

総説

# 血管内皮と血管機能

竹下 彰\*

## はじめに

血管内皮細胞は血管内腔面に、その長軸が血流の方向に沿って密に並んでいる一層の細胞群である。血管内皮細胞の生理機能は大別すると、障壁としての働きと情報伝達系としての働きがある。血管内皮細胞は強固に結合して、血液中の細胞や物質を通過させない。血液中の物質の血管壁への透過性を制御することにより血管壁と組織の恒常性維持に関与している。一方、血液中の変化は血管壁、組織へ、組織の変化は血液へ、血管内皮細胞を介して伝達される。例えば血流量変化は、ずり応力を変化して血管内皮細胞からの一酸化窒素 (NO) 産生を変化して、血管壁のトーンスを調節する。血管は単なる導管ではなく、血液の流動性を維持し、流血中や血管周囲の変化に応じて内

腔径や構築を変化して、血流の調節に関与するが、そのような血管機能の維持、調節には血管内皮細胞が重要な役割を果たしている。

## 血管内皮細胞による血管機能の調節<sup>1)</sup>

血管内皮細胞は、血栓、止血、血管平滑筋細胞のトーンス・増殖、マトリックスの産生、免疫学的反応、炎症、血管新生などの多くの血管機能において非常に重要な役割を果たしている。

血液流動性の維持に関しては (図1)、血管内皮細胞はプロスタサイクリンやNOを産生して血小板凝集を抑制し、また血管内皮細胞の表面が負に帯電して血小板の付着を防いでいる。さらに、トロンボモデュリンやヘパリン様グリコサミノグリカンなどを発現して血液凝固を防止する。トロンボモデュリンはトロンピンと結合してプロテ

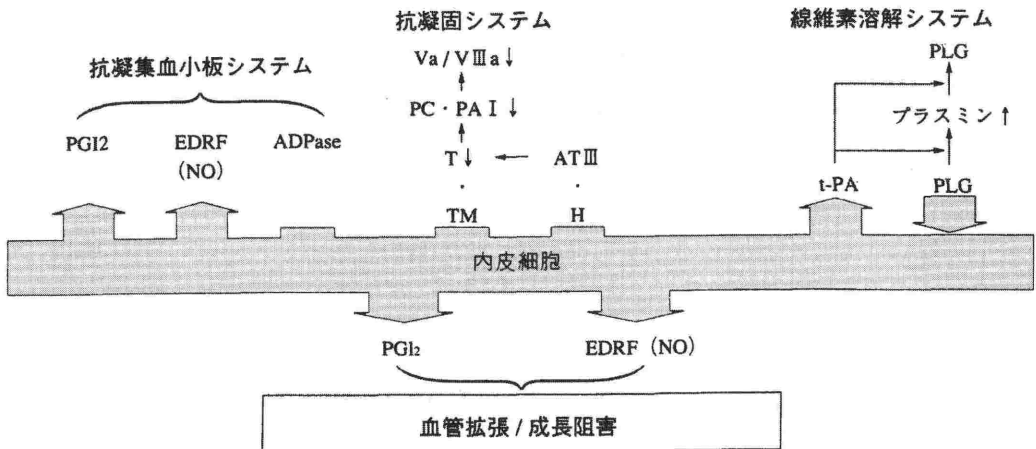


図1 血栓形成に対する血管内皮細胞の働き

\*九州大学大学院医学系研究科循環器内科学

インCを活性化し、凝固第V因子や第VIII因子活性を抑制して凝固を抑制する。強力な凝固因子であるトロンピンがトロンボモデュリンと結合すると、凝固抑制に働くようになることは興味深い。また、線溶系に関しては、プラスミノゲンが活性化されてプラスミンを産生し、フィブリンを溶解して血液流動化の維持に働く。このように正常血管では複数の因子が血管内皮を舞台に血栓形成抑制に働いている。しかし、動脈硬化血管では、プロスタサイクリンやNO産生が低下し、強力な血小板凝集促進因子である血小板活性化因子(platelet activating factor)が発現して、血小板凝集が促進される。またトロンボモデュリン発現が減少し、凝固促進に働く組織因子(tissue factor)の発現が増加して凝固が促進され、線溶抑制に働くプラスミノゲン活性化抑制因子(plasminogen activator inhibitor)が増加して線溶系機能も低下する。このように動脈硬化血管では血栓形成が促進される方向に血管内皮機能が変化している。

