

特集

Vasoactive intestinal peptide (VIP)

崎尾秀彰*

はじめに

vasoactive intestinal peptide あるいは polypeptide (VIP) は1970年, Said らによってブタの小腸から発見され, 構造は図1に示すように28個のアミノ酸からなり, グルカゴンやセクレチンと類似している. また, 蛍光抗体法などにより消化管のみならず体内に広く分布していることがわかった. 代謝は主として肝臓で行われ, 血中半減期は約1分である. 現在までに報告されている循環系に対する作用としては血管拡張作用, 血圧降下作用, 陽性変力作用および陽性変時作用がある. 従って, β 受容体刺激作用と似ているが, 最近になり VIP は非アドレナリン・非コリン作動性線維の神経伝達物質として重要視されるようになり, 血管や心臓に対する作用も VIP 受容体を介する作用とする可能性が示唆されている. しかし, VIP の拮抗薬がまだ発見されていないこともあ

り, 十分には解明されていない.

本稿では著者の実験結果と最近の知見から, 体循環, 冠循環, 肺循環, 脳循環などについて VIP 投与時の循環動態や種々の病態下での血中 VIP 濃度変化について検討し, 最後にショック時の血中 VIP 濃度変化について考えてみたい.

1. 体循環

図2は麻酔下の雑犬に VIP 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ および 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注投与したときの心拍数および血圧のパーセント変化を示した. VIP 投与により心拍数の増加および拡張期血圧の低下がみられるが, VIP の投与量が多いと, その効果も強い. 一方, 収縮期血圧はほとんど変化しなかった. Domschke ら¹⁾による健康者4名に30分間静脈内持続投与した報告でも心拍数の増加および拡張期血圧の低下が認められ, 臨床的に VIP が関与する疾患と考えられている WDHA 症候群

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------------|-----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | |
| VIP | His | Ser | Asp | Ala | Val | Phe | Thr | Asp | Asn | Tyr | Thr | Arg | Leu | Arg | |
| Secretin | His | Ser | Asp | Gly | Thr | Phe | Thr | Ser | Glu | Leu | Ser | Arg | Leu | Arg | |
| Glucagon | His | Ser | Gln | Gly | Thr | Phe | Thr | Ser | Asp | Tyr | Ser | Lys | Tyr | Leu | |
| | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 |
| VIP | -Lys | Gln | Met | Ala | Val | Lys | Lys | Tyr | Leu | Asn | Ser | Ile | Leu | Asn | NH ₂ |
| Secretin | -Asp | Ser | Ala | Arg | Leu | Gln | Arg | Leu | Leu | Gln | Gly | Leu | Val | NH ₂ | |
| Glucagon | -Asp | Ser | Arg | Arg | Ala | Gln | Asp | Phe | Val | Gln | Trp | Leu | Met | Asn | Thr |

図1 VIP, セクレチンおよびグルカゴンのアミノ酸配列

*獨協医科大学第2麻酔学教室

(Verner-Morrison 症候群) の時にもみられる高血糖, 高カルシウム血症や顔面紅潮も認められたという.

