

脳血管の神経性調節

齊藤 亜紀良*

岡田 第3席に移らせていただきます。次は、「脳血管の神経性調節」ということで、筑波大学基礎医学系薬理学教室の齊藤先生をお願いします。

これまでの話で血管の収縮に関してカテコールアミンが非常に重要であること、次にそれに関する収縮蛋白を含めてカテコールアミンのセカンドメッセンジャーとその収縮蛋白ということでお話を伺ってきました。

脳の血管はカテコールアミンに対して感受性が乏しい、比較的自己調節の機構が維持されていることから、脳循環がほかの血管と流れが違うのではないか。その辺のお話を今日は齊藤先生にいただけると理解しています。

齊藤先生は昭和55年東京大学大学院薬学系研究科博士課程を終了して薬学博士をお取りになっています。昭和56年に南イリノイ大学医学部薬理学研究室の助手として、辻本先生と同じころアメリカに留学なさっていたそうであります。昭和59年に筑波大学基礎医学系の講師として日本に戻られ、薬理学を専門とされて現在に至っています。

先生のご研究は心臓血管系の神経性調節機構で、私も先生のお仕事は2～3雑誌で拝見させていただいていますが、非常にユニークです。今回は脳循環ということで示唆に飛んだお話をいただけるのではないかと考えています。

齊藤先生よろしくお願ひいたします。

齊藤 血流調節を行う血管は、辻本先生のお話であったように、末梢血管系において非常によく研究されています。ことに神経性調節に関しては交感神経が非常に重要である。交感神経から遊離されたノルアドレナリンが血管を収縮させており、交感神経の緊張度の差によって、あるときは

強く収縮し、あるときは弱く収縮する。そのことによって血管抵抗が調節され、血流が決められてくるのが非常によくわかっています。

それが重要であるのは間違いないのですが、脳の循環を司る動脈には必ずしも当てはまらないらしいことがここ10年ほどの研究でわかってきました。脳の血流は自己調節の機構によって保たれていると言われています。血圧がある程度の範囲内で変化しても、血圧が高くなり、あるいは少し下がっても脳に行く血流は一定に保たれているという機構があるわけです。そのためには、血圧が高くなったときには血管が収縮していないとそのまま血圧に比例して流量がふえてしまい、逆に血圧が低くなったときには積極的に拡張させないと血流を保つことができなくなってしまいます。それをある程度の血圧範囲内で保つという非常にいい仕組みがあり、それを自己調節と言っていますが、その自己調節に神経性の調節が関わっているのではないかと近年考えられてきています。

もう一つの特徴として、末梢の血管を調節しているのは交感神経ですが、脳の血管においては、交感神経が興奮しても、一部は収縮しているけれども末梢血管に見られるほどによく収縮が見られません。さらに非交感神経である血管拡張神経があることがわかってきました。これは脳血管に特徴的なことであります。今日はそういうことを紹介します。

これは自律神経が効果器を調節する模式図です(図1)。効果器の表面には受容体があります。通常の末梢の血管においては伝達物質がノルアドレナリンであり、 α -受容体、 β -受容体があるという、辻本先生が紹介された機構があるわけです。交感神経が興奮した場合には、 α 受容体が興奮して収縮を起こします。末梢自律神経系にはもう一つ副

*筑波大学基礎医学系薬理学教室講師

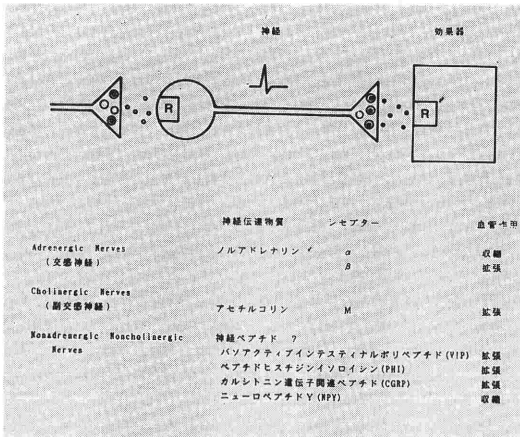


図 1

交感神経がありますが、これは血管系には余り関係がないと言われています。

脳血管に関してはそれ以外の非アドレナリン性、非コリン性神経があるらしく、神経伝達物質が最近注目されてきており、VIP、CGRP、あるいはニューロペプチドYという神経ペプチドが神経伝達物質なのではないかと考えられてきています。

私どもがこれに注目するのは、先ほどノルアドレナリンの受容体の話が詳しくありましたが、この受容体に対して働く薬が今多く開発され、実際に循環器疾患に用いられているからです。したがって脳血管でそういう神経伝達物質がわかったら、受容体に働く薬を製薬会社で開発してもらい、循環調節に働く新しい薬物になることを願っているわけです。

これはネコの脳動脈を電子顕微鏡で見た図であります(図2)。これが神経末端です。特徴とし

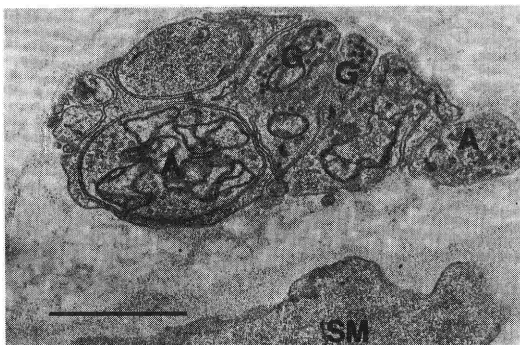


図 2

ては、神経末端には常に小胞がありその中に顆粒が入っているものと小胞はあるけれども黒い顆粒が入っていないものと、少なくとも電子顕微鏡下では2種類に分類される神経が見られます。

血圧の維持に関わるような末梢の血管ではこちらの顆粒を持った交感神経ばかりが見られ、こちらの神経はほとんど見られません。このすぐ近くに平滑筋がみられます。通常考えられていることは、この神経末端から神経伝達物質が遊離されてこの平滑筋の表面のどこかにある受容体に働いて、日高先生のお話であったように、カルシウムが動員され、いろいろなことが起こって最終的に筋肉が収縮、あるいは拡張する。そして平滑筋の緊張が変わることによって血管全体が収縮するという形になるわけです。

まず最初に脳血管の収縮性の神経について述べます。

これは交感神経の伝達物質と考えられているノルアドレナリン (NA) を蛍光法で染め出したものです(図3)。モルモットの脳血管を見た場合ですが、白く糸のようになっているのが全部ノルアドレナリンを含む神経、つまり交感神経です。解剖学的に言うと上頸神経節から来ている神経線維です。

