

「水毒」の科学 - aquaporin 機能の調節と和漢薬の作用
Kampo medicines modulate aquaporin water channel function

磯濱 洋一郎¹ (¹熊本大学大学院医学薬学研究部)

Aquaporin (AQP)は、細胞膜の水透過性を促進する水チャネルであり、生体内の水分代謝の効率化に関わっている。現在までに、ほ乳類の AQP は 13 種類同定されているが、近年の遺伝子改変マウスの表現型解析によって、AQP 類の欠損が多尿を引き起こすことや外分泌腺機能異常を生じることが解ってきた。すなわち AQP は浮腫、および気道や口腔の分泌異常に対する治療薬の創薬ターゲットとなると考えられているが、医薬品として応用可能な AQP 機能調節薬は未だ開発されていない。一方、利尿作用すなわち体内の水分代謝調節は、漢方薬の最も特長的な作用の一つである。利尿作用には、水分排出促進と滋潤作用すなわち水分保持の両面があると考えられ、利尿作用とは明らかに異なる。我々は、この漢方薬の利尿作用は AQP の機能調節ではないかと云う仮説の基に、薬効薬理学的研究を行っている。これまでに、代表的利尿薬である五苓酸を始め種々の漢方方剤が AQP 活性を阻害すること、また、この AQP 阻害作用には蒼朮等の生薬エキスに含まれる金属イオンが重要であることを明らかにしてきた。また一方で、イオンチャネル類とは異なり開閉機構を持たないと考えられてきた AQP が一酸化窒素 (NO) によって直接 S-ニトロシル化を受け、水の透過性が低下することを見出し、漢方エキスを始めとする抗酸化作用を持つ種々の物質が、この NO による AQP 機能阻害を解除することによって細胞膜を介した水の輸送を促すことも明らかにしている。本シンポジウムでは、これらのデータを紹介するとともに、漢方薬の作用を基にした AQP 調節薬の創薬の可能性について論じたい。