血管内皮細胞は血管平滑筋の収縮弛緩を調節する多くの物質を産生している(図2)。血管平滑筋細胞を弛緩させる物質としては、上記のプロスタサイクリン、NOの他、血管平滑筋細胞のK<sup>+</sup>チャネルを開口して過分極し弛緩させる血管内皮由来過分極因子(endothelium derived hyperpolariz-

ing factor, EDHF)がある。EDHFの本体は不明であるがアラキドン酸代謝産物である可能性が指摘されている。NOは大中血管の内皮依存性拡張を媒介し、小動脈ではEDHFの役割が大きいことが示唆されている。一方血管平滑筋収縮に働く物質には、エンドセリン、トロンボキサンA<sub>2</sub>およびその他のアラキドン酸中間代謝物(PGH<sub>2</sub>やPGG<sub>2</sub>など)、スーパーオキシドなどがあり、アンジオテンシンIIも血管内皮で産生される。動脈硬化血管では、血管弛緩に働く因子産生が減少し、血管収縮に働く因子産生が増加する。従って動脈硬化血管では内皮依存性拡張が減弱する。

血管内皮で産生されて血管弛緩に働く因子は同時に血管平滑筋細胞の増殖抑制、血管壁炎症抑制に働くことが多く、血管収縮を促す因子は増殖・炎症促進に働くことが多い。このように内皮由来の血管収縮弛緩調節因子は、血管再構築にも関与する。

血管内皮由来の物質の産生放出は、ずり応力や血圧などの機械的刺激や血液中の多くの生理活性物質(トロンピン、キニン、セロトニンADP、ロイコトリエン、PDGFなど)の刺激下に生じる。

その他血管内皮細胞は、多様な接着因子やケモカインを発現して血球の血管壁での遊走を規定し、またサイトカイン、増殖因子を発現して、血

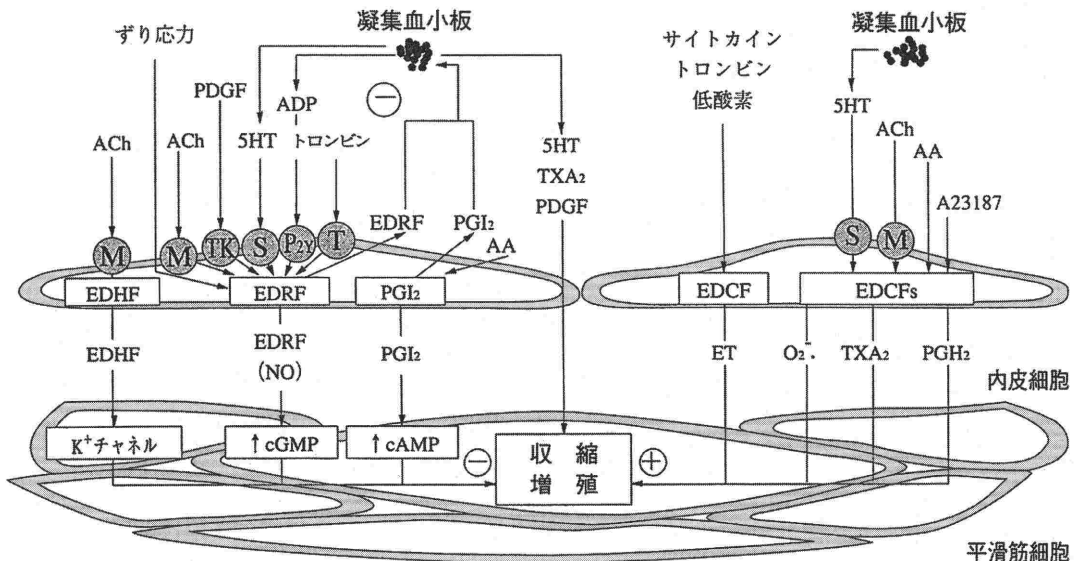


図2 血管内皮細胞由来の血管収縮・弛緩

管新生, 炎症, 免疫, 血管再構築の調節に重要な役割を果たしている。血管内皮細胞における接着因子, サイトカイン, 増殖因子の発現は, 何らかの刺激によって内皮細胞が活性化された状態で生じることが多い。

