

## L-アルギニン-NO 系と病気の治療

摂南大学薬学部 吉岡正則

一酸化窒素(NO)とそれが反応して生成する活性酸素(Reactive oxygen species, ROS)の研究は急速に拡大発展して病因の解明や治療法が開発されている。これらについて歴史的に展望してみたい。1982年に、出口と著者がアセチルコリンレセプター系の情報伝達に關与する可溶性グアニル酸シクラーゼの内因性の活性化因子を、ラット脳から精製し構造決定したところ、L-アルギニンであった。構造活性相関をみたところブラジキニンも同様な活性を示した。1) これと相前後して、ブラジキニンやアセチルコリンの血管弛緩因子EDRFをMurad, Furchgott, Ignaroらが別々の立場で研究し、ニトロ化合物から生成するNOではないかと推定した。1987年にMoncadaらがブラジキニンを内皮細胞に作用させて生成するNOを化学発光で証明した。その後L-アルギニンから瞬時にNOが生成して、グアニル酸シクラーゼを活性化することが明らかになった。さらにNO生成酵素(NOS)は、血管系、免疫系および神経系に広く分布していることが判明して、病理学的に研究されている。1998年には、Murad, Furchgott, Ignaroらがノーベル医学生理学賞を受賞したのは周知のことである。2)

以来研究された種々の病気との関係をまとめると、NOには良い作用と悪い作用がある。良い作用は、cGMPを生成することによる血圧降下、抗血小板および勃起などである。悪い作用は、パーオキシナイトライトを生成し、チロシンをニトロ化することによる敗血症、炎症および神経毒性を惹起するなどである。この中で新時代の病気としての勃起不全の治療薬としてシルデナフィル(別名バイアグラ)があるが、作用はcGMPを分解する酵素を抑える。理想的な勃起不全薬としては、それ自体の作用は弱い、意識下での性的刺激による低濃度のNOの発生と相乗的にグアニル酸シクラーゼの活性化し、また、心臓などの血管に対する作用がないことが望ましい。このような点から、米国アボット研究所グローバル薬学研究所神経科学部門、Nakane博士らは、A-344905とA-350619の有望な医薬品を開発した。

一方、フンボルト大学チャリテ病院薬理学と毒性学研究所、Unger教授は、キニン、カリクレインシステム(KKS)では、ブラジキニンレセプターBK<sub>2</sub>とブラジキニンは結合活性化し、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇、プロスタグランジンPGI<sub>2</sub>およびNOを産生して可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化することにより血圧降下させる。従いブラジキニンレセプターBK<sub>2</sub>ノックアウトマウスでは、高血圧、心肥大及び心筋損傷がおきる。また、ブラジキニンを分解するアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤により、このブラジ

キニンレセプターBK<sub>2</sub>系を通じて心臓、循環および腎機能を改善する。一方、レニン、アンジオテンシンシステム(RAS)では、アンジオテンシンレセプターAT<sub>1</sub>の阻害剤により、アンジオテンシンIIがAT<sub>2</sub>を活性化するので、NOが産生され、先程と同様の血管拡張による血圧降下が起きる。また、ROSによる動脈硬化や血管壁の過酸化脂質の産生が抑制されることを証明した。

台湾の長庚大学医学生物技術研究所、Liu教授は、ルシゲニン化学発光プローブの発光機構を利用して、種々の病気の診断に応用した。慢性肉芽腫患者および白血球減少症患者では、ROSの増加がみられた。また、種々の白血病患者の刺激及び静止時におけるROS生成能がみられた。実験ラットでの閉塞性黄疸の血液中のROSの増加を検出できた。肝細胞性カルチノーマ患者における酸素依存性殺菌能を測定できた。アトピー性皮膚炎、乾癬、多発性化学物質過敏症ではROSが増加していた。薬物や天然物の抗酸化能や治療法の検討にも応用できた。PMA刺激マクロファージのNO産生も測定できた。

熊本大学医学部、Akaike博士は、NOから生成するROSと生体成分とが反応して産生するバイオマーカーである3-ニトロチロシンおよび8-ニトログアニシンの新しい分析法を開発した。慢性喘息患者などの痰から3-ニトロチロシンが検出できた。また、インフルエンザウイルス感染後のマウス気管支肺胞洗浄液の増加するのを定量した。8-ニトログアニシンの抗体により、同上マウスの気管支上皮細胞に8-ニトログアニシンが存在することを組織化学的に証明した。

以上のようにNOガスの心の伝達物質として働きを知る事により新しい治療法が種々考えられている。3) 著者は抗血小板凝集にウイキョウ油成分が非常によく働くことを見出した。心の活性化の観点から伝統薬の見直しが必要と研究している。

## 文献

- 1) Deguchi T, Yoshioka M: L-Arginine identified as endogenous activator for soluble guanylate cyclase from Neuroblastoma cells, J Biol Chem, 257: 10147-10151, 1982.
- 2) 吉岡正則、藤森廣之、井角能隆、秋澤俊史、出口武夫: NO 前駆物質およびグアニル酸シクラーゼ活性化因子としての L-アルギニン、臨床化学、29(3): 113-122, 2000.
- 3) 吉岡正則: 病理学領域における NO と ROS、臨床化学、32(1)、67-72、2003.

