

循環器調節に対するタキキニン・ペプチドの関与

高野行夫*, 中山靖久*, 神谷大雄*

はじめに

substance P は、11個のアミノ酸よりなるペプチドで、一次求心性繊維、特に痛覚情報を伝える一次知覚神経の伝達物質として知られている。substance P に代表されるタキキニン・ペプチドは、最近の研究から哺乳動物では substance P の他に neurokinin A, neurokinin B, neuropeptide K, neuropeptide γ の4つが新たに発見、同定されている。これらのタキキニン・ペプチドはC末端に共通のアミノ酸配列を持ち、類似の生理作用を示すことが知られている。例えば、中枢では循環器調節、情動行動に関与し、末梢組織においては血管拡張、血管を除く平滑筋の収縮、血漿侵出、内外分泌腺刺激、免疫・炎症反応などの生理作用を有する。

近年の分子遺伝学的研究からタキキニン・ペプチドには2つのプレプロ遺伝子が存在することが明らかとなった。substance P をはじめ neurokinin A, neuropeptide K, neuropeptide γ の4つのペプチドは preprotachykinin A 遺伝子より発現するのに対し、neurokinin B は preprotachykinin B 遺伝子より発現する。さらに、種々のリガンドを用いた結合実験や生理活性の研究から、タキキニン・ペプチドの受容体は、現在のところ NK-1, NK-2, NK-3 の3つのサブタイプに分類されている。そして分子生物学的研究から、それら受容体のアミノ酸の一次構造がすでに明らかにされている^{総説1-4}。

一方、トウガラシ (*Capsicum annum*) の果実の主要成分である capsaicin は古くから皮膚刺激薬、辛味健胃薬として用いられている。capsaicin

の薬理作用とその機序は、1950年代からハンガリーの Jancsó とその息子の一連の研究によって明らかにされてきた。capsaicin は消化管の運動亢進、唾液・胃酸分泌の促進、皮膚や粘膜への塗布による局所の充血など多岐にわたる生理作用を有し、その作用機序の一つとして、一次知覚神経から substance P などのペプチドの放出や潤渴が考えられている^{総説5,6}。

本稿では種々のタキキニン・ペプチドの生理作用のうち、特に、循環器調節作用に焦点をおき、capsaicin の作用を含めながら概説してみたい。

タキキニン・ペプチドによる中枢性血圧調節

(1)延髄血管運動中枢から脊髄への下行性神経
1873年 Dittmar はウサギの脳幹の吻側から尾側へ向かう神経走行を、さまざまな部位で切断して血圧の変化を調べるという一連の実験から、延髄に血圧調節に重要な部位が存在するを見いだした⁷。その約100年後、Schlaefke と Loeschcke⁸) や Feldberg ら⁹) は rostral ventrolateral medulla (RVLM, 延髄腹外側部位とも呼ばれる) の刺激や破壊による実験から、この部位が交感神経系を介する血圧調節に関与している事実を明らかにし、Dittmar の提唱した血圧調節に対する RVLM の重要性を再認識した。その後、神経解剖学的検討により、RVLM から脊髄の中間質外側部 (intermediolateral cell column: IML) への下行性の神経走行が明らかにされた。

Loewy ら¹⁰) は延髄から脊髄への下行性神経走行を切断すると、脊髄、特に IML における substance P が対照群に比べ著しく減少していることを見だし、RVLM から IML への下行性神経が substance P 性神経である可能性を報告した。さらに Takano は Loewy ら¹¹) と共に、神経興奮作

*福岡大学薬学部薬理学

用を持つカイニン酸をRVLMへ微量投与すると血圧が急激に上昇すること、さらにこの血圧上昇に伴い脊髄灌流液中の substance P 量も有意に増加することを観察し、RVLM から IML へ下行性 substance P 性神経が交感神経系を介する血圧調節に対しての役割を担っている可能性を示した。

さらに他の研究室からも多くの研究がなされた。その結果、RVLM (アドレナリン神経細胞の C1 領域とほぼ一致する) から IML へ下行性神経が投射し、その神経伝達物質としては substance P, glutamate, neuropeptide Y, GABA, adrenaline などが考えられている。一方、rostral ventromedial medulla (RVMM, セロトニン神経細胞の B3 領域とほぼ一致する) からも同じく下行性神経が IML へ投射し、その伝達物質としては serotonin, substance P などが考えられている^{総説 12,13}。さらに免疫組織化学的研究から、RVLM から IML へ下行性神経においては adrenaline と substance P とが共存しているとの報告もある。従って、血管運動中枢からの情報は、複数の神経経路および伝達物質によって行なわれている可能性が考えられる¹⁴。いずれにせよ substance P が重要な役割を担っていることは十分考えられる (図 1)。

