

○ 医療総合検索 ○ MT記事検索 ○ 添付文書 ○ 医療判例

検索



ようこそ 新藤 先生

- 会員情報変更
- ログアウト

- ホーム
- MT Pro記事
- Medical Tribune記事
- Q&Aコミュニティ
- 学会カレンダー
- 医療求人情報

- ホーム
- MT本紙記事
- M3124081

- ヘルプ
- 文字サイズ
 - 小
 - 中
 - 大

[1998年6月4日 (VOL.31 NO.24) p.08]

アドレノメデュリンを巡る研究に新展開 第1回国際アドレノメデュリン・PAMPシンポジウムより

近年、種々の循環調節ペプチドが相次いで発見されているが、1993年に宮崎医科大学と国立循環器病センターの研究グループが発見したアドレノメデュリン（AM）もその1つである。心不全や敗血性ショックなど種々の病態における役割も明らかになりつつあり、海外でこれらの研究に取り組む研究者も増えている。ここでは、国立循環器病センターCOEプロジェクト（代表=松尾壽之・国際循環器病センター名誉研究所長）の一環として、先ごろ大阪府吹田市で行われた「第1回国際アドレノメデュリン・PAMPシンポジウム」から、AMを巡る新しい動向を紹介する。

AM過剰発現トランスジェニックマウスを作製

東京大学第三内科の栗原裕基氏、新藤隆行氏らは、AMの慢性的な過剰産生が生理的および病理的循環動態に及ぼす影響を明らかにするため、おもに血管でAMを過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、それらの表現型の変化を解析。

「血管AM産生の慢性的な増加が低血圧をもたらし、その機序の一部に少なくともNO依存性経路が関係する。また、エンドトキシンによって誘発される肝障害や死亡に

クリックで拡大

対する防御機構にAMが寄与している可能性があり、これがショックに対する新しい治療につながることも考えられる」と述べた。

このトランスジェニックマウスはpreoproendothelin-1プロモーターを用いて作製したもの。大動脈のAMレベルが野生型マウスの8.5倍高く、免疫組織学的検討でも血管内皮細胞や平滑筋細胞での発現が確認された。カテーテルを用いて直接測定した血圧は野生型マウスよりも有意に低値を示したが、心拍数に有意差は認められなかった。また、NO合成酵素阻害薬であるL-NMMAを静脈内投与すると、それによる血圧上昇はこのトランスジェニックマウスのほうが野生型マウスよりも有意に高く、投与前に両マウスの間で認められた血圧差は消失した。

一方、LPS（リポ多糖）を腹腔内投与すると、種々の臓器でAMの発現が著しく増加することが知られているが、このトランスジェニックマウスでは、LPS投与によって誘発されるショック状態からの生存率が野生型マウスよりも有意に高く、出血性肝障害も野生型マウスほど重篤ではなかった（図1）。

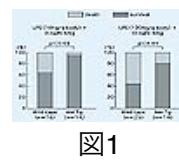


図1

細胞増殖制御機構の可能性も

米国立癌研究所のF. Cuttitta氏らは、癌の発生進展や胎児の発育などへのAMの関与について研究している。今回、これまでに得た一連の成績を紹介し、「AMは正常および悪性の調節にかかわる重要なペプチド因子と考えられ、AMとその受容体（AM-R）による細胞増殖制御機構が存在する可能性がある」と述べた。

それによると、まず癌へのAMの関与については、肺癌では、それが小細胞肺癌および非小細胞肺癌のいずれにおいても、AMとAM-Rの著しい発現が気管支上皮の縁に沿って認められた。また、正常な肺ではAMは気道上皮の尖端部に、AM-Rは気管支および細気管支の基底細胞（前駆細胞）や肺胞のタイプII肺細胞にそれぞれ限局性に認められるのに対して、肺癌ではAMとAM-Rはともに同じ癌細胞に局在していた。そのほか、乳房、大腸、卵巣、子宮頸部、前立腺、脳、血液、軟骨、皮膚などのヒト癌でもAM/AM-Rが認められている。

ヒト癌細胞株を用いた生化学的検討では、AMが細胞から放出されるのが認められた。また、いくつかの癌細胞株には1個の細胞に高親和性（Kd 4-9nM）のAM-Rが1万4,000～5万個存在しており、これらのAM-RへのAMの結合は1μMの外因性のPAMP、CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）あるいはアミリンによってブロックされた。さらに、AMを産生する細胞自体にAM-Rが存在し、そうした自らのAM/AM-R系によって細胞が増殖する、オートクライイン増殖機構が認められている。この増殖が抗AMモノクローナル抗体によって特異的に阻害され、この阻害作用が外因性のAMによって消失することも明らかになっている。

一方、外皮、乳管、気道・消化管、泌尿・生殖路など、保護的細胞境界に存在するAMがデフェンシン様の抗菌ペプチドとして機能し、内部環境と外部環境とを分けている可能性もある。肺の上皮障害の修復において、気管支のリモデリングを開始させるパラクライイン増殖因子としてAMが作用することが示唆されている。

胎児発育においてAMが重要な役割を果たしている可能性もある。栄養膜錐体の着床部位や器官形成期に間葉と上皮が相互作用する部位で、AM/AM-Rの著しい発現が認められている。最近、AMが胚芽の外胚葉頂堤のおもな産物であり、四肢の形態形成における増殖制御に重要な役割を果たしている可能性があることも明らかになったという。

