



健康塾通信

2022年
10月15日発行
(通巻第19号)



〒604-8111 京都市中京区
三条通高倉東入榎屋町57
京都三条ビル401A
公益財団法人
京都健康管理研究会
理事長 泉 孝英
制作担当 岡本吉朋
TEL 075-746-2123
FAX 075-746-2092

医師になって61年 一昭和戦後期・平成期・令和期一

公益財団法人 京都健康管理研究会 理事長 泉 孝英

昭和戦後期（1945～1989）：私は昭和36年に医師免許を取得しました。

在学当時、医者への生活は必ずしも楽なものではありませんでした。戦地からの軍医の引き揚げ、戦中に増設された医学校卒の医師が加わり医者の過剰が生じていたためです。

昭和36年に、【フリーアクセス（どこの医療機関でも自由に行ける）、出来高払いの診療費】の国民皆保険制度開始によって様相は一変しました。このような体制で国民医療費は維持しにくいのではないかは新米医師にもわかりきったことでした。しかし、日本の高度経済成長（昭和29～48年）は私の危惧を吹き飛ばしました。ところがそれは、1ドル360円、日本人の平均賃金は欧米の10分の1という、現在の20～30倍の国際競争力に支えられていたことで、いつかは崩壊するのは目に見えたことでした。やがて我が国の経済力は低下しはじめ、昭和45年以後、国家予算は赤字となり国債依存性の財政となり、国債発行高は増大する一方です。

平成期（1989～2019）：この時期、日本経済の活性化を目指してたびたびの莫大な財政出動が行われましたが、成果に乏しく、国債残額は増加するばかりでした。

令和期（2019～）：日本経済は最悪の事態の中でコロナ禍にみまわれました。正直言って、日本の財政は破綻していると思います（国債残高/GDP=2.3）。

もはや、フリーアクセス、出来高払いの医療は夢物語となりました。しかし、改革が起こる気配が全く見えないことは残念なことです。
(京都大学名誉教授)

目次

[留学記]	英国と私（その2）英国における2年間の臨床体験	山下純宏	2
[学会交流記]	Ulrich Costabel先生の思い出：米国、欧州、そして日本	長井苑子	13
[研究]	強心配糖体は細胞をストレスから守る	武智昌幸	17
[エッセイ]	CO ₂ 排出量の削減に寄与する炭素繊維（カーボン・ファイバー）	平松 徹	22
	画文帖の挿絵から	本庄 巖	29
	手塚治虫と私	田中 昭	32
	囲碁雑記：技術と哲学とAI	渡辺貞一	37
	ケニア・ナイロビそして花の都パリで“Bon Dance”民間外交	岡村邦彦	42
	医学書作り53年	七尾 清	44
[新刊紹介]	斎藤清明：今西錦司と自然		50
	大堀 聰：第二次世界大戦下の欧州邦人（フランス編）		51

強心配糖体は細胞をストレスから守る

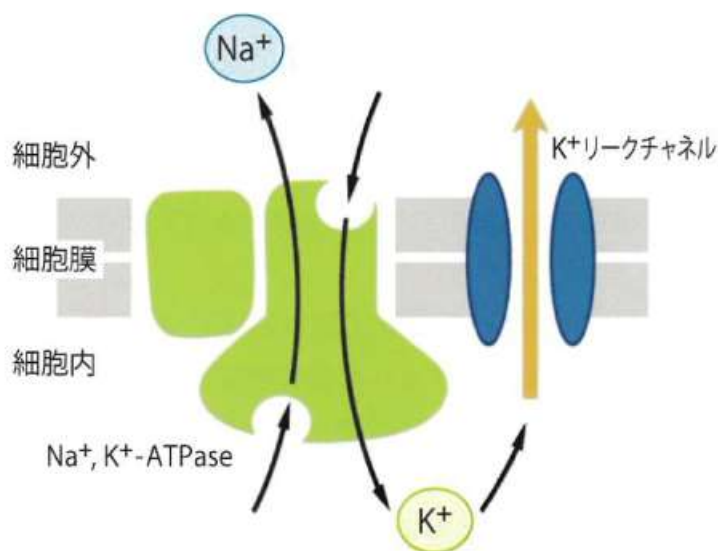
武智昌幸

植物由来の生理活性物質である強心配糖体は以前には心不全の治療に必須の薬であったが、現在では使用法の難しい強心薬として臨床的にほとんど用いられていない。ここでは強心配糖体の強心作用でなく抗ストレス作用について述べるが、その作用機序が実は生命科学の根本と大いに関係していると思われたので専門家のみならず、一般の人たちにも知っていただければと筆をとることにした。

