

EDHF—もう一つの内皮由来弛緩因子—

菅野盛夫*

1998年のノーベル賞医学・生理学賞は、血管内皮細胞が血管平滑筋弛緩因子(EDRF)を産生・放出していることを見出したFurchgott教授、EDRFが一酸化窒素(NO)であることを同定したIgnaro教授、そして、nitroglycerinがNOを発生して血管弛緩を惹起することを明らかにしたMurad教授の3人に与えられた。受賞者の業績は、内皮細胞が血管内腔を被覆している単なる物理的なバリアではなく、血液の凝固・線溶系や血管平滑筋緊張の調節、血管平滑筋の増殖・分化制御をおこなっている極めて生物学的に活性が高い細胞であるとする現在の血管細胞生物学のフレームを構築する端緒となったことと理解される。

内皮依存性血管弛緩反応の障害は内皮機能異常の表現であり、高血圧症、動脈硬化症、高脂血症などの病態で認められ、これがこれら病態の末梢循環障害の原因となっていると考えられている。筆者らも糖尿病病態モデルラットで内皮依存性血管弛緩が抑制されていることを見出し、糖尿病における末梢微小循環障害への関与を提唱している。内皮細胞は、NOに加えて、内皮細胞由来平滑筋過分極因子(EDHF)およびプロスタノイドを産生・放出している。この3つが内皮依存血管弛緩反応を決定している。プロスタノイドによる弛緩反応は、血管の種類によってその程度は異なるが、内皮依存性弛緩反応全体からみると大きいものではない。NO合成酵素阻害薬存在下で検出されるEDHFによる血管弛緩は、大血管よりも抵抗血管やそれよりも細い動脈で大きいことから、EDHFは微小循環調節にNOより重要な役割をはたして

いることが考えられる。内皮機能障害が認められている上記諸種病態においてもEDHFによる弛緩反応の低下が報告されている。当教室では、糖尿病病態でEDHF反応も低下していることを認めている。興味あることに、放射線照射を受けた動脈では、NOによる内皮依存性弛緩反応が線量依存性に障害されるが、EDHFによる弛緩反応がそれに比べて保存されることを見出し、病態時にはNOによる内皮依存性弛緩反応とEDHFによる弛緩反応が相補的に働く可能性が考えられる。

EDHFの本体はまだ同定されていない。血管平滑筋を過分極させて弛緩反応を惹起する様々な生理活性物質がEDHFの候補物質として検証されたが、いずれも本来のEDHF反応の特性を充足せず否定された。最近、血管内皮細胞に存在するチトクロムp450によるアラキドン酸代謝物であるepoxyeicosatrienoic acid(EET)がEDHF候補物質としてあげられている。今までにあげられた物質に比べるとEDHFの条件を満たしている。しかし、筆者らが検討した限りでは、EETはラット腸管膜動脈のEDHFではなかった。一つの考え方として、EDHFは単一の物質ではなく、血管が存在する部位によって異なる物質がEDHFとして働く可能性がある。また、EDHFは物質ではなく、内皮細胞の過分極が内皮細胞-血管平滑筋細胞間のgap junctionを電気的に伝搬された結果との説もある。内皮細胞数に比べて平滑筋細胞数が少ない細小動脈では起こり得るだろう。

血管緊張調節に関わる内皮細胞機能から考えるならば、EDHFの生理学的・病態生理学的意義は、細小動脈では無視できない。EDHFの本体が解明されて、それが新しい治療薬の開発に繋がることを期待している。

*北海道大学大学院医学研究科情報薬理学講座細胞薬理学分野