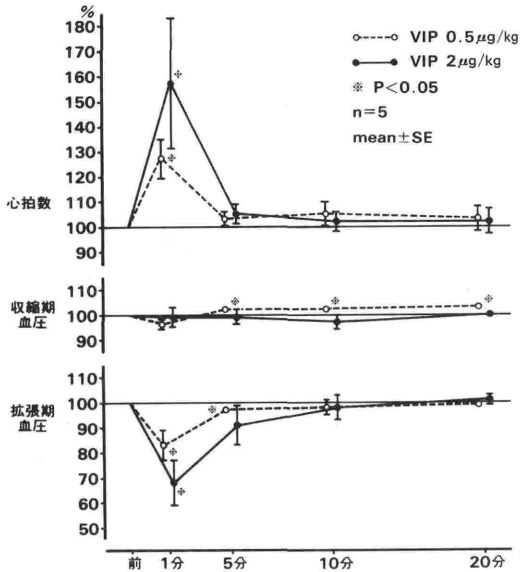


図2 麻酔下の雑犬にVIP静注時の心拍数および血圧のパーセント変化

2. 冠 循 環

VIPの血管拡張作用のうち, 冠血管に対する作用は非常に強い. 麻酔下の雑犬を用いて, 開胸下に冠動脈前下行枝に電磁流量計を装着して冠血流量を測定したところ(図3), VIP 2 μg/kgの30秒間で静注投与により123 ml/分から343 ml/分と約3倍に有意に増加した. 次に, VIPの用量依存性について調べてみると²⁾, 0.25-5 μg/kgの範囲で投与量に応じて冠血流量は増加した. そして投与後30秒でピークに達したのち, 5分以内に投与前値に復した. 同時に心拍量も増加したが, 冠血流量ほど顕著ではなく, VIPによる冠血管拡張作用は心臓の代謝亢進による間接的なものではなく, 冠抵抗血管に対する直接作用ではないかと考えられた. 低酸素による冠血管拡張にもVIPが関与するのではないかと考えて動物実験を行ったが, その可能性はあるものの, 明確な成績は得られなかった.

VIPには陽性変力作用および陽性変時作用もあ

る. サルの摘出心を用いた実験でVIPはβ受容体を介するのではなく, VIP受容体を介して直接, adenylate cyclaseを賦活して心収縮力増強や心拍数増加が生じると考えられている³⁾. 実際に臨床例で検討した報告としては心筋梗塞に一過性の不整脈を伴った症例や, 敗血症や腹膜炎などの非心原性ショックの症例に比べ, 虚血性心疾患などによる重症心不全の症例で血中VIP濃度は有意の高値を示し⁴⁾, 心不全を改善すべく作用しているのではないかと考えられる.

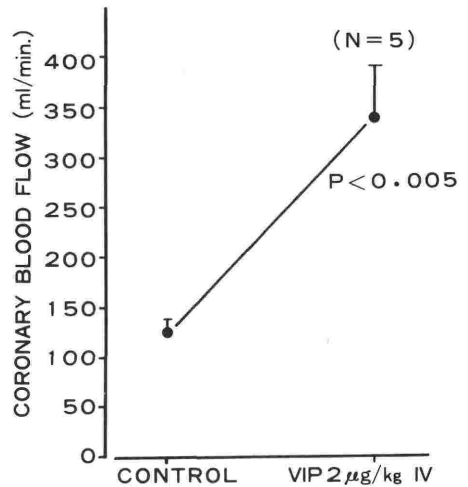


図3 麻酔下の雑犬にVIP静注時の冠血流量の変化

3. 肺 循 環

VIPには肺血管拡張作用や気管支拡張作用もある. Kulikら⁵⁾は無麻酔の子羊を用いた実験でVIPの肺血管拡張作用はプロプラノロールによる影響を受けないが, インドメサシンを投与すると血管拡張作用が消失し, VIPの肺血管拡張作用は血管拡張作用を有するプロスタグランディンを介して作用すると考えられ, プロプラノロールおよびインドメサシンによる影響を受けない全身の血管拡張作用とは異なると報告している. 著者ら⁶⁾は麻酔下の雑犬を用いて10分間の10%酸素吸入(急性低酸素症)および10分間の10%炭酸ガス吸入(急性呼吸性アシドーシス)の実験を行い, 血中VIP濃度をラジオイムノアッセイ法にて測定した. その結果を表1に示すが, 両実験ともにほ

ぼ同じ傾向が得られ、動脈血 (VIP_{aorta}) と肺動脈血 (VIP_{PA}) の VIP 濃度差 (Δ VIP) が大きくなることより肺からの VIP 放出の可能性、および上腸間膜静脈血 VIP 濃度 (VIP_{MV}) の上昇より消化管からの VIP 放出の可能性を認めた。これら増加した VIP は低酸素時には冠血流量増加や肺血管収縮に拮抗的に作用し、炭酸ガス蓄積時には血流量増加に作用するのではないかと考えている。

表1 急性低酸素症(A)および急性呼吸性アシドーシス(B)時の血中VIP濃度の変化

| (A) | | (n=17) | | |
|------------------------------|---------|--------------------|----------|--|
| | air (I) | 10% O ₂ | air (II) | |
| 動脈血 Po ₂ (mmHg) | 73±3 | 26±1** | 73±3 | |
| VIP _{aorta} (pg/ml) | 81±13 | 95±16* | 74±11 | |
| VIP _{PA} (pg/ml) | 85±14 | 89±13 | 81±12 | |
| VIP _{MV} (pg/ml) | 204±53 | 241±65 | 203±45 | |
| Δ VIP (pg/ml) | -4±3 | +7±7 | -6±5 | |

