Topics

体液酸性化と漢方

京都府立医科大学大学院 医学研究科 細胞生理学 教授 丸中 良典

- はじめに -

高カロリー食摂取に起因する生活習慣により引き起こされる「メタボリックシンドローム」では、「摂取カロリー制限(低減)をすべきである」ということが言われている。

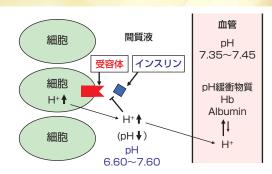
「摂取カロリー制限(低減)をすべきである」ということの血糖値改善(降下)以外の目的は具体的には一体何であるのか。その一つが間質液のイオン環境制御である。間質液とは、血管外かつ細胞外に存在する液であり、血糖値を低下させる働きを持つインスリンをはじめ細胞膜に受容体を有するホルモンが働く場でもある(図1)。高カロリー食摂取により間質液にいかなる変化が起こるのであろうか。本稿においては「高カロリー食摂取が引き起こす間質液の変化とそれに漢方薬がいかに関わるか?」に関して概説する。

体液pH制御機構

pH(=-log([H⁺]): 水素イオン濃度を表す指標: pH の値が小さいほど水素イオン濃度が高い)変動はあらゆる 酵素やホルモンの働きに影響を与える。動脈血のpHは、 7.35~7.45の範囲に厳密に制御されている。臨床で血液 データは重要なものであるが、pHに関してはその強力な 緩衝能が存在するが故に、血液により代謝状態の変化を正 確に捉えることは困難である。一方、間質液にはヘモグロ ビンやアルブミンといった強力なpH緩衝能を有した物質 は存在しない(図1)。従って、動脈血pHが7.35~7.45の いわゆる正常範囲にある場合でも、種々の代謝状況により 間質液pHが変化する可能性はある。これまで間質液pHに 関する報告、特に病態時における間質液pH変化に関する 報告はほとんどなかった。糖尿病での間質液(腹腔内間質 液や脳海馬周囲間質液)pHが大きく低下していることが、 われわれの研究により明らかとなった(図2-14)。では、何 故糖尿病で間質液pHが低下するのか。pH変動は、生体内 で産生されるH+に起因する。生命体はその生命活動を維 持するためにATP(エネルギー)を産生しなければならず、 一般的なATPの供給源はブドウ糖(グルコース)である。 ATP産生時のグルコースの代謝経路として、細胞質内で 行なわれる解糖系およびミトコンドリア内で行なわれる

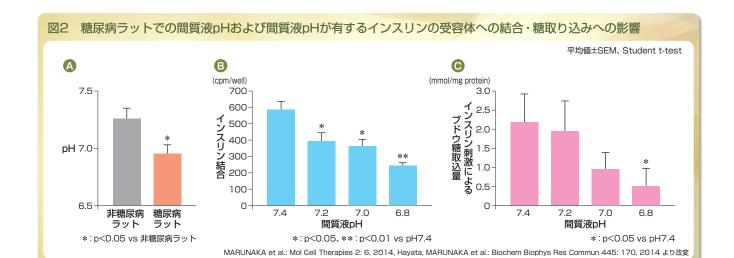
TCAサイクルがある。グルコースが代謝され、ATPが生 成される時の副産物として解糖系でH+およびTCAサイク ルでCO2が産み出される。細胞内で産生されたH+は、細胞 膜に存在するH+輸送体を介して細胞外液である間質液へ と移動し、その後毛細血管内に存在する赤血球内のヘモグ ロビンや血液中のアルブミンに結合することにより腎臓 を経て尿中に排出される。一方、ミトコンドリアで産生さ れたCO2は細胞膜透過性が非常に高く、細胞内から間質液 中へと瞬時に移動し、また赤血球膜透過性も高いために赤 血球中にまで容易に移動する。赤血球中に移動したCO2は 赤血球中に存在する炭酸脱水酵素 (carbonic anhydrase: CA) CL_3 (CO₂+H₂O \rightarrow H⁺+HCO₃⁻) \circ このようにCO2より生成されたH+は赤血球中のヘモグロ ビンに結合し、またHCO3⁻はanion exchangerにより細 胞外に大量に存在するCI-と交換されて細胞外(血漿中)へ と移動する。グルコースを起源として産み出されたCO2 は、ヘモグロビンと結合したH+と血漿中のHCO3-という 形で肺へと移動し、肺ではCA依存的にこれらの逆反応を 経てCO₂となり呼気を通じて体外へ排出される。健常人に おいては、このようにエネルギー(ATP)生成時の副産物 として産生されたすべての酸を腎臓や肺を通じて体外へ と排泄している。高カロリー食摂取時においても産生され た酸(H+およびCO₂)がすべて体外へ排出された場合は、 間質液pHは正常域に制御される。しかしながら、体外へ

