

討 論

『循環制御』  
誌上シンポジウム

討 論 風 景



昭和60年8月10日(土)

於・山の上ホテル



鎮目 和夫 先生

座長(鎮目): 循環制御につきましては、皆さんご承知のようにカテコールアミン、アトロピン、ステロイド、それから、アジソン病や甲状腺機能低下症で血圧が下がるということでもわかりますように、甲状腺ホルモンなどが関係しているわけですけれども、最近、VIP とか心房性ナトリウム利尿ホルモン、こういうような循環に関係してくる新しいペプチドが出てきています。それと、ショック・ファクターというような説が出てまいりましたので、高折先生が当番幹事で、ペプチド物質と循環というテーマをお取り上げになった由でございます。

まず初めに、先生方をご紹介したいと思います。

モデレーターの山本亨先生。昭和27年に東大をご卒業になられて、すぐに米国に行かれ、初め1年間はミシガン、その後デトロイトのヘンリーフォード病院とウェイン大学病院で麻酔をご勉強になりました。日本に帰ってきて、ちょうどそのころ東大に麻酔の教室ができたので、その教室に入り、5年後に、日本大学の麻酔の助教授から教授になられて、それからずっと日本大学の麻酔の教室を主宰しておられまして、同時に、もう10年間以上日大板橋病院の副院長をしておられるそうです。

そのお隣が帝京大学医学部の川端先生です。東大の農学部農芸化学をご卒業なされて、ペプチドのことをやられて、帝京大学の岡田先生が基礎学者が必要だということで、その教室に加えられた方です。

岡田和夫先生は帝京大学の麻酔の教授で、前に東大にいたころ私もお見かけしたことがありますけれども、ショック・ファクターの論文を書いて

くださいました。帝京大学には昭和47年からいらっしやいます。

そのお隣が、宮崎医科大学の生化学の松尾先生です。東大の薬学を昭和29年にご卒業になって、私が知っていますのは、シャーリーのところへ行かれまして、シャーリーのノーベ賞の仕事の半分ぐらいは松尾先生がなさったわけです。帰られてから、阪大のタンパク研から第三内科におられまして、それから宮崎医科大学の生化学の教授になり、ヒトの心房性ナトリウム利尿ホルモンの化学構造を世界で初めて明らかにされました。ほかに、オピオイド・ペプチドのネオエンドルフィンの化学構造の成績が認められております。

それから、獨協医科大学の麻酔の崎尾秀彰先生です。VIP (Vasoactive intestine peptide) のご研究をなさって、きょうはその原稿を出していただいています。

そのお隣が、福岡大学医学部の内科の教授をしておられる荒川規矩男先生で、九州大学を昭和28年にご卒業になり、更に大学院を終了されてからアメリカのクリーブランドの Page 先生のところに留学されて、レニン・アンジオテンシン系のことでは日本での第一人者の一人です。福岡大学創立以来の内科の教授です。

私の隣におりますのは、私の教室の成瀬光栄博士で、東北大学を出て、米国のバンダービルト大学の稲上教授のところに留学していて、今、心房性ナトリウム利尿ホルモンをずっとやっております。

私は、昭和21年に東大を卒業し、ホルモンのことをずっとやっている鎮目でございます。

まず、普通の生活をしている状態で循環制御はしょっちゅう行われているわけですけれども、そのときには、ペプチド以外の物質が大きな役割を果たしています。ペプチド物質としては、レニン・アンジオテンシン系が一番主のような気がするんですが、その点、荒川先生いかがでしょうか。

荒川: 平常状態で循環制御をやっているのは、第1番にはやはり神経系でしょう。これは秒単位で動く必要があります。次いで数分のところでレニン・アンジオテンシン系が参加してまいります。例えば、我々が臥位からちょっと立ったというだけで、先ず即座に神経が作動し、これがブロックされていると起立性低血圧をおこします。

しかし数分しますとレニン活性が倍ぐらいに上がってきます。レニンは、大体5分ぐらいで血中に出てまいりますし、15分ぐらいではマキシマムに達しますから、このように交感神経の後ろ立てについて回って動く形になります。その他に、多少正常と違うかもしれませんが、下痢や嘔吐でナトリウムが抜けたとか、あるいは血出で血液ボリュームが抜けた時にも、交感神経もさることながら、ダイレクトにレニンも参加してまいりますし、その場合も交感神経と協調関係で動きます。こういう比較的短期の、ラピッドに動くものに更についてその背後にはまだアルドステロンなども控えていて、これは数時間とか数日の単位でじっくりと参加してきます。

したがって、日常レニン・アンジオテンシン系を動かしているファクターは何かといえば、姿勢とか血圧とかナトリウムの出納とか、blood volumeとか、交感神経の緊張状態、そういったものだろうと思います。

座 長：日常状態で、VIPはどうなんですか。

崎 尾：現在考えられているのは、VIPは自律神経に含まれていると言われておりまして、しかも副交感神経ではアセチルコリンと一緒に共存しているということも言われているようですし、交感神経であれば、ノルアドレナリン単独、あるいはソマトスタチンと一緒にしているもの、あるいはVIP単独のものなど、いろいろ言われているようです。従って、何かアセチルコリンとかノルアドレナリンとか、そういうのと一緒に動くような気がします。

座 長：証拠はないわけですね。

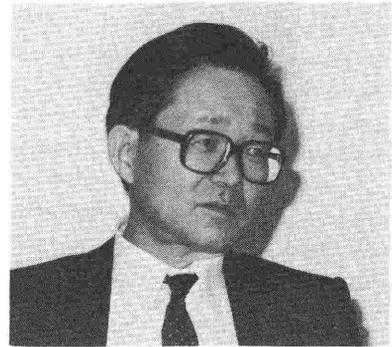
崎 尾：ええ、まだそこまではよくわかりません。

座 長：ANFは、ANPという人もいるし、今、一番ポピュラーな名前は何というんでしょう。

松 尾：どうなんでしょう、それぞれのグループがそれぞれの名前をつけていますね。日本の場合には、内分泌学会なんかはANPというセッションになりました。

座 長：この間モントリオールのアメ리카・ペプチドシンポジウムでは何という名前になりましたか。

松 尾：あのときは、みんなに差し障りないように、cardiac peptideという名前にしてしまし



荒川 規矩男 先生

たね。

座 長：先生はなんておっしゃっているんですか。

松 尾：私はANPです。

座 長：このANPは、普通の循環調節には、生理的にはどのくらい係わりますか。

松 尾：今、荒川先生がおっしゃったレニン・アンジオテンシン系、あるいはキニン・カリクレン系とANPがどういうふうに絡み合っていくかというのがこれからの大きな問題です。発見のきっかけが体液の容量調節、と電解質の濃度調節に関与しているものらしいということから出発しましたので、いわゆる循環調節に大きな意味をもつ可能性のあるホルモンと思われます。現在では、まだほとんど未知のホルモンだといっていいでしょう。

