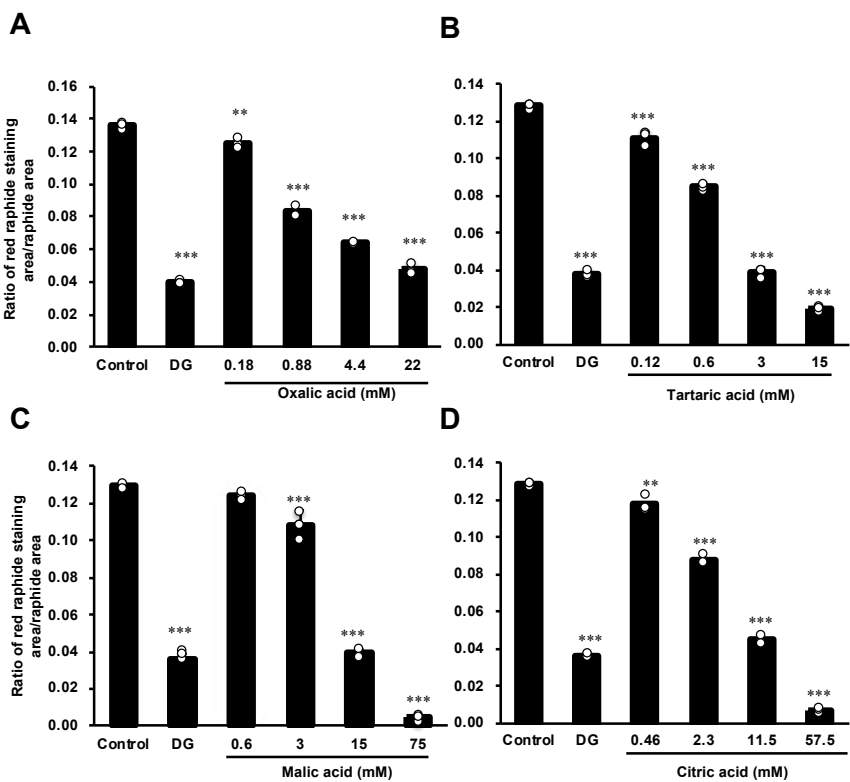


図 12 半夏由来 PEX 結晶をシュウ酸 (A)、酒石酸 (B)、リンゴ酸 (C)、およびクエン酸 (D) で処理したときの結晶中のカラスビシャクレクチン (PTL) への影響。PEX 結晶を各濃度の有機酸または生姜エキス 18 mg/ml (DG) を含むリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) に懸濁させ、40℃で 30 分間インキュベートし、PEX 結晶抗 PTL 血清で免疫染色、定量した。結果は、各サンプルのデータを○で示し、カラムは平均値±標準偏差 (S.D.) ( $n = 3$ )。統計処理は Dunnet の多重  $t$  検定を行い、\*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  vs control 群である。

これらの有機酸は、PEX 結晶内の PTL を濃度依存的に遊離させ、それぞれの IC<sub>50</sub> 値はシュウ酸 4.2 mM、

酒石酸 1.3 mM、リンゴ酸 7.7 mM、クエン酸 5.4 mM だった (図 12)。

#### 第五節 半夏針状結晶で処理した咽喉上皮細胞の共焦点レーザー顕微鏡を用いた観察

これまで半夏が起こす咽喉への刺激痛は、半夏に含まれる針状結晶の針が口内や咽喉頭粘膜へ突き刺さることによって刺激を生じると推定されてきた<sup>8,109,110)</sup>が、これまでこの仮説を実証する研究は行われていない。本研究により、半夏に含まれる針状結晶中に PTL が含まれていて、加熱または生姜抽出物処理により針状結晶が遊離すること、それらの処理により刺激痛が消失することが明らかになっていることから、針状結晶による刺激痛は粘膜上皮細胞への針の刺入ではなく、結晶が上皮細胞に接着してそこで PTL が遊離し、何らかの痛覚に通じる受容体を刺激する機序が推定された。

そこで、ヒト口腔扁平上皮由来 HSC-2 細胞を針状結晶で処理し、針の刺入の有無を共焦点レーザー顕微鏡で観察することを試みた。

細胞をチェンバースライドに播種し、PEX 結晶を含む PBS で 10 分間処理、パラホルムアルデヒドで固定、ブロッキング後、一次抗体として抗 PTL マウス血清、二次抗体として CoraLite488 標識抗マウス IgG-κ 鎖抗体を用いて免疫染色 (緑色) し、細胞膜を PlasMem Bright Red (赤色)、細胞核を 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) (青色) で染色した。

封入後、共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ、細胞表面に針状結晶が存在していることが確認された一方で、針状結晶の細胞膜への刺入は確認されなかった (図 13)。

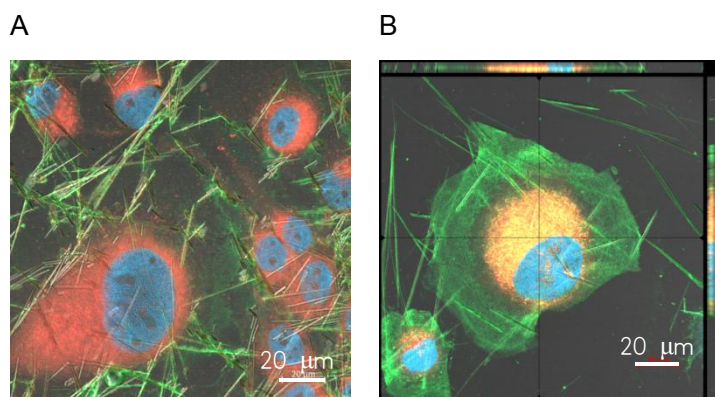


図 13 口腔上皮細胞に半夏由来 PEX 結晶を作用させた時の共焦点レーザー顕微鏡での観察。ヒト口腔扁平上皮由来 HSC-2 細胞を PEX 結晶を含む培地で 10 分間培養し、固定後、抗 PTL 血清で免疫染色 (緑色)、細胞膜 (赤色)、細胞核 (青色) をそれぞれ色素で染色した。400 倍。図 A と B は針晶と細胞の平面関係を示している。図 B は断面と縦断面も同時に示している。

#### 第六節 考察

半夏による咽喉への刺激痛は、シュウ酸カルシウムとタンパク質から成る針状結晶によって引き起こされるとされている<sup>9)</sup>。この刺激痛を中国伝統医学では毒と称し、古代から現代までさまざまな減毒のための修治方法が開発されてきた<sup>18-24)</sup>。それらの中で最も古くから開発されていた方法が、生姜を補料として使用するものである<sup>29)</sup>。

本研究では、半夏から得た針状結晶に含まれるタンパク質として、PTL を同定した。現在、500 種以上の植物からレクチンが報告され、2011 年には植物の糖タンパク質のクラスとして、少なくとも 1 つの非触媒的な活性ドメインを持ち、特定の単糖またはオリゴ糖に可逆的に結合するもの、としてレクチンが再定義された<sup>111)</sup>。PTL は、2003 年に Yao ら<sup>108)</sup>によりカラスビシャクから初めてクローニングされ、カラスビシャクが属するサトイモ科の別の種であるサトイモ *Colocasia esculenta* のレクチンとは 72.8%、マムシアルム *Arum maculatum* のレクチンとは 70.7% の相同性があった。また、アブラムシに PTL を食べさせた時に殺虫作用が見いだされ<sup>108)</sup>、PTL をコムギに発現させた時に、アブラムシによる食害に対する抵抗性を示した<sup>112)</sup>。カラスビシャクと同属植物であるショウヨウハンゲ *P. pedatisecta* から新たな植物由来の昆虫に対する耐性レクチンが報告され、このレクチンにもマンノース結合部位があり、実際