こちらにニューロペプチドY (NPY) があります。これは1982年に発見された神経ペプチドです。発見当初は機能は余りよくわかっていなかったのですが、これはノルアドレナリンを含む神経、つまり交感神経の中には入っている神経ペプチドです。ノルアドレナリンにしるニューロペプチドYにしる、血管に直接作用させた場合には血管収縮

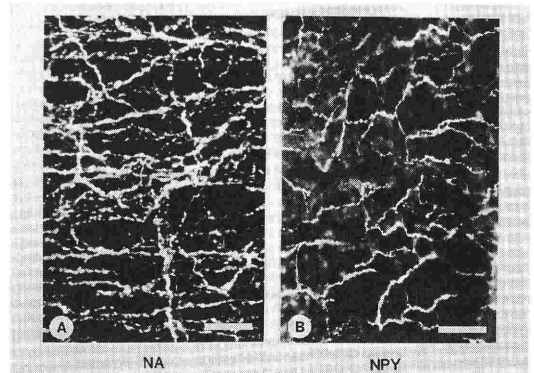


図 3

を起こします。つまり NPY, あるいはノルアドレナリンは脳血管の周囲にあって、いわゆる薬理学的方法で血管に作用させた場合には血管を収縮させます。

ところが血管を取り出してきて栄養液中で条件を一定にしながら神経刺激をした場合には血管収縮はなかなか得られません。たまたま得られる場合でもノルアドレナリンの α -拮抗薬であるフェノキシベンザミンで受容体を遮断しても、神経刺激による収縮は抑制されないという不思議な性質があります。そのことからノルアドレナリンはそこにはあるけれども神経伝達物質ではないのではないか、血管収縮には余り関わっていないのではないかと考えられています。この物質は九州大学の佐渡島先生らのご研究で、栄養効果、つまり血管壁が平滑筋を肥厚させるような効果があると現在考えられております。

その点 NPY も交感神経に入っていて血管周囲にあることから、神経刺激で出てくる収縮反応は NPY が関与しているのではないかと考えられてきているところです。これはスウェーデンのグループが言い出したことですが、それ以上に確かめられてはいません。

これから紹介したいのはセロトニン (5-HT) のことです。まず免疫蛍光組織化学という蛍光抗体を用いた組織学的な方法について簡単に紹介いたします (図4)。

三角形は抗原物質、今回の場合はセロトニン、あるいはペプチドになりますが、ペプチドがその組織にあるかを確かめる方法です。抗原物質を用い、ウサギなどを用いて感作し、免疫抗体を取っ

てきて組織に作用させます。すると抗原のあるところに抗体がつかます。抗体を特異的に識別する抗体、つまり2次抗体に顕微鏡下で識別できるマーカーとして蛍光色素の FITC をつけておきます。免疫グロブリンである抗体に直接、あるいはアビジン・ビオチン法で間接的に、ラベルします。

こういう抗原抗体反応を用いることによって、組織のどこにある抗原物質をラベルすることができ、ラベルした蛍光物質を顕微鏡で観察するわけです。

これは偶然に始めた実験ですが、当初私どもはセロトニンが脳血管で重要な働きをしているのではないかと考えていました。脳血管疾患の一つと言われている偏頭痛などにセロトニンの拮抗薬を与えると予防効果があるようだとされています。また4年ほど前にイギリス、スウェーデン等の人たちが脳血管にもセロトニン作動神経があると言い出しました。確認のために始めてみておもしろいことが見られました。

これはウサギの脳底動脈ですが、脳血管を取り出してセロトニンの免疫組織化学の方法で調べてみると全く何も見られません (図5)。ロンドンやスウェーデンの人があると言っているのになぜ出てこないのかと非常に不思議に思い、ちょっと工夫をしました。

取り出した血管をセロトニンを $1\mu\text{M}$ の濃度で20~30分ほど栄養液中で作用させてから組織化学法で見ると、このように非常に数多くの神経線維が出現してきます。

これはセロトニンの存在部位を見えています。本

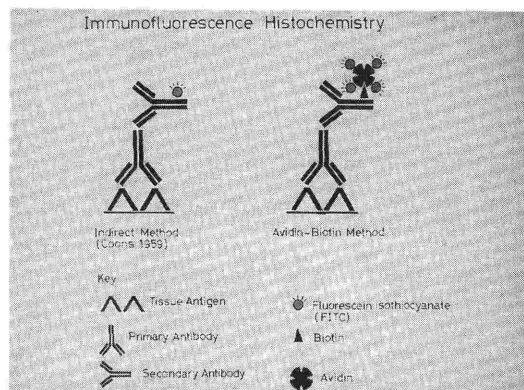


図4

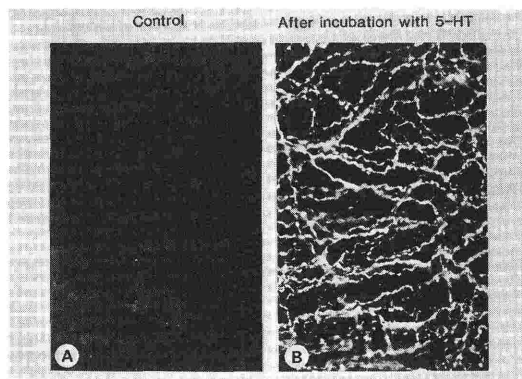


図5

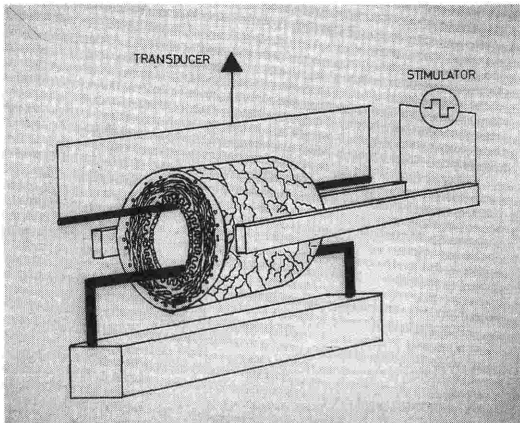


図6

来、脳血管にはセロトニンはないですが、何らかの拍子に血管がセロトニンと接触することがあると出現してくることがわかりました。薬理的な方法、あるいは外科的に神経を切除してしまう方法で確かめたところでは交感神経であることがわかっています。つまり本来はノルアドレナリンを伝達物質とする交感神経が、セロトニンがそばにあるとそれを取り込んで保持しているわけであり

ます。これが私どもがよく実験に使う装置です(図6)。血管を4mmほどの長さで取ってきて、中に針金を2本通します。片側は固定してもう片方の針金を張力測定装置に接続してこの血管にある平滑筋の収縮をモニターします。そのときに血管のわきに刺激電極を置くことによって壁内にある神経を刺激することができます。