座 長：これからの研究課題ですね。

松 尾：そうですね。

座 長：今はradioimmunoassayではかれませぬ。例えば、日内変動とか、あるいは塩辛いものを食べてナトリウム摂取の影響を見るとかね。

松 尾：ほかのペプチド性ホルモンのradioimmunoassayと違って、ANPはSSリングを持っているせいなのか、基本的な測定条件を決めるのにみんな苦労してしまっていて、まだ完全にestablishされたとは言えないんです。ですから、まだ正常者、あるいは病態の比較などを大まかにはかる段階で、日内変動までうまくはかれるようになっているかどうか。感度自身は非常にいいですけれどもね。

座 長：レニン・アンジオテンシン系みたいに



崎尾 秀 彰 先生

establish したものではない。

松 尾：ええ。assay 系をそのレベルまでもっていってお互いに比較しながら、考えていかなきゃいけないと思いますね。

座 長：そういうものの正常の循環の状態ということで、山本先生、何か、読者を代表して、やさしいことを、御質問下さいませんか。

山 本：今のところは、RAA という系統が、正常の毎日の循環制御を行っているんで、ほかのVIP も ANP もまだその点は不明だというふうに考えてよろしいと思いますね。

松 尾：ANP は少し様子が違うようですね。といいますのは、ANP のプラズマレベルがヒトで大体 200 pg/ml ぐらいある。かなりの量ですね。ラットなんかでは300~400ぐらいになるでしょう。それから、まだ分泌状態がはっきりしておりませんが、カルバミールコリンでは stimulate されないけれども、エピネフリン、ノルエフネリン系や ADH で stimulate されることが明らかにされています。血中での分解なんかを見積もりますと、常時心房から相当の量が分泌されているホルモンのように思われます。そして、ちょっとした環境の変化でほかのホルモンはよく動きますけれども、ANP は案外動かないんです。非常に大量に食塩負荷をかけたりしますと動くのですが、体液容量、あるいはナトリウム濃度の基本的なホメオステシスを維持するために働いているのではないのかなという感じがします。これが、ショックとなり、何か大きな外からの侵襲要因でどう変動するか、その辺の見きわめがつくと面白いのですが。

座 長：それはまだわかっていない、プラズマショックのときには、

松 尾：はい。

荒 川：確かに、スタートが去年ぐらいですから ANP に関してはまだわからない面が多いんですけども、非常に目先のきいた学者は、レニン・アンジオテンシン系と裏腹で動いていると既に言い始めているんですね。例えば、先づ①従来とも RIC 系なんというのが腎臓にあるということ、何十年もやっている人 (Muirhead 先生) があるんです。ところが最近②、この ANP が出てからこれこそその対抗ホルモンだと、Laragh 先生という有名なコーネルの教授が、5月に開かれたインターアメリカン・高血圧学会での、最後のキーノート・レクチャーで申されました。この ANP ほど、従来レニン・アンジオテンシン系とことごとくに相反する作用を持ったものはないとして、ANP をレニン・アンジオテンシン系のカウンターホルモンであるというふうに位置づけたのです。拍手喝采でしたけど、降りてきてあいさつしたら、「今の私の考えをどう思うか」と言うんですね。あの人は非常にすばっこいというのか、自分も確かに実験をやるんですけども、ほかにデータがあればさっとつかまえて、一つの見通しを立ててしまうんですね。しかし、それが大筋では大体従来とも合ってきているんです。たとえば低レニンと高レニンの分け方とか、その他カルシウムの問題にしましても、だから、「ANP も案外いい線いっているんじゃないですか」と言ったら、喜んでいました。

そういうわけで ANP は、レニン・アンジオテンシン系同様にやはり日常密接に働いている可能性があると思います。

山 本：VIP はその点どうでしょうか。

崎 尾：例えば、低酸素状態になりますと coronary blood flow がふえますが、そういうときに VIP 放出があるのではないかと思って私も実験をしてみました。しかしその傾向はありますが明確には証明できませんでした。あるいは炭酸ガスを負荷したときの脳血流がふえるのは、もしかしたら VIP によるものではないかと以前考えていたんですけども、最近の報告を見ますと否定的のようです。

成 瀬：VIP に関してですが、一般に血中に存

在するペプチドが本当に生理的な意義を持っているかを見る一つの方法として、アナログを使うということがありますね。例えば、アンジオテンシンなどでもアナログを使って、内因性のブロックしたときに果たして血圧がどうなるかという見方ですが、血中に存在している VIP が本当に血圧の調節に関係しているか否かというのは、どの程度わかっていますか。アナログはあるのでしょうか。

崎 尾：アナログはありますけど……。

成 瀬：それを使ったときに、血圧が上昇するとか。

崎 尾：血圧は、血管拡張作用が強いため拡張期血圧が下降するというのはわかっているんじゃないかと思います。

成 瀬：内因性の VIP が、本当に生理的な濃度で血圧に効いているかどうかというのは。

崎 尾：それは、私には今ちょっとわかりません。

成 瀬：そういうような実験、例えば VIP の抗血清を用いて受動免疫をして……。

崎 尾：ええ、別な実験で抗血清を使っているのはありますけど、血圧に関してはちょっと私知りません。

座 長：抗血清を使ったら、血圧がどうなるかということですか。

成 瀬：上がるんじゃないかということです。そうすれば、内因性の VIP が血圧を下げる作用を発揮しているとの裏付けになると思われます。

座 長：ANP の抗血清を動物に注射したらどうなりますか。

松 尾：これははっきりしないんですよ。かなりの量が心房から分泌されていますでしょう。末梢血において 200 pg/ml ぐらい出ますので、私ども抗体をつくっているウサギなんかで、血圧が上がるんじゃないかとか、あるいは利尿が抑えられるんじゃないかと思いましたが、それはないようですね。emergency に対応して、瞬発的に分泌されるようなホルモンには neutralization が効くんですけれども……。

座 長：steady なんですね。

荒 川：今の血中レベルの問題ですけど、5月のインターアメリカンのときの話で、モンテオール genest 先生の話だと、200pg というの



松 尾 寿 之 先生

は多いと言っていましたね。

松 尾：あそこは少ないんですよ。

荒 川：100 pg 以上というのは、assay のやり方が悪いんだと。一生懸命苦労したけれども、何がいけなかったかという、彼らの言う説明は、ANP の inactive な断片と交叉反応しちゃうので、高く出てしまう。だから、必ず透析してやれと。そしたら、あそこでは 70~80 pg になったというんですね。これが本当なんだということと言いましたが、その辺はどうなんでしょうか。

松 尾：それが一番問題だと思います。あそこでやっているのはまだ抗体の感度が低いので、抽出などの前処理をしていますね。そうしますと、かなりのロスが起るのです。我々のところでも、例えばBSA を immunoassay のバッファに入れて処理しますと、SH を持っているのもそれに ANP がくっついちゃうんです。くっつくとリングが開いて、ある種の抗体では感じなくなってしまう。そういうロスがありますとラジオイムノアッセイの実際の値は下がってきます。我々のところも最初のころは低く出たり高く出たりしたのが随分ありまして苦労しましたが、最近、SH を抑えた BSA を immunoassay のバッファに入れると、ずっとコンスタントに高くなるんです。一般のラジオイムノアッセイと違って、ANP の場合、非常に高く出たり、極端に低く出たりしています。その理由の一つは、操作中に SH を持ったほかのタンパクと結合してしまって、測定値を異常に低くしてしまう。それで、我々は、濃縮や抽出などの操作をしないで、そのままの状態ではかることにしています。