に昆虫に対する殺虫活性を持っていた<sup>113)</sup>。以上のことから、レクチンの配列はサトイモ科に属する植物種内では比較的良好に保存され、害虫に対して防御するための役割を担っていると推定される。

また、呉らは、半夏末の懸濁液を低速で遠心分離して得た針状結晶を含む画分から PTL を分離し、PTL をウサギの目に滴下することで炎症を引き起こすことを発見した<sup>106)</sup>。ただし、呉らの論文では低速での遠心分離のみを使用しているため、針状結晶の精製が不十分で、他の植物体組織や器官に汚染されている可能性があり、実際の SDS-PAGE 分析でも PTL 以外のバンドが多く含まれていた<sup>106)</sup>。当研究室での先行研究では、半夏に含まれる針状結晶の表面が親油性であることを発見し、石油エーテルで半夏末懸濁液から抽出することにより、半夏末から針状結晶を精度よく分離する方法を開発した<sup>13)</sup>。本研究では、その方法を用いて半夏末から針状結晶を単離し、SDS-PAGE 分析において 14 kDa の単一バンドを得た。その中には PTL から派生した 2 つの異なるタンパク質配列が含まれており、針状結晶が組換え PTL を用いて調製したマウス抗血清で免疫染色されることを示した。以上の結果から、半夏に含まれる針状結晶の表面に、PTL が存在することの証拠が得られた。

半夏の修治の際の毒の軽減メカニズムに関して、ミョウバンによるシュウ酸カルシウムの溶解によって針状結晶が破壊されることが報告されている<sup>16)</sup>。実際に、ミョウバンは針状結晶を溶解させることができ、この報告で使用されていたアルミニウムイオンを使用する方法を採用して PEX 結晶中からタンパク質サンプルを調製することができた。中国伝統医学の古典には、生姜は半夏の毒性に拮抗するとの記述が多く存在し、生姜抽出物とその成分である 6-ギンゲロールは半夏によって引き起こされる炎症に対する抑制作用を示すという報告がある<sup>110,114)</sup>。当研究室での先行研究では、PEX 結晶の親油性が 30 分間の加熱または生姜抽出物による処理によって親水性となり、ヒトでの試験で刺激痛が減少したことを発見したが、そのときに光学顕微鏡で観察される針状結晶の形状は変化しなかった<sup>13)</sup>。本研究では、加熱により針状結晶の表面から PTL が水中へ遊離すること、生姜抽出物は加熱を必要とせずに濃度依存的に針状結晶表面から PTL を水中へ遊離させることを明らかにした。程らは、修治前の半夏と、法半夏、姜半夏、清半夏中の PTL の含量を western blot により測定し、各修治で、補料を含む水に浸す時間が長くなるほど、修治済み半夏単位重量あたりの PTL 含量が減少していたこと、またウサギへの点眼試験で刺激痛が軽減することを示している<sup>115)</sup>。これは、修治の過程で補料により針状結晶表面の PTL が水中へ遊離して半夏本体から消失した結果によるものと推測される。針状結晶による刺激痛は結晶中の PTL の含量と関連する可能性と、生姜抽出物は抗炎症作用と針状結晶表面上の PTL タンパク質を減少させるという 2 つの異なる機序を介して半夏による刺激痛を軽減することが示唆された。本研究の結果から、半夏の煎剤には PTL が含まれていることが予測されるが、煎剤は咽喉に対する刺激痛は見られない<sup>82)</sup>。加熱処理や生姜抽出物による処理は、PTL を針状結晶から放出させるだけでなく、PTL が咽喉へ刺激痛を起ささないように変性させる可能性も推定された。

生姜抽出物に含まれる、半夏針状結晶中の PTL 含有量を減少させる活性成分を探索した。常法により生姜抽出物を分画した結果、活性成分は 75% EtOH 可溶性の分画へ移行した。この分画物には、アミノ酸、単糖類、二糖類、陰イオン、陽イオンなどの親水性の低分子化合物が含まれる。先行研究で、PEX 結晶の表面を親油性を親水性へ変性させる生姜抽出物中の主要な活性成分が主にシュウ酸であることが明らかになってきたため<sup>14)</sup>、生姜抽出物の本活性に寄与する可能性のある成分として有機酸に焦点を当てた。生姜抽出物中の各種有機酸の濃度を分析し、生姜抽出物 18 mg/ml に相当する各有機酸の濃度での、PEX 結晶から PTL を遊離させる活性を測定した結果、シュウ酸が最も強い活性を示し、次いで酒石酸、クエン酸に有意な活性を認めしたが、リンゴ酸は活性を示さなかった。シュウ酸、酒石酸、クエン酸の活性の合計は、生姜抽出物よりも高かったことから、生姜抽出物の活性の大部分はこれらの 3 つの有機酸によって説明できる可能性があった。酒石酸が生姜抽出物中の成分の中で最も強力な活性を示したが、抽出物中の酒石酸の濃度はシュウ酸よりも低く、これらの有機酸の中ではシュウ酸の寄与が最も大きかった。これらの結果は、針状結晶の親油性を変性させる活性<sup>14)</sup>と一致している。各有機酸の濃度依存性の実験では、高濃度の有機酸による pH の活性への影響が否定できない。実際、各種有機酸を PBS

で 100 mM に調製した時の pH は、シュウ酸、酒石酸、クエン酸が 2.0、リンゴ酸が 2.2 であった。図 12 で示された各有機酸の濃度範囲では、pH は 2.5~4 付近で pH が異なっている事が予想される。このことから図 12 で示された半夏由来針状結晶からの PTL の遊離が、濃度依存的な有機酸の作用なのではなく、単に pH 依存的となっているだけの可能性が否定できない。しかし、それぞれの有機酸の 100 mM での pH がほぼ同じであったのに対して、IC<sub>50</sub> 値は 4.2、1.3、5.4、7.7 mM と異なっていたことから、PTL の遊離が pH にだけによるならば、各有機酸の IC<sub>50</sub> 値の差が説明できないと考えられる。以前の研究では、法半夏を調製する際に使用される甘草の煎剤において、その含有成分であるグリチルレチン酸が針状結晶の親油性を変性させる活性を示したが、グリチルリチン酸の化学構造内に含まれるグルクロン酸は高濃度では効果を示さなかった<sup>116)</sup>。この結果から、高濃度の有機酸による pH による影響を完全に否定できないものの、カルボキシル基を含むすべての有機酸が半夏由来針状結晶から PTL を遊離させるのではなく、特定の化学構造を持つ有機酸が変性活性を示す可能性があることが推定される。組換え PTL は水には溶解しにくい性質を持っていたが、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) や石油エーテルに溶解させることが出来た。PTL に起因すると推定される針状結晶表面の親油性、有機酸の針状結晶に対する変性活性、および PTL の針状結晶からの放出は、密接に関連している可能性がある。 $\alpha$ -デンプンが針状結晶の親油性への変性に寄与することが報告されている<sup>116)</sup>。本研究からは、熱や有機酸により針状結晶から PTL が遊離するメカニズムは完全には明らかに出来ないが、熱または有機酸の分子特異的に PTL の立体構造が変性し、針状結晶との結合が減弱した結果、針状結晶から PTL が水中へ遊離した可能性が高いと考えられる。