これがその実例です(図7)。ウサギの脳底動脈を用いています。縦軸に“Muscle Tone”とあります。これが上に振れるのは血管が収縮していることで、図表は左から右に進みます。まず最初

にウサギの脳底動脈を取ります。8 Hz, 16 Hz で神経を刺激します。すると何も反応は見られない場合と収縮が見られる場合があります。

半分ぐらいの、ほとんど収縮が見られない標本を取ってセロトニンを30分間作用させます。つまり組織化学の写真にあったように、一番最初はセロトニンは全然なく、神経刺激をしても何も起こらない。セロトニンを作用させ、Wのところで洗い流します。この時点で免疫組織化学法を施すと交感神経にセロトニンがいっぱい取り込まれていることがわかりました。そこで16 Hzのところ

で神経刺激をすると非常に強力な収縮を起こすようになります。この収縮はケタンセリンというセロトニンの拮抗薬を入れておくと、このように抑制されます。もともとはセロトニンは血管にはありませんが、何らかの拍子に血管と接触するようになるとそれを交感神経が取り込み、その後交感神経の刺激が入るとこのように血管収縮反応を起こします。これが取り込まれたセロトニンによって起きているのは、受容体拮抗薬のケタンセリンで抑制されることからわかるわけです。

このケタンセリンのかわりにプロプラノロール、クロニジン等、あるいはメチセルジドというセロトニンの拮抗薬等、偏頭痛の予防的効果があると言われている薬物を入れておいても収縮が抑制されます。種々の出版物を見ると、偏頭痛は頭痛が起こる直前に血管が収縮しているらしいと言われています。また、くも膜下出血などで血液が脳脊髄液と接触した場合、あるいは血液凝固した場合に脳脊髄液中のセロトニンが血小板から遊離され、濃度が非常に高まることがわかっています。それぐらいの濃度でも取り込みが起

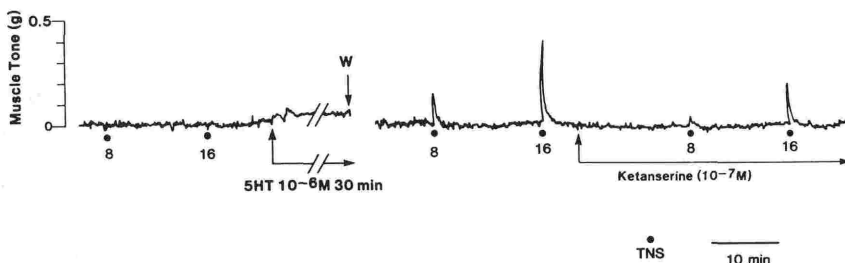


図7

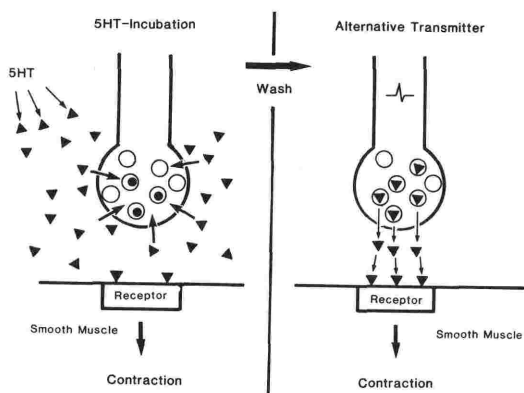


図 8

感神経にセロトニンが取り込まれていくと考えられます。中枢神経にはセロトニンが多くあるのでそこから漏れ出てきたものかもしれませんが、取り込まれていて後から収縮を起こすのではないかと想像できます。

これを模式図であらわしました(図8)。交感神経にセロトニンが来ると受容体に働いて収縮も起こすのですが、そのときに神経に取り込まれます。その後神経衝撃が来た場合にそれが神経から遊離されて収縮を起こしているようだというのがわかってきました。

神経の中に本来セロトニンがあるわけではないので、私どもは一応これを“Alternative Transmitter”「交替伝達物質」と命名しています。これが偏頭痛等の病的な状態に何らか関わっているかを確かめていきたいと考えています。

これまでの収縮神経でしたが、今度はそれは逆に血管を拡張させる神経について紹介します。

血管の拡張性、弛緩性の神経伝達物質はネコ、あるいはイヌの脳血管で研究されています。先ほどの方法である程度血管を収縮させておいて神経刺激をした場合に、血管が拡張する反応がみられるわけです。その伝達物質を探すときに、まだ確定しているわけではありませんが、少なくとも2つの必要条件を満たさなくてはいけないことが合意されています(図9)。

1つは、神経伝達物質は血管の非交感神経に存在しなくてはならない。血管拡張反応は交感神経を切除してしまったような、交感神経のないような標本でも出てきます。そういうことから交感神経以外の、非交感神経に含まれているに違いないということ。

もう1つは、直接に血管平滑筋を弛緩させること。近年非常に話題になっているものの一つに血管内皮依存性血管拡張物質があります。代表的なのがアセチルコリン、ブラジキニン、サブスタンスP等、いわゆる autacoid と言われていたものです。それらは血管の一番内側の内膜に働いて、EDRF (Endothelium derived relaxing factor=内皮細胞由来拡張因子) という物質を遊離して血管を拡張させます。

ところが、神経は脳の動脈においては必ず外膜層にあり、内膜層には行っていません。外膜層と内膜層の間に筋層があります。したがって、内膜に働いて血管を拡張させる物質は神経伝達物質ではないか。神経刺激による血管拡張反応は内皮細胞を取ってしまった標本でも起こります。それは後ほど紹介します。