山本 亨 先生

荒川：その点は ADH なんかはどうでしょう、あれも SS がありますけれども。

松尾：ADH も、同じようなことが起こるといふ記載はございます。ところが、ADH の場合はリングがしっかりしていて、開いた形が逆に不安定らしいですね。だから、その影響はあまりないと言っています。カルシトニンなんかでも同じようなことがございますね。

成瀬：私たちは大体100前後ぐらいの値が出ているんですけども、一つは、採血条件がかなり効いている可能性があると思います。即ち採血時の姿勢（立位、座位、臥位）や採血時間が各グループによって少しずつ違っていることが大きな問題だと思います。もう一つは抽出の有無ですが、松尾先生の方はダイレクトでやるわけですね。ダイレクトとインダイレクトは大体同じような値に出るのでしょうか。

松尾：フリーズ・ソウを繰り返したり、凍結乾燥を間に入れたりしますと、ぐっと下がってきます。そうでなくて、セパックを通すぐらいの状態ですと、インダイレクトもダイレクトもほとんど変わっていません。ですから、本当に微妙ですね。あれほど環が開きやすいとは思いませんでした。

座長：今のところは、循環制御に関係するペプチドは、レニン・アンジオテンシン、ANP、VIP のほかに何かございませんでしょうか。

松尾：先ほど荒川先生がおっしゃったように、ペプチド・ホルモン、例えば、レニン・アンジオテンシン系、あるいは他の大きなホルモンは、確かにある程度ゆっくりした制御をする、片

一方は神経系は非常にラピッドな制御をするというところで、neuropeptide や VIP のあるファンクションはそうだと思うんです。neuropeptide は、神経細胞内にクラシカルな neurotransmitter と一緒に含まれていてこれはまた、非常に早い制御をやっているものでもありますね。例えば VIP でもそうですし、オピオイド・ペプチドなども neural transmission に関与して、他の細胞にラピッドな pulse を与えていくというような形で出るんですね。

それから、ANP の場合も、エピネフリン、ノルエピネフリンで確かにある程度の stimulation がかかるんですが、ちょうどこの前、ジェネーのグループですか、モルヒネで非常に ANP の分泌が stimulate されるおもしろい報告をしまして、それはナロキソンで抑えられる。そうしますと、内因性のオピオイド・ペプチドなんかは、ANP 分泌に影響する可能性も考えられるので、間接的ではありますけれども、種々のペプチド類が循環系にかかわってくる可能性は非常に強いと思います。

座長：オピオイドのペプチドというのは、アジソン病のときには非常にふえていますね。だけど、アジソン病の患者で、末梢の痛覚には変化はないですが、循環系の ANF をふやしていくとか、アジソン病で何かはかってありますか。

成瀬：1例もありません。皆さん糖質コルチコイドをリプレースされていますから。もし血中 ANF がふえていると、アジソン病の低血圧の一つの要素として考えられるのですが……。

座長：アルドステロンもないし、コルチゾールもないしね。

松尾：neuropeptide の中で、substance-P の系列など、血管平滑筋とか種々の平滑筋に対して強い収縮性、あるいは弛緩作用を示すものがございませぬ。ですから、in vitro の系で見えますと血圧調節に対する意義があるんじゃないかと思いますが、実際に in vivo でどんな役割を占めていますかね。

座長：vasopressin にしろ、あれは血管を収縮しますけど、生理的なときにはあまり働いてないんですね。

荒川：ダイレクトにはないですね。間接が多いです。

座 長：例えば、尿崩症の患者でも、そう血圧がどうってことはないですからね。

成 瀬：ニューロテンシンなどは血圧にどうなんでしょうか。

松 尾：我々も neuropeptide をいろいろ取り出してきて、本当の physiological な function を決めたいと思っているんですけども、なかなか難しいですね。

座 長：しかし、ナトリウム利尿ホルモンについては、これから1～2年の間に、非常に進歩するでしょうね。

松 尾：そうですね。今までの生化学的なレベルの isolation の段階で、ようやくある程度 molecular form の情報もしっかりしてきましたし、荒川先生ご指摘のように、radioimmunoassay が確立してきて、レニン・アンジオテンシン系と比較できるようになりますと、随分進むと思いますね。

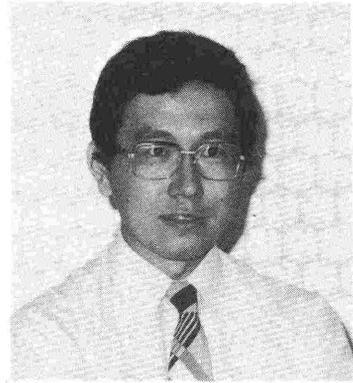
座 長：VIP もいろんな作用があるんで、生理的なものがだんだんわかってくると思いますね。

岡田先生、ショック時以外の循環制御について何かお話をいただけますか。

岡 田：私も、血行動態全体を眺めて、その中に、先生方がきょう問題になされたようなファクターがどの割合で、またどの時点で関与するかという点に関しまして、そういうバイオケミカルなツールを持ってなかったし、その一歩前にどまっていた感が深かったと思えます。きょうお話を聞いていまして、今の ANP 自身にも neuropeptide の影響が及んでいるというのを考えますと、単一の系だけで考えてはいけないということを感じました。

座 長：ペプチドだけじゃなくて、ステロイド、アミン、実際にはみんな関係しているんですね。

次に、ショック時の循環制御のお話に移りたいと思いますけれども、ショックのときに血圧が非常に下がる。ということは、適当な治療をしないでおると患者が死亡するし、場合によっては、どんな治療をしても死亡するようなことがあるわけですが、最近、ショック・ファクター、ショックのときに出るペプチドというのはいろいろ言われているようでございます。岡田先生、その点でお話いただけますか。



成 瀬 光 栄 先生

岡 田：ショック・ファクターということは、先ほど松尾先生がおっしゃいましたように、やはり molecular form が完成されて、それを radioimmunoassay 法にしても何にしても、何らかの方法で測定でき、次に生理学的な作用、または病態生理学的な作用が解明されるというステップを踏むと思います。私どもが呼んでいるショック・ファクターというものは、一番最初に思いつくのは、endotoxin です。endotoxin shock という一つのパターンがありそのショックの血中に同定できます。それが dose dependent に血行動態に影響を及ぼします。もちろん血行動態だけでなく、代謝面にも影響があることもわかっています。

その次に lysosome 酵素があります。ショックが細胞の崩壊ということから、単純な死に至らないパターンをとると定義しますと、lysosome 膜が先に崩壊して、ほかの細胞の fragment が生きているというときには、活性化され放出された lysosome 酵素の activity が高まったという状態で細胞がどうなるか。また、それが長い目で見て循環系にどういう影響があるか原因か結果かも問題ですが血中に lysosome 酵素がふえたということは、ショックの重症度と相関します。