**一酸化窒素 (nitric oxide)<sup>2)</sup>**

血管内皮細胞で産生される生理活性物質の中で近年最も注目され研究されている物質がNOである。NOはNO合成酵素の触媒で, L-アルギニンとNADPHを基質としてシトルリンが生成される過程で産生される(図3)。この反応にはテトラヒオプテリンやフラビン, カルシウムカルモデュリンが必須である。NO合成酵素には3種のアイソフォームがあるが, 血管内皮細胞には血管内皮型合成酵素(ecNOS)が構成的に発現している。血管内皮細胞が機械的あるいは化学的に刺激されると血管内皮細胞内のカルシウムが増加し, ecNOSが活性化されて, NO産生が生じる。

NOは気体であるので自由に流れ, NOに結合しやすい物質があると, 結合して作用する。NOに結合しやすい物質にはヘム蛋白や鉄硫黄錯体を含む蛋白などがある(表1)。通常情報伝達に関わる物質は細胞の特異的な受容体と結合して情報を伝達するが, NOは産生される量やどのような標的蛋白があるかによって異なった作用を示す。血管平滑筋ではヘム蛋白質であるグアニル酸シクラーゼと結合して, cGMP産生を増加させて, 弛緩作用を発現する。

NOはスーパーオキシドアニオンが存在する

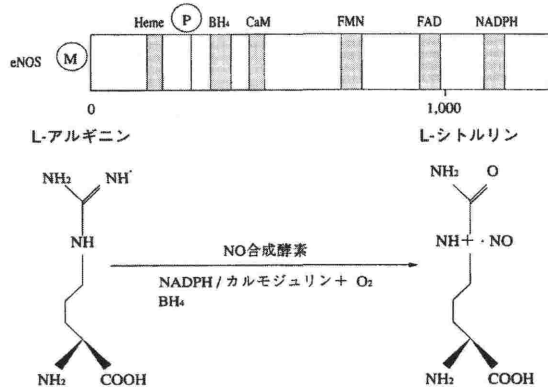


図3 NOの標的分子と生物学的作用

と直ちに反応して互いに消去する。従って動脈硬化血管壁のようにスーパーオキシド産生が増加している組織ではNOは速やかに失活する。動脈硬化血管におけるNO作用の減弱の機序のひとつはこれである。高度の動脈硬化や高脂血症, 糖尿病, 喫煙その他の危険因子存在化ではNO産生自体も減少することが示されている。

NOは, 血管弛緩に働くだけでなく, 血小板凝集抑制, 血管平滑筋増殖遊走抑制, 接着因子, サイトカイン, 増殖因子などの発現抑制作用がある。従ってNOは抗動脈硬化に作用することが示唆されている。事実L-アルギニンアナログ投与によりNO産生を数日~数週間抑制すると, 心腎, 脳の小血管に著明な炎症性変化とひきつづいて中膜肥厚と血管周囲線維化が生じることが示されている(図4, 5)。NO産生抑制による血管の炎症性増殖性変化の発症には, 組織アンジオテンシン産生増加とスーパーオキシド産生増加に続く多くのサイトカイン, ケモカイン, 増殖因子の発現誘導が関与することが明らかにされている。NO産生を抑制すると, 血管内皮剥離や高コレステロール食投与による動脈硬化病変が著しく促進されることも明らかにされている。動脈硬化血管で

表1 一酸化窒素合成酵素と一酸化窒素産生系

一酸化窒素の標的分子	
●ヘム蛋白質	
可溶性グアニル酸シクラーゼ(↑)	
プロスタグランジン合成酵素(↓)	
NO合成酵素(↓)	
ヘモグロビン, ミオグロビン(↓)	
●非ヘム(Fe-S)蛋白質	
NADH酸化還元酵素(↓)	
アコニターゼ(↓)	
リボスクレオチド還元酵素(↓)	
ADPリボシル基転移酵素(↑)	
→GAPDH(↓)	
フェリチン(↓)	
●スーパーオキシドアニオン	
●DNA	
↑:活性化, ↓:抑制	
一酸化窒素の生物学的作用	
•血管平滑筋弛緩	•血小板凝集抑制
•接着因子発現抑制	
•血管平滑筋遊走	•増殖抑制
•物質透過性亢進	•O <sub>2</sub> 消去
	•アポトーシス抑制