そういうことで幾つかの非交感神経性の神経がわかってきました(図10)。最初の ChAT はコリ

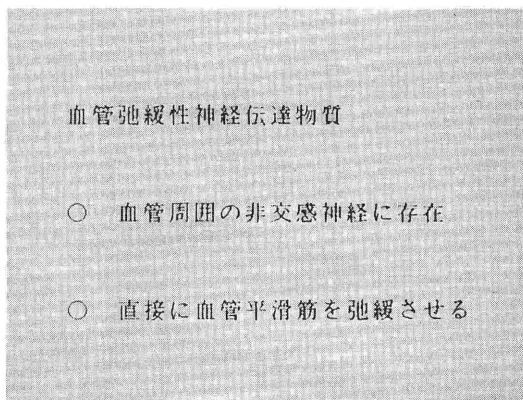


図 9

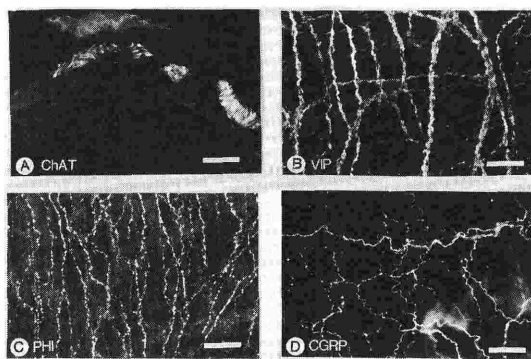


図10

	1	5	10	15	20
VIP	His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-				
PHM	-	Ala - Gly - - -	Ser Asp Phe Ser Lys -	Leu Gly -	Leu Ser Ala -
PHI	-	Ala - Gly - - -	Ser Asp Phe Ser - -	Leu Gly -	Leu Ser Ala -
Secretin	- - -	Gly Thr - - -	Ser Glu Leu Ser - - -	Asp Ser Ala Arg	Leu Gln
Glucagon	- -	Gln Gly Thr - -	Ser Asp - Ser Lys Tyr	Leu Asp Ser Arg Arg	Ala Gln
	21	25	28	29	
	Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn*				
	- - -	Glu - Leu	Met*		
	- - -	Glu - Leu	Ile*		
	Arg Leu -	Gln Gly Leu	Val*		
	Asp-Phe Val Gln Trp Leu Met -	Thr			

*: C-terminal amide

図11

ンアセチル転換酵素というアセチルコリンの合成酵素を使った組織化学法です。血管の外膜層のところに神経束が非常にたくさんあります。またこちらは伸展標本ですが、血管周囲に VIP (vasoac-

tive intestinal peptide) という血管拡張性ペプチドの分布が見られます。また PHI は VIP と類似したペプチドです。CGRP (カルシトニン遺伝子関連ペプチド) は最近非常に注目されているもので、これらペプチドを含んだ神経が数多く見られます。

まず VIP について。これはアミノ酸28個からなる神経ペプチドで、もともとは腸管から見つかったものですが、今では脳、中枢神経、腸管の神経系にも存在することがわかっています(図11)。このようなアミノ酸組成であり、セクレチン、グルカゴンの仲間属するペプチドと言われています。先ほど述べた PHI もこれと似た組成をしています。

神経伝達物質であるならば血管周囲の神経にあるはずで、電子顕微鏡下での組織化学法でこれを確かめました(図12)。これが神経末端でここが血管平滑筋です。神経末端部に大きな小胞があります。この小胞の中に丸い点があるのがわかるかと思えます。これは金プロテインA法という方法で抗原のある部位に金の粒子をラベルする方法です。黒い点が金の粒子であり、これがあるところに抗原である VIP があるということです。つまり神経末端の小胞の中に入っていることがわかりました。

現在生理学、あるいは解剖学の知識では小胞の中に伝達物質が入っていてそれが神経衝撃によって遊離されると多くの人が考えています。したが

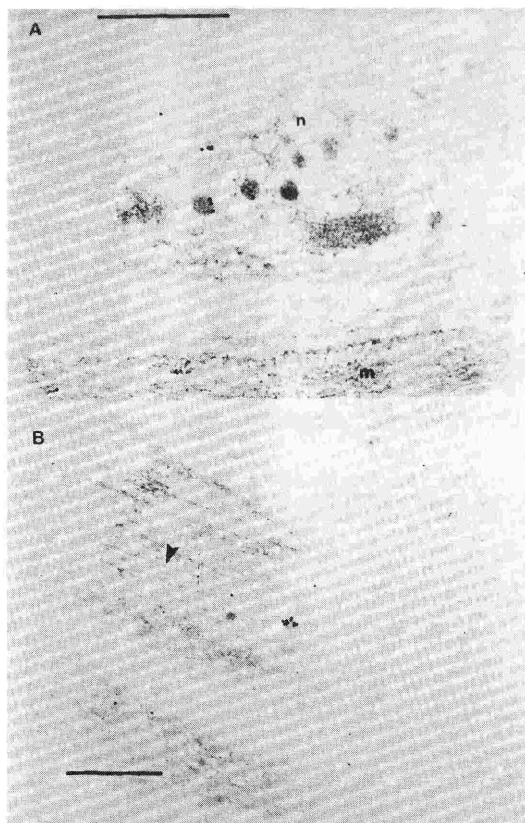


図12

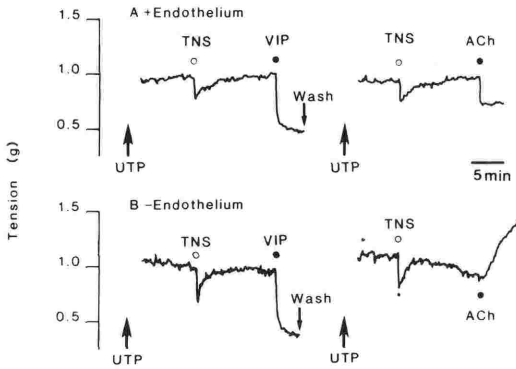


図13

ってこの小胞の中に見られるということは、多分遊離され得るような形になっているのではないかと想像できるわけです。これは神経のアクソン、神経線維のところですが、神経線維にある小胞にもやはり見られます。

VIP が神経に確かにあるとすれば、どのような作用があるのかをみたのがこの薬理実験です(図13)。血管をリング標本にして *in vitro* で、栄養液中で反応を見ます。これは血管拡張反応を見るには、あらかじめ血管を収縮させておいて、それを抑制する反応で見るわけです。そのために UTP (ウリジン三リン酸) という収縮物質をあらかじめ入れておき、ある程度血管を収縮させておきます。その状態で神経刺激をすると血管が拡張し、これが下に振れています。

神経性の反応はやめればまた戻ってきますが、VIP は槽の中に入れてのずっと作用します。これは内皮細胞をつけたままの通常の標本です。ここで一度洗い、神経刺激をしてアセチルコリンの反応を見ます。アセチルコリンは消化管、心臓等での副交感神経の神経伝達物質であることはよく知られていますが、普通の標本ではこのように血管拡張反応を起こします。下の図は標本からあらかじめ内皮細胞を機械的に取り除いたものです。内皮細胞がない場合には神経刺激でも血管拡張反応が起こるのですが、アセチルコリンで収縮してしまいます。このことからアセチルコリンは血管拡張性の神経伝達物質ではないだろうと想像できるわけです。VIP は内皮細胞がなくても血管拡張反応を起こします。