はじめに

私は京都大学大学院薬学研究科の生物化学研究室でインドコブラ毒中の細胞毒タンパク質の精製、構造決定、構造活性相関などを研究した後、近畿大学薬学部の生薬学研究室に就職して天然物からの抗ヘルペスウイルス活性物質のスクリーニングを行い、1990年頃にジギタリスの葉のメタノールエキスにその活性を見出すことができた。光学顕微鏡で観察するとウイルスをかけたヒト羊膜細胞はポロポロに破壊されているのに対し、ジギタリスエキスを加えたウイルス感染細胞は表面が輝いているようでウイルスをかけていない細胞より元気そうだったのを今でも鮮明に覚えている。この時の感動が以後の研究の原動力となった。このようにして強心配糖体の抗ウイルス作用機序を解明する研究がスタートしたが、2005年頃にフローサイトメーターで細胞

図1A ストレスが無い時



毒性と細胞内 K^+ 濃度を同時に測定できるようになってから以下に述べるような成果をあげることができた。

生命活動における膜電位と ATP の重要性

まず、予備知識として生物学で最も重要な膜電位と ATP について確認しておきたい。ここで膜電位とは細胞膜と細胞内膜を含めた細胞全体において発生する電位のことで、細胞膜電位とは細胞膜において発生する電位とする。動物細胞が生きていく上で ATP が必要なことは自明のことであるが、ヒトの場合、全 ATP の約 3 割を消費しているのが細胞膜に存在している酵素タンパクである Na^+ , K^+ -ATPase で ATP を消費して図1Aのように細胞内の Na^+ を外へ排出し、細胞外の K^+ を内へ取り入れている。

その結果、細胞内の K^+ 濃度は外に比べて約30倍高くなっている。この細胞内外の K^+ の濃度差を利用して K^+ リークチャネルを通り K^+ が細胞の内側から外に流れる。主にこの流れにより細胞膜電位が発生する。この細胞膜電位は運動制御、筋収縮、神経伝達、感覚受容、受精、免疫、細胞分化など様々な細胞活動において重要な役割を果たしている。ところで、この細胞膜電位発生のために必要な ATP は主にミトコンドリアにおいて内膜を通過するプロトンの流れ、つまり膜電位を利用して産生される。このようにあらゆる細胞活動にとって膜電位と ATP は必要不可欠なものである。

K^+ リークチャネルを細胞の内から外に向かって流れる K^+ の流れが細胞膜電位を発生させていること、また、細胞にとって細胞膜電位は生きていくのに基本的、かつ必須のものであることを高校や大学の生物の教科書であまり取り上げられていないので細胞活動の基礎として詳しく解説して欲しいと思う。

なお、 Na^+ , K^+ -ATPase が存在していない植物や微生物の細胞膜電位については動物と同列には論じられないが、膜電位そのものの重要性は全細胞に共通のものである。

ウワバインの抗ストレス作用と細胞内 K^+ 濃度変化

きっかけは前述したように抗ヘルペスウイルス活性物質を天然物からスクリーニングしている時にジギタリスの葉のメタノールエキスに強い抗ウイルス活性を見つけたことである。ついで、市販の種々の強心配糖体について試験したところ全て低濃度で活性が見られたので強心配糖体の共通の作用としての Na^+ , K^+ -ATPase の阻害が抗ヘルペスウイルス活性の原因ではないかと推測された。そうだと

すれば強心配糖体は他のウイルスに対しても抗ウイルス活性を示す可能性がある。さらに拡大してウイルスは細胞にとって生物的ストレスと考えてウイルス以外の種々のストレスを細胞にかけた時に強心配糖体の代表としてウワバインはどのような機序で抗ストレス作用を示すのかを検討するために以下の実験を行った。