またショックの重症度を増すという点で、endotoxin shock だけでなく、出血性ショックや、そのほかのショックでも、low flow state が長く続き、その度合がどの程度かによって lysosome 酵素は血中にふえて、それによって lethality がふえるというある程度の相関性も認められている。だから、これもショック・ファクターの一つとみなしてよいと思います。



岡田和夫先生

これから先が非常に問題なんですけど、今まで  
の物質の存在と同定を行って、その生理的作用を  
見るという手順の逆みたいになるんでしょうか、  
ショックのときに心臓の機能が抑制される  
ということ、またショックで障害をうける、  
specific な organ として、肝を含めて網内系が  
あります。これらの抑制がショックをより増悪す  
るというパターンがあると、この臓器機能の抑制に  
contribute するファクターが存在するのではない  
かなという希望的観測のもとに、ショック・ファ  
クターの研究が進められたような気がします。

このショック・ファクターの中で心筋抑制因子  
が最も注目されています。これはアメリカのペン  
シルバニアの生理学の教授の Lefler リーファーとい  
う人が言い出したので、特異的な、内臓の虚血の  
状態——これはショックのときの特徴——、これ  
はホメオスタシスの維持、脳、または心筋の血  
流の維持の代償として内臓の虚血が非常に著し  
くなる。そのホメオスタシスのために虚血の著し  
い内臓から toxic factors といいますが、心筋を  
選択的に抑制する物質が出てくるんじゃないか  
ということを提唱して MDF が登場してきました。

それから、もう一つショックでは肝機能を含  
めて網内系が抑制されるということですが、網内  
系の抑制もどうも血流の低下だけでは説明でき  
ない。だから、何かショックの進行とともに、選  
択的に網内系を抑制する物質があるんじゃないか  
ということで、網内系抑制物質、というような  
ことが言われている。その辺がショック・ファ  
クターに関する現況ではないかと思えます。

私自身もそういうことをやっていて気がひけて

いるんですが、こういうものがあって、だからこ  
うだという分析がなしにこの展開がなされてい  
まして、それを解明することが、ショック・ファ  
クターを研究した者にとつての責任ではないかと反  
省し、きょうはその辺を教えてくださいとい  
うことで出てきたわけです。

山本：ショック・ファクターと、今までほか  
の先生方がおっしゃった正常の体循環を制御す  
るものとの根本的な差は、ほかのは正常時でも存在  
するけれども、ショック・ファクターはショック  
にならないと出てこないということですか。

岡田：一応、そこを従来のものとの差だとい  
うふうにしているんです。ところが、lysosome  
酵素というのは正常のときに全く血中にふえな  
いかといたら、ショック以外のほかの病気の時だ  
ってふえると思いますが、一応定義としてはそ  
ういうことになっています。

座長：ショック・ファクターというのは、ど  
のくらい characterize されているんですか。

岡田：私は生化学に弱いものですから教えて  
いただきたいと思うんですけれども、1970年代に、  
薬理学教室と生理学教室の人が、アメリカで大体  
こういうものだろうということで、一応分子量サ  
イズが700~1,000ぐらのものだろうとい  
うことが、心筋抑制物質に関しては言われたん  
です。それにペプチド様反応があるということ  
を証明したというふうな論文もありますし、私  
どもも、そこから先、物質の分析の手法が進歩  
してすぐ同定されるのじゃないかなと思ってい  
たらそこでストップしたというのが現状です。  
これだけ競争の激しい世界がアメリカであつて、  
なぜこれが分析できなかったのかと思ってい  
るんです。網内系抑制物質についても、大体  
その程度の範囲であらうと言われていま

座長：その解明は進んでいないわけですね。

岡田：はい。

座長：例えばショックのときステロイドを  
たくさん使いますね。その作用機序の一つは、  
MDF の産生を抑えるんだと書いてある本もあ  
りますけれども、その点もまだはっきりして  
ないのでしょうか。

岡田：ステロイド自身が、先生のご専門の  
いわゆる内分泌学的な領域におけるホルモ  
ンの効果を期待してショックのときに使う  
のではなくて、

薬理的な薬効を期待して使います。少なくとも細胞の膜、その構成因子の磷脂質を含めてその安定化を図る機序が、大体ステロイドに関して言われてると思います。これは lysosome 膜に関しても言えるだろうし、細胞膜に関しても言える。そういう膜の安定化ということが図られれば、lysosome の崩壊が防げる。lysosome の崩壊が防げれば lysosome 酵素の活性化が防げる。MDF の産生が主に pancreas で行われ lysosome 酵素が活性化されることがその引金になります。ステロイドは MDF というより、lysosome 酵素の活性化を抑えるというふうに考えてもいいのではないかと思います。

座長：ショックのときのステロイド大量療法というのは健保診療でも認められているわけですが、その作用機序というのはそういうのが一番主なんですね。

荒川：そうすると、pancreas が影響するわけですか。

岡田：幾つかの論文がありますが、大体 pancreas がということなんです。

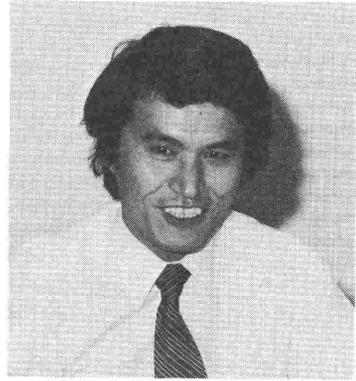
荒川：確かにトリプシンだとかカリクレンが多いんですね。そして、あれは *in vivo* でも *in vitro* でもキニンをつくりますし、分子量のサイズも大体1,000ぐらいですね。MDF というのが言われたとき、私はキニンじゃないかなと思ったことがあって、木村栄一先生がちょうど心筋梗塞患者ではかって、ブラジキニンが確かにふえていたというようなデータも出しておられるんですけども、それが cardio depressant の作用があったとは書いてないんですね。その辺のつながりはその後どうなったんでしょうか。

座長：キニンじゃないようですね。

荒川：やっぱり別のものがもう一つあるんでしょうかね。

岡田：今までいろいろな MDF に対する controversy もありましたけれども、キニンじゃないかという考えはなかったと思います。例えば、zymogen granule の関与もあり、そこを抑えるプロテアーゼ・インヒビターを使っておけば MDF の産生が抑えられるような気がするんです。

荒川：それに関しまして、私どもが見つけたのでキニン・テンシン系として提唱しているのがあるんです。それは、偶然の機会に、トリプシンと



川 端 博 秋 先生

かカリクレン、要するにこれはセリンプロテアーゼですけれども、こういうものはキニンをつくるということで知られてきたのに、アンジオテンシンIIをもダイレクトにつくるんです。これは発表するまでに5~6年かけてしっかり石橋をたたいた上で、間違いないものと確信してから世の中に出したんです。それには条件がありまして、いわゆる生理的な pH、即ち弱アルカリ性下ではキニンをつくるんですが、ちょっと弱酸性になりますとアンジオテンシンIIをダイレクトにつくり始めるんです。レニンや変換酵素を必要としないんです。

