

LECTURES

循環調節 —血管抵抗物語—

岐阜大学応用生物科学部獣医生理

武脇 義

はじめに

循環系は、心臓ポンプ機能、血流量および血圧、血管抵抗などの調節を行うことによって、身体の高器官・組織・細胞の活動に必要な酸素や生理活性物質を輸送すると共に体熱放散の増減を血流量によって調節する。また、そこで生産された代謝産物を運び去る役割を果たしている。これらの調節は、神経性、液性および局所性調節に大別される。

さて今回のテーマは生理学における生命を維持するための機能の中のほんの一部である微小循環にスポットを当ててみた。抵抗血管の機能が明らかになるまでの道程の中で、研究者の着想・ひらめき・葛藤や予期せぬその後の研究の広がりなどから生理学への興味を今一層抱いていただければと願って選んでみた。また、理解を助長するために図およびその配置に注意した。講義のマトメの提示は複雑な生体機能のメカニズムの理解に役立つと思われる。

循環調節のための要素

循環系は種々の調節機序が備わっており、全身の各臓器、組織、細胞に酸素や栄養物を過不足なく供給し、炭酸ガスや老廃物を運び去る働きがある。血液循環は細胞の生命を維持するために、細胞周囲のいわゆる内部環境を、最良の状態に保持することにある。図1にはこれから話す概要を列記した。循環調節は、主に1)心臓ポンプの拍出量、2)抵抗血管の直径あるいは容量血管の容積を調節する機構をいう。図2に示すように、左心から拍

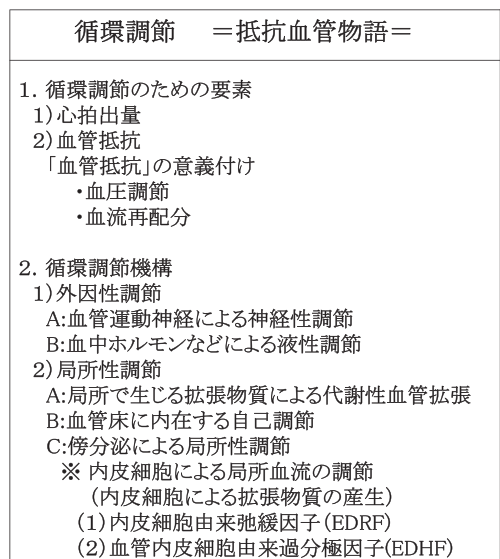


図 1

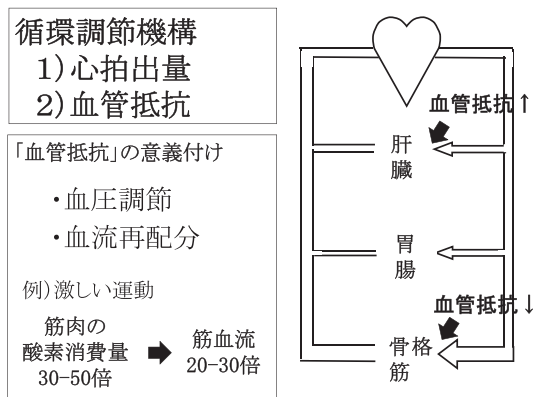


図 2

出された動脈血液は各臓器に配分され、静脈を経て右心に戻ってくる。各臓器に過不足なく血液が供給されるためには、心拍出量を調節し、各臓器、組織への血流配分を調節する必要がある。安静時と運動時では、各臓器への血流配分は大きく異なる。先ず、激しい運動を行うと、筋の仕事量が増大し、エネルギー消費量が著しく増加する。筋への多量の酸素供給として、1)心拍出量を増大すると共に局所抵抗を調節して、2)全身性の血液再配分を変え、骨格筋への血流増大があげられる。後者の事象は主に筋の血管抵抗の減少であり、活動が亢進しない臓器では血管抵抗が高まり血流配分率を減弱させる精密な調節が行われている。大出血などの緊急時には、他の臓器への血流配分を抑えて生命維持に必須な脳と心臓への血流を確保する調節機構が働くことが知られている。

循環調節機構とは

循環調節の主な効果器である血管平滑筋は、1) 外因性の作用により調節され、A)自律神経の支配による神経性調節とB) ホルモンなど血中の生理活性物質による液性調節を受けている。前者は交感神経性血管拡張・収縮線維による調節であり、後者はバゾプレッシンや副腎髄質ホルモンによる血管調節である。さらに、血管平滑筋は図3に示すように、2)局所組織に備わった作用により局所に調節され、これにはA) 局所で生じる拡張物質