まず、化学的ストレスとして抗癌剤をヒト白血病細胞に作用させて43nM のウワバイン存在下あるいは非存在下で細胞内 K^+ 濃度や細胞毒性がどのように変化するかをフローサイトメーターを使って調べた。具体的には細胞をウワバイン存在下あるいは非存在下、抗癌剤で24時間処理した後、PBFI と PI で染色した。ここで、PBFI は細胞内の K^+ と結合して蛍光を発する試薬でPI は死細胞の DNA と結合して蛍光を発する試薬であるが、両者の蛍光波長は互いに異なっている。その後、フローサイトメーターにて PI で染色されていない細胞、つまり生細胞の約1万個について PBFI の蛍光強度を測定してそれらの細胞内の平均 K^+ 濃度を算出した。

図2A、2B、2C の○は生細胞、○に×の付いたものは死細胞を示し、生細胞内の赤色は

図2A ストレスが無い時

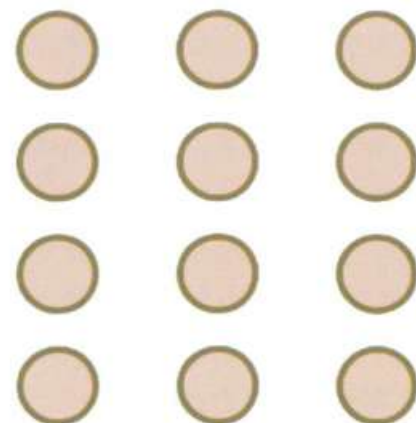
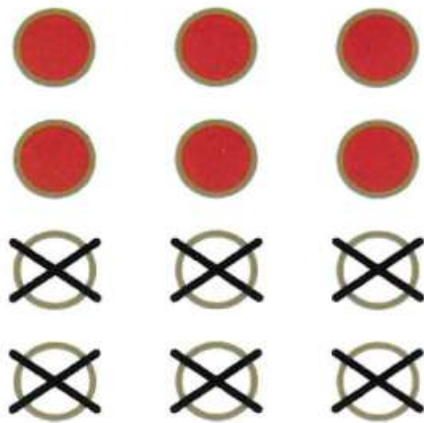


図2B ストレスがある時



K⁺を表し濃度が高いほど濃い色で示した。図2Aのストレスの無い時はすべての細胞が生きており、細胞内が外に比べてK⁺濃度が高い。

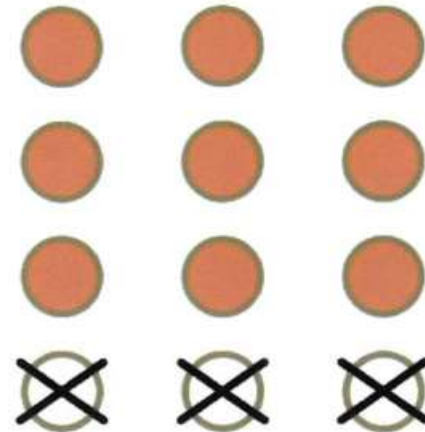
図2Bのように細胞にストレスがかかって全細胞数の50%が死細胞となった場合、生き残った細胞内のK⁺濃度は図2Aのストレスの無い時に比べて高くなった。ついで、図2Cのようにウワバインが存在する状態で同じストレスがかかった場合、全細胞数の75%が生き残ったが、それらの細胞内K⁺濃度は図2Bのウワバインが存在しない時に比べて低くなった。

さらに、薬剤の種類を10種類、細胞の種類を5種類に増やしても同様の結果が得られた。また、細胞を貧栄養状態にした時や物理的ストレスとして紫外線照射をした後でも同様の結果になった。

このことからストレスにより細胞内K⁺濃度が上昇し、ウワバインはその上昇を抑制すると同時にストレスによる細胞毒性も抑制することが判明した。

なお、詳しい実験方法については私達の論文 (J. Pharm. Pharmacol. 2015 Jan. 67(1), 126-132) やホームページ (<https://ouabain.info>) を参照してください。ホームページには前記