このことから、私どもは VIP が血管拡張性神経伝達物質の候補であろうと考えています。神経

がそこにあるし、VIP 自体を作用させれば確かに血管拡張反応が起こることがわかりました。VIP に対して特異的にこの作用を抑制するような薬物があれば、それを作用させておいて神経の反応が確かめられるのですが、今のところは余りいいものではなく、この時点でとまっています。しかし、非常に有力な候補の一つであろうと考えています。

今の VIP の仕事は3~4年前にした仕事ですが、その後視点を変えました。VIP は70年代に既に報告されていたペプチドですが、未知のものが伝達物質かもしれないので、新しい神経ペプチドを探すプロジェクトを筑波大学生化学の木村先生を中心として始めました。

屠殺場に行き、最初に数百頭分のブタの脊髓(10 kg)を集めました。その懸濁液をつくり酸で抽出します。それを HPLC という高速液クロで、この場合には80本のフラクションに分けます。最初の10本ほどは捨ててありますが、一本一本について平滑筋標本、血管標本を用いて生理活性があるかを確認しました(図14)。これはラットの輪精管の平滑筋の収縮を増強、あるいは抑制するものという意味ですが、いろいろな活性のあるフラ

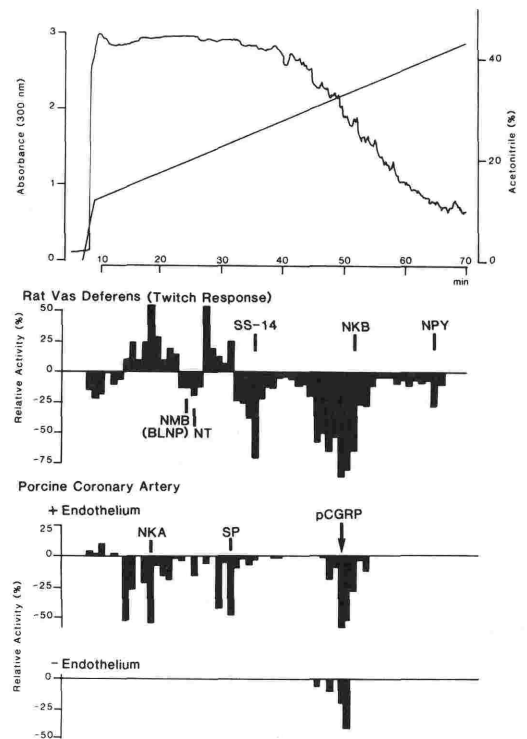
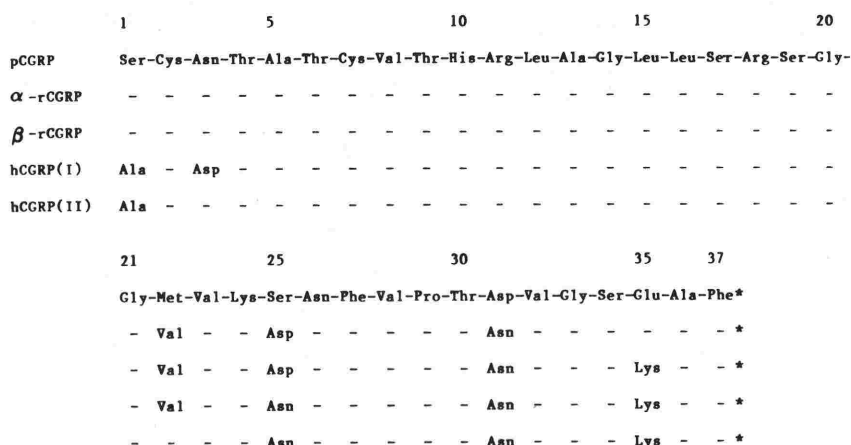


図14



*: C-terminal amide

図15

クションが見えてきました。ここがニューロキニンA (NKA), ニューロキニンB (NKB), これらは最近見つかったサブスタンスP類似のペプチドです。ソマトスタチン (SS-14), ニューロメジン (NMB), ポンペシン様のペプチドです。あるいはニューロペプチドY。これらがあることがわかりました。

血管の標本を使ってこれを行ったときに幾つかのフラクションでこのように、下に振れている、つまり血管拡張反応を示しています。このような作用をもつニューロキニン, サブスタンスP, これらタキキニンと今呼ばれているものが見つかりました。またここにもう1つ, 当時は未知であったフラクションがありました。

さらに別の内皮細胞を取ってしまった血管標本で見ると、このフラクションだけが血管拡張反応を示しました。ニューロキニン, サブスタンスP等は内皮細胞に依存して血管拡張反応を起こすわけです。このフラクションがモルモットの心臓を使った場合に、心臓に対しても非常に強い作用を起こすことがわかりました。心拍数を促進し、あるいは心臓の収縮力を増強します。

その活性成分を精製したところ、一番上に書いてあるアミノ酸37個からなるペプチドであることがわかりました (図15)。これが3年ほど前ですが、アミノ酸の配列を決めたときに、これは見たことがあるという気がして文献をひもといたところ CGRP というペプチドとそっくりであること

がわかりました。CGRP は1年ほど前にアメリカのグループが、ラットの甲状腺にあるカルシウム代謝に関連しているだろうと言われるペプチド、カルシトニンの遺伝子を解析していたところ、その遺伝子の上にある別のペプチドとして発見されたものです。遺伝子の上でわかったことなので機能は全然わからず、Calcitonin Gene-Related Peptide (カルシトニン遺伝子関連ペプチド=CGRP) と言っています。この α rCGRP がそれです。それとアミノ酸が3つしか違わないことがわかりました。

その後、ラットからも1種類、ヒトからも2種類の CGRP が見つかっています。私どもがブタの脊髄から抽出したときには、新しいものと思っていたのでさらに薬理作用を検討してみました。

現在ではペプチドのアミノ酸配列が決まるとすぐに合成することができます。その合成したペプチドを用いて動物を感作して抗体を得ることができます。するとその抗体を用いて、免疫組織化学の方法で神経があるかを確かめることができます。これはネコの中大脳動脈で見たものですが、血管周囲にこのようにかなり数多くの神経が認められます (図16)。これは CGRP を含有している神経です。

これを切片で見た場合にはこのように神経束、あるいは細い神経が外膜層のところに見られます。aが外膜層、mが中膜層で、ここに平滑筋があります。そしてiが内膜層でここに内皮細胞が