座長：弱酸性というのは、生体内で起こるぐらいですか。

荒川：pH 5~6 の付近で生体内の局所で起こり得る生理的 pH です。それからまたもっと極端に、試験管内で pH を、2 ぐらいまで下げますと、再び極端にキニンが出来るんです。つまりキニンが2~3の付近と7~8の付近で出て、その中間の弱酸性の5~6の付近では、アンジオテンシンIIが出来てくるという系です。

それを今度は *in vivo* で試してみようと思って教室の権藤君にやらせました。その結果は、今年の日本循環器学会と先程申しましたインターアメリカンのサテライトで発表しました。全身性の弱酸性の状態はショックなんかでよくあると思うんですけども、それを局所でつくる方法として、心筋を使ったんです。犬の冠動脈の左前下行枝を結紮しますと15分位でその末梢の心筋組織 pH がちょうど6 ぐらいになるんです。それに一致してアンジオテンシンIIが出てくるんです。もちろん、全身のレニン・アンジオテンシン系を一応除外

しておかなければいけませんので、24時間前に両側腎摘をやって、血中のレニン・アンジオテンシン系をすっかり落としておいてやったんですが、coronary sinus blood 中にアンジオテンシンⅡがふえてくるんです。そこで、アプロチニンというセリンプロテアーゼ・インヒビターで前処置しますと、アンジオテンシンⅡは出てこないんです。だから、カリクレン又はその類似酵素が、局所の弱酸性の tissue でアンジオテンシンⅡを直接生成したことを見つけたんです。それがファクターの一つになり得るかもしれませんね。

岡 田：酸性になるとアンジオテンシンⅡになるんですか。

荒 川：はい。今まで考えられていなかったことで、特に酵素学者などの前で話すと始めは大抵非難を受けます。酵素の基質特異性上説明出来ないではないかと。しかしこれは事実だからいつも言うんですが、従来の酵素学では基質特異性の決め方が、非常に大量の基質を使って比色法などではかっていた。ところが生物活性の方は量的に相当オーダーが違うものですから、今までと違った基質特異性が出て来た。つまり、従来の方法では気づかれていなかったんだと私は思うんです。

松 尾：lysosome の酵素というのは分解系だとか言われていますけれども、lysosome の中に入っているときは非常に整然と働いていますね。ところが lysosome がちょっと壊れてきたりすると異常な反応を起こします。酵素を取り出した時点での基質特異性と生体内での反応機序というのはかなり違ったものみたいな気がしています。今、荒川先生はひどく遠慮なさっておっしゃいましたが、ファクターと呼ばれているときというのは、随分長い苦勞の時期があるんですね。そこを何とか突破すると適当な検定法を使って物質としてファクターが同定されるまでは随分早くなくなってきましたけれども。

我々も酵素で悩まされているものですから、ショック・ファクターについての論文なんか拾い読みしていたんですが、ショック・ファクターそのものというのは、細胞自身にとって、そのショックに対する compensation の防御機構になるんですか。

岡 田：防御機構もあるし、over compensate し過ぎて悪くなることもあります。例えば、シヨ

ックでの循環の制御ということを考えますと、脳と心筋の血流を保つために犠牲になる臓器が沢山あると思います。手足や皮膚の血流の低下はまだいいと思いますが、内臓の虚血は、脳を保つには必要かもしれないが、長く続く内臓領域の虚血は悪いことではないかと思ひます。先生がおっしゃるように、どこでと言ったら細胞で、organ といったら、内臓だと考えていいんじゃないかと思ひます。だから、target organ を持っているということが、一つのこれの特徴だと思ひます。

座 長：今のところわりにはっきりしているのは、lysosome 酵素だと。それで、リーファーの言った MDF というのは、まだはっきりしてないんですか。

岡 田：いいえ、pancreas から産生されて、血中を運ばれて、心筋を抑制するという論文があります。

座 長：分子量が600とか書いてありますが、これはリーファーが言ったので、まだはっきりはしてないわけでしょう。

岡 田：そうなんです。だから、そこまでわかったのがなぜわからないかということ、先生方に教えていただきたいと思うんですけど、どうなんでしょうね。

松 尾：ANP なんかもそうなんです。利尿と関係しているということがわかったのは早かったですね。心房に顆粒が見つかったのが、1970年ごろ、その顆粒の動きがわかったのが1979年、それから、わりに量の多いホルモンだったんですけども、3年間ぐらいは in vivo の利尿活性で追いかけていました。その間はやはり仕事は余り進んでないようです。多いといってもやはり微量のホルモンですから、それを assay するのにかなり大量の試料を使わなくてはいけない。しかも、in vivo の生の動物を使う assay では、どうしても再現的なデータが出にくいということで、非常にシャープな、in vitro の系が確立されたものから解決されているようです。

昔の LH-RH なんかもそうでした。ゴナトトロピンの radioimmunoassay ができてはじめて研究が進んだ。それまでは、in vivo の assay を使っている間は進まない。ですから、tentative なメルクマールでもいいんでしょうけれども、何か非常に微量で、サンプルをロスしないのできる

assay ができるということが、次のステップに進む大きな要素のような気がします。

座 長：これも物がわかれば、構造の一部から、遺伝子を取り出してね。

松 尾：そういう意味では、10年前とは格段に違いますから。

山 本：不思議なのは、RAA も ANP も VIP も体の制御をやっている。結局、体を守っているような作用がございすね。それはカテコールアミンでもそうだと思うんですが、ショックになって血圧が落ちると持ち上げようとする。だけど、ショック・ファクターだけはあまり守ってくれない様子なので、そこが、同じペプチドとはいえ不思議な気がするんですね。これが出てくるといつも悪者で、あまり守ってくれる役割をしないということは、ほかのとはちよっと違うような気がします。

荒 川：昔、血管障害因子と言われていたんですが、あれも、今、山本先生が言われたようなことと同じようなことを私は言って反論していたんですね。つまり、生体というのは非常にうまくホメオスターシスができていて、反応がちよっとオーバーに出過ぎたために変な病態になることはあるけれども、本来はよくする方向に行く筈である。そこでわざわざ血管を障害する物質なんかなぜ必要なのか。そんな筈はないのでこれはセカンダリーな結果として傷害因子が出てきたにすぎず、何も生理学的な合目的性を持ってないんじゃないかと申し上げたことがあるんです。今のお話を聞いていると、ショック・ファクターというのも、同様に結果因子と解釈していいんじゃないかと思えますが。

岡 田：ショックという定義は何かという問題ですが、突然ショックになり、ある時期続いて、治せばもうショックは治ってしまうパターンが多い。ところが、ショックの時間が延長したときに、生体の方でがまんできなくて放出されるものと思えます。そして一旦放出されると、かえって生体をいろいろ障害してくる。ショックが重症になり非可逆性になってくるということもあり得ることだと思うんです。ですから、今、先生がおっしゃったように、代償するというものとは違うと思えます。いわゆる生体のホルモンというような考え方とは全然違うんじゃないでしょうか。