生姜は、乾燥したショウガ科ショウガ *Zingiber officinale* の根茎を基原として日本薬局方<sup>1)</sup>に収載される生薬である。本研究では生姜抽出物の半夏由来針状結晶から PTL を遊離させる作用の活性成分が主にシュウ酸であることが示された。日本薬局方<sup>1)</sup>では、生姜の品質確保のために利用する指標成分として 6-ギンゲロールを規定している一方で、シュウ酸は多くの植物に含まれる一次代謝産物であることから、生姜中のシュウ酸の含量は、植物の個体差や産地の違いなどにより大きなバラツキがあると推定される。日本で流通する一般的な野菜中のシュウ酸の含量を分析した結果では、菊永らは 13 品目の野菜のうちホウレンソウに次いでショウガが高い含量を示して 2.39 mg/g<sup>117)</sup>、中原らは 44 品目の野菜のうちアカザ、ツルナ、ホウレンソウに次いで、ショウガが高い含量を示して 8.45 mg/g<sup>118)</sup>と報告している。このことから、ショウガは数ある天然由来品の中ではシュウ酸含量が高い素材であると言え、古代の医師、薬剤師が半夏の減毒のための修治の際に使用する補料として生姜を経験的に選択した理由が、その高いシュウ酸含量によることが推察された。今回、使用した生姜中のシュウ酸含量は 3.52 mg/g であったが、ヒネショウガ中の水分を 67%と仮定すると、乾燥前のヒネショウガとしてのシュウ酸含量は約 1.2 mg/g と計算される。以上のことから、生姜中のシュウ酸の含量には少なくとも 7 倍程度のバラツキがあることが予想され、半夏の減毒を目的とした修治のために必要な生姜の量は、実際の修治後の半夏の完成度によって加減する必要がありそうである。

一方で、中国薬典<sup>2)</sup>で規定される姜半夏の調製法は、半夏 100 kg をミョウバン 12.5 kg とともにヒネショウガ 25 kg から得た煎液に浸す、という内容であった。日本で生薬として使用される半夏はすべて、生姜は 99.99%が中国からの輸入である<sup>119)</sup>ことから、生姜、半夏については日本と中国間で生薬としての品質の差は少ないと予想される。本研究では 90 g の半夏から 0.39 g の PEX 結晶を、16 g の生姜から得た熱水抽出物を 2 g 得ており、0.13 mg の PEX 結晶を 200  $\mu$ l の PBS に懸濁させたときの、結晶中の PTL を十分に遊離させるために必要な生姜熱水抽出物の濃度は 0.2 g/ml であった。この数値を換算すると、半夏 1 g を修治するために必要な生姜の重さは 11 g と計算され、中国薬典での半夏/ヒネショウガの比率と比較すると、生姜の量が明らかに多い。このことから、中国薬典での姜半夏の調製法により半夏の針状結晶による「毒」の解消には、ヒネショウガと同時に添加するミョウバンの寄与がショウガよりも大きい事が予想された。

本研究で単離した PTL は、810 bp のオープンリーディングフレームで、269 個のアミノ酸がコードさ



れており、EU199445.1 で登録された元のアミノ酸配列と 94.4%の相同性を持っていた。PTL は他のマンノース結合植物レクチン遺伝子と高い相同性を持ち、3つのマンノース結合部位を持つ。これらの部位の配列は第1および第2の結合部位のアミノ酸配列がQDNYで、第3の結合部位のアミノ酸配列がQDFYと、非常によく保存されている<sup>108,120)</sup>。今回単離した PTL には、登録されていたものと比較して変異が見られたが、これらの結合部位のアミノ酸配列は保存されていたことから、今回単離した PTL と EU199445.1 で登録された PTL は SNP である可能性が高い。しかし、遺伝子クローニングの際に複数の異なる配列が得られており、カラスビシャクゲノム上に複数コピーの PTL 遺伝子が存在する可能性もある。現在までにカラスビシャクのゲノム解析のデータはないため、今後の解析が必要である。今回得た PTL の関しては、単子葉植物におけるマンノース結合レクチンとしての機能や害虫に対する防御作用<sup>108,112)</sup>が観察されるであろう。大腸菌で発現された組換え PTL の分子量は約 28 kDa であったこと一方で、PEX 結晶から得られたタンパク質を SDS-PAGE することにより得られたバンドの分子量は約 14 kDa であった。PTL の分子量は 28 kDa であることから、PTL は 14 kDa ずつのモノマーを含む 28 kDa のダイマーとして植物体内で存在し、カラスビシャク根茎の細胞内で切断された後で、針状結晶中にモノマーとして取り込まれる可能性、あるいは針状結晶中には 28 kDa のダイマーとして存在し、そこからタンパク質を抽出する際にダイマーからモノマーへ分解し、その分解産物を SDS-PAGE で検出した可能性が考えられた。

サトイモ科の植物に含まれる針状結晶による咽喉への刺激痛は、針状結晶の針が咽喉上皮細胞の細胞膜を突き刺さることによって生じるといわれている<sup>109,110)</sup>。しかし、先行研究<sup>13)</sup>ならびに今回の結果から、加熱または生姜抽出物で処理しても、光学顕微鏡での観察では針状結晶の形状は変化していないにもかかわらず、咽喉への刺激痛を引き起こさないことから、針状結晶の針が細胞膜を突き刺したときの刺傷が刺激痛の原因ではない可能性がある。実際に針状結晶が細胞膜を突き刺すという仮説を裏付ける証拠はないことから、本研究ではヒト口腔扁平上皮由来 HSC-2 細胞を針状結晶で処理し、針の刺入の有無を共焦点レーザー顕微鏡で観察した。その結果、針状結晶が細胞膜を突き刺す画像は得られず、針状結晶が細胞膜上に付着している事が観察された。PTL は疎水性が高く、同様に疎水性の高い細胞膜上に付着しやすい可能性がある。PTL はツール様受容体 4 を刺激することによって炎症を引き起こす可能性があることが報告されている<sup>121)</sup>。これらのことから、半夏由来針状結晶が咽喉において刺激痛を起こす機序として、針状結晶表面に存在している PTL により針状結晶が細胞表面に付着し、針状結晶から PTL が遊離して細胞膜上の何らかの受容体やチャネルを活性化する可能性が考えられた。

## 結語

中国では半夏は毒薬として扱われ、必ず修治したものが使用されるが、日本では未修治のまま使用される理由は、香川修庵の『一本堂薬選』(1738)<sup>82)</sup>を起源とすることが明らかとなった。日本の漢方医学では、半夏を煎じることによりイガイガを起こらないという経験に基づく実証主義を採用したのに対して、中医学では伝統知識に基づく教条主義を採用していることが、半夏の修治においても反映していると考えられた。

半夏の針状結晶には、カラスビシャクレクチン (PTL) が含まれていることを免疫染色によって確認した。PTL の針状結晶中の含量は、加熱または生姜エキス処理によって減少し、これらの処理により実際に半夏の咽喉への刺激性 (イガイガ) が軽減することから、両者の関連性が強く推測された。また、生姜エキスに含まれる半夏針状結晶から PTL を減少させる活性成分は、シュウ酸、酒石酸、クエン酸だった。

