

学術講演

ガス状メディエータによる臓器機能制御と病態

末松 誠

(慶應義塾大学医学部医化学)

神経細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、繊維芽細胞などの貪食能のない細胞が、ストレス応答により低分子の酸素化合物を生成し細胞機能を調節することが示されるようになった。NOやCOあるいはH₂O₂に代表されるこのようなメディエータを生理的messenger分子として考える概念が構築されつつある。酸素および酸素の代謝産物を警報信号としてストレスを感知する分子群として、heme oxygenase (HO)-1, NO synthase (NOS), soluble guanylate cyclaseなどが挙げられる。生体侵襲時におけるこれらのストレスを感知する分子群のうちheme oxygenaseはprotoheme-IXを酸素添加反応により分解し還元鉄、CO、biliverdinを生成する酵素である。演者らは、COが低圧灌流系である肝臓の血管抵抗を低く保つための内因性弛緩物質であることを初めて報告した。また内毒素血症時には肝臓ではNOS, HO-1の誘導によりNO, COの双方の生成が亢進し、類洞血管のpatencyが保たれるが、このような個体では同時に肝臓でのヘム分解能が亢進しており、輸血などに由来する外因性に投与されたヘムの分解速度は通常では考えられない速度で亢進する。このような状況でCOは類洞血流と基礎胆汁流量を維持するために必須のメディエータとして働くことが明らかになった。一方血管系にheme oxygenaseの誘導型アイソザイムであるHO-1が誘導されると、内皮細胞がセンサーとして応答し、P-selectinを初めとする接着分子の発現を低下させて酸素ストレスによる炎症反応の進展に抑制的に作用することが示された。ラット腸間膜微小循環を用いた検討ではHO-1誘導物質であるheminを投与して微小血管系にpreconditioningをかけると、bilirubin-IX α 生成のピークに一致して、虚血再灌流やH₂O₂による白血球接着反応が著明に低下すること、この反応にはCOよりもbiliverdin/bilirubinが関与することが示された。一方

COには血小板-内皮細胞相互作用を抑制する作用も明らかにされている。本講演ではストレス応答によるガス状物質の生成動態とその病態生理学的意義をCOを例にとり最新の知見を紹介したい。