図1 血液と間質液におけるpH緩衝作用



血液にはヘモグロビン(Hb)やアルブミンといった強力なpH緩衝作用を有した物質が存在しているが、間質液にはそのような強力なpH緩衝物質は存在しない。

MARUNAKA, World J Diabetes 6: 125-135, 2015; Aoi, MARUNAKA, BioMed Res Int 2014: 598986, 2014; Aoi, MARUNAKA, Adv Med Biol 77: 177-189, 2014 より改変



の排出容量を超える酸が産生された場合、間質液pHは低下する。一方、このような状態においても動脈血は強力なpH緩衝能を有していることにより、動脈血pHは正常域内に制御されている。さて、間質液pHが低下するとわれわれの生命活動にいかなる影響が出るのであろうか。

間質液pHの生理的意義 -

間質液(細胞外液) pHが低下するとインスリンの受容体への結合能が低下する(図2-⑤)」。その結果、間質液pH低下はインスリンの細胞内シグナル伝達を減弱させ、インスリンによる細胞内へのグルコース取り込み量は少なくなり(図2-⑥)」、高血糖症状が現れることとなる。高カロリー食摂取により大量のH+が産生されることで、間質液pH低下が引き起こされ、結果としてインスリン抵抗性(インスリンの受容体への結合能低下)が発症する。このことにより2型糖尿病でのインスリン抵抗性が発症し、結果として高血糖状態が続くこととなる。インスリン抵抗性発症原因に関しては種々のことが言われてきたが、われわれの研究により間質液酸性化(pH低下)がインスリン抵抗性発症の大きな原因の一つであることが明らかとなった2-40。

間質液pH制御と天然物・漢方薬・

ブラジル産プロポリス摂取により、糖尿病でみられる血 糖値および血圧の上昇、および間質液pH低下が改善され ることが明らかとなった⁵⁾。もちろん、プロポリスに含有されているいかなる成分がこのような糖尿病症状の改善をもたらしたのかは未だ不明であり、またある種の成分の単独の効果ではなく、複合成分の相乗効果である可能性も充分考えられる。これらのことを考えると、漢方薬が間質液pH制御を介して糖尿病症状を改善させる可能性も充分あり得る。われわれは漢方薬である清肺湯が気道線毛運動を活性化させるという結果も得ている^{6,7)}。Ca²⁺、Cl⁻およびpHが気道線毛運動制御因子として働いていることも明らかとなっている^{8,9)}。pH上昇により気道線毛運動が活性化されることから、ある種の漢方薬が生体内のイオン環境を制御することにより、気道線毛運動活性化による生体防御能の上昇効果や糖尿病の病態改善効果を有する可能性は大いにある。

-まとめ・

ブラジル産プロポリスは、みつばちが樹木より収集してきた物質により構成されている。ブラジル産プロポリスに代表される天然物が生体内間質液pHを制御しているという事実から、ある種の漢方薬(一つの例として清肺湯)が間質液pHを制御する効果を有している可能性も十分考えられる。今後の研究を通じて、いかなる漢方薬が間質液pH制御作用を有しているか、さらには間質液pH制御を介して糖尿病におけるインスリン抵抗性改善効果を示す漢方薬が見出されることを期待して本稿を終えることとする。

【参考文献】

- Hayata H. et al.: Lowered extracellular pH is involved in the pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance. Biochem Biophys Res Commun 445: 170-174, 2014
- 2) Marunaka Y.: Roles of interstitial fluid pH in diabetes mellitus: Glycolysis and mitochondrial function: World J Diabetes 6: 125-135, 2015
- 3) Aoi W. et al.: The importance of regulation of body fluid pH in the development and progression of metabolic diseases. Advances in Medicine and Biology., Vol. 77. Nova Science Publishers: 177-189, 2014
- 4) Aoi W. et al.: Importance of pH homeostasis in metabolic health and diseases: crucial role of membrane proton transport. BioMed Re Int 2014: 598986, 2014
- 5) Aoi W. et al.: Improvement of insulin resistance, blood pressure and interstitial pH in early developmental stage of insulin resistance in OLETF rats by intake of propolis extracts. Biochem Biophys Res Commun 432: 650-653, 2013
- 6) 角谷昌子 ほか: 清肺湯 (TJ-90) の有する気道線毛運動活性化効果. 京都漢方医学研究 会. 2016.01.30 京都
- 7) Sumiya S. et al.: Activation of ciliary beating by Seihai-to in distal airway epithelial cells of mice. J. Physiol. Sci. 66: 87, 2016
- 8)細木誠之 ほか: Ambroxolによる線毛運動活性化機構〜細胞内pH・クロライドイオンを介して. 分子呼吸器病 20: 115-119, 2016
- 9)小木曾遥香 ほか:マウス末梢気道線毛運動周波数のcAMP調節:Ca²+依存性PDE1Aの 役割. 第15回肺サーファクタント分子病態研究会, 2016.06.04 札幌