以上の研究は、半夏の伝統医学におけるさまざまな加工法に関する科学的根拠を示すものである。

## 方法の部

### 【第一章における調査】

後漢時代から現代まで、中国と日本で出版された医方書、本草書を、国学米 <http://www.guoxuemi.com>、中医世家 <http://www.zysj.com.cn>、中国医書古本叢刊 <https://www.theqi.com/cmed/oldbook/index.html>、国立国会図書館デジタルコレクション <https://dl.ndl.go.jp>、早稲田大学図書館古典コレクション <https://www.wul.waseda.ac.jp/kotenseki/index.html>、京都大学希少資料デジタルアーカイブ <https://rmda.kulib.kyoto-u.ac.jp/en> を使用して調査した。また、中国薬典 (1953 年から 2020 年までの版)<sup>2)</sup> および日本薬局方 (1886 年の初版から 2021 年の第十八改正まで)<sup>1)</sup> も調査した。次に、それらにあった半夏の修治に関するフレーズを検索し、それらのフレーズが成書にも存在することを確認した後で、データベース化した。

### 【試薬】

第十八改正日本薬局方<sup>1)</sup>の品質管理に準拠した半夏 (約 2 mm 幅でスライスされたもの、ロット番号 #009120002) と生姜 (刻み、ロット番号 8L25M) を、それぞれ栃本天海堂 (大阪) および大晃生薬 (名古屋) から購入した。シュウ酸と L-(+)-酒石酸は、富士フィルム和光純薬 (大阪) から購入した。L-(-)-リンゴ酸とクエン酸一水和物は、それぞれ Sigma Aldrich (St. Louis, MO, アメリカ) およびナカライテスク (京都) から購入した。

### 【PEX 結晶の調製】

先行研究<sup>13)</sup>での方法に従って調製した。手順は図 1 に要約した。スライスした半夏 90 g を電動ミルを使用して粉末とし、イオン交換水 250 ml に懸濁させた後、室温で 60 分間、静置した。その後、石油エーテル 60 ml を添加し、よく混ぜた。懸濁液を 4°C で 90 分間、静置し、3 つの層が現れた。そこで軽く振り混ぜると、中間層にある針状結晶が上部の石油エーテル層へ舞い上がり、石油エーテル層に分散した針状結晶をすぐに回収した。この回収操作を、新しい石油エーテル 50 ml で 2 回繰り返し、すべての石油エーテル層を合わせ、 $1.0 \times 10^3 \times g$  で 5 分間、遠心分離した。上清を除き、沈殿を新しい石油エーテル 40 ml で 3 回、次いでイオン交換水 20 ml で 3 回、洗浄した。沈殿を石油エーテル 15 ml に懸濁し、PEX 結晶懸濁液とし、-20°C で保存した。懸濁液の一部を凍結乾燥し、乾燥重量を測定したところ、PEX 結晶の濃度は 26 mg/ml だった。さらに懸濁液の一部を PBS 中でホモジナイズし、タンパク質の濃度を BCA タンパク質アッセイキット (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, アメリカ) を使用して測定したところ、1.9 mg/ml であった。

### 【PEX 結晶に含まれるタンパク質 SDS-PAGE 分析】

前節と同様の方法で半夏末 80 g から PEX 結晶を得て、全量を 0.1 M AlCl<sub>3</sub> / 0.15 M KAl(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> 水溶液 20 ml に懸濁、室温で 12 時間非常に激しく攪拌することにより溶解した。その後、溶液に石油エーテル 20 ml を用いて 3 回抽出し、すべての石油エーテル層を合わせ、自然乾固し、白色の残渣を得た。残渣を 5% SDS 水溶液 0.5 ml に溶解し、タンパク質の濃度を測定した。タンパク質 25 μg を 15% のポリアクリルアミドゲルを使用した SDS-PAGE で分析した。ゲルを CBB で染色し、写真撮影した。14 kDa のバンドを切り取り、ペプチド配列解析を日本皮革研究所 (東京) へ委託した。

### 【PTL の cDNA クローニングと組換えタンパク質の発現】

カラスビシャクの全草を 2020 年 8 月に名古屋市立大学薬用植物園で収穫した。カラスビシャクの塊茎から total RNA を innuPREP Plant RNA Kit (Westburg Life Sciences, Utrecht, オランダ) を使用して抽出

した。Total RNA からは SuperScript IV リバーストランスクリプターゼ (Thermo Fischer Scientific) を使用して first-strand cDNA を合成した。プライマーを PTL mRNA の完全コーディング配列 (GenBank、EU199445.1) のオープンリーディングフレームに基づいて、以下のように設計した: Sense, ATGGCCTCCAAGCTCCTCCTCTTC; antisense, TTAATTCACCTTCTCCGTCACCATGCC。目的の配列の増幅に成功した後、精製された PCR 産物を pMD20 T ベクター (タカラバイオ、草津) にサブクローニングし、DNA 配列を解析した。

PTL の推定ポリペプチドの配列を、制限酵素サイトを含むプライマー (sense+BamHI, ACAAGAGTCCGGATCCCGCAGTGGGCACCAACTATCTGCT; antisense + XhoI, CTTTACCAGACTCGAGTTAATTCACCTTCTCCGTCACCATGCC) を使用した PCR により増幅し、pET45b ベクター (Merck, Darmstadt、ドイツ) にサブクローニング、大腸菌 BL21 (DE3) (New England Biolabs, Ipswich、MA、アメリカ) で発現させた。組換えタンパク質の発現と精製は、先行研究<sup>122)</sup>にある方法に従って行った。精製された組換え PTL タンパク質溶液は、Milli-Q 水で最終体積が 10 ml に希釈し、12–14 kD で分離する透析膜 (Spectra/Por 4、Spectrum Laboratories、Rancho Dominguez、CA、アメリカ) を用いて透析した。高分子画分を凍結乾燥し、重量を測定後、1.0 mg/ml となるように PBS に溶解し、-70°C で保存した。

#### 【組換え PTL を用いた抗血清の調製】

5 週齢の雌性 Balb/c マウス 10 匹を、日本 SLC (静岡) から入手した。組換え PTL タンパク質をフロイドの完全アジュバント (Sigma) に懸濁し、マウスの腹腔内に注射した (PTL 25 µg/body)。初回接種の 2 週間後、再び同じ量を腹腔内注射した。初回接種後の 4 週間および 6 週間後に、フロイドの不完全アジュバント (Sigma) に懸濁した組換え PTL タンパク質をマウス腹腔内に注射した (PTL 12.5 µg/body)。初回接種の 7 週間後、マウスの腹腔内にペントバルビタール (40 mg/kg) を注射して麻酔し、心臓から血液を採取した。遠心分離により血清を得て、統合し、-70°C で保存した。

実験手順は名古屋市立大学動物実験ガイドラインに従って実施され、研究プロトコル (R4-P-02) は名古屋市立大学動物倫理委員会によって承認された。

この抗血清を用いてドットプロット解析を実施した。次の節で説明する PEX 結晶ホモジネート (乾燥重量 0.26 mg/ml、26 および 2.6 µg/ml) およびその上清、各 5 µl ずつを、Immobilon-E®膜 (Merck) にスポットし、乾固させた。Blocking One Reagent® (ナカライテスク) を用いて膜をブロッキングした後、この抗血清を 10% Blocking One Reagent®を含む 0.1% Tween 20 含有 Tris-緩衝液 (TBS-T) で 1,000 倍に希釈したもので、膜を 4°C で一晩インキュベートした。膜を TBS-T で 3 回洗浄した後、10% Blocking One Reagent®含有 TBS-T で 1,000 倍に希釈したセイヨウワサビ由来ペルオキシダーゼ (HRP) 標識抗マウス IgG 抗体 (Cell Signaling Technology、Danvers、MA、アメリカ) で 4°C で 1 時間インキュベートした。膜を TBS-T で 3 回洗浄した後、Immobilon® Crescendo Western HRP substrate (Merck) で発色し、化学発光を Amersham Imager 600 (GE HealthCare、Chicago、IL、アメリカ) を使用して検出した。

