

一酸化窒素(NO)の 治療への応用



岡村富夫 教授
(薬理学講座)

1 NOの作用とその二面性

生体内で作られるNOには構成型NO合成酵素(cNOS)と誘導型NO合成酵素(iNOS)由来の2種類があり、重要な生理機能に関与するとともに、過剰に作られた場合には病的な状態を引き起こすという二面性がある。

Furchgott(1998年ノーベル医学・生理学賞受賞者)らにより1980年に内皮由来血管弛緩因子(EDRF)が発見され、後にそれが一酸化窒素(NO)であることが明らかにされたことが契機となり、生体内で産生される新しい細胞間情報伝達物質としてのNOに関する研究が世界中で盛んに行われるようになった。

NOの循環作用、特にその強力な血管拡張作用はそれ以前から知られていて、1879年以来狭心症の治療薬として広く臨床応用されてきたニトログリセリンをはじめとするニトロ系血管拡張薬の冠動脈拡張作用は、この薬物が血管壁に存在する酵素によって代謝される過程で、含有するニトロ基あるいはニトロソ基からNOが遊離され、それが血管平滑筋細胞の可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリックGMPの産生増加を介して血管を弛緩することが明らかにされていた。

その後の研究で、循環系だけでなく、神経系、免疫系の各分野において内因性NOが重要な生理機能に関与すると共に、過剰に産生された場合には種々の病態に関与することが分かり、NO

のもつ二面性が各々の分野で明らかになった。

生体内でNOを産生するNO合成酵素(NOS)には、細胞内カルシウム濃度の上昇により活性化される構成型NO合成酵素(cNOS)と、病的刺激で誘導される誘導型NO合成酵素(iNOS)の2種類があり、cNOSには主として血管内皮細胞にあるeNOSと神経細胞にあるnNOSがあ

2 cNOS由来のNOの働き

cNOS由来のNOの作用は、循環器系において最も良く理解が進んでいる。瞬時の循環調節作用と持続的な抗動脈硬化作用があり、生体機能を循環面から正常に維持するためには必須の物質である。

滋賀医科大学薬理学講座では、EDRFとしてのNOだけでなく、独自に神経伝達物質としてのNOの機能的な研究に取り組んできた。その結果、nNOSは中枢神経以外にも末梢神経にも存在し、血管、消化管、気管、尿路系、陰茎海綿体などを支配する神経の伝達物質としてはたらいっていることが

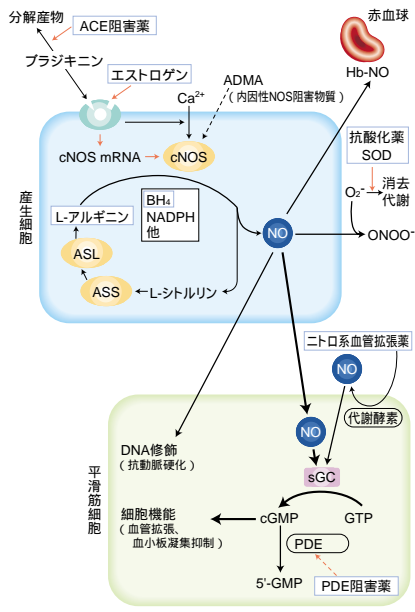
る。

一般に、NOの生体保護作用(臓器血流の維持、血小板凝集の抑制、抗動脈硬化作用、シナプス可塑性、神経伝達、記憶・学習など)はcNOSにより産生される少量のNOにより維持され、その生体障害作用(エンドトキシンショック、神経細胞死、細胞毒性、炎症など)はiNOSにより産生される大量のNOにより生じると考えられている。したがって、NOが関与する病態は、図1に示すように生理作用に関与するcNOS由来のNOの機能低下とiNOSで産生される過剰のNOによる細胞障害に大別できる。

このような内因性NOの多彩な生物作用を医学に応用し、薬物治療に生かす試みがいろいろな分野でなされている。

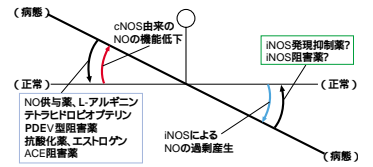
分かってきた。血管や尿路系ではノルアドレナリン作動性神経と、消化管や気道系ではコリン作動性神経と、それぞれ生理的な拮抗作用を示し、平滑筋の緊張性調節機構の一翼を担っている。特に脳動脈、消化管括約筋や陰茎海綿体では主要な支配神経として、その平滑筋を拡張性に調節している。このよ

