

## 特別寄稿

## 出会い、時と人と研究と

高橋 栄 司

岩手医科大学名誉教授

(受付/受理: 2001年 6 月20日)

私は昭和36年に新潟大学医学部を卒業し、臨床研修生として岩手医科大学に参りました。それ以来40年となり、世紀も変わりました。そしてたくさんの方々との出会いがありました。

コクターのこんな言葉が思い出されます。

「私の耳は貝のから

海の響きをなつかしむ」

私は翌年、昭和37年に本学第二内科に入局しました。学生時代、内科学を教わった西川光夫教授（のちに阪大に移られました）の内分泌の話は大変面白いものでした。そんなわけで、内分泌一般、特に私としてはカテコールアミンに興味を持っておりました。そこへ、教授に就任されたばかりの木村武先生の専門がアドレナリンということで、何のためらいもなく、盛岡に残り、そして第二内科に入局する決心をしました。

第二内科に入局し、最初の病棟勤務が三戸町分院（今の教養部）の結核病棟でした。そこで若い女性の咯血死を見ました。それは強烈な印象で今でもその顔は憶えております。最近また年々、結核患者が多くなり、新登録患者が年間4万人を超えているようです。また変な感染症

も増えてきて、いろいろと危惧しております。

当時、カテコールアミンの研究といっても、生化学の専門的な知識のない私にとりまして、わからないことばかりでした。

カテコールアミン研究の文献を色々読んでいくと、いつも出てくる人がおりました。それが、ユーデンフリンドと阪大の柿本泰男という名前でした。いっそのこと直接、柿本先生に色々教えを乞った方が早いと、何度か阪大に出掛けていき、研究のみならず人生のことをいろいろ教わり、大変お世話になりました。そこで、ついでに教わったのが、ペーパークロマトによる芳香族カルボン酸の尿からの分離法でした。たった1 ml ぐらいの尿から、20種以上の化合物がもの見事に分離してくるのに、大変驚きました。そしてこれらのスポットの同定をおこないました。それが、小児癌の代表である神経芽細胞腫の研究へとつながっていきました。

カテコールアミンのことを簡単に説明しておきます。カテコールアミンとは、カテコール核にアミノ基をもっているものの総称で、ドーパミン、ノルアドレナリン、アドレナリンの三種の総称であります。これらのものは、現在いろ

いろいろな臨床の場で、薬剤として使われております。ところで、この神経芽細胞腫では、尿中にドーパミンの代謝産物であるホモバニリン酸と、ノルアドレナリンとアドレナリンの代謝物であるバニールマンデル酸が、共に尿中に大量に増加してきます。それで診断がつくわけです。この分離同定から発見された第1例は、医大の補助看護婦さんのお子さんでした。そして次々に発見されました。あの時の診断率は画期的なものでした。今思えば、あの時この病気に見舞われなかったら、あの子供達は40歳ぐらいになり、働き盛りで一家の柱や主婦になっていたかと思うと、何ともやるせなさを覚えます。そして次の研究は、この色々な物質を分離・定量してみようと、今思えば無謀とも思える試みでした。しかし何とか可能になって、日本内分泌学会雑誌に発表したのが、「カテコールアミン代謝に関する実験的並びに臨床的研究1970; 40: 539-558」で、私の学位論文となりました。時を同じくして、現在県立江刺病院長の小沢正人先生と一緒に夜遅くまでやった研究が、副腎における皮質と髄質の相関に関する研究でした。面白い研究でした。

これを要約してみます。まずヒトの副腎で考えてみたいと思います。左右の腎臓の上にある10gほどの小さな内分泌臓器であります。中心部を髄質といい、それを取り囲んでいる外側の部分を皮質といいます。ところでこの皮質と髄質は、発生学的に全く起源を異にしています。皮質は中胚葉性で、髄質は外胚葉性由来であります。また産生するホルモンも違います。皮質はステロイドホルモンで、髄質はカテコールアミンをつくります。そして血管系をみますと、副腎動脈がまず皮質に入り、皮質・髄質間で吻合して、髄質からは静脈として出ております。これに対して下等動物の副腎は、皮質と髄質が別々に存在しており、血管系も別々に分布しております。

髄質内のカテコールアミンの分布をみますとヒトや哺乳類の髄質の場合、ほとんどアドレナリンであるのに対して、下等動物ではアドレナ

リンではなく、その前段階のノルアドレナリンでストップしております。すなわち下等動物では、ノルアドレナリンからアドレナリンをつくりだす酵素 PNMT が存在しないということです。

もう一度人の場合の副腎髄質の特徴をまとめてみますと

1. 副腎髄質は、皮質をながれてきたステロイド豊富な血流によって洗われています。
2. 髄質には、ノルアドレナリンからアドレナリンを生成する PNMT という酵素が存在しています。
3. 髄質内貯蔵カテコールアミンは、最終生成アミンである アドレナリン でほとんど占められています。