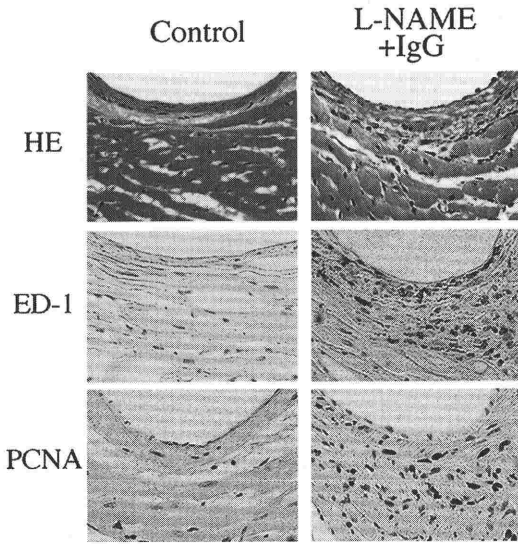


図4 NO産生抑制による血管壁炎症性変化  
 ED-1陽性細胞：マクロファージ  
 PCNA陽性細胞：分裂期細胞

は初期からNO産生が低下しており、NO低下が病変進展に与与する可能性がある。また高脂血症、糖尿病、高血圧、喫煙、加齢など血管病の危険因子は全て共通してNO産生低下を伴うので、NO産生低下が血管病の危険を増加させている可能性が示唆されている。

血管内皮細胞の活性化<sup>3)</sup>

血管内皮細胞は、血行動態悪化、サイトカイン、増殖因子、酸化ストレスなどのさまざまな刺激によって活性化される。内皮細胞が活性化されると、生理的には産生されていない生理活性物質が産生されたり、生理的に産生されている生理活性物質の産生が増加あるいは減少する。その結果拮抗する生理作用をもつ物質産生のバランスが破綻することがあり、また正常にはない作用が発現する。

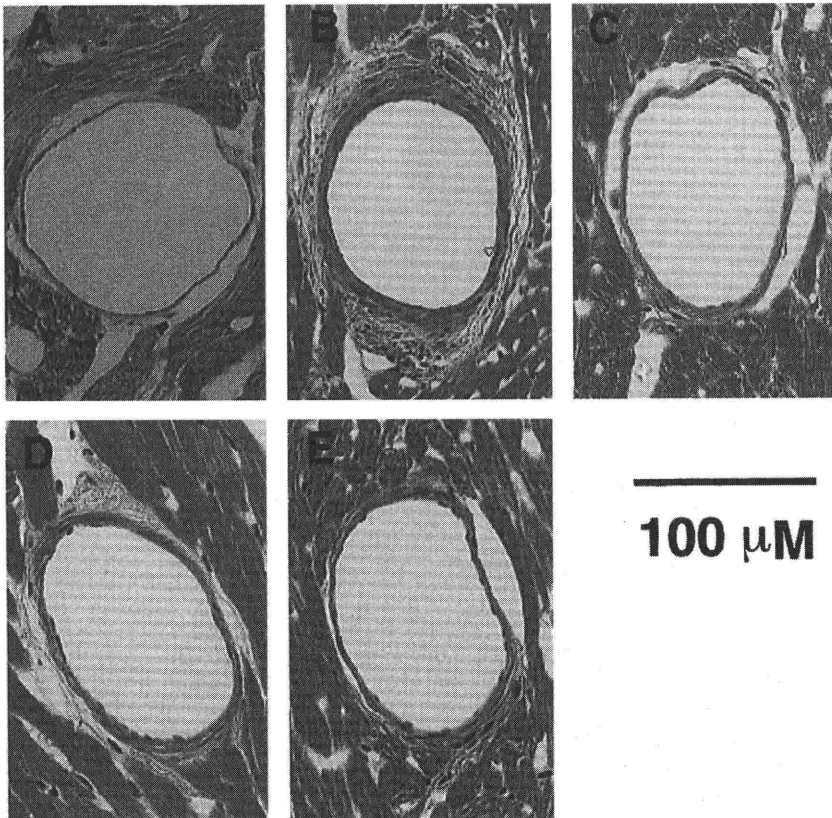


図5 NO産生抑制による冠動脈の器質の変化  
 A：コントロール B：L-NAME (NO合成酵素阻害薬) 投与 C：L-NAME+ACE阻害薬  
 D：L-NAME+AT受容体 (I型) 遮断薬 (低用量) E：L-NAME+AT受容体 (I型) 遮断薬 (高用量)

前述したように内皮細胞による血球接着因子, サイトカイン, 増殖因子の産生は活性化された内皮細胞で生じる。

血管内皮細胞を活性化する刺激には, ずり応力, 伸展, トロンビン, アンジオテンシン II, 炎症性因子, 接着因子, 酸化ストレス, LDL, L(a) などがある。刺激を感受する機序や核までのシグナル伝達の分子機構について多くの研究が実施されている。