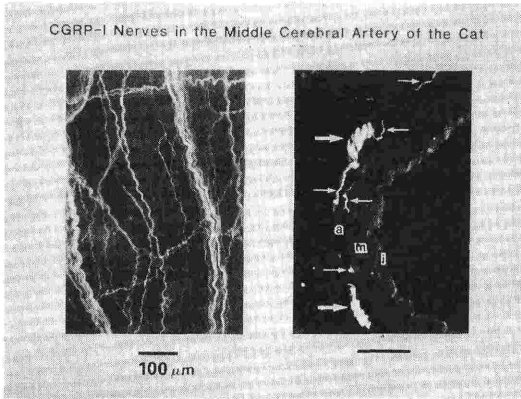


図16

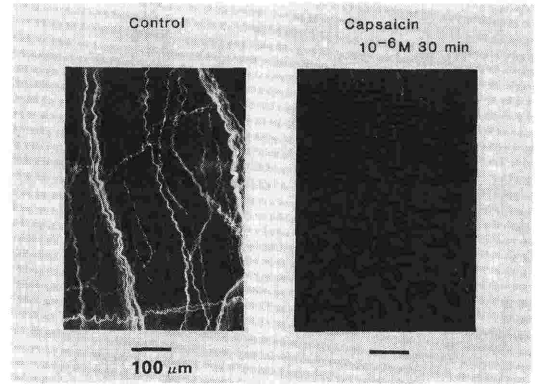


図18

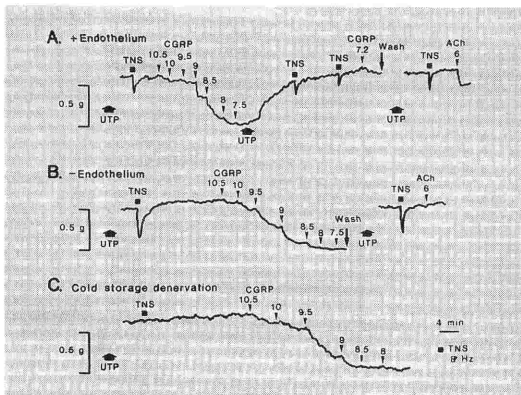


図17

あります。このように CGRP が血管周囲にたくさんあることがわかりました。

その脳血管での作用について、私どもが発見した当初から血管に作用するペプチドであることはわかっていたのですが、さらに詳しく検討しました。先ほどと同様にネコの脳血管をある程度収縮させておいて神経刺激をすると、確かに弛緩反応が見られます(図17)。この数字は大きいほど濃度が薄いと考えるいただきたいのですが、CGRP は 10^{-10} M、 10^{-9} M、 10^{-8} M と非常に低濃度で血管を拡張させることがわかりました。これは恐らく今まで知られている血管拡張物質の中では最も強力です。これは内皮細胞がある標本です。アセチルコリンを使えば確かに血管拡張反応があります。

内皮細胞がない標本でも神経刺激で反応が起こりますし、CGRP でも血管拡張反応が起こります。アセチルコリンでは拡張反応は起こりません。こ

れは除神経しておいても CGRP の作用があるので、間違いなく血管平滑筋に直接働いていると思われます。最初に血管拡張神経の伝達物質の必要条件として述べた、血管周囲にあってその作用が直接に血管平滑筋を拡張させることがわかったわけです。私どもは CGRP を見つけたこともあり、非常に注目しています。

これは通常のコネの脳血管です(図18)。ネコ、イヌ、サル、ウサギ、モルモット、ラット等、ほとんどすべての動物でこの CGRP の神経が見られます。ヒトでも見られるということです。この分布がサブスタンス P というペプチドの分布と非常に似ていることがわかりました。

サブスタンス P は知覚神経の伝達物質ではないかと考えられているのですが、その知覚神経に働く薬物があります。今から1~2年前に、学問的根拠は余りなかったと思いますが、世の中でいわゆる激辛ブームがあり、辛味の非常に強い食品がブームになりました。辛味は大体的場合は唐辛子が主体でした。唐辛子の辛味成分はカプサイシンという物質で、今まで知られている中では恐らく最も強力な辛味を起こす物質と考えられています。

そのカプサイシンを30分間作用させておくと、ここに見られた CGRP の神経が、うっすらとは残っているのですが、ほとんど見られなくなります。

唐辛子を食べたときにこんなことが起こるのかどうかは全然わかりませんが、むしろ起こらないでほしいと思っているのですが、不思議なことにカプサイシンが血管収縮を起こします(図19)。この収縮ではノルアドレナリン、セロトニンより

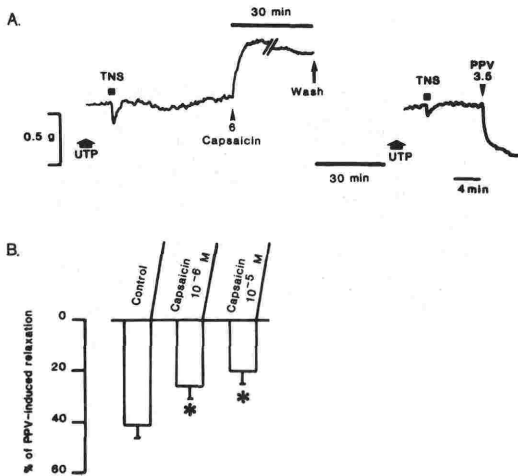


図19

強力で、芥子を食べたときにこんな収縮が起これば困るなと思っています。同じような標本で神経刺激をして血管拡張反応が起こるのを見ておき、カプサイシンを投与します。この段階では CGRP を含む神経は多く見られます。これは摘出した血管での実験なのでできるわけですが、30分間作用させて洗い流します。この時点で見ると CGRP を含む神経がなくなっています。また神経刺激をすると、全くなくなるわけではありませんが、かなり抑制されている。これは定量的に見たものです。

神経刺激の反応が減った分は CGRP が関連しているのではないかと考えています。CGRP が神経刺激で遊離されて血管拡張反応を起こしており、その分がカプサイシンで CGRP がなくなっているの、少なくなり、わずかにこのほかの神経伝達物質で起こっているのではないかと考えられます。ここに VIP という先ほどの神経ペプチドが関与しているのではないかと考えています。そのようなことが少しずつわかってきました。

まとめ。いろいろな物質、少なくとも電顕的に見ると2種類の神経があります。薬理学的な実験との対応から、顆粒を持っている交感神経の方が収縮に関連しており、顆粒を持っていない方の神経は血管拡張に関連しているだろうと今考えられています。血管拡張物質として CGRP, VIP, VIP と類似の PHI 等の物質がある。血管収縮性の物質としてノルアドレナリンもありますが、NPY があり、非常に特殊な場合にセロトニンが