座 長：それがペプチドならきょうの主題の中にも入ってくるだろうと思うんですね。川端先生はそういうものを研究されているわけですか。

川 端：実際に MDF というものを単離しようと思って、大体3年間ぐらい過ぎたんですけども、具体的にリーファアの文献を逐一細かいところを追っていきますと、非常に実験的に納得のできないところがたくさんあるんです。その細かいところをここで申し上げてもしょうがないと思うんですが、例えば、ゲルクロマトのパターンの一つ見ても、全く納得のできない結果が出ているのが多々あります。私自身は、先に活性はあるものとして分離することから実験を始めたんですが、だんだん分離が進んできて、fractionation された、どこのピークに活性があるかというところで非常に悩みまして、行きついたところは、プラズマそのものにそういう活性があるかないかというところまで戻ってしまいました。私のやった限りでは、乳頭筋の等尺性収縮を bioassay 系として使うんですが、顕著な陰性の変力作用というのとはつかまらないんです。かえって、私のサンプルですと、ショックの状態のときの心筋を強める作用の方が強く出まして、恐らくそれはカテコールアミンだろうと思って測定してみましたら、今、そのデータが出かかっているところなんですが、心筋の収縮を強めるタイムコースとカテコールアミンの濃度の移行が非常に似た形を持って出てきたものですから、今の段階では MDF の存在に対しては、非常に否定的な結果が得られていますね。

座 長：リーファアの言う lysosome 酵素の流出というのは別の問題です。

川 端：ショックで lysosome 酵素が血中にふえてくるようですが、lysosome 酵素がそういう生体内のプラズマというような pH の状態でどれぐらい働くのか疑問を持っています。

試験管の中で pH をずっと下げて基質特異性を調べることはできますけれども、それが果たして、lysosome の酵素がいきなり cytosome やプラズマに出てきたときにそういう作用をするかどうかというのは、私の感覚としてはあまり納得できません。

松 尾：それが物を探しているときに一番悩むところなんですね。オール・オア・ナッシングというか、できるかできないか。しかも、何かサジ

エストするようなデータがいろいろ蓄積して、やはり何かありそうだということを確認するまでというのは不安の連続でして、先生の実際やっていらっしゃる感触が正しいのかもしれない。あるいは、クルードな状態で探すときには、一方では低分子のカテコールアミンだとかヒスタミンだとかいっぱい混じっているので assay を乱してくる。ワンステップ精製するとそこで比活性がぼんと上がってくるようだったら非常に簡単なんですけれども、今、難物のやつというのはみんなそうでしょう。精製の初期段階では、どの分画を見ても活性があるように見えるんですね。活性の強そうなどころを選んでさらに分離するとまた広く活性が分かれてきて、比活性そのものは上がらない。我々も表に出ないところで苦労しています。

私達は今の段階で、ペプチド性で生理学的に意味のありそうなものを何でも拾い上げようという精神でやっているんですが、すぐには手が出ないのではないかなと思ってヘジテートする感じはあるんですね。シャーリーが言ってましたが、当時視床下部ホルモンがあるなんて言う馬鹿にされていた。ヒマラヤの雪男を探すようなものだと言われていたということですが、そういう苦労が一番長い底辺にあって、はじめて未知の領域が広がっていくのではないかとはい思うんです。

座長：あきらめないで頑張ってください。

崎尾：ショックの時期で差があるようなこともあるんじゃないかと思うんです。例えば、VIP にしても出血性ショックの実験で血圧の低下とともに著明に上昇しますが、やがて可逆性ショックから irreversible なショックに陥ると VIP は落ちてきます。一方、プロスタグランディンのうち、トロンボキサンもはかったことがあるんですが、これは可逆性ショックの時期はほとんどふえておらず、irreversible shock と思われる時期になるとすぐふえてくるということがありますから、ショックのどの時期で測定するかということも非常に大切なことではないかと思っています。

川端：それは、タイムコースをとってやってみたんですけれども……。

岡田：in vitro と in vivo の assay というのは非常に難しいとおっしゃったのは、全くそのとおりだと思います。例えば、ショックのときに、血中に何も MDF だけでなくいろいろなものが

入っている。例えばカテコールアミンは猛烈な勢いでふえているんですよ。そうすると、そのカテコールアミンを崩壊させない状態でサンプルを取ってきて持ってくると、カテコールアミンの作用が非常にドミナントに出てきた場合を、assay 系ではかっているということになると思います。では、bioassay でカテコールアミンだけどかしておいてということのをこれからやらなきゃいけないかもしれないし、もう一つは、in vitro でそれは抑制しないのではないかという否定は、in vivo の環境でのアシドーシスのない状態下という条件を考慮しなければなりません。例えば、neuropeptide がアシドーシスの影響をうけ、特に endotoxin shock のときにこれが循環抑制を招くと言われてます。ナロキサンはこれに効くということになりつつあるんですが、アシドーシスと低体温のときは、血行動態の改善面で効きづらいということも言われていたと思います。そういうことで、アシドーシスがあったときの血行動態は抑制的に働いている。そういうときに MDF が、弱りかかったところに最後のだめ押しをするようなものだと解釈すれば、ショック、イコール MDF、心筋抑制、それで心臓が抑制されて死ぬというふうにはいはいかないと考えれば、まだ完璧に捨て切ることにはできないんです。

座長：ナロキサンに関係しているんですが、ショックのときは血中のエンドルフィンが多いわけですね。ただ、血中にはさっき申し上げましたように、アジソン病でも物すごくふえているんです。これは、末梢血中にふえているのは ACTH がふえているから、それと一緒にふえるんでしょうかね。それとは別に、脳内でエンドルフィンがふえて、それがナロキサンがあったときに働くのかどっちでしょうか。

岡田：ショックのストレスで下垂体から ACTH の分泌が増し、これと一緒に増えると思います。ショックの患者は痛みを感じないということで、ACTH の分泌増加は非常にいい方に働くけれども、同時に放出されるエンドルフィンも、ショックのときの血圧下降に関与していると思います。ですから、一方は生体の防御に役立つが、他方はよくない。ショックのときにモルヒネを使うというのは禁忌になりつつあると思いますが、そういうことのもメカニズムもよく考えてみると、

内因性にもエンドルフィンが出て生体に悪い方向に働いているためでしょう。それからもう一つは、副腎髄質を含めてのエンケファリンの問題もあると思いますが、その辺は、ショック関係の雑誌でも沢山論文がみられる段階です。

ただナロキサンは臨床に使うとなると問題で、量が大量になります。どうしてこんなに量を使うかというのはわからないんですけども、普通1回 0.2 mg 使えば麻薬の呼吸抑制には拮抗できるのが、1~2 mg/kg がざらで、10 mg/kg 使うというのがあります。そうすると、もしレセプターに対するアンタゴニストの作用から言えば大変な量だと思ってしまうんですが、その辺がこれからの問題だとはっきり言っている人もいますし、ナロキサンの作用が中枢性だけでなく、広く末梢性としての作用も今後検討されなければいけないという論文もあります。