| (B) | | (n=15) | | |
|------------------------------|---------|---------------------|----------|--|
| | air (I) | 10% CO ₂ | air (II) | |
| 動脈血 Pco ₂ (mmHg) | 37±2 | 71±2** | 39±1 | |
| VIP _{aorta} (pg/ml) | 64±5 | 76±8** | 71±7 | |
| VIP _{PA} (pg/ml) | 67±6 | 74±7 | 71±8 | |
| VIP _{MV} (pg/ml) | 124±21 | 213±42** | 175±36 | |
| Δ VIP (pg/ml) | -3±3 | +3±4 | 0±3 | |

mean±SE, *:p<0.05, **:p<0.01 air (I) に比較して, Δ VIP=VIP_{aorta}-VIP_{PA},

4. 脳循環

中枢神経系にもVIPが多量に存在することが明らかにされているが、その作用については不明な点が多い。図4はVIPを内頸動脈に投与した時の内頸動脈血流量をパーセント変化で示したものである。なお、内頸動脈血流量は総頸動脈と外頸動脈にそれぞれ電磁流量計を装着し、その差を算出して求めた。その結果、VIP投与により用量依存性に内頸動脈血流量は増加した。麻酔下のヤギで脳血流を反映するといわれる外頸動脈の枝である内上頸動脈の血流量を測定した報告⁷⁾でも、VIP動注投与により用量依存性に血流量は増加し、これはアトロピン、プロプラノロール、フェントラミン、ナロキソンで拮抗されず、VIPは中枢神経の血流量調節に生理的役割があるという。Wilsonら⁸⁾によると高炭酸ガス血症や低酸素血

症時に脳血流は増加するが、動脈血、脳静脈血および脳脊髄液VIP濃度は上昇しない。また、VIPを動注投与すると用量依存性に総頸動脈血流量や側頭筋の血流量は増加するが、脳静脈血流量やmicrosphere法による脳血流量には変化なく、一方、VIPを脳室内に投与すると脳血流量は増加する。従って、VIPは血液脳関門を通過せず、脳内の血管周囲の神経終末からのVIP放出が脳血流維持に影響を及ぼすのではないかと推察している。Edvinsson⁹⁾も高張の尿素液を動注投与して血液脳関門を通過しやすくしてやると、VIP投与による効果は顕著であるが、関門が正常の場合にはより高濃度のVIP投与が必要であろうと述べ、また、in vitroの実験で脳軟膜動脈などの血管壁にはVIPに免疫反応活性を示す神経線維があり、脳血管拡張作用を示すという。さらに詳細に検討した報告¹⁰⁾もあり、結局、脳血管床ではVIPを含んだ神経線維が血管周囲に分布し、血管拡張の伝達物質となると考えられる。

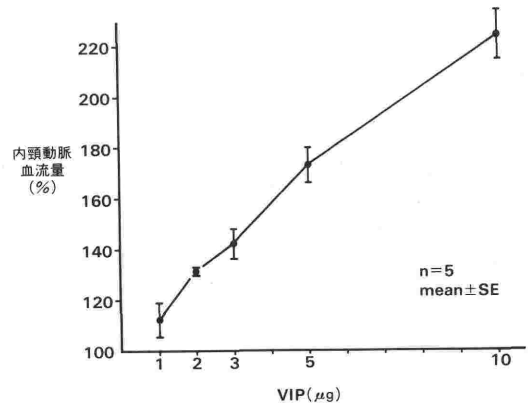


図4 麻酔下の雑犬にVIP動注時の内頸動脈血流量のパーセント変化

5. その他の循環

VIP投与時の種々の動脈や臓器の血流量を測定した報告もある。Blitzら¹¹⁾は麻酔下の雑犬にVIP 1-1024 ng/kgを1分間で静注投与し、電磁流量計を用いて血流量を測定したところ、椎骨動脈、左下行冠動脈、左胃動脈、上臍十二指腸動脈、胃十二指腸動脈および肝動脈の血流量は増加したが、下腸間膜動脈、腎動脈および大腿動脈の血流量は不変で、VIPは脳、心臓、胃、肝臓および脾

臓に対して血管拡張作用が強いという。同様に Nilsson ら¹²⁾ は麻酔下のラットに microsphere 法を用いて血流量を測定したところ、著明な血管拡張は脾臓、甲状腺、耳下線で、次に顎下腺、眼瞼、心筋などであった。また、この反応に対して節遮断薬やムスカリン様作用遮断薬はほとんど無効であったという。実際に臨床例で電磁流量計を用いて VIP 静注投与による血流量変化を測定した報告¹³⁾ もある。腹部手術症例で全身麻酔後、開腹し、VIP を 0.1 μg/kg/分 あるいは 0.2 μg/kg/分 で1分間静注投与したところ、血圧はそれぞれ 17±2 mmHg, 25±2 mmHg 低下したが、胃十二指腸動脈および左胃動脈では血流量の増加を認めた。また、上腸間膜動脈は一定の傾向を示さず、脾動脈は低下、外腸骨動脈は低下したのちに増加したという。すなわち、上腸間膜血管床以外の内臓領域では VIP は血管拡張作用を示

