

# NANC 神経の正体を求めて24年

戸田 昇

滋賀医科大学名誉教授

非アドレナリン性非コリン性 (NANC) 神経に出会ったきっかけは何であったろうか。

1970年代の初, 心臓から血管に研究の焦点を移して間もなく, 脳動脈を研究の中心に据えることにした。脳動脈の機能特性を明らかにするには, 他の動脈との比較が必須である。当然, 動脈間の反応性の相違を検討することになった。アドレナリン, セロトニン, ドパミン, アンジオテンシン II など受容体を介する反応に加えて, ナトリウムポンプを刺激して引き起こす  $K^+$  の弛緩反応にも脳動脈の特徴がみられた<sup>1,2)</sup>。京大医学部薬理学教室では, 伝統的に自律神経系の研究が盛んで, ニコチンの神経刺激作用は以前から注目されていた。したがって, ニコチンの血管反応の多様性の検討に興味を抱いたのは自然のなりゆきであった。ニコチンは, 他のすべての動脈とは逆に, 脳動脈と冠動脈を弛緩する (図 1<sup>3)</sup>)。冠動脈の反応は アドレナリン受容体遮断薬の処置により消失するが, 脳動脈のそれは 遮断薬でもアトロピンでも影響されない。脳動脈における NANC 神経支配の初めての発見であった<sup>4)</sup>。ニコチンの作用だけでは血管支配神経刺激によるとの主張は十分でなかったので, 矩形波電流 (0.2msec 幅, 20Hz) を径壁的に流して支配神経終末を刺激する方法で機能的に神経の関与を証明した (図 1<sup>5)</sup>)。この時から脳動脈拡張性神経伝達物質の同定のための長い道を歩むことになる。

## NANC 神経の分析

使用可能な薬理的拮抗薬のうち, テトロドトキシンは電気刺激による反応を, 神経節遮断薬 (ヘキ

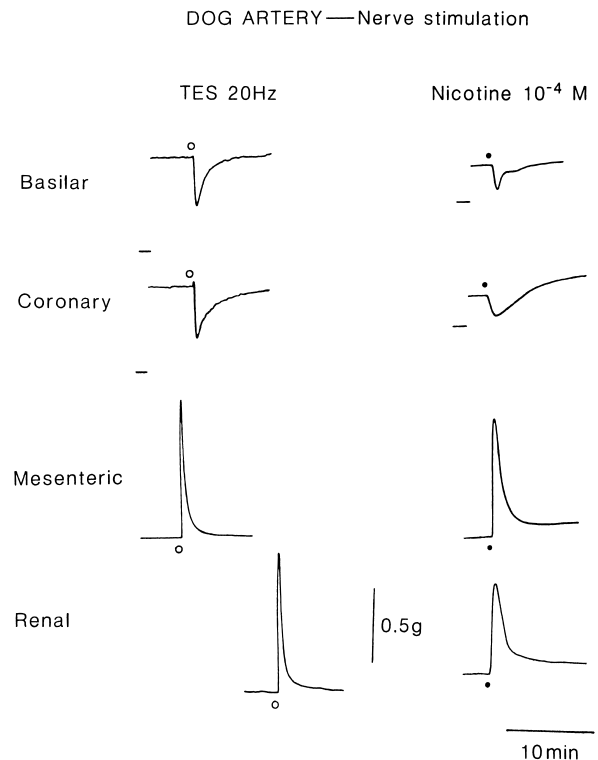


図 1 摘出イヌ脳底, 冠, 腸間膜および腎動脈に経壁電気刺激 (TES 20Hz, 10秒間) ないしニコチンを適用した際の反応の比較。

サメソニウムなど) はニコチンの作用を消失したが, その他の物質でこれら神経刺激の効果を抑制するものは見られなかった。サブスタンス P, 血管作動性腸管ペプチド, カルシトニン遺伝子関連ペプチドなどは, 以前より, 免疫組織化学的手法で脳動脈を取りまく神経繊維に存在することが確認されていた<sup>6)</sup>。これらに加えて, ANP などのナトリウム利尿ペプチドも脳動脈を弛緩する。これらペプチドの大量投与は急性耐性 (tachyphylaxis) を引き起こしてその後のペプチドの作用を消失する。この性質を利用して, これらペプチドの神経性弛緩への伝達