それから、鎮目先生のご専門のヒルトニンがショックのときにいい、ただ、レセプターに対するものではないけれどもということも言われています。

座 長：TRH は blood brain barrier を通りますか。

岡 田：チャージもございませんし、通ると思っています。ただ、オピオイド・レセプターに働いているのではなさそうだという感じです。

座 長：実際には、ショックのときに治療としてはナロキサンは使われてないわけですね。

岡 田：そんなに大量を使うことは許可されていませんから、ないと思います。今後はこの大量のナロキサン療法も臨床で注目されると思います。今は外国でも、私の知っている範囲ではまだないと思うんですが、どうですか。

崎 尾：ないのではないかと思います。

山 本：このペプチドが作用するときには、必ずそれに対するレセプターがあるものでしょうか。この一つ一つのペプチドについてお尋ねしたいと思うんですけども、レニン・アンジオテンシンではどうですか。

荒 川：あります。

山 本：それはどういうところにあるんですか。

荒 川：作用場所には全部ありまして、例えば血管が収縮するのが一番ダイレクトの作用の代表

的なものですから、血管壁はもちろんあります。しかし、アルドステロンの分泌刺激作用も非常に強いので副腎にもありますし、特にアルドステロンの存在している付近に多いです。髄質にもあります。そういう所は存在理由が理解できますが、そのほか、血小板の中に出てきたり、輸精管のあたりに多いとか、考えも及ばないようなところにも幾らでも出てくるんですね。

山 本：VIP はいかがですか。

崎 尾：レセプターはちゃんとあると思います。特に血管壁の周囲には多いと思います。

松 尾：ANP もそうなんです。ペプチド性の物質というのはほとんど全部レセプターが証明されています。本当のぎりぎりのところはわかりませんがどこに結合するかということでオートラジオグラフィをやっています。ANP の主な結合部位は腎臓の糸球体のところにあります。それから、実際にレセプターを取り出してくる仕事もぼつぼつ始まっているし、やはり血管壁にもレセプターがあつて、それで血管の拡張をやっている。

ところが、思いがけないところにも結合しまして、肺にもかなりありそうですね。ですから、肺での別の physiological function があるかも知れません。

座 長：in vitro なら、競合的な結合かも調べるわけですね。

松 尾：そうです。

座 長：ノンラベルだとか、特異的なものがありますね。

松 尾：モルヒネ様ペプチドというのは、逆に、モルヒネでレセプターが証明されて、モルヒネのようなケシ科の植物に対するレセプターがマンマリアンにあるのがおかしいと。それならば、必ずそれにかわる内因性の物質があるはずだという発想から見つかりました。

山 本：私が不思議でならないのは、モルヒネの構造式とエンドルフィンみたいなものとえらい違うけれども、レセプターの方は似たようなものでいいわけなんですか。

松 尾：それが最初の一番のショックだったんですね。やっぱりモルヒネ様のものがマンマリアンにもあるんじゃないか。最近また、ちょっと見つかってきたと言ってますけれども、モルヒネと

いうのがっちりしたアルカロイド、片一方はふらふらした構造をしたペプチドで、似てるといえば似てるところもありますがまったく違うわけですね。ところが、レセプターに結合するとモルヒネ様活性を発現して、ナロキサンで *antagonize* される。結局、ペプチドがレセプターにくっついて、ある特別な形をとると思うんですね。その形のある一部がたまたまモルヒネと似ていた。ですから、そういうペプチド性のものが新しく見つかった場合に、いろいろと生理的な意味も含めてアンタゴニストが欲しいわけですね。ところが、アンタゴニストをつくり上げていくというのは非常に難しいことなのです。見かけの姿と、実際にレセプターに結合したときの姿が推定できる橋渡しが、ほとんどないんです。

山本：レセプターに関しては、MDF はどういうふうと考えられていますか。

岡田：全然そこまでいってないと思いますね。さっきの ANP ですか、血管壁にあるとおっしゃったのは腎の血管なんですか。

松尾：通常の血管壁にほとんどすべてあります。

岡田：臓器特異性というのはいないわけですか。

松尾：*sensitivity* は、腎血管の弛緩、拡張は非常に他の血管よりも著明ですけれども、*coronary* にも *femoral* にも全部レセプターがあり拡張します。ただ、レセプター側の感度が違ってくるのか、腎動脈の拡張は非常に顕著です。しかし、どの臓器にもあるというものではありません。一つの細胞から送り出された情報をキャッチする受容組織なり、それを受けとめる細胞があるわけで、その細胞は必ずレセプターを持っている。持っていない細胞はそれにレスポンスしないということではないでしょうか。

岡田：なぜそれをお聞きしたかという、ドパミンというのは非常に利尿作用があると言われていて、腎血管抵抗の低下を介する腎血流の改善で利尿が得られるということがかなりドミナントな作用だと言われているんです。これも、腎血管を拡張するということがメインかなということで、ちょっとお伺いしてみたいです。

荒川：一時は、利尿ホルモンとして、何か独特の仕掛けになっているんじゃないかとみんな疑ったんです。だとすれば、再吸収をブロックする

ようなということで、尿管なんかが調べられたんですけども、その作用が非常に薄いらいひですね。むしろ糸球体の方にいっぱい集まって、糸球体を介する *cyclic-GMP* が特にふえるので、それをマーカーとしてはかっているんですけども、どうも尿管ではそんなにふえてない。だから、最初に思われた利尿作用というのは今では副次的なもので、糸球体の血管拡張の方が主じゃないだろうか考えられています。

松尾：ヘンレループなんかで、ナトリウムの再吸収を抑制する物質はほかにあるんだと、内因性ジギタリスとか、ジギタリス様物質とか呼ばれています。ほぼ確からしいですね。

荒川：そうですね。これは今、フランスの Meyer 先生と、アメリカのクリーブランドの Bumpus 先生のところまで競争してやっています。この秋ぐらいいまでは出るだろうということです。

山本：我々臨床の麻酔科医として興味があるんですが、きょうお話くださったようなペプチド物質に関する研究で、将来、例えば病気の予防とか治療に結びつき得る見通しはありますか。例えば、レニン・アンジオテンシン系だとカプトプリルという薬ができて、高血圧の治療に使われるだろうというようなものが、レニン・アンジオテンシンについてもほかにございましょうか。やはり高血圧の治療ということになりますか。

荒川：やはり高血圧がメインですけれども、必ずしも高血圧を伴わなくても、強皮症なんかでは、カプトプリルを使ってからわかったことですが、皮膚がなめし皮のごわごわになっているのが、やわらかくなっていくんですね。非常に不思議な現象で、根本的には血流をよくしているからだろうと言われてはいるんですが、この場合もレニンは高くなるんですね。血圧には直接関係ないけれども、そういうふうな血流改善という使い方は出てくるだろうと思います。

山本：将来、それを抑える薬をつくれれば何に効くというようなことはいかがですか。

崎尾：VIP そのものが、将来 *coronary vasodilator* や *bronchodilator* として使われる可能性はあるかもしれません。循環と離れますが、覚醒とも VIP は関与しているらしくて、フィズステグミンを投与すると VIP がふえるという