局所性調節

- A:局所で生じる拡張物質による代謝性血管拡張
- B:血管床に内在する自己調節
- C:傍分泌による局所性調節

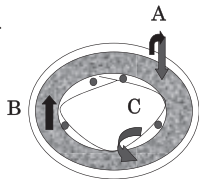


図 3

質による代謝性血管拡張とB) 血管床に内在する自己調節およびC) 傍分泌による局所性調節とがある。A)では、組織の活動に伴って局所の代謝が高まるとCO₂や乳酸などの産生が高まり代謝性血管拡張を起こす。自己調節とは、脳や腎血管において血圧が増減してもある範囲内では血流を一定に保持する調節機能である。今日のテーマである傍分泌は血管内皮細胞で産生された物質が血管平滑筋に作用して局所血流を調節している機能という。

血管内皮細胞による局所血流の調節（内皮細胞由来弛緩因子の発見）

1980年以前には血管壁を構成する内皮細胞は、無作為に生体内に侵入することを防御するバリアーとして血液と血管壁とを隔てる壁の機能あるいは食作用による物質移動に関与していることが知られていた。一方、生理・薬理学者はin vivo実験において、動物にアセチルコリン(ACh)を投与すると血管拡張が生じるとの共通認識を持っていた。しかしながら、in vitro実験において、摘出した血管標本へのACh適用により、収縮する見解と弛緩する見解に分かれ、その起因は不明のままであった。副題である「抵抗血管物語」はこのあたりからスタートすることとなる。

Robert F Furchgott フェーチゴット研究室では、摘出血管をらせん状にした筋条片に単独にカルバコール(CCh)あるいはノルアドレナリンを処置すると確実に収縮することを確認していた。ある時、間違っってノルアドレナリンを処置した下でCChを加えたところ、予想に反して筋は収縮することなく、弛緩を呈したのである。これまでの大発見の端緒は、それまでの科学的論理性を超越した思考を必要とするが、多くの場合偶然や既存の手法を逸脱した実験操作ミスから生まれる例に包括されることがしばしばである。フェーチゴットはこれまでの実験結果を対比して唯一の相違が、らせん状筋条片標本とリング状標本であることに気付いた。リング状標本に予めノルアドレナリンを処置した場合には確実に毎回AChにより筋弛緩を呈したので、次に血管をらせん状筋条片にし

傍分泌による局所性調節

内皮細胞による拡張物質の産生

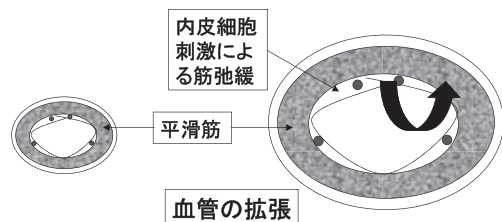


図 4

てノレアドレナリン前処置後 ACh を加えると弛緩する標本と、逆にある標本では収縮を呈した。次の彼の発想は形態と機能の関連性の重要性を痛感するところとなる。即ち、血管をらせん状に切り開く過程に何らかの損傷が起きたと想定し、それが血管内壁を構成している内皮細胞であることを 1980 年に Nature に発表した (図 4)。この論文において、内皮細胞の付いたらせん状標本と内皮細胞を除去した標本をサンドイッチ状にして ACh を投与すると何れの標本も弛緩することを示した。これらの結果から、彼は内皮細胞刺激により内皮細胞由来弛緩因子が産生・遊離され、これが平滑筋を弛緩させることにより血流を調節していると考えた。

血管内皮細胞由来因子 (EDRF) は一酸化窒素 (NO) である

EDRF の発見以来、多数の研究者がこの因子の同定を試みたが、その半減期が数秒から数十秒と非常に不安定な物質であることがその同定を永らく困難にして来た。しかし、F. Murad ムラドは、EDRF とニトログリセリンなどの血管拡張剤のニトロソ化合物が細胞内セカンドメセンジャーであるサクリック GMP をいずれも増加させるとの共通項を発見した。また、L. Ignarro イグナロとファーチゴットおよび S. Moncada モンカダはそれぞれ独自に EDRF が一酸化窒素であることを決定付ける研究発表を 1986-1987 年に行なった。

これらの研究の中で、EDRF と NO は、1) フリーラジカルで数十秒以内に失活し、2) 内皮細胞の刺激により NO が放出され、3) グアニル酸シクラーゼを活性化し、4) 各種の化学条件で両者ともそろって安定あるいは失活するなど、両者が同一であることを証した。抵抗血管における内皮細胞が担う血流調節の意義とガス状物質 NO が情報物質であることの発見はその後、各種分野の基礎および臨床研究の進展に大きく貢献した。これらの偉大な研究に対し、1998 年ファーチゴット、イグナロおよびムラドの三氏に「循環器系におけるシグナル伝達分子としての NO の発見」と題してノーベル医学・生理学賞が授与された。