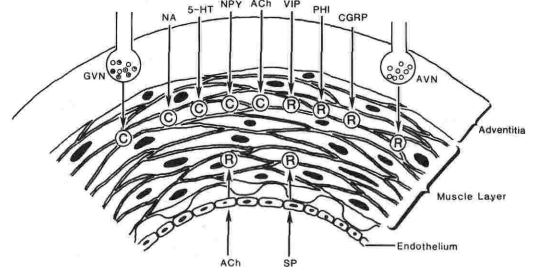


図20

交感神経と接触するとこの中に取り込まれて収縮を起こすわけです (図20)。

これは血管の内皮細胞です。こちらが外膜で、中膜が平滑筋、内膜のところには内皮細胞があります。内膜側からサブスタンス P, アセチルコリンが働くと血管拡張反応をおこします。アセチルコリンが血中にあるかは今のところ余りよくわかっていません。ブラジキニンは血流に乗ってくることによって内膜に作用して血管拡張反応を起こします。そのようなことがいろいろわかってきました。

末梢の抵抗血管ではノルアドレナリンだけを考えていれば十分であったのですが、脳の血管ではそれ以外のこれらのいろいろの物質が脳血流の調

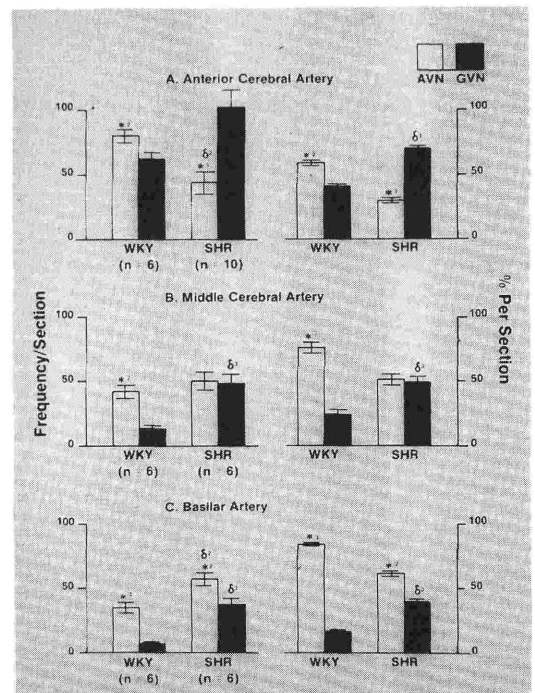


図21

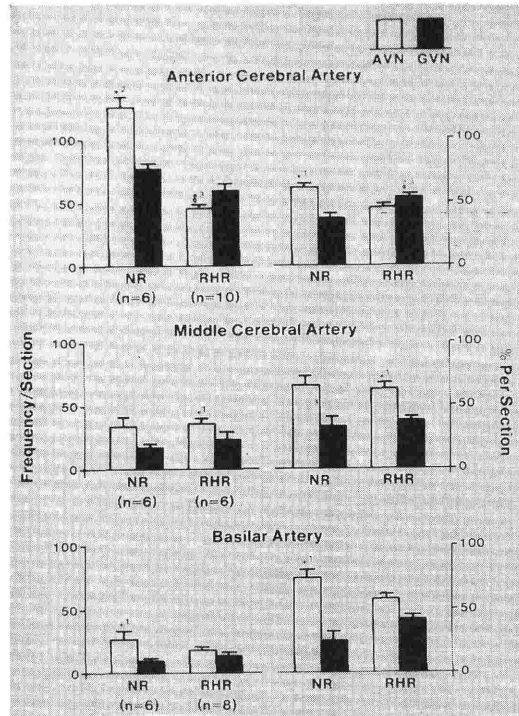


図22

節に関わってきそうだということがわかってきました。

先ほど述べたように2種類の神経があり、病気のときにはどうなるかが興味があります。

高血圧を発症した動物での研究です。ウイスター・キョウト・ラットという通常血圧の動物と SHR という高血圧を発症した動物で、白い欄が先ほどの血管拡張性の神経、黒い欄が血管収縮性の神経です (図21)。それを比べると SHR では、血管収縮性の神経が多くなっており、拡張性神経は少なくなっています。

腎臓性高血圧, RHR のモデルです。これは逆

に収縮性神経も血管拡張性の神経も、白い欄も黒い欄も両方とも通常の動物に比べて少なくなっています (図22)。こういう高血圧の動物では脳血管の血流調節が余りよくいっていないことはよくわかっているわけです。特に腎性高血圧の場合には血圧が急激に上昇した場合に脳血管障害を起こしやすいことがわかっています。そのこととこういう神経が関係しているのではないかということが少しずつ解明されつつあります (図23)。

以上のようにまだ基礎的な研究で、わかっていることは非常に少ないのですけれども、少しずつ実際の脳の血流調節を我々が処理できる方向にむ

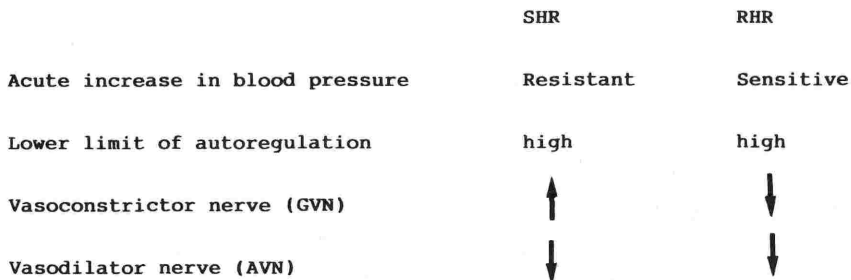


図23

かっているのではないかと思います。その研究の助けになれば幸いですと考えております。

座長 斉藤先生、ありがとうございます。

今のお話を聞いていると、私どもが脳の血管調節と簡単に考えていたものの中に、神経の末端からカテコールアミン、ノルアドレナリン以外に、収縮に関してはニューロペプチドY、拡張に関しては CGRP と、先生の発表が最新のデータではないかと思いますが、それほど脳循環に関して興味あるものでした。

激辛の部分を聞かれて、辛いのを食べないでよかったと皆さんも思っているのではないかと。私は辛いものは大嫌いで、食べないでよかったと。きょうはいい話で、これからも食べないつもりです。どうもありがとうございました。

ご討論をいただこうと思います。質問、ご討議はいかがですか。

諏訪 (東京大学) 大変明快なお話を伺って感激しました。

私が知らないだけだったら教えてほしいし、わかっているなければ先生の類推でもいいのですが、脳循環に非常に関係があることになっている CO₂ のレベルと今先生が言われたものはどこかでつながることなのか、全く独立の因子なのかを教えてくださいののですが。

斉藤 多分独立のことだと思います。神経性の調節に関係しているのは脳血管のうちでもかなり太い部分であろうと考えられています。CO₂ 濃度、pH、筋原性緊張、筋自体の性質等、代謝、自己調節に関係したものはやや細くなった部分では主になるであろう。部位によって独立に効いていると考えられているようです。