血行動態刺激でもたらされる細胞内情報伝達の概要をまとめると図6のようになる<sup>4)</sup>。またずり応力や圧負荷による血管内皮細胞の反応をまとめると表2のようになる。血行動態刺激により NO

や PGI<sub>2</sub> 産生遊離が増加するだけでなく, さまざまな物質の遺伝子発現が誘導されることが明らかにされている。

サイトカインによる血管内皮細胞の活性化については, サイトカインの種類によって発現が誘導される (図7)<sup>5)</sup>。物質があらかじめ決まっている。例えば IL-1 や TNF では, 血管の炎症性変化を促す接着因子やケモカインや血栓形成を促進し線溶を抑制する生理活性物質の産生が増加し (例 血小板活性化因子やプラスミノゲン活性化抑制因子など), 凝固抑制に働く物質産生が減少する (例 トロンボモデュリン)。一方 INF- $\gamma$  では免疫学的な反応が誘発され, T 細胞の遊走が

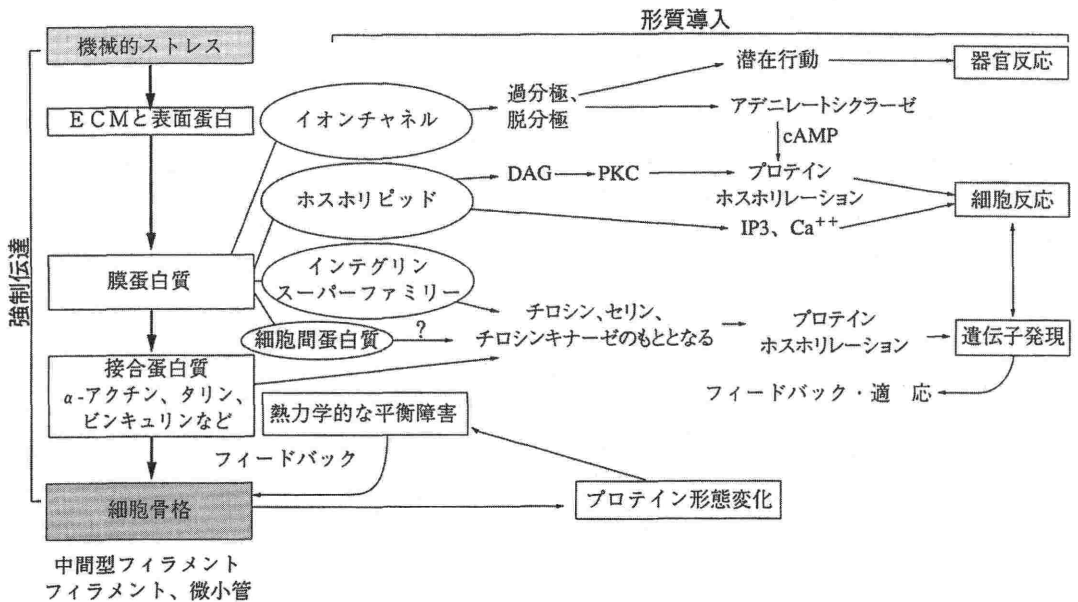


図6 血行動態変化による血管内皮細胞活性化の細胞内機序

表2 血行動態変化に対する血管内皮細胞の反応

秒	K <sup>+</sup> チャネル開口・過分極 非選択性陽イオンチャネル開口 Ca <sup>++</sup> 上昇 NO 分泌増加 ATP 分泌増加 IP <sub>3</sub> 増加	時間	PDGF mRNA 発現 細胞蒸下作用増加 c-fos, c-jun 発現 エンドセリン分泌増加 t-PA mRNA 発現 PA1-1 mRNA 発現
分	PGI <sub>2</sub> 分泌増加 アデニレートシクラーゼ活性化 O <sub>2</sub> <sup>-</sup> 増加 c-myc 発現 MCP-1 発現	日	LDL 代謝亢進 コラーゲン産生抑制

