

< Editorial comment >

エンドセリンと Developmental Vascular Biology

大阪大学大学院医学系研究科  
小児発達医学講座小児科 松下 享

近年の細胞工学や遺伝子工学の発展・導入により、血管の構成成分が分子レベルから解析され、それら構成成分の相互作用についても詳細に検討されるようになり、血管の病態評価に著しい進展がみられようになってきた。1980年に血管内皮由来弛緩因子(EDRF)の存在が報告されて以来<sup>1)</sup>、一酸化窒素(NO)をはじめ種々の血管拡張因子が発見され<sup>2)</sup>、その細胞内情報伝達経路も遺伝子レベルから解明されてきている。一方血管収縮因子についても同様に検討されており、これら弛緩因子と収縮因子の相互作用が血管のトーンスを維持し、そしてそのバランスの破綻が肺高血圧症の病因の1つとも考えられている。武田氏の論文では、この血管収縮因子の代表であるエンドセリンに焦点を絞り、胎生期の大血管トーンスの維持にもエンドセリンが直接関与していることを述べた研究である。

エンドセリン(ET)は、1988年Yanagisawaら<sup>3)</sup>によって発見された血管作動性収縮物質である。現在、ヒト遺伝子のクローニングから3種類のアイソフォーム(ET-1・ET-2・ET-3)の存在が明らかにされている<sup>4)</sup>。主に血管内皮細胞で産生されるが、トロンビン<sup>5)</sup>・TGF- $\beta$ <sup>6)</sup>・Interleukin-1<sup>6)</sup>などのサイトカインやずり応力<sup>7)</sup>など種々の因子によりその産生が促進される。エンドセリンの受容体は少なくとも2種類のサブタイプ(ET<sub>A</sub>、ET<sub>B</sub>)の存在が示されている<sup>8)</sup>。ET<sub>A</sub>受容体は、主に血管平滑筋で発現し血管収縮に強く働き<sup>9)</sup>、ET<sub>B</sub>受容体は血管内皮細胞での発現が多く、ET-1の作用によりNOの産生を促し血管拡張に働くと考えられている<sup>10)</sup>。このように血管内皮細胞から産生されたエンドセリンは、平滑筋に作用して収縮させるばかりでなく、内皮細胞のET<sub>B</sub>受容体を介して平滑筋の拡張作用をもたらす(パラクリン/オートクリン作用)、血管トーンスの維持に複雑に影響しているものと考えられる(図1)。その他、エンドセリンの薬理作用としては多彩なものがある(表1)、最近のET-1ノックアウトマウスの実験からエンドセリンが発生段階の鰓弓の形態形成に関与していることが示されるなど<sup>11)</sup>、今後もエンドセリンの病態生理的意義が多方面から明らかにされるものと思われる。

エンドセリンの肺循環におよぼす影響については、我々小児循環器科医が最も興味を持つところである。臨床研究では、胎児循環遺残(PPHN)や肺高血圧症を有する先天性心疾患の患児で血中エンドセリンが高値であ

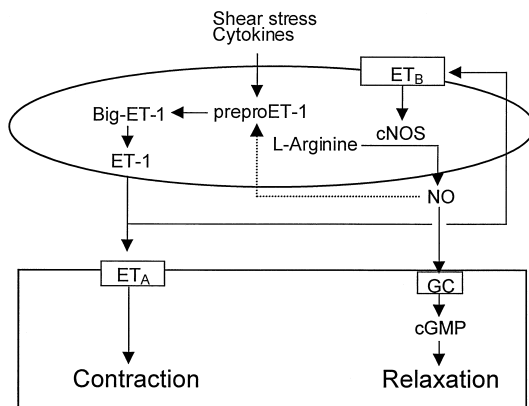


図1 血管内皮・平滑筋細胞におけるエンドセリンおよびNOの相互関係

→ 促進, -.-> 抑制

表1 エンドセリンの主な薬理作用

循環器系に対する作用	
血管	平滑筋収縮 内皮細胞から NO・PGI2 産生促進
心筋	陽性変力・変時作用 ANP・BNP 分泌促進 抗不整脈作用
循環器系以外に対する作用	
腎臓	レニン分泌・抗利尿作用(ADH)の抑制 集合管 Na <sup>+</sup> ・K <sup>+</sup> -ATPase 抑制
副腎	アルドステロン・コルチゾール分泌促進 カテコールアミン分泌促進
平滑筋	気道、腸管、膀胱、腎盂、子宮平滑筋の収縮
下垂体	前葉ホルモン分泌促進
中枢神経	交感神経賦活、呼吸循環調節作用
その他	血小板凝集抑制、骨芽細胞増殖促進