#### 【PEX 結晶表面の PTL の免疫染色】

PEX 結晶懸濁液 (0.13 mg、5 µl) を PBS 95 µl と合わせ、さらに PBS または 1% DMSO を含む PBS 100 µl で希釈したサンプル溶液と混合、4、40、または 100°C で 30 分間インキュベートした。懸濁液は  $3.0 \times 10^3 \times g$  で 10 分間、遠心し、上清を回収した。沈殿に Blocking One Reagent®を加えて 1 時間、室温でインキュベートした。さらに遠心後、沈殿を 10% Blocking One Reagent®含有 TBS-T で 40 倍に希釈した抗 PTL 血清と共に一晩室温でインキュベートした。遠心して上清の除去後、沈殿に TBS-T を加え、室温で 10 分間インキュベートする操作を 3 回繰り返した。沈殿を 10% Blocking One Reagent®含有 TBS-T で 100 倍に希釈した anti-mouse IgG-Cy3 抗体 (Proteintech、Rosemont、IL、アメリカ) と共に 1 時間、室温でインキュベートした。遠心して上清の除去後、沈殿に TBS-T を加え、室温で 10 分間インキュベートする



操作を3回繰り返した。沈殿をPBS 50  $\mu$ l に懸濁し、そのうちの15  $\mu$ l をスライドガラスに滴下、カバーガラスで覆い、ZOE Fluorescent Cell Imager (BioRad、Hercules、CA、アメリカ)で顕微鏡観察した。明視野と赤色蛍光チャンネルを用いて、3つの異なるフィールドの写真撮影した。明視野写真内の針状結晶が占める面積と赤色蛍光写真内の赤い部分の面積を、Image J (<https://imagej.nih.gov/ij/download.html>) を使用して測定し、赤い部分の針状結晶面積に対する比率を計算した。3つの異なるフィールドの写真での比率の平均値を個々の針状結晶サンプルのデータとして使用した。データは1群につき3~4本のPEX結晶懸濁液を使用し、平均 $\pm$ 標準偏差 ( $n = 3 - 4$ ) を求めた。50%阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) 値は、3つのポイントから作成された最小二乗回帰直線で、50%の阻害値で交差する濃度から計算した。

#### 【生姜熱水抽出物の調製と分画】

生姜 (刻み、16 g) を160 ml のイオン交換水中で、30分間、沸騰させた。1.0  $\times 10^3 \times g$  で10分間遠心し、上清を凍結乾燥して2 g の抽出物を得た。この抽出物をイオン交換水で400 mg/ml の濃度となるように溶解し、 $-20^{\circ}C$  で保存した。PEX結晶を処理するためには、生姜抽出物をPBSに再溶解した。

生姜抽出物の水溶液 (36 mg/ml) 300  $\mu$ l を酢酸エチル 200  $\mu$ l と合わせ、攪拌後、1.2  $\times 10^3 \times g$  で5分間、遠心した。酢酸エチル層を回収し、水層を酢酸エチル 200  $\mu$ l と合わせ、再び攪拌した。この操作を2回繰り返して、酢酸エチル層を統合した。

次いで、水層をEtOH 900  $\mu$ l と合わせ、攪拌後、 $-20^{\circ}C$  で30分間、インキュベートした。1.2  $\times 10^3 \times g$  で5分間、遠心し、上清を回収した。残渣にEtOH 300  $\mu$ l を加え、攪拌後、1.4  $\times 10^4 \times g$  で5分間、遠心した。この操作を2回繰り返して、上清を統合した。

生姜抽出物水溶液 (36 mg/ml、300  $\mu$ l) 、酢酸エチル層、75% EtOH 可溶部、75% EtOH 不溶部を、それぞれ窒素気流下で室温で一晩放置し、溶媒を蒸発させたのちに、凍結乾燥した。残渣を1% DMSO 含有PBS 300  $\mu$ l に溶解した。生姜抽出物の各分画物 (元の生姜抽出物として1 ml あたり36 mg) 溶液100  $\mu$ l と、PEX結晶懸濁液5  $\mu$ l、PBS 95  $\mu$ l を合わせ、 $40^{\circ}C$  で30分間インキュベート後、上述した方法で免疫染色した。

#### 【生姜抽出物中の各種有機酸含有量の測定】

生姜抽出物と有機酸をミリQ水で希釈し、1.4  $\times 10^4 \times g$  で7分、遠心した後、上清を以下の条件のHPLCシステム (Shimadzu LC-10A<sub>VP</sub>、京都) で分析した。条件1 : カラム、Cosmosil 5C18-PAQ (150 mm  $\times$  4.6 mm 内径、ナカライテスク) ; 移動相、リン酸緩衝液 (pH 2.5、10 mM)、1.0 ml/min ; 検出、UV 210 nm ; カラム温度、 $30^{\circ}C$  ; 溶出時間、クエン酸 4.3 分。条件2 : カラム、Cosmosil HILIC (250 mm  $\times$  4.6 mm 内径、ナカライテスク) ; 移動相、リン酸緩衝液 (pH 6.8、10 mM)/アセトニトリル (70 : 30) 混合溶液、1 ml/min ; 検出、UV 203 nm ; カラム温度、 $40^{\circ}C$  ; 溶出時間、シュウ酸 8.7 分。

上記の条件ではリンゴ酸と酒石酸がうまく分離しなかったため、LC-MS/MSシステム (Quattro Premier XE、Waters Corporation、Milford、MA、アメリカ)、以下の条件で使用した : カラム、Intrada Organic Acid (50  $\times$  2 mm 内径、Imtakt、京都) ; 移動相、(A) アセトニトリル/H<sub>2</sub>O/ギ酸 (10/90/0.1)、(B) アセトニトリル/100 mM ギ酸アンモニウム (10/90)、0% B (0-1 分)、0-100% B (1-7 分)、0.2 ml/min ; 検出、ESI(-) シングルイオンモニタリング、リンゴ酸  $m/z = 133.0$ 、1.1 分および酒石酸  $m/z = 149.0$ 、1.9 分 ; カラム温度、 $23^{\circ}C$ 。定量は、各有機酸 (クエン酸、500 ng、1.0  $\mu$ g、2.0  $\mu$ g ; シュウ酸、16、80、400 ng、2.0  $\mu$ g ; リンゴ酸および酒石酸、それぞれ10、30、60、100 ng) を含む標準液を用いた外部標準法を使用した。これらの標準液と生姜抽出物をHPLCシステムに適用し、ピーク面積による標準化合物の濃度範囲からなる直線回帰を最小二乗法で行うことで検量線を作成し ( $r^2 = 0.999$ )、生姜抽出物中の各有機酸の濃度を検量線により定量した。

#### 【細胞培養】

ヒト口腔扁平上皮癌由来 HSC-2 細胞を理化学研究所 RIKEN BRC CELL BANK (つくば) から入手し、10%ウシ胎児血清 (FBS、Sigma)、ペニシリン (100 unit/ml)、ストレプトマイシン (100 mg/ml、ナカライテスク) を添加した DMEM (富士フイルム和光) : Ham's F-12 (Sigma) = 1 : 1 を培地として、5% CO<sub>2</sub>、37°Cで培養した。細胞が 9-10 割コンフルエントに達したところで、0.25%トリプシン/0.02%ETDA-2Na で 5 分間処理し、セルスクレーパーで剥離し、継代した。

