

循環調節因子に関する最近の進歩

岡本 博,^{*,a} 松村 靖夫^b

New Perspectives on Vasoactive Molecules Regulating Cardiovascular Function and Diseases

Hiroshi OKAMOTO^{*,a} and Yasuo MATSUMURA^b

^aLaboratory of Cardiovascular Pharmacology, Department of Biopharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University, 1-1-3 Minatojima, Chuo-ku, Kobe 650-8586, Japan, and ^bLaboratory of Pathological and Molecular Pharmacology, Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-2-1 Nasahara, Takatsuki City 569-1094, Japan

日本人の死因の中で、心臓・脳血管系疾患の両方を合わせた循環器疾患は約30%であり、死因第一位の癌を超えて高い割合を占めている。これは、特に最近の日本人にみられる生活習慣の欧米化を背景とし、それに基づいた高血圧、糖尿病、高脂血症と、それらを危険因子として発症する動脈硬化性疾患によるところが大きい。さて、血圧調節には多様な循環調節因子が関与しており、高血圧症の大部分を占める本態性高血圧はこれらの血圧調節異常によって生じると考えられている。循環調節因子を、その伝達物質としての位置付けからみれば、循環ホルモンや神経分泌因子、そして組織局所でパラクライン/オートクライン的に分泌・作用するオータコイド様因子などに分類することができる。しかし、ミネラルコルチコイド受容体が副腎以外の心血管系組織にも存在することが確認されてきたように、新たな知見は続々と既成の概念を崩してきている。さらに、これら多様な因子は各因子間で相互に産生分泌や作用を調節しあい、そのような因子間でのバランスを取りながら循環器系組織に直接的あるいは間接的に働きかけていることも明らかにされてきた。そして、高血圧、糖尿病あるいは高脂血症などの基礎疾患による様々な臓器障害にも、多くの循環調節因子が複雑に係わっており、それらの関与を1つ1つ明らかにする作業が、今後の優れた新規治療薬の開

発、あるいは既存薬物のより有効な使用方法の発見につながるであろう。

日本薬学会第127年会シンポジウム「循環調節因子に関する最近の進歩」の目的としたことは、個々の循環調節因子の役割のみならず、それが他の因子とどのように係わり、それによって正常な循環調節がどのように行われ、その破綻によって循環器障害がどのような発症し、そして今後の治療薬開発にどう係わるかについて、講演者に最新の知見をご紹介頂くことにありました。本誌上シンポジウムは、それら7名の講演者のうち5名の方々のご協力を得て、学会当日の講演を聞き逃された読者にその詳細をご紹介します。本特集には、順に次の循環調節因子に関する内容が含まれ、いずれのご研究内容も最新の知見を含んだ素晴らしいものであります。1) エンドセリンの急性腎不全や高血圧発症への関与と、エンドセリン受容体遮断薬による治療効果、そしてエンドセリン産生を転写レベルで阻害する薬物による病態改善効果について、大阪薬科大学の大喜多守先生に研究成果をご紹介頂いた。2) アルドステロンによるミネラルコルチコイド受容体を介した腎障害発症機構と酸化ストレスの役割について、香川大学医学部の西山 成先生に、そしてアルドステロンによる血管内皮の機能障害、特にeNOSの活性化抑制とuncouplingについて、東京大学大学院医学研究科の長田太助先生に、それぞれ腎臓と血管の両観点からご執筆頂いた。3) NO合成酵素(nNOS, eNOS, iNOS)のトリプルノックアウトマウスを開発し、そのphenotype解析から一酸化窒素(NO)の未知の役割について、産業医科大学医

^a神戸学院大学薬学部生命薬学部門循環器薬理学研究室 (〒650-8586 神戸市中央区港島1-1-3), ^b大阪薬科大学病態分子薬理学研究室 (〒569-1094 高槻市奈佐原4-20-1)

*e-mail: okamotoh@pharm.kobegakuin.ac.jp

日本薬学会第127年会シンポジウムS19序文

学部の筒井正人先生にご執筆頂いた。4) アンジオテンシンⅡの2つの受容体サブタイプのうち、タイプ2 (AT2) 受容体を介した血管弛緩機構と、それへのブラジキニン/NO系の関与について、神戸学院大学薬学部の屋山勝俊先生にご執筆頂いた。なお、学会シンポジウムでご講演頂いた、宮崎大学医学部の北村和夫先生 (アドレノメデュリン) 及び慶

応大学医学部の市原淳弘先生 (プロレニン) は、本論文執筆に加わっておられない。

最後に、今回ご紹介いただいた各種循環調節因子の病態生理学的役割に関して、読者各位の理解が深まるとともに、今後の治療薬開発に向けてそれぞれのご研究がさらに発展され、この分野の進歩に大きく貢献されることを期待する。