

## 一酸化窒素 (NO) と循環制御

砂野 哲\*

ノルアドレナリンで収縮させた血管にアセチルコリンを作用させた場合に、収縮あるいは弛緩など一定した反応がえられない。これには標本作成の技術も関係がありそうだという通常見捨ててしまいそうな結果にニューヨーク州立大学の Furchgott 教授が着目し、血管内皮が弛緩物質を遊離することを見だし、Nature 誌に発表したのは1980年のことであった。この物質は内皮由来の弛緩因子 (Endothelium Derived Relaxing Factor, 略して EDRF) と呼ばれたが、この発見はこの因子の性格、生理的作用と、その本位の追求に関する多くの研究につながり、さらにエンドセリンなどの血管収縮因子の発見、これらの因子の生体内における極めて多様な生理学的役割の解明へと発展していった。

この物質は遊離された後短時間で活性を失うものであり、この因子による血管弛緩反応は血管平滑筋の cyclic GMP 産生によって mediate されるものであること等がまず明らかとなってきた。因子そのものの追求ではいくつかの候補があがってきたが、そのなかで一酸化窒素 (NO) が注目されるようになり、現在ではこれが本体と考えられている。この NO は内皮細胞内で NO synthase と呼ばれる酵素によって L-arginine から L-citrulline ができるときに発生するものである。この NO 産生過程は L-nitroarginine などによって遮断されることも知られてさらに研究が進み、血管の他にいろいろの組織において生理的役割を果たしていることも明らかにされた。血管においては諸弛緩物質による弛緩反応の mediator として内皮からの NO の遊離がある他に、basal release

やノルアドレナリンやセロトニン等による NO 遊離はこれらの物質による収縮を調節する役割を果たしている。その他に、血流による shear stress も内皮からの NO の遊離を促すことが知られている。これらのことは、血管内皮から遊離される NO が血管レベルでの循環制御に大きな役割を果たしていることを意味する。さらに最近になって、血管における抑制性神経筋伝達に NO が関与していることが報告された。諸種血管における抑制性神経刺激による弛緩反応が NO 合成阻害剤である L-nitroarginine など遮断されるというものである。上位の神経系のシナプス伝達における NO の関与も報告されていることから、神経性の循環制御においても NO が役割を果たしている可能性もある。

こうなってくると、NO が血圧調節においてどのような役割を果たしているか、さらに高血圧の成因としての役割はどうかということも興味あるところである。たしかに、高血圧モデル動物の血管においては内皮依存性弛緩の減弱があるし、高血圧の程度と内皮依存性弛緩の障害の間に相関関係もみられる。この減弱は週令依存性であり、降圧治療によって防止あるいは回復できるものである。このことは、この減弱が高血圧の結果生じたもので高血圧の程度とそれに曝された期間が障害の程度の決定因子であって、これが高血圧の原因ではないことを示唆している。しかし、内皮機能の障害は上昇した血圧の維持、あるいはさらに血圧を上昇させることに大きな役割を果たすことになろう。生体で血管内に L-nitroarginineなどを投与した場合には確かに血圧の上昇がみられる。この血圧の上昇は高血圧モデル動物のほうが大きいといわれているが、血圧が極端に高い場合はそ

\*近畿大学高血圧研究所

れ以上の上昇は少ない。血圧の上昇に伴って心拍数は減少する。心筋に対しては直接あるいは冠血管を介して間接的に作用する可能性もある。

このように、NO は多方面から循環に大きな影響を及ぼしている。血管標本に対するアセチルコリンの作用が不定であることに対する疑問から始

まり、内皮由来の弛緩因子 (EDRF) の発見、NO としての同定に至ったこの因子の循環制御への関与は薬物の作用や循環反射等における研究においてもつねに考慮に入れておかなければならない問題であろう。