#### 【PEX 結晶で処理した細胞の免疫染色】

チェンバースライド (深江化成、神戸) をコラーゲン (コラーゲン酸性溶液 I-PC、高研、東京) でコーティングし、HSC-2 細胞を  $1.0 \times 10^4$  個/well で播種、37°Cで一晩培養した。PBS で 19.2  $\mu$ g/ml となるように調製した PEX 結晶を well に入れ、10 分間、37°Cで培養した。PEX 結晶を含む培地を吸引除去し、PBS 100  $\mu$ l で細胞表面を 3 回洗浄した。PBS に溶解した 4%パラホルムアルデヒドを well に入れ、15 分間、室温でインキュベートした。PBS で 1 回洗浄後、Blocking One Reagent<sup>®</sup>を well に入れ、1 時間、室温でインキュベートしてブロッキングした。10% Blocking One Reagent<sup>®</sup>含有 PBS で 20 倍に希釈したマウス抗 PTL 抗血清を well に入れ、室温で 2 時間または 4°Cで一晩、インキュベートした。PBS で 3 回洗浄後、10% Blocking One Reagent<sup>®</sup>含有 PBS で 100 倍に希釈した anti-mouse IgG- $\kappa$ -CoraLite488 (Proteintech、Rosemont、IL、アメリカ) を well に入れ、室温で 2 時間または 4°Cで一晩、インキュベートした。PBS で 3 回洗浄後、培地で 100 倍に希釈した PlasMem Bright Red (同仁化学、熊本) を well に入れ、37°Cで 5 分間、インキュベート後、PBS で 2  $\mu$ M に希釈した DAPI (同仁化学) を well に入れ、室温で 10 分間、インキュベートした。PBS で 3 回洗浄後、チェンバーを剥がし、グリセリン/PBS (9:1) に封入、共焦点レーザー顕微鏡 (LSM800、Carl Zeiss、Meditec AG、スイス) で観察した。

#### 【統計解析】

独立 2 群間の比較には、Welch の *t* 検定、多群間の比較には、control 群に対する多群の比較に Dunnett の多重 *t* 検定、すべてのペア間の比較には Bonferroni の多重比較検定を使用した。Welch の *t* 検定は Microsoft Excel for Mac Ver 16 (Microsoft、Redmond、WA、USA) で、その他の解析は、Mac Statistical Analysis Ver 3.0 (Esumi、東京) を使用した。データは平均 $\pm$ 標準偏差 (S.D.) で表記した。

## 引用文献

1. 一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 (2021) 第十八改正日本薬局方. じほう, 東京, p. 2029.
2. 国家药典委員会 (2020) 中华人民共和国药典 (2020 年版). 中国医药科技出版社, 北京, 中国, pp. 123-125.
3. 合田幸広, 袴塚高志 (2013) 新一般用漢方処方の手引き. じほう, 東京.
4. 作者不詳 (2010) 神农本草经. 北京燕山出版社, 北京, pp. 60-61.
5. Bensky D, Clavey S, Ströger E (2004) Chinese herbal medicine: Materia Medica. Eastland Press, Seattle.
6. 牧野利明, 石井智子, 飛奈良治, 鈴木達彦, 並木隆雄 (2022) 医療用漢方製剤に配合される生薬の効能の標準化案—漢方医学書籍編纂委員会・生薬効能標準化ワーキンググループ報告. 日本東洋医学雑誌 73:146-175.
7. 陶弘景 (2013) 名医別録 in 尚元胜 (Ed.). 中国中医药出版社, 北京, pp. 51, 128, 172, 182, 198.
8. Fueki T, Sumino M, Makino T, Matsuoka T, Beppu M, Tanaka K, Namiki T (2016) Quick and easy preparation method for decoctions of kampo formula (part 3): Extraction efficiency of the IPCD method for volatile compounds. *Tradit. Kampo Med.* 3:157-161.
9. 钟凌云, 吴皓, 张琳, 朱涛 (2007) 半夏毒性成分和炮制机理研究现状. 上海中医药杂志 41:72-74.
10. 靳晓琪, 黄传奇, 张耕 (2019) 半夏的毒性物质基础及其炮制解毒机制. 时珍国医国药 30:1717-1720.
11. 李书晖, 郁红礼, 吴皓 (2020) 法半夏炮制过程对半夏中毒蛋白凝集素蛋白的影响. 中国中药杂志 45:2545-2551.
12. 吴皓, 葛秀允, 郁红礼, 陈琳 (2010) 天南星科 4 种有毒中药针晶的晶型结构及其毒性的比较. 中国中药杂志 35:1152-1155.
13. Fueki T, Tanaka K, Obara K, Kawahara R, Namiki T, Makino T (2020) The acrid raphides in tuberous root of *Pinellia ternata* have lipophilic character and are specifically denatured by ginger extract. *J. Nat. Med.* 74:722-731.
14. Fueki T, Nose I, Liu Y, Tanaka K, Namiki T, Makino T (2022) Oxalic acid in ginger specifically denatures the acrid raphides in the unprocessed dried tuber of *Pinellia ternata*. *Acupunct. Herb. Med.* 2:33-40.
15. 郁红礼, 毛善虎, 赵腾斐, 吴皓, 潘耀宗, 束晨燕 (2015) 姜辣素拮抗半夏凝集素蛋白刺激巨噬细胞所致炎症因子 TNF- $\alpha$  释放增加、ROS 过量生成及 RIP3 表达增高. 中国中药杂志 40:3630 - 3635.
16. Yu H, Pan Y, Wu H, Ge X, Zhang Q, Zhu F, Cai B (2015) The alum-processing mechanism attenuating toxicity of Araceae *Pinellia ternata* and *Pinellia pedatisecta*. *Arch. Pharm. Res.* 38:1810-1821.
17. 日本漢方生薬製剤協会 (2012) 医療用漢方製剤 2022 —148 処方の添付文書情報—. <https://www.nikkankyo.org/seihin/seihin1.htm>.
18. 迟萍 (1989) 半夏炮制的历史沿革及质量问题初探. 中药材 12:27-29.
19. 吴皓 (2001) 汉至宋代半夏炮制的沿革研究. 南京中医药大学学报 17:45-47.
20. 修彦凤, 张永太, 王兴发 (2006) 半夏的炮制历史沿革. 时珍国医国药 17:1774-1775.
21. 张超, 赵重博, 胥敏, 杨诗龙, 卢一, 黄勤挽, 吴纯洁, 张大永, 江云 (2015) 半夏曲炮制历史沿革及现代研究. 世界科学技术-中医药现代化 17:1893-1898.
22. 那红宇, 鞠成国, 宋巧运 (2017) 宋至清代白矾制半夏、天南星炮制历史沿革研究. 亚太传统医药 13:51-53.
23. 李瑞, 付艳阳, 吴萍, 贺福元, 周逸群, 石继连 (2019) 半夏历代炮制方法考证. 中国实验方剂学杂志 25:194-205.
24. 赵佳琛, 王艺涵, 金艳, 张卫, 彭华胜, 蔡秋杰, 李兵, 杨洪军, 张华敏, 詹志来 (2020) 经典名方中半夏与天南星的本草考证. 中国现代中药 22:1361-1380.

