

五苓散の効果発現におけるアクアポリンの関与

富山大学和漢医薬学総合研究所漢方診断学分野・教授

柴原直利

身体の約3分の2は水分子で構成され、水分調節はヒトにおける重要な生命維持機能の一つである。近年、水分子が細胞膜を通過する水チャネルであるアクアポリン（AQP）が生体の恒常性を維持する上で極めて重要であることが明らかとなってきた。現在、哺乳類では13種のAQP（AQP-1～13）が発見されており、臓器により発現するAQPは異なっている。AQPは生体の細胞膜に存在し、生体内外へのすべての水の移動を担っていることから、様々な病態における水分異常に関わっており、病態解析においてのみではなく、治療標的分子としても注目されている。

漢方医学的病態認識の一つである水滯（＝水毒）は、「水（すい）」の偏在を示しており、水滯の存在を示唆する症候として皮下浮腫や脳浮腫、あるいは胸水や腹水などの腔水症が挙げられる。水滯の治療には様々な漢方薬が用いられており、水滯改善作用を有する生薬は利尿薬、水滯を改善する目的に使用される漢方薬を利尿剤と呼んでいる。中でも沢瀉・猪苓・茯苓・朮・桂皮の5つの生薬により構成される五苓散は利尿剤の中では使用頻度が高く、慢性腎臓病などの腎疾患に起因するものを含めた浮腫、あるいは頭痛や嘔吐、下痢といった症状を目標に用いられている。五苓散投与により生体内水分調節の異常に起因すると考えられる症状に改善が得られることから、五苓散の効果発現機序にはAQPが関与している可能性が高いと考えられる。そこで、五苓散が腎臓あるいは腸管のAQPに及ぼす影響について検討した。

1. 5/6腎摘ラットにおける腎アクアポリン発現に対する五苓散の影響

5/6腎摘ラットを作製し、sham群、control群、固形飼料に0.5%、1.0%の五苓散を混合させた0.5%及び1.0%五苓散投与群に分け、4週間及び8週間投与した。投与終了後に血液、尿、腎を採取し、BUN、血清クレアチニン、尿中蛋白量、尿浸透圧を測定するとともに、腎髄質内層・外層・皮質のAQP-2, 3タンパク発現量を測定した。AQP-2タンパク質発現量は4週間投与の1%五苓散群の髄質内層及び皮質で有意に低下し、AQP3タンパク質発現量は8週間投与の0.5%及び1.0%五苓散投与群では髄質内層で有意な増加、髄質外層で有意な低下した。

五苓散	4週投与			8週投与			
	－	0.5%	1.0%	－	0.5%	1.0%	
AQP2	髄質内層	→	→	↓	→	→	→
	髄質外層	→	↓	→	→	→	→
	皮質	↑	→	↓	→	→	→
AQP3	髄質内層	→	→	→	→	↑	↑
	髄質外層	↑	→	→	→	↓	↓
	皮質	↓	↑	↑	→	→	→

2. 糖尿病モデルラットにおける腎アキアポリン発現に対するピオグリタゾン・五苓散併用の影響

糖尿病モデルとしてGoto-Kakizakiラット (GKラット) を用い、control群、塩酸ピオグリタゾン (PGZ) のみを経口投与したPGZ群、固形飼料に0.5%、1.0%の五苓散を混合させた0.5%及び1.0%五苓散投与群に分け、8週間後にBUN、血清クレアチニン、尿中蛋白量、尿浸透圧、腎髄質内層・外層・皮質のAQP-1, 2, 3タンパク発現量を測定した。BUN、血清クレアチニン、尿中蛋白量、尿浸透圧には有意差を認めなかったが、AQP-1タンパク発現量は髄質内層及び外層において0.5%五苓散により有意に減少し、AQP-2タンパク発現量は皮質において1%五苓散により有意に増加し、AQP-3タンパク発現量は髄質外層において1%五苓散により有意に増加した。

薬剤		PGZ	スピロラクトン	0.5%五苓散	1.0%五苓散
AQP2	髄質内層	→	↑	↑	↑
	髄質外層	→	↓	→	→
	皮質	→	→	↑	↑
AQP3	髄質内層	→	→	→	→
	髄質外層	→	→	→	↑
	皮質	→	↑	→	→

3. ラット腸管アキアポリン発現に対する五苓散の影響

正常ラット及び硫酸マグネシウム (5g/kg) により誘発した下痢モデルラットに水道水、あるいは五苓散 (低用量: 70mg/kg、中用量: 140mg/kg、高用量: 280mg/kg) を投与し、糞中水分含有量および腸管内AQP-3, 4タンパク発現量を測定した。正常ラットでは、糞中水分含有量には有意な変化を認めなかったが、大腸粘膜AQP-3タンパク発現量は高用量五苓散により、大腸粘膜AQP-4タンパク発現量は中用量及び高用量五苓散により有意に増加した。下痢モデルラットでは、低用量の五苓散により糞中水分含有量が有意に減少し、大腸粘膜AQP-3タンパク発現量は低用量五苓散により有意な増加を示し、AQP4タンパク発現量はすべての五苓散により有意に増加した。

五苓散	正常ラット				下痢ラット			
	—	Low	Mid	High	—	Low	Mid	High
糞中水分含有量	→	→	→	→	↑	↓	→	→
大腸AQP-3	→	→	→	↑	↓	↑	→	→
大腸AQP-4	→	→	↑	↑	↓	↑	↑	↑

五苓散の効果発現とAQPタンパク発現との関係について、5/6腎摘ラット・糖尿病モデルラット・下痢モデルラットを用いて検討したところ、その効果発現には腎臓や腸管のAQPが関わることを示された。また、同一AQPであっても異なる臓器では異なる応答を示した。五苓散は様々な水滞症候に対して用いられる漢方薬であり、その作用機序にはAQPが関わる可能性が高いと考えられる。

略歴

学位：医学博士（1995年）冷風刺激法による寒冷負荷皮膚交感神経機能検査に関する研究

- 1986年 富山医科薬科大学医学部医学科卒業
- 1986年 富山医科薬科大学和漢診療学教室入局
- 1987年 鹿島労災病院内科 医師
- 1990年 岐阜県立下呂温泉病院東洋医学科 医師
- 1992年 富山医科薬科大学和漢診療学教室 医員
- 1994年 富山医科薬科大学医学部 助手
- 1999年 富山医科薬科大学和漢薬研究所漢方診断学部門 客員助教授
- 2001年 富山医科薬科大学和漢薬研究所漢方診断学部門 客員教授
- 2005年 富山大学和漢医薬学総合研究所漢方診断学部門 客員教授
- 2010年 富山大学和漢医薬学総合研究所漢方診断学分野 教授 現在に至る

現在の研究テーマ

1. 漢方医学的病態と漢方方剤の効果に関する臨床研究
2. 病態モデルを用いた漢方方剤の効果発現機序に関する基礎研究
3. 漢方方剤の効果における加減方及び生薬品質の影響に関する基礎・臨床研究