すなわち人の副腎髄質の特性は、アドレナリンを産生すべく（ノルアドレナリンで中断するのではなくして）皮質と共存している可能性があることとなります。

なぜかということです。そこで、アドレナリンを作り出す酵素と代謝する酵素、即ち PNMT と COMT の活性を測定、下垂体摘出ラットの作製などをして、それを証明しようとしました。

その結果、下垂体 ACTH-副腎皮質コルチゾル系が、髄質内のこの PNMT 活性を活発にし、アドレナリン合成をうながしていることが明らかになりました。すなわち、皮質と髄質が同居している秘密は、魚類などの下等動物ではみられないアドレナリンを生産し、分泌するところにありました。それを証明したわけです。

哺乳類動物、特にヒトの場合、副腎の皮質と髄質を1個の臓器として、そしてアドレナリンを作り出すような機構を、なぜ神様がわざわざ、お造りになったのか？ もしかして、人間特有の喜怒哀楽の感情の発現のためにお造りになったのでは、などと考えております。さてどんなものですか？ 肉体のゲノムが解明されつつあるなか、感情のゲノムというものの秘密が、もしかしてこの辺にあるのかもしれないと思っております。高峰譲吉がアドレナリンを発

【共同研究】

表-1

小沢正人	神経芽細胞腫瘍におけるアミノ酸代謝異常に関する研究-特にシスタチオン尿およびβ-アミノイソ酪酸尿について	1970年
勝又厚	Bradykinin による副腎からの Catecholamine 遊離に関する研究	1970年
八島理	人血清ドーパミン・β-水酸化酵素活性に関する実験的ならびに臨床的研究	1973年
橋英郎	各種疾患における Homovanillic acid および Vanillylmandlic acid の尿中排泄量について -特に Parkinsonism における Dopamine 代謝について	1973年
中島泰彦	甲状腺機能亢進症患者における <sup>3</sup> H-NE の代謝に関する研究	1973年
似内靖夫	ラットの心臓における <sup>3</sup> H-Norepinephrine とり込みと代謝に関する研究	1974年
木村秀孝	糖尿病治療に伴う血中インスリンの推移	1974年
鈴木憲一	尿中カテコールアミン排泄に関する基礎的ならびに臨床的研究	1975年
本田慶一郎	高血圧の成因に関する末梢神経および副腎髄質の役割	1975年
佐藤倫郎	血清ドーパミン水酸化酵素活性に関する基礎的ならびに臨床的研究	1975年
内山茂夫	副腎髄質からのカテコールアミン遊離に関する研究	1976年
田村豊一	高血圧自然発症ラットに対する新チロシン水酸化酵素阻害剤、ピラトリオン投与時の血圧および副腎内カテコールアミンの変動	1977年
前川滋	急性心筋梗塞における血清 Dopamine-β-hydroxylase 活性に関する研究	1977年
菅原克郎	インスリン投与時の血中インスリン、血糖、成長ホルモン、C-ペプチドの経時的変動	1977年
菅原啓子	健常人の血清 DBH 活性に関する基礎的研究	1978年
土居尻健一	本態性高血圧症患者に対する Master Double 運動負荷時の血清 DBH 活性の変動	1978年
渡辺一央	肝疾患における血清ドーパミン-β-水酸化酵素活性について	1980年
荘恵珠	本態性高血圧症における血清 DBH および血漿レニン活性に関する研究	1980年
本間博	脳血管障害急性期における血清 Dopamine-β-hydroxylase 活性の変動	1981年
小原進	高速液体クロマトグラフィーにおける尿中カテコールアミンの分析	1981年

見してから、くしくも今年が100年目であります。

このようなわけで第二内科在職中は、一貫してカテコールアミンとその代謝に関する研究を行い、後半は特に循環器分野における体液因子の研究を行ってきました。

共同研究をやった諸先生方の研究の一覧を示します [表1]。これらのものは全て、学位論文になったもので、楽しい思い出となっております。先生方は皆さん、現在臨床の第一線で活躍しております。精神科との共同研究も随分やらせて頂きました [表2]。三田俊夫先生、酒井先生、岡本先生、田島先生とは、一緒にウィーンの学会発表にも参りました。楽しい思い出も作って頂きました。また毎日の患者さんのお

付き合いの中で、忘れ得ない方々もたくさんおられます。私は患者さんから、いろいろな人生のすばらしい贈り物を頂きました。その患者さんたちに退院される時をお願いをしていたことがあります。「今まで一番うれしかったこと」そしてもうひとつは「一番悲しかったこと」を聞かせていただきました。それらのお話から、人生の宝物、感動や教訓をたくさんいただきました。いまでもとても感謝しております。