25. 張仲景 (2000) 傷寒雜病論 in 日本漢方協会 (Ed.). 東洋學術出版社, 東京, pp. 139–140.
26. 张仲景 (2009) 金匱玉函經 in 吳忠文 (Ed.). 金匱玉函經研究. 中醫古籍出版社, 北京, p. 297.
27. 葛洪 (2016) 肘后备急方. 人民衛生出版社, 北京, pp. 10, 68, 73, 149.
28. 华佗 (2010) 华佗神方 in 彭静山, 王春月 (Eds.). 辽宁科学技术出版社, 沈阳, p. 116.
29. 刘涓子(1970) 刘涓子鬼遺方. 山西科学技术出版社, 太原, p. 13.
30. 孙思邈 (1982) 千金翼方, 紅葉出版社, 台北, p. 137.
31. 陶弘景 (1997) 本草經集注 in 世界仏教文化研究センター (Ed.). 本草集注序録・比丘含注戒本: 敦煌写本. 法蔵館, 京都, pp. 246, 264.
32. 太平惠民和剂局 (1975) 太平惠民和剂局方 in 陳師文 (Ed.). 旋風出版, 新北, 卷之四 p. 2, 4, 13.
33. 赵佶 (1962) 圣济总录. 人民衛生出版社, 北京, pp. 279, 470, 585, 798, 813, 2115, 2137.
34. 竇材 (2016) 扁鹊心书. 慶應義塾大学メディアセンター デジタルコレクション, 東京, p. 14.  
<https://dcollections.lib.keio.ac.jp/ja/koisho/f-he-10-2>.
35. 吳彦夔 (2003) 传信适用方. 上海科学技术出版社, 上海.
36. 齐仲甫 (2012) 女科百问. 中国医药科技出版社, 北京, p. 70.
37. 朱震亨 (1347) 丹溪心法. 国立公文書館デジタルアーカイブ, 東京, p. 51.  
<https://www.digital.archives.go.jp/file/1084008>.
38. 韩懋 (1522) 韩氏医通. 京都大学貴重資料デジタルアーカイブ, p. 40.  
<https://rmda.kulib.kyoto-u.ac.jp/item/rb00001738>.
39. 楼英 (1565) 医学綱目, 国立公文書館デジタルアーカイブ, 東京, p. 23.  
<https://www.digital.archives.go.jp/img/4109547>.
40. 龔廷賢 (2007) 万病回春 in 张效霞 (Ed.). 人民衛生出版社, 北京, p. 117.
41. 李中梓 (1637) 医宗必讀. 中国中医药科技出版社, 北京, pp. 416, 433, 445.
42. 汪昂 (1977) 医方集解. 国書刊行会, 東京.
43. 孙伟 (1711) 良朋汇集. 原创力文档知识共享平台, 成都, p. 40.  
<https://max.book118.com/html/2019/1109/8113036075002062.shtm>.
42. 陶承熹 (1759) 惠直堂經驗方, in: 裘吉生 (Ed.) 珍本醫書集成. 臺灣華文電子書庫. 台北, p. 231.  
<https://taiwanebook.ncl.edu.tw/zh-tw/book/NTUL-0521059>.
45. 柏鶴亭 (2005) 神仙濟世良方. 中醫古籍出版社, 北京.
46. 鮑相璈 (2007) 驗方新編. 人民衛生出版社, 北京.
47. 張介賓 (2015) 景岳全書. 山西科学技术出版社, 太原, 9. 631.
48. 汪昂 (2014) 本草備要, 人民衛生出版社, 北京, p. 71.
49. 唐慎微 (2013) 重修政和經史証類備用本草, 中国中医药出版社, 北京, pp. 645–648.
50. 甄權 (1983) 藥性論. 皖南医学院科研科, 皖南, p. 33.
51. 雷敫 (2010) 雷公炮制藥性解. 人民軍醫出版社, 北京, pp. 131–134.
52. 苏敬 (2013) 新修本草. 陝西人民出版社, 西安, pp. 16, 232–233.
53. 薛己 (2015) 本草約言. 中国中医药出版社, 北京, pp. 17–18.
54. 李時珍 (2004) 本草綱目. 人民衛生出版社, 北京, pp. 979–985.
55. 陈嘉謨 (2013) 本草蒙筌. 中国中医药出版社, 北京, pp. 80–81.
56. 皇甫嵩 (2011) 本草發明. 学院出版, 北京, pp. 76–77.
57. 顾元交 (2015) 本草匯箋. 中国中医药出版社, 北京, pp. 108–109.
58. 張璐 (2011) 本草逢原. 中国医药科技出版社, 北京, pp. 66–61.
59. 赵学敏 (1983) 本草綱目拾遺. 中国中医药出版社, 北京, pp. 160–161.
60. 黄宮秀 (1979) 本草求真. 上海科学技术出版社, 上海, pp. 117–118.
61. 杨时泰 (1958) 本草述鉤元. 上海科学技术出版社, 上海, pp. 298–301.



62. 凌奂 (2012) 本草害利. 山西科学技术出版社, 太原, pp. 60–61.
63. 張介賓 (1624) 本草正. 中国智囊, 広州. <https://www.zk120.com/ji/book/1026>.
64. 張徳裕 (2013) 本草正义. 山西科学技术出版社, 太原, pp. 300 – 302.
65. 王好古 (2008) 汤液本草. 中国中医药出版社, 北京, pp. 73–74.
66. 李中立 (2007) 本草原始 in 郑金生, 汪惟阉, 杨梅香 (Eds.). 人民卫生出版社, 北京, pp. 148–149.
67. 吳儀洛 (2013) 本草从新. 中国中医药出版社, 北京.
68. 深根輔仁 (918 頃) 本草和名. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, p. 47. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2555536>.
69. 禅僧有隣 (1363) 有林福田方. 京都大学貴重資料デジタルアーカイブ, 京都, p. 20. <https://rmda.kulib.kyoto-u.ac.jp/item/rb00005522>.
70. 曲直瀬道三 (1623) 和名集並異名製剤記. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 7–8. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2575934>.
71. 曲直瀬玄朔 (1623) 増補靈寶薬性能毒. 早稲田大学図書館 - 古典籍総合データベース, 東京, pp. 20–22. [https://www.wul.waseda.ac.jp/kotenseki/html/bunko31/bunko31\\_e1590/index.html](https://www.wul.waseda.ac.jp/kotenseki/html/bunko31/bunko31_e1590/index.html).
72. 遠藤元理 (1681) 本草弁疑. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 24–25. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2607109>.
73. 一色直太郎 (1929) 和漢薬の良否鑑別法及調製方. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 40–41. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/931606>.
74. 下津元知 (1685) 図解本草. 国立国会図書館デジタルコレクション, Tokyo, pp. 27–28. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2606815>.
75. 岡本一抱子 (1698) 広益本草大成. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 23–27. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2606062>.
76. 稻生宣義 (1702) 炮灸全書. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, p. 40. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2605870>.
77. 牛山香月 (1734) 薬籠本草. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 30–35. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2605195>.
78. 加藤謙斎 (1780) 片玉六八本草. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 23–25. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2610496>.
79. 寺島良安 (1824) 和漢三才図会. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 20–21. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2609003>.
80. 小野蘭山 (1790 頃) 本草記聞. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 20–21. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2605532>.
81. 柴田正簡 (1811) 日用薬品考, 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, p. 18. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2536868>.
82. 香川修庵 (1738) 一本堂薬選. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 32–33. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2606390>.
83. 吉益東洞 (1771) 薬徴. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, p. 41. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2606247>.
84. 内藤蕉園 (1840) 古方薬品考. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 137–138. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2536679>.
85. 多紀元胤 (1848) 薬雅. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 31–32. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2536481>.
86. 浅田宗伯 (1863) 古方薬議, 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 5–6. <https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2608424>.