し、脾では血管収縮作用を示した。Kaada ら¹⁴⁾ は低頻度の経皮的神経刺激 (TNS) が末梢血管障害に有効であり、その効果がナロキソンや既知の血管拡張作用を示す物質の拮抗薬でブロックされないことから、健康者および Raynaud 病の症例の血中 VIP 濃度を測定した。その結果、健康者では TNS により血中 VIP 濃度は30%増加した。Raynaud 病の症例では TNS 前の血中の VIP 濃度は健康者より有意の低値を示し、TNS を行うと皮膚温は上昇し、血中 VIP 濃度も35%上昇した。従って、VIP は Raynaud 病の発症に重要な物質とも考えられるが、皮膚温の変化による二次的なものも考えられると報告している。

6. ショック

ショックと VIP に関する研究も行われている。麻酔下のブタを用いて実験的に15分間の消化管虚

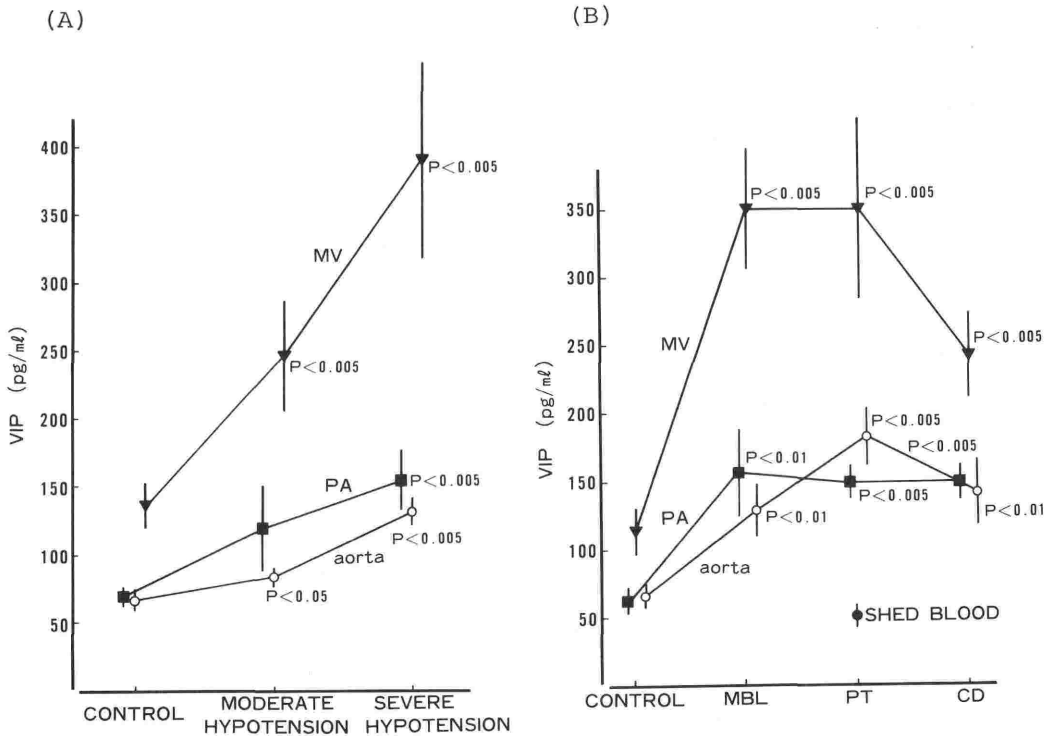


図5 麻酔下の雑犬による出血性ショック時の血中VIP濃度の変化 (mean±SE)
 (A) : 急性出血とVIPとの関係 (n=10)
 PA:肺動脈, MV:上腸間膜静脈
 (B) : 遷延性ショックとVIPとの関係 (n=9)
 MBL:maximum blood loss,
 PT:post-transfusion,
 CD:circulatory decompensation

