



東北大学

報道機関各位

平成 20 年 8 月 28 日
東北大学大学院医学系研究科

新しい血管弛緩機構を解明

東北大学大学院医学系研究科循環器病態学分野・下川宏明教授、高木文研究員らのグループは、一酸化窒素 (NO) 合成酵素系が大動脈などの太い血管では NO 産生を、腸間膜動脈などの微小血管では内皮由来過分極因子 (EDHF) を産生して、血管を弛緩させていることを発見した。この研究成果は、米国医学誌 *The Journal of Experimental Medicine* (9 月 1 日号) に掲載される。

【研究内容】

血管内皮細胞は、血管の内側を覆っている一層の細胞群で、内皮由来弛緩因子と総称される 3 種類の弛緩因子を産生・遊離して、動脈硬化の発生・進行を抑制する極めて重要な役割を果たしています。第 1 のプロスタサイクリン(PGI₂)、第 2 の一酸化窒素(NO)の同定に対しては、その重要性から、各々、ノーベル賞が授与されています。私たちは、臓器血流を司る重要な役割を果たしている第 3 の弛緩因子である内皮由来過分極因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)の本体の一つが血管内皮から生理的濃度で産生・遊離される過酸化水素であることを 2000 年に同定しましたが、その産生機構については不明でした。NO 合成酵素(NOSs)は、血管内で NO を産生し血管弛緩反応を惹起し、生体内に 3 種類(内皮型・神経型・誘導型)が存在していることが知られています。今回私たちは、産業医科大学の筒井正人准教授との共同研究において、この 3 種類の NO 合成酵素を全く持たない NO 合成酵素完全欠損マウスを用いて、NO 合成酵素系が大動脈などの太い血管では NO 産生を、腸間膜動脈などの微小血管では EDHF を産生して、血管を弛緩させていることを世界に先駆けて発見しました(図)。この新たな血管弛緩機構の解明は、高血圧や糖尿病をはじめとするメタボリックシンドロームや動脈硬化・心不全などの心血管病の治療法の開発に対し新たな手がかりを与えると共に、創薬への応用が期待されます。

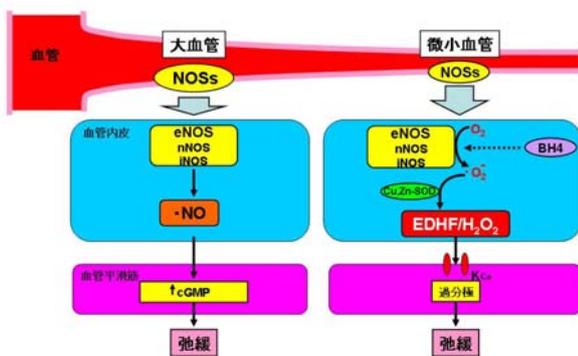


図. NO 合成酵素系(NOSs)の働きの血管径による大きな違い

NO と EDHF の間には血管径による明らかな役割分担があり、NO はより太い血管で、EDHF は臓器血流を司る微小血管で重要な役割を果たしている。今回の研究により、NO 合成酵素系は血管径の違いにより、太い血管では NO 合成酵素として、微小血管では EDHF 合成酵素として働き、血管弛緩反応を惹起していることが明らかになった。

【用語説明】

EDHF (内皮由来過分極因子)

血管内皮細胞に対する様々な刺激により、内皮細胞からカルシウム・カルモジュリン依存性に産生・遊離され、血管平滑筋に作用して血管平滑筋膜のカルシウム活性化型 K チャネル (K_{Ca} チャネル) を開口させ、血管平滑筋を過分極させることにより血管平滑筋の弛緩を惹起する因子。私たちは、これまでに内皮由来の過酸化水素(H_2O_2)がヒト・マウスの腸間膜動脈およびブタ冠微小血管における主要な EDHF であることを同定し、さらに一酸化窒素合成酵素系から生理的に放出されるスーパーオキシドが内皮 Cu,Zn-SOD により EDHF/ H_2O_2 に変換されることを明らかにしている (*JCI 2000, BBRC 2002, ATVB 2003, JCI 2003*)。

【論文題目】

Crucial role of nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice

(和文訳)「マウスの内皮依存性過分極反応における NO 合成酵素系の重要な役割」

(米国医学誌「**The Journal of Experimental Medicine** (ジャーナルオブエクスペリメンタルメディシン)」

9月1日号に掲載)

【研究費】

本研究は、文部科学省グローバル COE「Network Medicine 創成拠点」形成のための教育研究費および同省の科学研究費補助金により実施しました。

(お問い合わせ先)

東北大学大学院 医学系研究科 循環器病態学

教授 下川宏明 (しもかわ ひろあき)

研究員 高木 文 (たかき あや)

電話番号 : 022-717-7153