諏訪 ついでに伺いたいののですが、ほかの臓器の場合には神経調節は必ずしも太いところだけではないんですね。もっと細いところも、と私は理解しているのですが、脳はその点では少し違うわけですか。

斉藤 脳においては、神経性の調節において非常に強く働くのは太い部分、ほかの臓器においてはいわゆる細動脈である。全くないわけではありませんが、太い方と細い方を比べた場合には太い方に強いとご理解いただきたいのです。

福田 (新潟大学) 収縮の話で、5-HT をかな

り強調され、くも膜下出血のときの 5-HT の役割を云々されました。最近の痙攣の原因としてむしろヘモグロビンの方に重点が置かれている気がしますが、その辺をどうお考えなのか。

それから、拡張の話で、自己調節で、腎性高血圧では顆粒、非顆粒、ともに少なくなっていました。高血圧の患者では自己調節の範囲が右の方に移っていることを考えると、神経性の調節が少ないのではないかと。むしろ筋性の因子の方が大きいのではないかと考えるのですが、いかがでしょうか。

斉藤 まず最初のセロトニンの方ですが、私が強調したかったのは脈管痙攣の原因物質ということではなく、脈管痙攣が起こる前に脳の頭痛が起こることがいろいろ言われています。そちらに関係があるかもしれないという印象を持っています。脈管痙攣は出血した数日後に起こる持続的な収縮であり、今見たように取り込まれたセロトニンが遊離されてくるときに起こる一過性の収縮とは質的に全く異なっていると思います。先生が言われたように、セロトニン以外のヘモグロビン等の血液成分を考える方が妥当であると私も思っています。

もう1つの自己調節の移動ですが、ヒトの高血圧の場合には90%近くが本態性高血圧ということで、原因がわかっていないので動物モデルのどれに対応するかは言えないのですが、腎性高血圧の場合には神経の数が減っているらしい。それに対して SHR ラットのモデルの場合には交感神経、収縮性の神経がふえており、拡張性の神経が減っています。

自己調節の SHR における実験ではやはり高い方に移っているといえます。つまり血圧が高くなっても、血管収縮神経の数がふえているから血流がふえてないような、防御的な効果が出ている。逆に下限の方の変化に関しては拡張性の神経が少し少なくなっているから急激な血圧効果に対して十分な血管拡張反応が得られない。したがって血流が少なくなってしまうのではないかとということを一応結びつけることは可能であります。

それは可能であるということであり、また直接的に私どもも証明できていません。ただしそういうつながりはあるということですよ。

大村 (帝京大学麻酔科) 今の質問と関連があ

りますが、先生の説明の中で収縮物質はまだ1つしか出てきていませんでした。脳の場合に自己調節で平らな部分は血圧が上がっていても血流が変わらない。150ぐらいを過ぎると急激に血流がふえてしまいます。あそこでは本来なら拮抗するように収縮してもいいはずのものが収縮しないということは、特に人間の場合、収縮物質は脳の自己調節では余り働いていないという印象を先生の話を聞いて受けたのですが、それが1つの質問です。

もう1つは、ノルアドレナリンがあれだけ脳にありながらなぜ収縮しないのか。外から投与した外因性のノルアドレナリンでも収縮しませんね。10年ぐらい前の古い論文で、ノルアドレナリンを脳の脊髄液の中に投与すると少量で相当の収縮を起こす。脳の血流閉門を何かで壊しておいて血管内に投与すると非常に収縮するのでその辺が微妙だ、と読んだ記憶があるのですが、それはもう古いのでしょうか。

斉藤 最初のご質問の自律調節の上限に関しては、考え方は、仮に血管に何も調節機構が働いていないならば、血圧が上昇したら、それに比例して、血管抵抗が変わらなければ血流がふえていく、オームの法則と同様のことが起こるだろうと考えられます。

ところが脳血管に関しては、ほかの血管でも収縮すれば構わないわけですが、収縮神経が働いているからそれはある程度のところまで圧の上昇があっても抑制できる。それが150 mmHgあたりで破れてしまうのは、支えきれなくなったからふえてくるのだと考えてよいと思います。

下限の方に関しては、ある程度拡張したところでも、幾ら拡張しても本来の圧が下がってしまえば流量は確保できなくなる。そういうことで、神経だけではないという考え方も非常に多いのですが、収縮性の効果と拡張性の効果が相まって働いている範囲内でだけ血圧が変わっても血流は変わらないで済むのだと考えた方がわかりやすいのではないかと思います。私どももそのように理解しています。

ノルアドレナリンに関しては、摘出した血管で収縮反応を見ると、非常に高濃度を与えないと収縮を起こしてきません。これはほかの血管の受容体と性質が違うのではないかと、あるいは受容体の数が少ないのではないかと等が言われています。た

だし、収縮しないことは薬理的には余り興味を持たれないことなので、どうして収縮しないのかは余り研究されていないわけです。そういうことで、はっきりしたお答えは今は持ち合わせていません。

大村 すると、2番目の方で、10年前に、たしかアメリカの薬理学の雑誌だったと思いますが、ある動物の脊髄液内に投与すると収縮し、血液閉門を壊すと収縮する。するとあれは何か特殊な現象を見ていたことになるのでしょうか。

斉藤 私どもが薬理実験をする場合にも非常に注意しなければならないのは、そこに与えた場合に本当にノルアドレナリンが血管に働いているのか、あるいは周りにある神経系の活性を変えて、そのために二次的に何かが起こってしまったかもしれない。それを防ぎたいために私どもは血管を摘出して栄養液中でしているわけです。

先生の言われた論文が思い出せないのですが、必ずしも広く受け入れられている説ではないとは言えると思います。

大村 私もその論文¹⁾が思い出せないのですが、すると、先生が言われるのは、二次的にニューロペプチドYみたいなものが活性化されている可能性もあるということですか。

斉藤 可能性はあると思います。

大村 ありがとうございます。

座長 先生、ありがとうございました。

きょうの聴衆の先生方がたくさん来られたのは非常にありがたいと思いますが、指導員の試験を受けようと聞きに来た人もいるのではないかと思います。その人にとっては今の斉藤先生が言われた CGRP は出ないと思いますが、血管の内皮を介して拡張する因子として EDRF は近ごろある程度定説になりつつありますから、血管の内皮、血流を介しての血管の拡張というときには EDRF という言葉程度は、指導員の試験を受ける人は覚えておられたらいいのではないかと思います。

参考文献

- 1) MacKENZIE E. T., et al.: Cerebral circulation and norepinephrine: relevance of the blood-brain barrier. *Am J Physiol* 231(2):483~488, 1976.