

トランスポーター（運搬体）とチャンネル（孔）

薬物相互作用では代謝酵素に拮抗して薬理効果が上がったり下がったりするという話が多く、チトクローム p 4 5 0 の亜種 CYP 3A4 や 2D6 などという用語が添付文書上ににぎわっていますが、最近では薬物トランスポーターに関する記述も添付文書の中でもちらほらと出てくるようになりました。例えばジゴキシンの添付文書の相互作用にはクラリシッドなどとの相互作用の原因として P 糖タンパク質というトランスポーターの名前が出てきています。

種々のトランスポーターが体内から見つかっているのですが、消化管におけるトランスポーターと薬物の関わりはその他の部位と比べると、実はあまり十分な確認が取れていないような話を今年の薬学会のシンポジウムでされていました。それでも薬物とトランスポーターの研究は今が流行のようです。

コレステロールトランスポーター阻害剤が新薬に・・・

さらに最近ではトランスポーターに作用する治療薬も出てきています。今年 4 月にトランスポーターの一つである消化管のコレステロールトランスポーターの阻害薬**ゼチーア錠(エゼチミブ)**の製造承認が下りました。シュering社とバイエル社の二社併売ですが、薬価や発売日はまだ未定の様です。

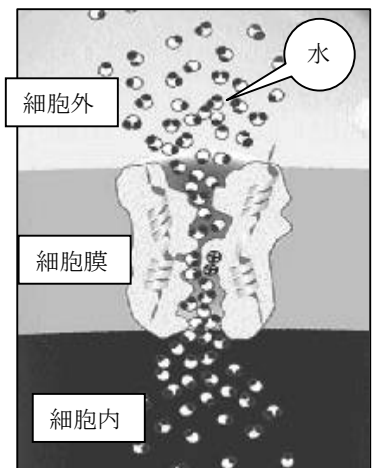
消化管にあるコレステロールを体内に吸収させる運搬体（トランスポーター）を阻害させることで、胆汁性のコレステロールと食事性のコレステロールの肝臓への流入を阻止して肝臓内コレステロール量を減少させようという薬剤になります。作用機序としては従来に無いタイプの薬ですが、体外からのコレステロールの流入を抑えるという意味ではコレバインなど吸着タイプの高コレステロール血症治療薬と同じような作用機序になるのかもしれませんが。

単独投与で LDL コレステロールを 18% 下げ、スタチン剤との併用で 25% 下げるという報告があります。腸肝循環し小腸局所で長時間作用するため、1日1回投与が可能。副作用は 18.8% 認め、便秘、発疹、下痢、腹痛、腹部膨満感、悪心・嘔吐。また臨床検査値異常は 12.1% に認められ、 γ -GTP 上昇、CK 上昇、ALT 上昇などが報告されています。また重大な副作用としては、アナフィラキシー、血管神経性浮腫、発疹を含む過敏症、横紋筋融解症、ミオパシーの報告もあります。

アクアポリンの話

【アクアポリンの想像図】⇒

次に話題にするのは「アクアポリン」という膜蛋白質です。これは上に述べたようなトランスポーターではなく、細胞膜上のチャンネル（孔）になります。チャンネル自体はカルシウムチャンネル拮抗薬、カリウムチャンネル拮抗薬など薬剤ではおなじみですが、このアクアポリン（AQP）は「水」専用のチャンネルなのです。



回覧

細胞は脂質二重層に覆われており外側が脂質のため水ははじき飛ばされます。水が細胞内に入る場合は無理矢理中に入る受動拡散の形式をとるので多くは入りません。

しかし、赤血球など多くの水分が流通する細胞もあり、受動拡散だけでは説明が付きません。そこで発見されたのが「水」分子だけを通過させるチャネルです。約300個のアミノ酸からなる蛋白質で細胞膜の中に埋め込まれ、水分子を通す穴が開いているわけです。

現在13種類のアクアポリンが知られていますが、その機能障害でAQP0は白内障を、AQP3は腎性尿崩症を引き起すとされています。動物実験ではそのほかに皮膚乾燥(AQP3)、難聴(AQP4)、唾液分泌低下(AQP5)などが知られています。

今年3月末の薬学会のシンポジウムでは千葉大学に移られた寺澤教授(前富山医薬大和漢診療教授)の講演がありました。以前お世話になって以来でしたので講演前でしたが十年ぶりにごあいさつをしました。「今から僕は漫才をやるから」と笑いながら冗談を言っておられましたが富山時代から築いてこられた独自の和漢治療論を話され、改めて分かりやすい話だなあと感じた次第です。

で、アクアポリンの話に戻りますが、寺澤教授の講演会のあと、和漢薬に関するシンポジウムが行われ、その時の一つの話題としてアクアポリンが出てきました。

何故、アクアポリンが和漢と関係があるのでしょうか？ 答えは「**水滯**」(すいたい)です。つまり、水滯の病態の解明に和漢薬とアクアポリンを絡ませようというわけです。まだまだ研究の端緒についたばかりという感じでしたが、面白いと思いました。今のところ、日常の仕事に役に立てそうな情報にまでは噛み砕けませんが、そのうち患者さんに説明する時にアクアポリンが・・・という話になるかもしれません。話題としては美肌効果など化粧品業界の方が先行しているかもしれませんが・・・

水滯とは???

和漢診療では生体は^{き けつ すい}**気、血、水**の三要素によって恒常性が維持されていると考えられています。気は精神活動

を含めた機能的活動を制御する要素であり、血と水は生体の物質的な側面を支える要素であると理解されています。もう少し具体的に言うと、

気とは生命活動を営む根源的なエネルギーで、**眼には見えないもの**。成長、発育、生殖、身体機能の活発化に関係します。

血とは生体の物質的側面を支える**赤色の液体**。全身を栄養・滋潤し、精神活動を支える物質的基礎(栄養源)となる。

水とは生体の物質的側面を支える**無色の液体**。気の働きを担って生体を滋潤し、栄養する物質的基礎(リンパ球、ホルモン、免疫物質など含む)となる。

何らかの原因(病因)で気血水のバランスが崩れると病気という形となって現われるとされています。アクアポリンの話の中で出た「水滯」とは、気血水のうち、水の正常な流れが体内のどこかで滞り体の変調を来たした状態を表わします。たとえば、全身的に水滯の現象がおこると**全身の浮腫、下痢、めまい感、夜間頻尿**となって現われ、苓桂朮甘湯や五苓散といった漢方薬の適応になります。水滯が皮膚・関節に起こると**顔面浮腫、関節腔などの身体の一部の腫脹、朝のこわばり**などとなって桂枝加朮附湯などが適応になります。胸内に水滯が起こった場合は**水様の喀痰、胸水、動悸、胸内苦悶感**で小青龍湯など。心下(みぞおち付近)の水滯では**胃部の振水音、悪心・嘔吐、下痢、グル音の亢進**となり人参湯などの適応になると言った具合です。

現在一部の薬局薬剤師さん相手に南山堂「漢方薬の服薬指導」と寺澤教授著「和漢診療学」から作った資料をもとに私の分かる範囲内の漢方の学習会もしています。ご要望があればいつでも受け付けます。