第二内科が、木村先生から加藤先生に代わり私は昭和59年に歯学部に移りました。

歯学部に来て何をやろうかと思っていたある日、一通の手紙が届きました。驚いたことに、薬用人参研究から(会の発足は昭和60年)のお誘いでした。手紙の差出人は、山村雄一阪大総

## 【協力要請研究】

## 表-2

遠藤 五郎	抑うつ状態の Monochlorimipramine 点滴静注療法と尿中 5-hydroxy-indoleacetic acid の変動	1972年
小泉 明	L-Penicillamine 痙攣における脳組織内遊離アミノ酸代謝に関する研究	1972年
岡本康太郎	チロシン水酸化酵素阻害剤 $\alpha$ -Methyl-para-Tyrosine 投与ラットの行動変化と脳内カテコールアミン	1978年
岡本 芳文	ドーパミン- $\beta$ -水酸化酵素阻害剤 1-Phenyl-3-(2-thiazolyl)-2-thiourea(U-14,624) 投与ラットの行動変化と脳内カテコールアミン	1981年
川上 正輝	精神分裂病における血清ドーパミン- $\beta$ -水酸化酵素活性の研究	1984年
田嶋 宣行	Fusaric acid 投与ラットにおける脳内カテコールアミンと自発運動量	1985年
上田 均	6-Hydroxydopamine, Haloperidol および Sulpiride 脳室内持続投与ラットの行動量における経時的变化-精神分裂病陰性症状の成因とカテコールアミンについての一考察	1988年

長、熊谷朗富山医科薬科大学副学長の偉い先生方からです。山村先生といえば、臨床生化学に興味を持つ者にとっては神様のような方で、九大の生化学から阪大の内科学教授になられた方で、当時は大変な驚きでした。

しかも私は、人蔘に関しては何の知識も興味もなく、恥ずかしながら「八百屋の人蔘とどうちがう？」の如くでした。この研究依頼には大変嬉しく感動しましたが何かの間違いではないかと思いました。漢方に関しては全くの門外漢で、山村先生といえば阪大の蛋白研にお世話になっていた当時二、三度お会いしただけで、私のことを知っているはずがなく、なぜ大阪から東京を通り越して盛岡に共同研究の依頼が来たのかわかりませんでした。

そして、薬用人蔘について一寸読んでみましたらまた驚き、何でも効くということでした。頭がおかしくなるようでした。当時学長の小原先生にご相談したところ、「面白い、私が飲んでみるよ」と言われまして、やっとお引き受けする気になりました。ところが研究をやり始めると、ものすごく面白いことが解りました。

翌年の第一回目の研究発表会の時はまた驚きました。発表者の殆どが、山村一派の有名な先生方だったのです。よそ者は私一人でした。でも何故か、山村先生には目をかけて頂きました。今でもそのわけはわかりませんが、ものすごく有り難いことでした。以来、神戸で毎年発表してきました [表3]。

そこで薬用人蔘について少しばかり、臨床に

関するものを述べてみたいと思います。

薬用人蔘とは、ヤツデ、タラノメの仲間、ウコギ科の多年草です。一方野菜の人蔘はセリ科で、同じニンジンという名が付いていても、全く違う種類のもので、

この薬用人蔘の丸ごとの薬効を、循環器についての若返りの面から述べます。

まず、我々の心臓の働き、心機能は老化とともに低下していきます。年をとれば、血管が硬くなり、心臓からの全身に行く血液量が少なくなり、心臓が働こうにもいろいろな負荷がかかり、しかも働こうとすると、エネルギーの消費が大きく、次第に効率が悪い状態になっていきます。

このような高齢者に人蔘を服用してもらって心臓の働き、心機能がどのように変化するかを、15ヶ月にわたってしてみました。その結果を要約すると人蔘は、

心臓に力をつけ、  
血管を若くして、  
心臓の効率をよくして、

若い人の心臓の働きに近づけていきます。本当に若返りの効果があります。ところでいったい、人蔘の何がこれらの薬効をもたらすのだろうか？

近代の科学のメスが、人蔘にあてられるようになって人蔘の基礎的研究が進歩し、その有効成分がいろいろ分離されるようになりました。大きく分けると、色々なサポニン群と、糖やアミノ酸、ビタミンなどの非サポニン群になり、