血を2回行ったところ、その解除直後に門脈血 VIP 濃度の有意の上昇を認めたが、動脈血 VIP 濃度は上昇傾向を示すものの有意の変化でなく、これは肝臓で急速に代謝されたためか、あるいはラジオイムノアッセイ法では検出できない別の物質に変化したためではないかとしている¹⁵⁾。麻酔下の雑犬を用いて同じような実験方法で徐々に消化管の血流量を減少させていき、最終的に完全に血流遮断をしたのちに血流を再開させたところ、門脈血および動脈血 VIP 濃度は上昇し、特に血流再開後の上昇が著明で、臨床的に消化管虚血時にみられる低血圧や下痢などの症状に VIP が関与しているのではないかという報告¹⁶⁾もある。著者¹⁷⁾は麻酔下の雑犬を用いて出血性ショック時の血中 VIP 濃度を測定した。約1時間で脱血死するまでに2回の測定を行ったところ(図5A)、血圧の低下とともに血中 VIP 濃度は上昇したが、平均大動脈圧が 25 ± 2 mmHg の severe hypotension の時点では動脈血および肺動脈血 VIP 濃度はコントロール値の約2倍の上昇に対し、上腸間膜静脈血 VIP 濃度は約3倍に上昇した。次に、出血性ショックが遷延した場合の血中 VIP 濃度について検討したところ(図5B)、可逆性ショックの時期(maximum blood loss)に顕著に上昇した血中 VIP は不可逆性ショックの時期(circulatory decompensation)になると下降し始めた。従って、出血性ショック時に VIP は消化管から放出され、重要臓器の血流を維持するように作用し、遷延性ショックに到ると血中 VIP 濃度は下降し始め、もはや重要臓器の血流維持も困難になるのではないかと考えた。しかしながら、ショック時に VIP は増加するが、それは生体にとって有利な作用を示すのではなく、逆に増悪因子として働らくのではないかという報告がある。Freund ら¹⁸⁾は麻酔下の雑犬にエンドトキシンを投与し、生存群と非生存群とを比較したところ、両群ともに血中 VIP 濃度は上昇したが、生存群の方が非生存群より有意の低値を示したという。最近では Revhaug ら¹⁹⁻²²⁾による麻酔下のブタを用いたエンドトキシンショックや心原性ショックに関する報告がある。エンドトキシンを2時間静脈内持続投与することにより門脈血、上大静脈血、内頸静脈血および動脈血 VIP 濃度は上昇し、特に門脈血 VIP 濃度の上昇が著明¹⁹⁾で、投与終了

時にピークに達したのち、下降傾向を示すが、投与後24時間でも投与前値より高値を示したという²⁰⁾。また、消化管を切除したのちにエンドトキシンを投与しても血中 VIP 濃度は上昇しない²¹⁾ため、エンドトキシン投与による VIP 放出は消化管からであると述べている。nortryptiline を投与して心原性ショックのモデルを作製した実験では血中 VIP 濃度の上昇を認めない²²⁾ため、単に全身の低灌流によって VIP 放出が生じる可能性は少なく、エンドトキシンそのものによって VIP 放出が生じる可能性が強いとしている。以上より、ショックと VIP 放出に関してはショックの原因によって異なることが考えられ、また、VIP 放出がある場合は主として消化管からであろう。その放出が血圧低下をさらに強めるために有害な作用なのか、あるいは逆に、重要臓器の血流維持に有利な作用なのか、さらに検討する必要がある。

おわりに

VIP の生理的あるいは種々の病態下での作用は心血管系のほかに呼吸系や神経系、消化器系など、広い範囲にわたって研究されている。そして、これらの作用は第3の神経線維ともいえる非アドレナリン・非コリン作動性線維を介する作用と考えられ、交感神経や副交感神経との相互作用など、今後の研究に待つところが大きい。

文 献

- 1) Domschke, S., Domschke, W., Bloom, S. R., Mitznegg, P., Mitchell, S. J., Lux, G., Strunz, U.: Vasoactive intestinal peptide in man: pharmacokinetics, metabolic and circulatory effects. *Gut* 19:1049-1053, 1978.
- 2) Smitherman, T. C., Sakio, H., Geumei, A. M., Yoshida, T., Oyamada, M., Said, S. I.: Coronary vasodilator action of VIP. In: Vasoactive intestinal peptide, edited by S. I. Said. Raven Press, New York, 169-176, 1982.
- 3) De Neef, P., Robberecht, P., Chatelain, P., Waelbroeck, M., Christophe, J.: The in vitro chronotropic and inotropic effects of vasoactive intestinal peptide (VIP) on the atria and ventricular papillary muscle from Cynomolgus monkey heart. *Regul. Pep.* 8:237-244, 1984.
- 4) Clark, A. J. L., Adrian, T. E., McMichael, H. B., Bloom, S. R.: Vasoactive intestinal peptide in shock and heart failure. *Lancet* 1: 539, 1983.
- 5) Kulik, T. J., Johnson, D. E., Elde, R. P., Lock, J. E.: Pulmonary vascular effects of vasoactive intestinal peptide in conscious newborn lambs. *Am.*