(2) 圧受容器反射への関与

大動脈弓や大動脈洞に存在する圧受容器あるいは化学受容器からの情報は、求心性の舌咽神経 (第IX脳神経) や迷走神経 (第X脳神経) を介して延髄の孤束核 (Nucleus Tractus Solitarius: NTS) へ伝えられる。免疫組織化学的研究により孤束核に substance P が比較的多く存在することが報告され、さらに孤束核への求心路である第IX脳神経および第X神経の切除により、孤束核の substance P 含量が有意に減少することが報告された¹⁵。その結果、substance P が圧受容器からの情報を孤束核へ伝える神経伝達物質の一つである可能性が示唆された。実際に substance P を孤束核へ微量投与し、その際に起こる血圧・心拍数の変化を検討すると、血圧の下降と徐脈が認められる¹⁶。また、一次知覚神経からペプチドを遊離させると考えられている capsaicin の同部位への微量投与においても同様の反応が認められる¹⁷。これらの成績から substance P が圧受容器から孤束核の intermediate 領域あるいは commissural 領

域への求心性神経の伝達物質である可能性が支持される。しかしながら、capsaicin が孤束核への求心性神経から substance P のみを遊離しているわけではなく、他の神経性ペプチドの関与も考えられる。さらに最近の研究から capsaicin (vanilloid) 受容体が存在する可能性も報告されている¹⁸。

また、Talman や Reis らは一連の実験を通して、glutamate が圧反射の有力な神経伝達物質であると主張している。しかし、孤束核には opioid を含め多くの神経性ペプチドやほとんど全ての神経伝達物質が存在しており、孤束核におけるこれら生理活性伝達物質の作用についてはさらに詳細な検討が必要であろう (図 2)¹⁹。

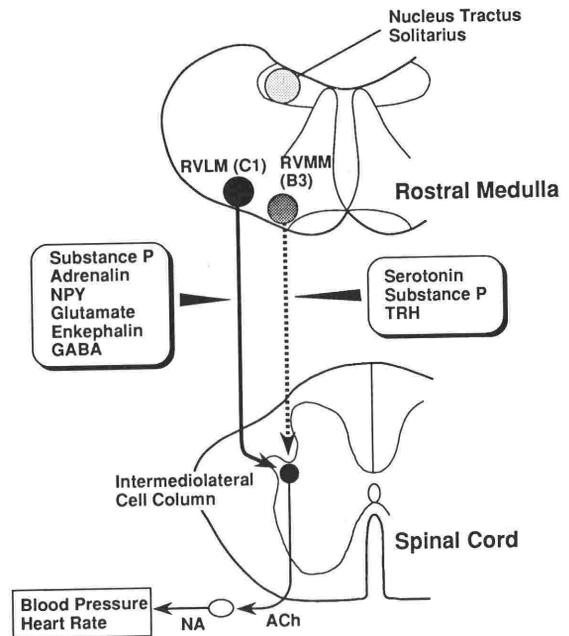


Fig. 1 A schematic representation of rat ventral medulla regulating the sympathetic outflow to the blood pressure and heart rate.

The neurotransmitters described in the figure remain speculative. RVLM, rostral ventrolateral medulla; RVMM, rostral ventromedial medulla; NPY, neuropeptide Y; TRH, thyrotropin-releasing hormone.

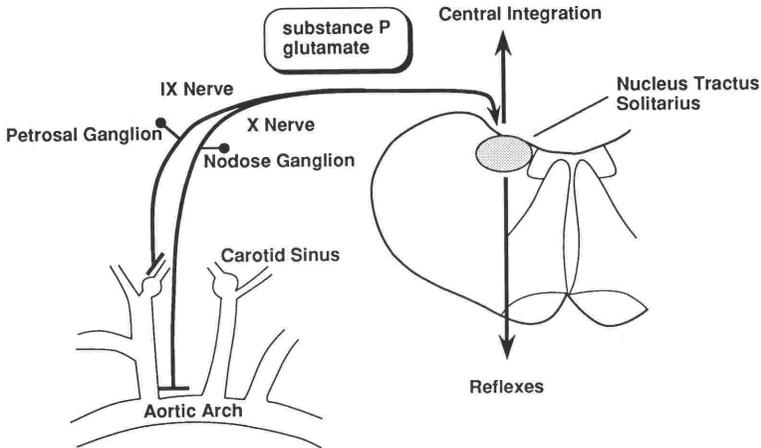


Fig. 2 Summary of the proposed substrates for baroreceptor reflexes.

capsaisin の心血管作用

capsaisin をラットに静脈内投与すると、投与直後の急速な血圧下降、次いでわずかな血圧上昇、そして再び血圧下降という3相性の反応を示す。この中間期に観察される血圧上昇は主に capsaisin による直接的な血管収縮によるものと考えられている。新生児期に capsaisin を投与し、一次求心性神経を変性させたラットでは、血圧上昇の前後に見られる血圧の下降が消失する。また、capsaisin をラットの動脈内に投与して引き起こされる血圧下降は substance P のアンタゴニストの脊髄内前処置により有意に抑制される。さらに capsaisin の静脈あるいは動脈内投与による血圧下降作用は adenosine A₂ 受容体アゴニストの皮下投与による前処置でも有意に抑制される。これらの事実から、capsaisin による血圧下降作用は substance P 含有の一次求心性神経を介して発現し、adenosine A₂ 受容体により調節を受けていることが考えられる²⁰⁾。