内因性物質と外因性物質のめぐり合わせ

血管は平滑筋の弛緩と収縮といった巧妙な仕組みによりその緊張性を維持し、血流調節を行っている。血管内皮細胞由来弛緩因子 EDRF が一酸化窒素 NO であることは予想を超えた驚きと感動を我々に与えたと言える。人や動物の体内で産生され、生命の維持活動に利活用されているとは信じ難いものであった。外因性と内因性の物質の不思議なめぐり合わせについて、1) 外因性 NO の狭心症への治療は 1879 年英国の臨床医によって推奨された爆発性の治療薬ニトログリセリンに始まる。これは身近な舌下錠として心臓病患者に頻用されてきた。しかし、永らくニトログリセリンがなぜ狭心症の治療に有効なのか不明であった。100 年後にムラドによってニトログリセリンなどのニトロ化合物の多くは生体内で反応して NO となることが明らかとなった。2) ケシの樹液から得られるアヘンから分離されたモルヒネは鎮痛薬として有名であるが、1975 年に内因性のモルヒネ様活性物質エンケファリンが神経細胞で産生され、神経情報物質として機能していることが発見された。これらの事象などから、生命の仕組みの巧妙さに感嘆させられる。研究の際に身近に起きた実験手技中のことがらをファーチゴットは明快に解き明かしたが、この丹念で柔軟な思考解析への道筋は我々が学ぶべき多くのものを包含しているように思われる。

内皮細胞の多様な働き

内皮細胞の障害や異常は、高血圧・動脈硬化あるいは局所の炎症などの病態形成に関係していることが明らかにされてきている。さらに、内皮細胞は血管構成細胞や各種の血球細胞・免疫細胞とクロストークしているが、これら細胞間における機能破綻が病態形成と密接な関係にあることも示されている。最近、これらの病態形成に内皮細胞が産生する生理活性物質であるヘパラン酸、血小板活性化因子あるいはセレクチン類など多様な物質の関与が示唆されている。一方、血管平滑筋の緊張を調節して血管径を変化させる内皮細胞由来の物質には、NO 以外に弛緩因子であるプロスタサイクリンや内皮細胞由来過分極因子 (EDHF) あるいは収縮因子であるエンドセリンなどが発見されている。EDHF は EDRF と同時期にその存在が提唱され、未だ仮説の段階にある。即ち、内皮と平滑筋との gap junction を介した過分極が伝播する説、K⁺が過分極因子であるとする説などがある。最近になって過酸化水素が EDHF の有力候補物質として注目されている。

ガス状物質 NO のひろがり

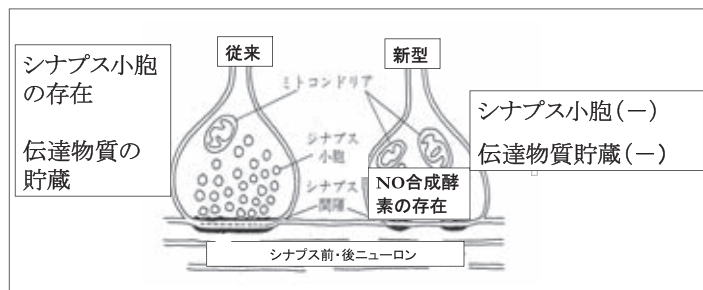
血管内皮細胞以外の多くの組織の細胞で産生さ

れ、生命現象を修飾する生理活性物質として働いていることが分ってきた。例えば、1)マクロファージはウイルスや細菌の侵入あるいはガン細胞に対し、大量の NO を産生遊離して駆逐するなど重要な役割があり、2)神経系にも NO 合成酵素は存在し、神経興奮が高まった時に神経シナプス終末のカルシウム濃度が一過性に増加して、酵素の活性により NO が産生され、それがシナプス情報伝達物質として働いていることも明らかにされてきた。従来型の神経情報伝達物質である ACh やノルアドレナリンなどのシナプスにおける合成・貯蔵・分泌などから理解されてきた化学物質の神経終末における貯蔵や遊離機構あるいはシナプス小胞の軸索輸送などでは説明し難い、全く新規のタイプが求められている。予想されるガス状物質 NO 神経終末を図 5 に示した。さらに NO には、神経細胞の破壊、記憶や学習あるいは胃腸管運動や潰瘍性大腸炎への関与など基礎から臨床まで多彩な面を包含しているなどこの生体物質の広がり大きい。

まとめ

ノーベル賞に到達する偉大な大発見も私達の身近な事象に潜んでいたことに親近感を抱かずには

ガス状物質が伝達物質であることにより 新型の神経終末の発見



神経情報伝達物質の同定基準の崩壊 従来の概念の大変更

図 5