- J. Physiol. 246:H716-H719, 1984.
- 6) 崎尾秀彰, 吉田 豊, 奥田千秋, Said, S. I.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) と急性低酸素症および急性呼吸性アチドーシス. 呼と循 28:1161-1166, 1980.
 - 7) Larsen, J. J., Boeck, V., Ottesen, B.: Effect of vasoactive intestinal polypeptide on cerebral blood flow in the goat. Acta Physiol. Scand. 111:471-474, 1981.
 - 8) Wilson, D. A., O'Neill, J. T., Said, S. I., Traystman, R. J.: Vasoactive intestinal polypeptide and the canine cerebral circulation. Circ. Res. 48:138-148, 1981.
 - 9) Edvinsson, L.: Vasoactive intestinal polypeptide and the cerebral circulation. In: Vasoactive intestinal peptide, edited by S. I. Said. Raven Press, New York, 149-159, 1982.
 - 10) Lee, T. J-F., Saito, A., Berezin, I.: Vasoactive intestinal polypeptide-like substance: the potential transmitter for cerebral vasodilation. Science 224:898-901, 1984.
 - 11) Blitz, W., Charbon, G. A.: Regional vascular influences of vasoactive intestinal polypeptide. Scand. J. Gastroenterol. 18:755-763, 1983.
 - 12) Nilsson, S. F. E., Bill, A.: Vasoactive intestinal polypeptide (VIP): effects in the eye and on regional blood flows. Acta Physiol. Scand. 121:385-392, 1984.
 - 13) Thulin, L., Nyberg, B., Tyden, G., Sonnenfeld, T.: Circulatory effects of VIP in anesthetized man. Peptides 5:319-323, 1984.
 - 14) Kaada, B., Olsen, E., Eielsen, O.: In search of mediators of skin vasodilation induced by transcutaneous nerve stimulation: III. increase in plasma VIP in normal subjects and in Raynaud's disease. Gen. Pharmac. 15:107-113, 1984.
 - 15) Modlin, I. M., Bloom, S. R., Mitchell, S.: Plasma vasoactive intestinal polypeptide (VIP) levels and intestinal ischaemia. Experientia 34:535-536, 1978.
 - 16) Bateson, P. G., Buchanan, K. D., Stewart, D. M., Parks, T. G.: The release of vasoactive intestinal peptide during altered mid-gut blood flow. Br. J. Surg. 67:131-134, 1980.
 - 17) 崎尾秀彰: 出血性ショック時における vasoactive intestinal polypeptide の放出に関する研究. 麻酔 32:67-73, 1983.
 - 18) Freund, H., Ebeid, A. M., Fischer, J. E.: An increase in vasoactive intestinal peptide levels in canine endotoxin shock. Surg. Gyne. Obst. 152:604-606, 1981.
 - 19) Lygren, I., Revhaug, A., Burhol, P. G., Giercksky, K-E.: Portal and systemic plasma VIP and secretin during intravenous infusion of Escherichia coli endotoxin in pigs. Scand. J. Gastroenterol. 19:1048-1052, 1984.
 - 20) Revhaug, A., Lygren, I., Lundgren, T. I., Andersen, O. K., Burhol, P. G., Giercksky, K. E.: Increased plasma levels of vasoactive intestinal polypeptide in pigs during endotoxaemia. Eur. Surg. Res. 17:75-82, 1985.
 - 21) Revhaug, A., Lygren, J., Lundgren, T. I., Andersen, O., Burhol, P-E., Giercksky, K-E.: A possible role for vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in endotoxin shock. Acta Chir. Scand. 516:46, 1983.
 - 22) Revhaug, A., Lygren, I., Lundgren, T. I., Jorde, R., Andersen, O., Burhol, P. G., Giercksky, K-E.: Release of gastrointestinal hormones in cardiodepressive shock. Acta Anaesthesiol. Scand. 29:371-374, 1985.