図2



cNOS由来のNO機能の低下を改善する薬剤(青枠)
 点線は抑制作用を表す。
 ADMA:非対称型ジメチルアルギニン SOD:スーパーオキシドディスムターゼ
 BH4:テトラヒドロbiopterin
 NADPH:還元型ニコチナミドアデニンジヌクレオチドリン酸
 ASS:アミノノコハク酸合成酵素 ASL:アルギニノコハク酸分解酵素
 PDE:ホスホジエステラーゼ

図1



れている。

一方、eNOSから産生されるNOはEDRFとして血管を拡張すると共に血小板の凝集や白血球の接着を抑制することから、微小循環の維持および臓器血流量や血圧の調節に関与すると考えられる。

NOはラジカルの性質を持つ脂溶性の気体であるため、その空間的な移動は拡散であり、酸化による代謝を受ける前に到達できる細胞は産生部位(細胞)の近傍に限定される。またNOはヘム(ヘモグロビンなどの分子の構成要素)に対して強い親和性をもつこと

うな神経はこれま
 で非アドレナリン
 性非コリン性(N
 ANC)神経と呼
 ばれていたが、そ
 の多くがNOを伝
 達物質とする神経
 であることが分か
 り、最近ではNO
 作動性神経と呼ば

から、内皮から血管内腔へ放出されたNOは産生細胞周辺では作用するが、直ちに赤血球内のヘモグロビンに吸着されて活性を失うため、遠隔地では機能しないと考えられる。

NOの吸入療法はこの性質を利用してのもので、NOが到達する気道や肺血管だけを拡張し、決して血液を介して全身性に作用することはないため、全身血圧の低下などを引き起こすことなく肺高血圧症などの重症呼吸不全に劇的な効果を示す治療法として注目されている。

cNOS由来のNOにはダイナミックな循環調節作用と持続的な抗動脈硬化作用があり、生体機能を循環面から正常に維持するためには必須の物質と考えられる。cNOS由来のNOの機能が低下すると、血管攣縮(スパスム)、高血圧、動脈硬化などの病態を生じやすくなる。実際、動脈硬化の危険因子である高脂血症、喫煙、高血圧、糖尿病などの患者でcNOS由来のNOの機能低下が示唆されている。

NOの吸入療法はこの性質を利用してのもので、NOが到達する気道や肺血管だけを拡張し、決して血液を介して全身性に作用することはないため、全身血圧の低下などを引き起こすことなく肺高血圧症などの重症呼吸不全に劇的な効果を示す治療法として注目されている。

3 NO関連薬研究の現状

NO関連薬剤の治療への応用には、大量のNOが作られることで生体障害作用をもたらすiNOS活性の選択的阻害薬と、cNOS由来のNO機能の低下を改善する薬剤が考えられる。

誘導型酵素であるiNOSは、免疫を担当するマクロファージや白血球、血管の平滑筋細胞、中枢神経系のグリア細胞等で誘導される。cNOSとは異なり通常は酵素活性は認められないが、サイトカインや細菌毒等の刺激を受けると、酵素タンパク質が誘導され、cNOSに比べて1000倍以上に当たる大量のNOが作られる。もちろん、免疫担当細胞が産生するNOによる殺菌作用は、誘導型NO合成酵素を介しても生体保護作用と見なすことができる。しかし、大量に作られたNOは著しい血管平滑筋の弛緩と透過性の増大によって、ショックを引き起こすほか、心筋や血管壁を傷つける原因となる。中枢神経系においては神経細胞死が誘発されることから、アルツハイマー病との関連も示唆されている。

以前から1つのアプローチとしてiNOS活性を選択的に阻害する薬物の開発が進められている。しかし、現在までに造られたNOS阻害剤は、生理的に重要なcNOSと病態に関与すると考えられるiNOSを共に抑えてしまつていない。

他方、上述した外因性NO供与体であるニトロ系血管拡張薬(狭心症治療薬)のほか、cNOS由来のNO機能の低下を改善する薬剤についてはすでに臨床応用されているものもある。(図2参照)今話題のバイアグラは、陰茎海綿体に特異的に分布するサイクリックGMPの分解酵素を阻害して、この部分に多く分布するNO作動性神経から遊離されたNOの作用を強めることにより、海綿体平滑筋の弛緩を増強する薬剤である。120年以上の歴史があるニトログリセリンと開発されて間もないバイアグラが、それぞれ外因性および内因性のNOサイクリックGMP系亢進薬の代表であるというのも興味深い。

しかし、将来開発されるであろうiNOS選択的阻害薬を含め、NO関連薬剤の臨床応用には、まだまだNOの生物作用に関する情報と大規模な臨床試験が必要である。