87. 大塚敬節 (1939) 半夏の毒. 漢方と漢薬 1:806.
88. 奥西堯倫 (1710) 薬種新製劑記. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, p. 10.  
<https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2606704>.
89. 杉江喜三 (1989) 薬種いろは抄 in 小林健二 (Ed.) 節用集・国尽・薬種いろは抄. 清文堂出版, 大阪, p. 153.
90. 曲直瀬道三 (1581) 炮灸撮要. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, p. 21.  
<https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2535841>.
91. 竹中源右衛門 (1688) 秘伝薬性記. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 54-55.  
<https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2536944>.
92. 作者不詳 (1696) 修治纂要和解. 研医会図書館デジタル閲覧室, 東京, pp. 18-19.  
<https://kotenseki.nijl.ac.jp/biblio/100248429/viewer/1>.
93. 攝江正次 (1697) 本草和解. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 26-29.  
<https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2607215>.
94. 貝原益軒 (1709) 大和本草. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, p. 22.  
<https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2605899>.
95. 林貞亮 (1772) 本草弁明. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 23-25.  
<https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2536779>.
96. 小野蘭山 (1847) 重訂本草綱目啓蒙. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 24-25.  
<https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2606063>.
97. 喜多村直寛 (1850) 傷寒薬議. 国立国会図書館デジタルコレクション, 東京, pp. 35-37.  
<https://dl.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/2536449>.
98. Namba T (1979) 原色和漢薬図鑑. 北隆館, 東京, pp. 46-47.
99. 安井廣迪 (2021) 医学生のための漢方医学 基礎篇. 東洋学術出版社, 東京.
100. 孫思邈 (2010) 序文 in 彭静山, 王春月 (Eds.) 华佗神方. 辽宁科学技术出版社, 沈阳, p. 8.
101. 李中梓 (2015) 本草通玄. 中国中医药出版社, 北京, pp. 43 - 44.
102. 沈多荣, 张露蓉, 叶亮亮 (2009) 半夏曲功效辨析. 中国药业 18:73-74.
103. 王燾 (752) 外台秘要. 早稻田大学図書館 - 古典籍総合データベース, 東京, p. 32.
104. Daidoji K (2013) The adaptation of the *Treatise on Cold Damage* in eighteenth-century Japan: Text, society, and readers. *Asian Med.* 8:361-393.
105. Otsuka K (2016) *Kampo: A clinical guide to theory and practice*, 2nd Edition. Singing Dragon, Philadelphia, PA.
106. 吴皓, 钟凌云, 张琳, 朱涛, (2007) 半夏草酸钙针晶的毒性和针晶结合蛋白的研究, 中华中医药学会四大怀药与地道药材研究论坛暨中药炮制分会第二届第五次学术会与第三届会员代表大会论文集. pp. 96-101.
107. 郁红礼, 吴皓, 张兴德, 刘福燕 (2010) 半夏及其毒针晶刺激性毒性的稳定性研究. *中药材* 33:903-908.
108. Yao JH, Zhao XY, Liao ZH, Lin J, Chen ZH, Chen F, Song J, Sun XF, Tang KX (2003) Cloning and molecular characterization of a novel lectin gene from *Pinellia ternata*. *Cell Research* 13:301-308.
109. 笛木司, 田中耕一郎, 並木隆雄, 松岡尚則, 牧野利明 (2015) ハンゲの刺激 (イガイガ) 原因物質—最近の研究動向—. *漢方の臨床* 62:977-982.
110. 金羊平, 吴皓, 郁红礼, 潘耀宗, 陈叶青, 王奎龙, 张程超, 王卫 (2016) 姜辣素拮抗掌叶半夏毒针晶刺激性毒性的机制研究. *中国中药杂志* 41:1087-1092.
111. Van Dammes EJM, Fouquaert E, Lannoo N, Vandenborre G, Schoupe D, Peumans WJ, (2011) Novel concepts about the role of lectins in the plant cell, in Wu AM (Ed.) *The molecular immunology of complex carbohydrates-3*. Springer US, Boston, MA, pp. 271-294.
112. Zhang Y, Deng Q, Chen J (2021) Transgenic expression of *Pinellia ternata* agglutinin (PTA) and *Arisaema*

- heterophyllum* agglutinin (AHA) in wheat confers resistance against the grain aphid, *Sitobion miscanthi*. J. Pest Sci. 94: 1439–1448.
113. Duan X, Hou Q, Liu G, Pang X, Niu Z, Wang X, Zhang Y, Li B, Liang R (2018) Expression of *Pinellia pedatisecta* lectin gene in transgenic wheat enhances resistance to wheat aphids. *Molecules* 23:748.
  114. 袁海建, 贾晓斌, 印文静, 王卉, 王红娟, 李卫 (2016) 炮制对半夏毒性成分影响及解毒机制研究报道分析. *中国中药杂志* 41:4462–4468.
  115. 程砚秋, 郁红礼, 吴皓, 陶兴宝, 谢雨薇, 陈盛君, 张萍, 李松, 王彩霞, 王贺鹏, 曾平, 刘冰冰 (2022) 半夏不同炮制品刺激性毒性变化及凝集素蛋白检测研究. *中国中药杂志* 47:4627–4633.
  116. Fueki T, Nose I, Yan L, Tanaka K, Namiki T, Makino T (2023)  $\alpha$ -starch and glycyrrhizin denature the acrid raphides of *Pinellia* tuber in traditional processing. *Acupunct. Herb. Med.* 3:38–45.
  117. 菊永茂司, 高橋正侑 (1985) 細管式等速電気泳動法による野菜中のシュウ酸の定量. *日本栄養・食糧学会誌* 38: 123–128.
  118. 中原経子 (1974) 植物性食品中の蔞酸含量. *栄養と食糧* 27: 33–38.
  119. 山本豊 (2023) 日本における原料生薬の使用量に関する調査報告 (3). *生薬学雑誌* 77: 24–41.
  120. Wu Z, Dong W, Dang Z, Pan W, Xie X, Wen C, Chen J (2010) The gene cloning of *Pinellia ternata* agglutinin and its resistance to peach aphid (*Myzus persicae*). *J. Nanjing Agri. Univ.* 32:45–50.
  121. Li J, Wang W, Yuan Y, Cui X, Bian H, Wen H, Zhang X, Yu H, Wu H (2023) *Pinellia ternata* lectin induces inflammation through TLR4 receptor and mediates PI3K/Akt/mTOR axis to regulate NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Toxicology* 486:153430.
  122. Yamada A, Kondo-Kaneko M, Ishiuchi K, Makino T, Terasaka K (2020) Isolation and characterization of a novel glucosyltransferase involved in production of emodin-6-*O*-glucoside and rhaponticin in *Rheum palmatum*. *Plant Biotechnol.* 37:293–299.

## 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、様々な御助言、御討論、ご協力をして頂きました名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野の皆様へ深く感謝致します。特に、博士前期課程1年 能瀬 逸紀 学士のご支援に、心より感謝申し上げます。

マウスを用いた PTL 抗血清の作製についてご助言をいただいた、第一薬科大学薬学部 森永 紀 教授に、感謝致します。

本研究を遂行するにあたり、幾多の御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました、新潟マツヤ薬局の笛木 司 博士、名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野 寺坂 和祥 講師、研究員 太田 美里 博士、石内 勘一郎 准教授に、深く感謝申し上げます。貴重な御支援により、実験を通じて多くの貴重な経験と知識を得ることができました。

最後に、本研究を遂行するにあたり、終始詳細な御助言、御指導をして頂きました、名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野 牧野 利明 教授に心より深く感謝致します。