ることが示されており<sup>12)3)</sup>, エンドセリンの肺高血圧症への関与が示唆されている。またエンドトキシンショックや肺動脈塞栓による二次性肺高血圧症に対してエンドセリンレセプター拮抗剤が有効とする実験報告もあり<sup>14)35)</sup>, 受容体拮抗剤が肺高血圧症の治療戦略の1つとして今後期待されるものと考えられる。しかしながら一方では, エンドセリンの生理的意義, とりわけ胎児期~出生~新生児期という肺血管の劇的な変化の時期にエンドセリンがどのように関わっているのか, またその後の年齢的变化については未だ明らかにはされていない<sup>16)</sup>。一般的に, 種々の血管作動性物質の作用には年齢的变化を認めることが多い。アセチルコリンに対する肺動脈拡張作用は出生直後にはほとんど認めないが, 出生数日後には最大の拡張能を認め, 成人期にはその拡張作用は減弱する<sup>17)</sup>。同様の経過は ANP (心房性ナトリウム利尿ペプチド) に対する血管拡張作用にも認める<sup>18)</sup>。NO に対する拡張能にも年齢的变化を認める<sup>19)</sup>。このような肺動脈拡張能の年齢的变化は, 胎児期の肺循環が出生後の肺循環へ adaptation する時期を考えた場合, reasonable な生体の反応と考えられる。一方, 収縮物質に対する肺動脈反応性の年齢的变化についても検討されている<sup>20)</sup>。エンドセリンに関しては, Ivyら<sup>21)</sup>は Ovine の胎仔の肺を用いた実験で, ET<sub>A</sub> 受容体と ET<sub>B</sub> 受容体の mRNA の発現は妊娠末期に増大していること, ET<sub>A</sub> 受容体の activity は妊娠末期には増強するが ET<sub>B</sub> 受容体の activity はさほど大きな変化を示さないこと (このことは武田論文においても示されている), また血中エンドセリン濃度は出生前に高くなり出生後は減少すること, などを報告している。これらのエンドセリンやエンドセリン受容体の activity の変動から, 妊娠末期にはエンドセリンは胎仔の肺血管の収縮を促す方向に働いていると考えられるが, その意義については明らかではない。

近年の Vascular biology の発展には目を見張るものがある。これらの研究は, 高血圧や動脈硬化など成人期の疾患に対する詳細な検討から始まった。我々小児循環器領域においては肺血管がその標的となることが多いが, 小児科医であるが故に development を考慮に入れることが重要である。Developmental vascular biology は, 我々小児循環器科医が開拓すべき領域であると考えられる。

#### 参考文献

- 1) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980 ; 288 : 373 - 376
- 2) Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S : Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987 ; 327 : 524 - 526
- 3) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T : A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988 ; 332 : 411 - 415
- 4) Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyachi T, Goto K, Masaki T : The human endothelin family ; Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci* 1989 ; 86 : 2863 - 2867
- 5) Kurihara H, Yoshizumi M, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T, Hamaoki M, Kato H, Yazaki Y : Transforming growth factor-beta stimulates the expression of endothelin mRNA by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; 159 : 1435 - 1440
- 6) Yoshizumi M, Kurihara H, Morita T, Yamashita T, Oh-hashii Y, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T, Yazaki Y : Interleukin 1 increases the production of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 ; 166 : 324 - 329
- 7) Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T, Yazaki Y : Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; 161 : 859 - 864
- 8) Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Bakanishi S : Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990 ; 348 : 730 - 732
- 9) Ihara M, Fukuroda T, Saeki T, Nishikibe M, Kojiri K, Suda H, Yano M : An endothelin receptor ( ET<sub>A</sub> ) antagonist isolated from *Streptomyces misakiensis*. *Biochem Biophys Res Commun* 1991 ; 178 : 132 - 137
- 10) Ivy DD, Kinsella JP, Abman SH : Physiologic characterization of endothelin A and B receptor activity in the ovine fetal pulmonary circulation. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 2141 - 2148
- 11) Kurihara Y, Kurihara H, Suzuki H, Kodama T, Maemura K, Nagai R, Oda H, Kuwaki T, Cao WH, Kamada N, et

- al : Elevated blood pressure and cardiofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. *Nature* 1994 ; 368 : 703 710
- 12) Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhafer SL, Loomis M, Chatfield BA, Abman SH : Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 1993 : 123 ; 109 114
- 13) Allen SW, Chatfield BA, Koppenhafer SA, Schaffer MS, Wolfe RR, Abman SH : Circulating immunoreactive endothelin-1 in children with pulmonary hypertension. Association with acute hypoxic pulmonary vasoreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1993 : 148 ; 519 522
- 14) Wanecek M, Oldner A, Rudehill A, Sollevi A, Alving K, Weitzberg E : Endothelin A-receptor antagonism attenuates pulmonary hypertension in porcine endotoxin shock. *Eur Respir J* 1999 : 13 ; 145 151
- 15) Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka CA, Pedersen CA, Chiles PG, Morris TA, Channick RN. Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000 : 15 ; 640 648
- 16) Ivy DD, Abman SH : The role of endothelin in perinatal pulmonary vasoregulation. In : Weir EK, Archer SL, Reeves JT ( eds ) *The Fetal and Neonatal Pulmonary Circulations* : Futura, New York, 2000, pp 279 302
- 17) Liu SF, Hislop AA, Haworth SG, Barnes PJ : Developmental changes in endothelium-dependent pulmonary vasodilatation in pigs. *Br J Pharmacol* 1992 : 106 ; 324 330
- 18) Matsushita T, Hislop AA, Boels PJ, Deutsch J, Haworth SG : Changes in ANP responsiveness of normal and hypertensive porcine intrapulmonary arteries during maturation. *Pediatr Res* 1999 : 46 ; 411 418
- 19) Tulloh RMR, Hislop AA, Boels PJ, Deutsch J, Haworth SG : Chronic hypoxia inhibits postnatal maturation of porcine intrapulmonary artery relaxation. *Am J Physiol* 1997 : 272 ; H 2436 H 2445
- 20) Levy M, Tulloh RMR, Komai H, Stuart-Smith K, Haworth SG : Maturation of the contractile response and its endothelial modulation in newborn porcine intrapulmonary arteries. *Pediatr Res* 1995 ; 38 : 25 29
- 21) Ivy DD, Le Cras TD, Parker TA, Zenge JP, Jakkula M, Markham NE, Kinsella JP, Abman SH : Developmental changes in endothelin expression and activity in the ovine fetal lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000 : 278 ; L 785 L 793
-