Received September 29, 1999

Correspondence: 滋賀医科大学名誉教授 戸田 昇 〒520 2192 大津市瀬田月輪町

物質としての関与を除外した<sup>7)</sup>。その後、ペプチドの受容体遮断薬を使ってこの結論が正しいことを証明した。

## 一酸化窒素(NO)が神経伝達物質である

神経伝達物質同定の研究が行き詰まって、Moncada より入手した L モノメチルアルギニン (L NMMA) を我々の脳動脈標本に最初に適用したのが1989年の夏のことであった。その時、これまでテトロドトキシンでしか消失しなかった神経刺激による反応がみごとに消失するのを目の当たりにした(図2)。L アルギニンの大量は反応を回復した<sup>8)</sup>。しかし、D アルギニンでは回復が得られなかった。L 体(左旋性)のみが有効であることは、その物質が生理機能を媒介していることを示す。ニコチンによる反応にこれらの薬物を適用しても、同様の結果が得られた。NO がこの神経の伝達物質であろうと考えたが、それを証明するには定められた基準を満たさなければならない<sup>9)</sup>。まず、神経刺激は脳動脈標本のサイクリック GMP 量を増加し、この作用はテトロドトキシンや NO 合成酵素阻害薬 (L ニトロアルギニンなど) 処置により消失することを示した。外から投与した NO もまた脳動脈を弛緩するとともに、組織中のサイクリック GMP を増加する。つぎに、内皮を除いたイヌ脳動脈条片を

表面灌流し、灌流液中の NO<sub>x</sub> (窒素酸化物) 量が神経刺激によって増加するのを認めた<sup>10)</sup>。この効果も NO 合成酵素阻害薬やテトロドトキシン処置によって消失する。その後、Snyder たちがラット小脳より抽出した NO 合成酵素より得た抗体を幸運にも入手し、これを用いてイヌ脳動脈に NO 合成酵素含有神経繊維の存在を確認出来た<sup>11)</sup>。

これまでの成果をもとに、NO 作動性神経 (nitroxidergic nerve) の脳動脈平滑筋支配をシェーマにま

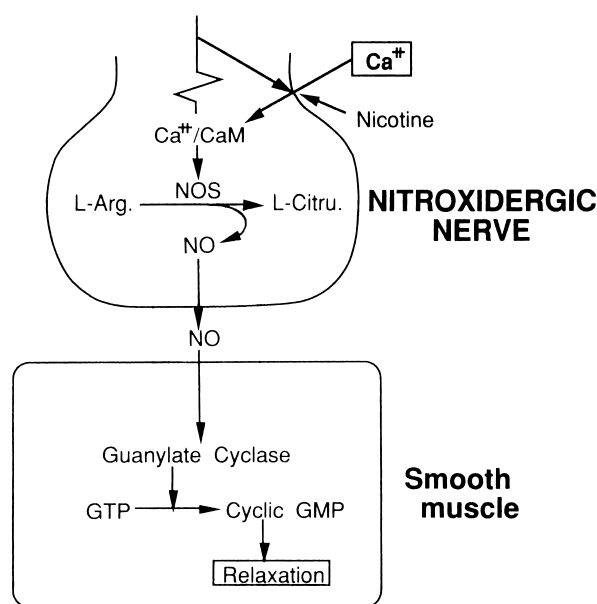


図3 NO作動性神経の興奮が脳動脈平滑筋を弛緩する過程を示す模式図。L-Arg., L アルギニン; L-Citru., L シトルリン; CaM カルモジュリン。

DOG MIDDLE CEREBRAL ARTERY — Transmural stimulation, 5 Hz

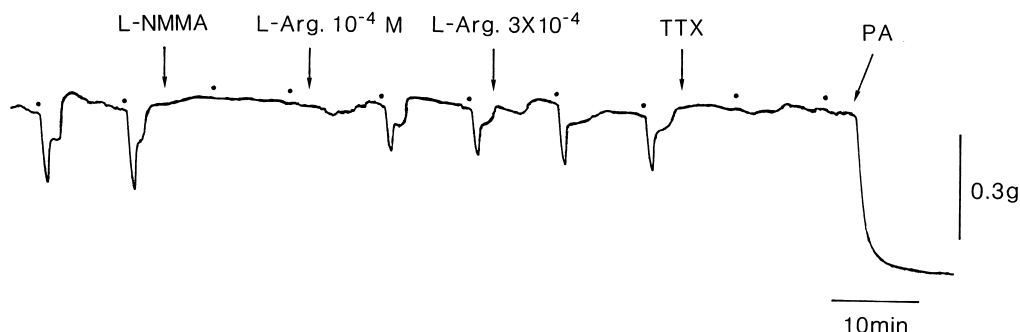


図2 摘出イヌ脳動脈の経壁電気刺激(5 Hz)による弛緩反応が、NO 合成酵素阻害薬 L-NMMA によって消失し、L アルギニン(L-Arg.) 投与によって回復することを示す。回復した反応がテトロドトキシン(TTX)により消失することから、同反応が神経刺激の結果であると言える。(Jpn. J. Pharmacol. 52 : 170, 1990より許可を得て転載)