図2C ウワバイン存在下でストレスがある時



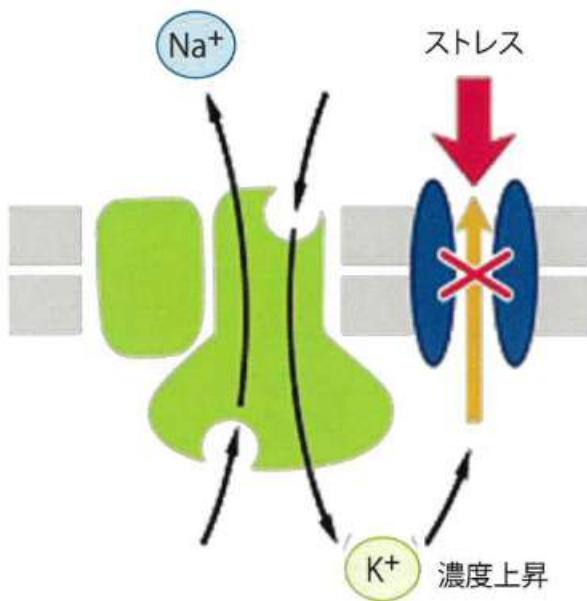
の論文のPDFファイルも掲載しています。

ストレスがかかると細胞内K⁺濃度が上昇するのは何故か？

一般にストレスで細胞が弱ってくると膜電位が減少するつまりゼロに近づくと考えられる。細胞膜電位が減少する原因はストレスで細胞内ATP量が減少してNa⁺, K⁺-ATPaseの機能が低下し細胞内K⁺濃度が低下して細胞内外のK⁺濃度勾配が小さくなるのでK⁺リークチャンネルを通過するK⁺の流れが弱くなるためと思われたが、前述の実験においてストレスで弱った細胞は細胞内K⁺濃度が上昇したので図1B(次頁)のようにストレスによりK⁺リークチャンネルが阻害されるのではないかと考えた。

従来、K⁺リークチャンネルは常に全開されていると考えられているが、阻害される場合もあると思われる。但し、ストレスが直接K⁺リークチャンネルに作用して阻害するのがあるいは間接的に阻害するのかは現在のところ不明で今後の研究に待ちたい。なお、傍証とはなるが、Liuらは2005年にK⁺リークチャンネルを過剰発現した細胞はストレスに対する抵抗性が元の細胞より高まることを報告している。

図1B ストレスがある時



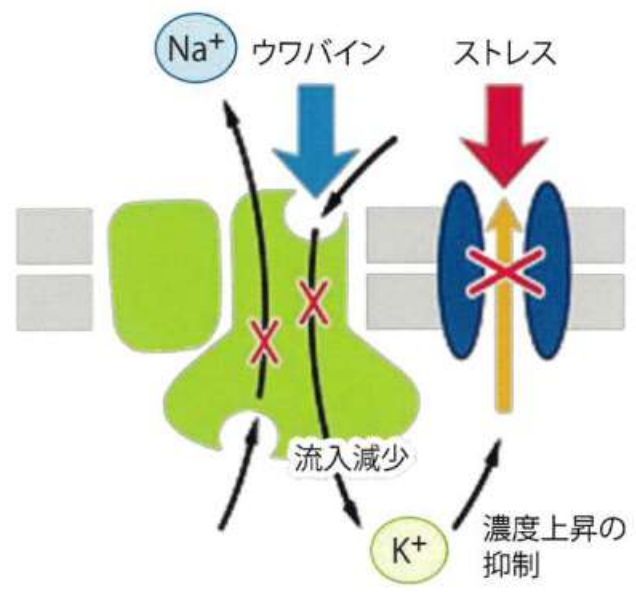
K⁺リークチャンネルは K⁺チャンネルの中で最も重要なチャンネルであるにもかかわらず研究が最も遅れているのでストレスとの関連も含めて今後の研究の進展を期待したい。

ウワバインがストレスによる細胞毒性を抑制するのは何故か？

図1C のようにウワバイン存在下で細胞にストレスがかかった場合、ストレスにより K⁺リークチャンネルが阻害されて細胞内から外への K⁺流出量が低下するが、ウワバインにより Na⁺, K⁺-ATPase が阻害されて細胞外から内への K⁺の輸送量が低下する。細胞膜電位は前述したように主に細胞内から外へ流れる K⁺の流れの大きさによって決まるのでストレスによって減少した細胞膜電位をウワバインが回復したとも考えられる。

ところで、ストレスが細胞にかかると細胞内の ATP の産生が低下し、細胞内 ATP 量が減少すると思われる。しかし、ウワバインにより Na⁺, K⁺-ATPase の ATP 消費が減るとストレスによる細胞内 ATP 量の減少は抑えられると考えられる。