妊娠においても重要な役割

群馬大学産婦人科の安部和子氏らは、AM、心房性Na利尿ペプチド（ANP）および脳性Na利尿ペプチド（BNP）が、妊娠中の母体および胎児胎盤の循環調節に関与しているかどうかについて検討。

「妊娠中に血漿AM濃度の上昇が認められた。血漿AM濃度の上昇はその生成の増加を反映していると考えられ、妊娠に対する血管系の適応や胎児胎盤の循環調節に関与している可能性がある」と報告した。

同氏らは、非妊娠、正常妊娠および子z前症の女性から採血し、これらのペプチドの血中濃度を測定した。その結果、正常妊娠の女性の血漿AM濃度は非妊娠の女性のそれ（平均◆SE；5.4◆1.1fmol/ml）よりも高く、また妊娠徵候の出現とともに増加して妊娠後期に最も高い値を示した。すなわち、妊娠初期6.3◆0.8 fmol/ml、中期10.8◆0.9fmol/ml、後期14.9◆0.8fmol/mlと推移した。

一方、妊娠中の血漿ANPおよびBNP濃度と妊娠徵候との間に関係は認められなかつたが、子z前症の女性では血漿ANPおよびBNP濃度が高値を示した。しかしながら、子z前症と正常妊娠との間では血漿AM濃度に有意差は認められなかつた。また、胎盤抽出物中にAM mRNAが認められたという。

心不全治療へのAM応用も

心不全はAMを巡る研究が最も進んでいる病態だ。これまでの研究から、AMには血管弛緩作用やNa利尿作用があること、心不全ではその重症度に応じて血漿AM濃度が増加することなどが明らかにされている。これらの点を踏まえて、心不全治療へのAMの応用の可能性を探る研究も始まっている。

国立循環器病センター研究所生化学部の永谷憲俊氏らは、冠動脈を結紮して作製した心不全ラットにAMを静注し、その全身および腎・肺循環動態に及ぼす影響を検討。比較的低用量のAM静注によって尿量および尿中Na排泄が増加し、高用量のAM静注によって全身および腎・肺循環動態が改善したとの結果を得たと報告した。

一方、クライストチャーチ病院（ニュージーランド）のJ. G. Lainchbury氏らは、心ペーシングを用いて誘発した心不全ヒツジでの結果を踏まえて、心不全患者でも検討を行っている。心不全患者の検討では、左室駆出率21～35%の8例に対して16および32ng/kg/minのAMを2時間かけて静注。その結果、尿量および尿中Na排泄に変化が見られなかったにもかかわらず、血圧が著しく低下した（図2）。また、AM注入とともに血漿アルドステロン濃度が低下し、この低下はレニンアンジオテンシン系の著しい活性化にかかわらず認められた。さらに、AMとANPやBNPとの間の相互作用も認められた。

この結果から、Lainchbury氏は「AMは心不全の病態生理において重要な役割を果たしていると考えられる」と結論した。

[検索結果に戻る](#)

クリックで拡大

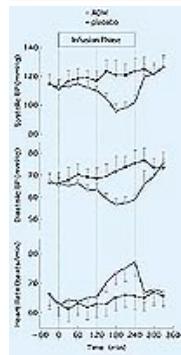
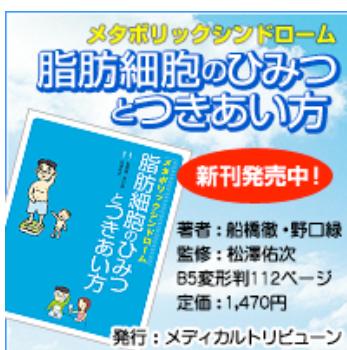


図2

[TOPページに戻る](#)

[前のページに戻る](#)

[このページの先頭に戻る](#)





新着掲載記事

- [リラグルチドの便益とリスクを米FDAがレビュー](#) (2/18)
 - [千葉大・山本氏らがセコムと死亡時画像病理診断サービスで業務提携](#) (2/18)
 - [崖っぷちERドクターの「2つの目」<16>ERと漢方](#) (2/18)
 - [料理人は気を付けよう！ 高温油の調理による煙でナフタレン類](#) (2/18)
 - [臨床研修制度激変緩和 基幹型指定は2012年度研修まで延長](#) (2/18)
-

[もっと見る](#)

 **ディテーリング**

マルチメディア情報を用い、製薬企業からの
有益な情報をMTpro会員医師へご紹介



前回のアクセスランキング

【2月5日～11日掲載分】

1. [もはや脂質異常症治療薬の枠を超えた？！LDL-C正常範囲のハイリスク患者にも](#)
 2. [どんな患者に厳格血糖管理をすると死亡率が上昇しやすいか](#)
 3. [佐藤優氏、在ソ連外交官時代の経験踏まえ日医外交に指南](#)
 4. [日本人の有病率3%、レストレスレッグス症候群の診断方法とは](#)
 5. [エストロゲン単独HRTで喘息発症リスクが増加](#)
-

[月別ランキングを見る](#)

 **Medical Tribune**

株式会社メディカルトリビューン

- [本サイトのご利用について](#)
- [お問い合わせ](#)
- [プライバシーについて](#)
- [会社概要](#)
- [インプレスグループサイト](#)
- [インプレスグループTop](#)

Copyright © 2007- 2010 Medical Tribune, Inc., an Impress Group company. All rights reserved.