<The GINSENG REVIEW 掲載>

表-3

1986年	紅蔘末の Chemecal Modulator としての作用の検討
1987年	紅蔘末の交感神経に対する作用の研究
1988年	高齢者の心機能に対する正官庄コウジン末の作用
1989年	紅蔘の心機能および行動に対する作用
1990年	正官庄紅蔘末投与の高血圧・正常血圧・低血圧に及ぼす影響
1991年	紅蔘の交感神経機能に対する作用
〃 年	紅蔘の交感神経に対する作用と慢性うっ血性心不全に対する効果
1992年	慢性心不全および起立性調節障害における心機能に対する紅蔘の作用
〃 年	紅蔘の交感神経に対する作用と慢性心不全に対する作用
1993年	紅蔘と他方剤との併用の心機能に対する作用
1994年	紅蔘サポニンのカテコールアミン分泌抑制に対する作用
1995年	紅蔘サポニンの副腎髄質細胞からの CA 分泌抑制機構
1996年	紅蔘サポニンのアセチルコリン受容体拮抗作用
1997年	紅蔘は神経活動を抑制する—紅蔘サポニンの自律神経機能の抑制作用—
1998年	紅蔘の循環動態に対する臨床的研究と自律神経系に対する基礎的研究
1999年	蔘元内服液のマスター 2 階段運動負荷時の心行動態におよぼす影響
〃 年	心行動態からみた蔘元内服液の疲労に対する回復・改善効果

細かく分類しますと大変な数になります。

その主成分はサポニンであります。これまで分離されたサポニンにはたくさんあります。また、生体に入ったときの中間代謝物も単離されるようになってきております。それらのいろいろなサポニンが、心臓あるいは交感神経にどんな働きをするのかを調べてみました。これは大変な仕事でした。

交感神経末端から遊離してくるカテコールアミンに対して、これら色々のサポニン成分がどのような作用があるのかを、牛の副腎髄質細胞を使って調べてみました。その結果は面白いものでした。

トリオール系が、この遊離を抑えることがわかりました。なかでも、G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>という成分が著明に抑えることがわかりました。それで、G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>を使って、今度は細胞膜のニコチン受容体に対してどのように働くのかをいろいろ調べ

ました。この研究には、医学部薬理学講座助教授の立川英一先生が大変興味を持って下さいまして、すごくエネルギーにこの仕事をやっていただきました。

そして次のような事がわかりました。結論からいいますと、最初はカルシウムのことを考えたのですが、カルシウムイオンの流入を抑えるのではなくて、ニコチン受容体でのナトリウムの流入を抑え、その結果カテコールアミンの分泌を抑制することがわかりました。このことはひいては自律神経活性を抑制することになります。そしてまた、これらの薬用人蔘サポニンは GABA や、ムスカリン受容体などいろいろな受容体にも影響を与えることもわかりました。これが、薬用人蔘の多彩な薬効を裏付ける証拠となっていることもわかりました。この研究は、人蔘のこの分野で今までにないものであります。毎年研究会の先生方から大変高い評価を

得ております。立川先生は海外へも論文をいくつも発表し、いろいろ引用文献としても取り上げられております。

今まで、薬用人蔘研究会の先生方の研究成果を5年ごとにまとめ、薬用人蔘研究会から三冊の本が出版されました。2000年版は、先日出版されたばかりであります。その研究内容は、本当に多岐にわたっております。89年出版の本には山村雄一先生が、温故知新としてすばらしい序を書いておられます。そして薬用人蔘研究会への出席、座長が生涯最後の公の場となりました。私がこの薬用人蔘の研究を15年もつづけることができたのは、故山村先生のお陰と思い感謝しております。

今退職にあたり、いろいろ越し方を振り返るときがあります。

記憶は 過去のものではない

それはすでに過ぎ去ったものことではなく  
むしろ 過ぎ去らなかつたものことだ

とどまるのが記憶であり

自分の現在の土壌になってきたものが記憶だ

(詩人でエッセイストの長田弘の言葉)

こんなことを思いながら、40年間を振り返ってみました。

20世紀の医療は、癌の治療、心筋梗塞の治療など、疾病の予防と治療でした。それに対して、

21世紀の医療は、癌をもつ人の治療、心筋梗塞になった人の治療になっていくと思います。そして、人間の医学をあたためて考えてみる時期にきていると思います。

最後に、これまで御指導、御交誼を頂きました医学部の先生、歯学部の先生、教養部の先生方に厚く御礼申し上げます。また、お亡くなりになられた先生方の御冥福を心からお祈りいたします。そして、いろいろご協力頂きました看護婦さん方や職員の方々に、感謝いたします。そして、くれぐれも医療事故のなきよう、お願いいたします。皆さんも、これからも素晴らしい記憶と思い出を人生の上に織り成してってください。また、この最終講義に、いろいろご助言、ご支援をいただきました友人の方々に感謝いたします。

ありがとうございました。

#### 終りにあたって

最終講義に先立ち、坂巻公男歯学部長から身にあまご紹介を頂きました。また最後に小野繁学長より謝辞を頂き、学生代表から四十本の紅いバラの花束を贈呈されました。厚く御礼を申し上げます。

皆様の御壮健と御多幸をお祈り申し上げます。