

血管平滑筋の機能を調節する多様なペプチド

国立循環器病センター研究所 南野直人

我々の身体を正常に機能させるため生体内にはさまざまな調節系が機能し、恒常性を維持している。その調節に何らかの異常が生じた時、我々は身体の変調を訴え、病気になるのであろう。そのような調節の中でも血圧や循環系の異常は、日頃からもっとも気にかかるものの一つであり、今後の日本の（あるいは自分の）高齢化を考える時、何とかその調節機構を把握し、治療法を確立して欲しいというのが、多くの人々の共通した願いであろう。ここでは血圧調節上重要な血管平滑筋の機能を調節する新しいペプチドについて紹介したい。

哺乳類に存在する新しい生理活性ペプチドが単離され、そのペプチドが機能する調節系が解明されてきたが、一つの情報伝達物質が異なった組織では異なった役割を果していることも多く、機能の多様性には驚かされることが多い。

C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)は、ANP, BNPに続く第3のナトリウム利尿ペプチドとして脳より発見され、脳内にもっとも多く存在するため、中枢で神経ペプチドとして血圧の低下、水や食塩の摂取抑制に作用していると考えられてきた。ところがCNPの特異的受容体で膜結合型グアニル酸シクラーゼであるGC-Bは末梢組織にも広く分布し、培養血管平滑筋細胞で多量に発現していることがわかった。さらに、培養血管平滑筋細胞にCNPを投与すると細胞増殖を抑制することも明らかとなった。¹⁾正常な血管平滑筋細胞にはANPやBNPが作用するGC-A受容体が存在し、平滑筋を弛緩させるが、損傷などを受け細胞の表現型が収縮型から培養細胞に相当する合成型に変わるとともに、受容体もGC-AからGC-Bに変化し、CNPは細胞増殖の抑制という機能を発揮するらしい。同時に、血管の損傷部位や動脈硬化巣などに集まる単球—マクロファージ系細胞、あるいは血管内皮細胞がCNPを分泌することもわかってきた。さらに*in vivo*で血管傷害後に起こる血管内膜の肥厚を、CNPの連続投与が顕著に抑制することも明らかとなった。これらの結果は、生体内でCNPが平滑筋細胞の増殖抑制因子として機能しており、心筋梗塞の治療後などに起こる内膜肥厚や再狭窄をCNPが抑制できる可能性を示したものと見えるであろう。²⁾

一方、単なる血管の裏打ち構造と考えられてきた血管内皮細胞は、一酸化窒素(NO)、エンドセリン、プロスタサイクリン、CNPなどの数多くの因子を産生していることが明らかとなり、現在では血管平滑筋の収縮弛緩を調節している「中心人物」とも考えられている。この中で、NOは定常的な平滑筋の弛緩に大きく寄与しているが、ペプチド性因子も種々の条件で重要な機能をしていることが明らかにされつつある。

アドレノメデュリン(AM)は、副腎やその腫瘍である褐色細胞腫より単離された新しい血管弛緩性ペプチドで、ペプチド性因子としてはもっとも強力な血管平滑筋弛緩活性、降圧活性を有する。³⁾血中を循環しているAMの産生細胞の検索をしていく過程で、血管内皮細胞がAMをアクティブに産生、分泌していることが最近明らかとなった。⁴⁾AM受容体は血管平滑筋細胞に存在し、細胞内cAMP量を増加させ平滑筋を弛緩させるため、AMも新しい血管内皮由来弛緩因子と考えられる。ラット内皮細胞のAM産生量はエンドセリンの約60%に達し、血管内皮由来の弛緩因子としても十分にエンドセリンに拮抗して作用できるものと思われる。さらに内皮細胞だけでなく平滑筋細胞もAMを産生することが明らかとなった。⁵⁾この事実は、情報伝達物質のターゲットとのみ考えられてきた血管平滑筋細胞が、AMを産生して自分自身の機能を能動的に調節していることを示しており、従来の内皮細胞—平滑筋の役割分担の概念を変えるものとして大変興味深い。

しかし一見、一夜干しのスルメを薄く裂いた程度にしか見えない血管でも、上記のようなペプチド性因子を筆頭に、サイトカイン、成長・分化因子、血管作動性物質など数多くの因子がその機能を調節していることがわかっている。またCNPの受容体が末梢組織に広く分布していたり、AM遺伝子が幅広い組織で発現していることなどを考えると、生体内での調節系を完全に解明するなどはまだまだ先の話で、一つの物質の機能の一断面すらも十分に理解できていないのではないかという危惧にしばし陥るのであるが。

- 1) 南野: *BIOmedica*, **8**, 163 (1993).
- 2) 古谷, 田中: *治療学*, **27**, 1302 (1993).
- 3) Kitamura, K. *et al.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **192**, 553 (1993).
- 4) Sugo, S. *et al.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **201**, 1160 (1994).
- 5) Sugo, S. *et al.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **203**, 719 (1994).