おわりに

圧受容器反射については数多くの報告がなされているが、求心性の情報伝達経路1つをとっていてもいまだに不明な点が多い。本稿では substance P に焦点を当てて概説したが、GABA, opioid など数多くの物質が求心性神経の伝達物質の候補として報告されている。また capsaisin が substance P 性神経に感受性を持つことは良く知

られているが、他にも CGRP, somatostatin, neurokinin A, VIP, GABA 等の神経が capsaisin に感受性を持つことが報告されている。さらに capsaisin 受容体が存在する可能性も言われており、従来とは違った知見が得られることも期待される。

循環器調節のメカニズムは多岐にわたり非常に複雑であるが、最近タキキニン NK-1 受容体をはじめ、特異性のある非ペプチド性拮抗薬が開発されているので、これらを用いることにより、さらに詳細な点が明らかにされていくことを切望する。またそのような基礎的研究を通して非ペプチド性拮抗薬が臨床的にも役立つことを期待する。

文 献

- 1) Pernow R. : Substance P. *Pharmacol Rev* **35** : 85-141, 1983
- 2) Nakanishi S. : Substance P precursor and kininogen: their structure, gene originations, and regulation. *Physiol Rev* **67** : 227-241, 1987
- 3) Helke C J, Krause J E, Mantyh P W, et al : Diversity in mammalian tachykinin peptidergic neurons: multiple peptides, receptors, and regulatory mechanisms. *FASEB J* : 1606-1615, 1990
- 4) Takano Y, Kamiya H. : Tachykinin receptor subtypes: Cardiovascular roles of tachykinin peptides. *Asia Pacific J Pharmacol* **6** : 341-348, 1991
- 5) Holzer P. : Capsaisin: Cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* **43** : 143-201, 1991
- 6) Fitzgerald M. : Capsaisin and sensory neurons. A review. *Pain* **5** : 109-130, 1983
- 7) Dittmar C. : Über die Lage des sogenannten Gefässcentrums in der Medulla oblongata. *Ber Verh Sachs Wiss*

- Leipzig Math Phys **K125**: 449-496, 1873
- 8) Schlefke M E, Loeschcke H H. : Lokalisation eines an der Regulation von Atmung und Kreislauf beteiligten Gebietes an der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata durch Kalteblockade. *Pfügers Archiv Ges Physiol* **297** : 201-220, 1967
 - 9) Feldberg W. : The ventral surface of the brain stem: A scarcely explored region of pharmacological sensitivity. *Neurosci* **1** : 427-441, 1976
 - 10) Helke C J, Neil J J, Massari V J, et al : Substance P neurons project from the ventral medulla to the intermediolateral cell column and ventral horn in the rat. *Brain Res* **243** : 147-152, 1982
 - 11) Takano Y, Martin J E, Leeman S E, et al : Substance P immunoreactivity released from rat spinal cord after kainic acid excitation of the ventral medulla oblongata: a correlation with increase blood pressure. *Brain Res* **291** : 168-172, 1984
 - 12) Guyenet P G. : Role of the ventral medulla oblongata in blood pressure regulation. edited by A.D. Loewy & K.M. Spyer.: Central regulation of Autonomic Functions. Oxford, New York P145-167, 1990
 - 13) Chalmers J, Pilowsky P. : Brainstem and bulbospinal neurotransmitter systems in the control of blood pressure. *J Hypertension* **9** : 675-694, 1991
 - 14) Strack A M, Sawyer W B, Platt K B, et al : CNS cell groups regulating the sympathetic outflow to adrenal gland as revealed by transneuronal cell body labeling with pseudorabies virus. *Brain Res* **491** : 274-296, 1989
 - 15) Gillis R A, Helke C J, Hamilton B L. et al : Evidence that substance P is a neurotransmitter of baro- and chemoreceptor afferents in nucleus tractus solitarius. *Brain Res* **181** : 476-481, 1980
 - 16) Nagashima A, Takano Y, Tateishi K, et al : Cardiovascular roles of tachykinin peptides in the nucleus tractus solitarius of rats. *Brain Res* **487** : 392-396, 1989
 - 17) Lukovic L, Jong W de, Wied D de. : Cardiovascular effects of substance P and capsaicin microinjected into the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res* **422** : 312-318, 1987
 - 18) Szallas A, Lewin N A, Blumberg P M. : Vailloid (Capsaicin) receptor in the rat: Positive cooperativity of resiniferatoxin binding and its modulation by reduction and oxidation. *J Pharm Exp Therap* **266** : 678-683, 1993
 - 19) Giersbergen P L M van, Palkovits M, Jong, W de. : Involvement of neurotransmitters in the nucleus tractus solitarius in cardiovascular regulation. *Physiol Rev* **72** : 769-842, 1992
 - 20) Yang J M, Wu S N, Chen I J. : Spinal adenosine modulates capsaicin induced depressor reflex: Involvement of adenosine A₂ receptor. *Gen Pharmac* **24** : 961-970, 1993