ペーパーを読んだことがあるんです。そしてまた、フィズテグミンを投与すると覚醒するということからして、何か VIP を投与すると覚めの悪い人が覚めるということもあるのではないかと考えているのですが、果たしてどうなるかわかりません。

先ほどの、レニン・アンジオテンシン系のブロッカーが高血圧以外に何か使われるかという質問で重大なものを忘れていましたけれども、心不全がありますね。諸外国ではもう適用をとって、最初から認められました。日本では、今、スタートをしようとしています。

山 本：冠血流をよくするというか、心筋にいいんですか。

荒 川：心筋ではなくて、血管拡張療法の一環です。レニン・アンジオテンシン系が非常に亢進していますし、それがちょっとオーバーに働き過ぎているから悪循環をつくっているんだというような考えですね。

山 本：アフターロードが減るとか、そういうことですか。

荒 川：そうです。

座 長：日本では使われてないんですか。

荒 川：まだです。何しろ高血圧のマーケットが大き過ぎるから、これだけでいいと日本の会社では思っていたらしいんですね。ところが2番手、3番手に似たような構造の物質が今、世界で30ぐらいつくられていて、その後続品が日本でも心不全への適応拡大に着手し始めたんです。それで、1番手の会社もあわてて心不全の適応を取り直そうとしている現状です。

岡 田：血管拡張を期待するだけだったら、今ある血管拡張剤では何かいけないことがあるんですか。

荒 川：そうでもないんですが、心不全のときにはレニン・アンジオテンシン系がオーバーにリアクトし過ぎて或程度悪循環を形成しているという面がありそれを断ち切るという意味もありましょう。

松 尾：内因性で働いているペプチドというのは、それ自身 physiological に function があると。そして、しかもこれは外から与えられたものではないから、抗原抗体反応だとか、そういう副作用がないだろうということで、非常に可能性は

着目されるわけですね。ところが、ペプチド性ホルモンは、結局一つの臓器間のシグナルですから、シグナルを伝えたあとはプロテアーゼで必ず分解する運命にあるわけですね。この事がペプチドを薬として発展させる時に問題となるのですね。経口投与だとか静注という形だと、分解が先立ちます。

エンケファリンなんかでも、モルヒネにかわる副作用のないものになるはずだということで、非常に着目されましたけれども、結局静注、経口投与ではだめであると。それから、ある種のペプチドは blood brain barrier を超えないので中枢系には効かないということもあります。一方、インシュリンだとか成長ホルモンみたいな形でダイレクトに与える場合もあるわけです。一つは、何がなんでも徐々に吸収させて使っていこうという方向と、ある種のヒントから、それにかわった形でモデファイをして使っていくという2つの考え方があるようです。ところが、レニン・アンジオテンシン系のカプトプリルなどは非常に典型的な例だと思うんです。そのほか、視床下部ホルモンの TRH がいい例ですが、TRH はもともと下垂体に働いて、そこから TSH をリリースする function しかないと思われていたのですが、実際にはいろいろなニューロンに含まれていて、脳神経系の活性化をする作用をもつことが判り、新しい薬物としての方向が見つかったのですね。

ANP でも恐らくそうだと思いますけれど、腎臓だけを対象とする、利尿剤とだけ考えると、むしろフロセマイドで十分だということになる。新しい展開をどうするかが今後の課題と思います。また ACTH の例のように、持続性の ACTH の開発する試みがなされたのですが、逆に over stimulation による副作用が出てくることもあります。この様に、内因性ペプチドは優れた薬に発展する可能性を非常に秘めているけれども、またそこから先、実際の薬に展開するには一ひねりも二ひねりも要るような感じはします。

山 本：ANP はフロセマイドのかわりにはなりにくいという感じですか。

松 尾：利尿活性自身を比較しますと、ANP はフロセマイドの数千倍というか、少なくとも千倍はオーダーが違って活性が強いんです。ところが、フロセマイドはああいいう安い薬ですから、フ

ロセマイドと同じレベルで、比活性が千倍強くても果たして経済的にペイするかどうかということがございますね。しかし、フロセマイドによる利尿はドラスティックに、とことんまでいきます。ANP のたぐいは、ポリウムエキスパンションをしたような、あるいは浮腫性の疾患なんかにはよく効くんですが、脱水症状みたいな形になっているのには効かなくなりますから、そういうフロセマイドとは違った、生体にとってあまりドラスティックではない新しい側面に注目すべきではないかと思えます。

**座長**：あとはいろいろ測定ができて、いろいろな病態のときの利用がわかれば、コレクトすると思えます。

**山本**：MDFが存在するにせよしないにせよ、グルココルチコイドで抑えることはできますか。

**岡田**：そうですね。いいことばかりの薬で、ひよっとしたらもっといいことがあるんじゃないかということを使うのではなくて、これは抑える方を目的とするわけですけれども、一番いいのは、物質がわかりまして、それをやっつける抗体でも使ったらいいんじゃないかと思うんですけれども、そこまでいってない今の現状であれば、その産生を抑えるということですね。そうすると、ステロイドは、その中のメインであろうと思えますし、プロテアーゼ・インヒビターが各種ありますけれども、それもしかるべく、一緒に使って悪くないんじゃないかというのが今の考え方です。

それから、これはショック全般の考え方として、血行動態の改善、特に内臓血流を維持するということが最初に心掛けられるべきことであって、何もステロイドばかり使って、ショック治療を続けてもよくなりっこないというのが基本でございます。

ナロキサンのことは、neuropeptide というのが、

これほどショックの増悪に関係していることで問題になるとすれば、将来はナロキサン、更に TRH も TSH 以外のいろいろな使い方、甲状腺機能検査など以外にも使われると思います。ナロキサンを大量に使うのもショックでの病態で、生体でどうしても neuropeptide を防止したいのであれば、片方は ACTH で防御機能を維持しておいて、neuropeptide 等を抑えた方がいいという時には使用されるという気がします。

**松尾**：ホルモンは結局は、いろんな臓器が全体でバランスよく動くための情報伝達のシグナルと考えられます。

私、思いますのに、ソマトスタチンなんか、下垂体からの成長ホルモン分泌を抑制する効果の他に、pancreas ではインシュリンの分泌を抑える。このように同じホルモンを各臓器が場所によって違ったシグナルとして使い分けている。だから、ホルモンは一つのターゲットだけではなくて、いろいろなターゲットをもっていますから、薬という面だけで見ると逆に使いにくいかもしれません。しかし、そういう情報伝達網の仕組みというのは、たまたま幾つかわかっただけでまだまだわからないものがあると思えますね。

ペプチド性ホルモンの他にまだステロイド系、プロスタグランジン系の物質など、現在の技術では検出できないものがまだたくさんかくされている可能性があると思えます。

**座長**：将来そういうものが進みますと、今、助けられないショックも助けられる時代が来る可能性がありますね。

**松尾**：血管、あるいは循環動態というのはいろいろなネットワークで、直接働いているのもあるだろうし、幾つかのクッションを隔ててそこにたどり着いているのがあるでしょうね。

**座長**：それでは、どうもありがとうございました。

—了—