増えたり、抗原発理誘導が生じる。VEGFやbFGFでは血管新生が刺激される。

LDLも血管壁で酸化されて、血管内皮細胞を活性化する(図8)。活性化された血管内皮細胞は、接着因子、ケモカイン、増殖因子を産生し、その結果単球の血管壁への遊走が促進され、単球はマクロファージに変化する。マクロファージからは大量のスーパーオキシドが産生されるため、LDLの酸化がさらに進行し、動脈硬化が進展する。動脈硬化の発症には、LDLをはじめとして、さまざまな刺激によって内皮細胞が活性化されることが非常に重要な役割を果たしていると考えられている<sup>6)</sup>。

ま と め

血管内皮細胞は、血栓形成、血管新生、血流調節、血管再構築、免疫反応、透過性調節その他の血管機能の多くの側面で非常に重要な役割を果たしている。そのような血管内皮細胞の働きの多くは生理活性物質の産生を介して行われる。血管内皮細胞が血行動態因子、サイトカイン、増殖因子、酸化ストレス、LDLなどにより活性化されると、産生する生理活性物質が変化し、その結果機能が変化する。血管内皮細胞の機能変化は血管病の発症に重要な役割を果たしている。

文 献

- 1) Rubanyi GM : The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. J Cardiovasc Pharmacol 22 : S1-S14, 1993
- 2) Beckman JS, Koppenol WH : Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: The good, the bad, and the ugly. Am J Physiol 271 : C1424-C1437, 1996
- 3) Gibbons GH, Dzau VJ : The emerging concept of vascular remodeling. N Engl J Med 330 : 1431-1438, 1994
- 4) Davies PF, Tripathi SC : Mechanical stress mechanisms and the cell. An endothelial paradigm. Circ Res 72 : 239-245, 1993
- 5) Mantovani A, Bussolino F, Dejana E : Cytokine regulation of endothelial cell function. Faseb J 6 : 2591-2599, 1992
- 6) Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al : Atherosclerosis: Basic Mechanisms. Oxidation, Inflammation, and Genetics. Circulation 91 : 2488-2496, 1995

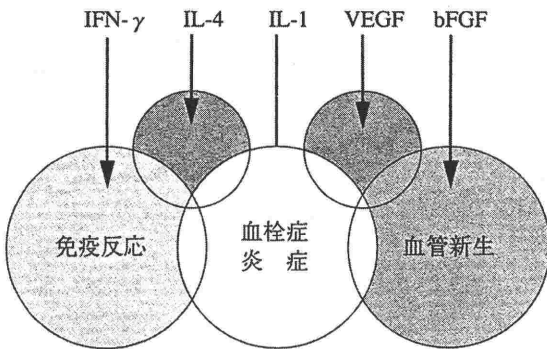


図7 サイトカイン・増殖因子による血管内皮細胞の活性化

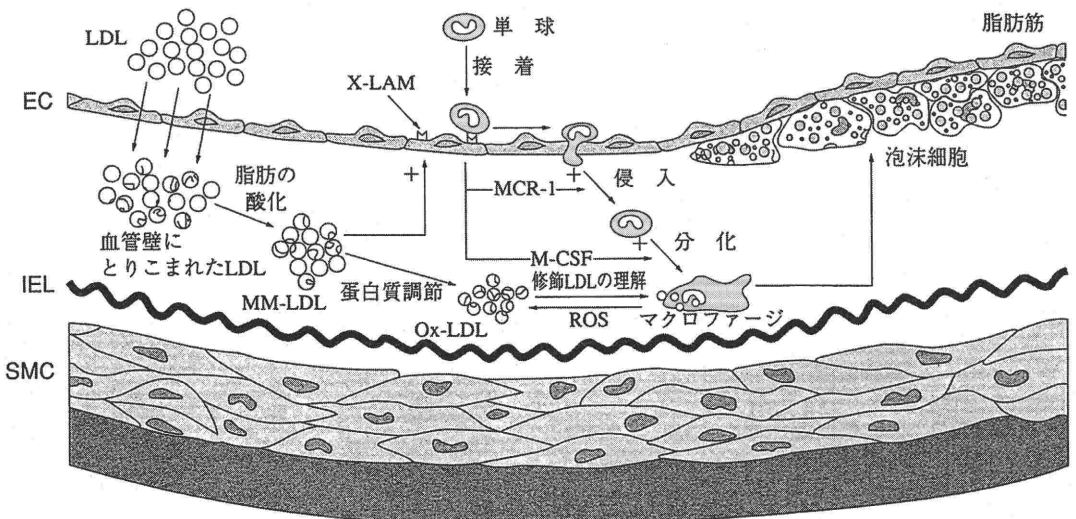


図8 LDLの酸化と血管内皮細胞の活性化