図1C ウワバイン存在下でストレスがある時



このようにウワバインはストレスによる細胞膜電位や細胞内 ATP 量の減少を抑えることにより抗ストレス作用を示すものと思われる。

臨床応用への展望

ウワバインは上記のように研究室の実験でよく使われるが、日本薬局方に掲載されていないので臨床では使われていない。一方、ジゴキシンなどの強心配糖体が日本薬局方に掲載されているが、臨床では主にその蓄積性や安全域の狭さなどによりほとんど使用されていない。しかし、2010年頃に DIG (digitalis investigation group) トライアルとしてアメリカで心不全患者約7000人に対して強心作用を示す量の約半量のジゴキシン投与の有無による約3年間の経過観察を行ったところジゴキシンは患者の QOL を改善する可能性が報告された。

ところで、漢方薬の六神丸や救心製薬の救心に含まれる生薬のセンソ（シナヒキガエルの耳腺分泌物を乾燥させたもの、いわゆるガマの油）は強心配糖体と同じ作用機序を示す

強心ステロイドの抱合体などを含有するが、ジゴキシンより排泄が早く比較的安全である。センソは DIG トライアルの結果から考えて通常の強心作用を示す量の半分位で抗ストレス作用が期待できるのではないかと思われる。

まず、具体的な抗ストレス作用としては発癌予防効果が考えられる。正常細胞が種々のストレス、たとえば紫外線照射や刺激物暴露、ウイルス感染などを繰り返し受けた場合に癌化すると考えられているのでセンソを飲んでいれば発癌を予防できるかもしれない。また、コロナウイルスをはじめとするウイルス感染予防にワクチンが投与されているが、センソを飲むことによりウイルスに感染しなくてすむかもしれない。さらに、京大の垣塚先生のグループは種々のストレスが細胞内の ATP 量を減少させてアルツハイマー型認知症などを発症させる可能性があるので ATPase を阻害することによりそれらを防止する試みを行っているが、ATPase 阻害作用をもつ薬物としてセンソを服用すれば認知症になるのを防ぐことができるかもしれない。

つまり、アスピリンが解熱鎮痛薬としてだけでなく少量で血栓予防に利用されているようにセンソも強心薬としてだけでなく少量でアンチエイジング薬として利用できる可能性がある。しかし、センソは高価で手に入りにくいという欠点があり、安全で安価な Na^+ , K^+ -ATPase 阻害薬たとえばセンソの有効成分である強心ステロイドの抱合体の合成研究などに期待したい。

私のメッセージ

前述したようにミトコンドリアでは膜電位を利用して ATP が産生されており、細胞膜

では ATP を利用して細胞膜電位が形成されている。いわば膜電位と ATP は細胞つまり生命の両輪と言っても過言ではない。細胞にかかるストレスはこの両輪を損傷させるが、少なくともヒトの場合は強心配糖体がそれらの損傷を予防すると考えられる。その意味で私の研究は細胞生物学と予防医学の分野に一石を投じたものと思っている。今後の課題として細胞生物学の分野では細胞膜電位の主役の K^+ リークチャンネルがストレスによって阻害されるかどうかを確認しなければならない。また、予防医学の分野では抗ストレス作用のターゲットである Na^+ , K^+ -ATPase の阻害薬の開発研究を行うことが必要と思われる。

最後に2014年の日本薬学会で発表した仮説を以下の様に改訂する。

1. 死細胞の膜電位と ATP 量はゼロだからストレスによって弱った細胞の膜電位と ATP 量はゼロに近づく。
2. 種々のストレス（例えば刺激物質、UV 照射、ウイルス感染など）は細胞膜の K^+ リークチャンネルを阻害して細胞膜電位を減少させる一方、細胞内 ATP 量も減少させる。
3. センソは Na^+ , K^+ -ATPase を阻害してストレスによる細胞膜電位や細胞内 ATP 量の減少を抑制することにより発癌予防、認知症予防やウイルス感染予防などのアンチエイジング効果を示す。
4. 内因性のウワバイン様物質は抗ストレス物質である。

以上の拙文に対するコメント、感想、質問などを mt471019@gmail.com の武智昌幸にお寄せください。お待ちしております。

(元近畿大学薬学部教授)