とめた(図3)。神経の興奮によって流入した  $Ca^{2+}$  が、カルモジュリンの存在下で NO 合成酵素を活性化して L-アルギニンから NO を産生し、直ちに遊離されて平滑筋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 の合成を促進して筋弛緩をもたらす。これまでの神経伝達機構では、伝達物質は顆粒などに貯えられ、神経の興奮に応じて放出されると言われてきたが、この神経では NO の貯蔵は考えていない。放出された NO の作用点は細胞膜にはなく、細胞内のグアニル酸シクラーゼである。NO 作動性神経の発見は、不安定な低分子量の無機の気体が、神経伝達物質としての働きをすることを明らかにしたばかりでなく、従来とは違った神経伝達機構をもつ神経系のあることを初めて示したことになる。

## NO 作動性神経のルーツ

摘出実験の成果だけでは、この神経の生理的役割についての証明は十分とは言えない。そのため *in vivo* の系で、この神経の役割とそのルーツを求めることにした。

除神経の実験のターゲットとして副交感神経系に属する翼口蓋神経節を選んだ。イヌの同神経節は脳底に近い頭蓋外にあるために、手術によって接近しにくく、成功したとしても手術後1週間以上生かすのは困難と判断した。そこで、100%エタノール液を一側の神経節近辺に注入した。10日後に注入側から取り出した神経節が反対側のそれに比べて著しい障害を受けていることを組織学的に確認した後、左右の中大脳動脈を摘出して神経刺激による反応を比較した。エタノール注入側の動脈標本は刺激に対して反応しないか収縮を示したのに対して、健常側の標本はこれまでと同様に明らかな弛緩反応を示した<sup>12)</sup>。外から投与した NO の弛緩作用は両側の動脈で差がなかった。これらの結果は、脳動脈支配の NO 作動性神経が同側の翼口蓋神経節に由来していることを強く示唆している。ラット中大脳動脈より逆行性に移動した色素が翼口蓋神経節に到達するとの Minami ら<sup>13)</sup>の組織化学によるデータは、我々の結論を裏づけるものである。

その後、麻酔イヌの急性実験で、一側の翼口蓋神

経節の電気刺激が同側の前、中、後大脳動脈を明らかに拡張すること、この反応が NO 合成酵素阻害薬処置により消失し、L-アルギニンで回復することを認めた<sup>14)</sup>。翼口蓋神経節より上流の大錐体神経の刺激によっても同様の結果が得られている。これら節前、節後神経繊維の刺激実験の成果は、この神経のルーツが脳幹の上唾液核にあることを強く示唆している。この核から出た節前線維は大錐体神経として翼口蓋神経節に至り、アセチルコリンを伝達物質として節後線維に情報を伝える。この線維の興奮は神経終末より NO を神経伝達物質として放出し、脳動脈を拡張するという新しい神経支配の経路が証明されたと考えている。

## NO 作動性神経研究の今後

この神経系が、脳の局所循環を介して種々の脳機能や脳細胞の生存性にどの程度関与するか、クモ膜下出血後のスパズムや、虚血に伴う脳神経細胞死、偏頭痛などの病態にどのように関わるか、NO/サイクリック GMP 系関連の循環系治療薬の作用機序にどのように関与するかなど明らかにすべき興味ある問題が数多く残されている。

## 文 献

- 1) Toda, N. and Okamura, T.: Cerebral vasoconstrictor mediators. *Pharmacol. Ther.* 57: 359-375, 1993.
- 2) Toda, N. and Okamura, T.: Cerebral vasodilators. *Jpn. J. Pharmacol.* 76: 349-367, 1998.
- 3) Toda, N.: Regional differences in the response to nicotine in isolated canine arteries. *Eur. J. Pharmacol.* 35: 151-160, 1976.
- 4) Toda, N.: Nicotine-induced relaxation in isolated canine cerebral arteries. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 193: 376-384, 1975.
- 5) Toda, N.: Relaxant responses to transmural stimulation and nicotine of dog and monkey cerebral arteries. *Am. J. Physiol.* 243: H145-H153, 1982.

- 6 ) Owman, C.: Peptidergic vasodilator nerves in the peripheral circulation and in the vascular beds of the heart and brain. *Blood Vessels* 27: 73-93, 1990.
- 7 ) Toda, N. and Okamura, T.: Nitroxidergic nerve: regulation of vascular tone and blood flow in the brain. *J. Hypertension* 14: 423-434, 1996.
- 8 ) Toda, N. and Okamura, T.: Modification by L-N<sup>G</sup>-monomethyl arginine (L-NMMA) of the response to nerve stimulation in isolated dog mesenteric and cerebral arteries. *Jpn. J. Pharmacol.* 52: 170-173, 1990.
- 9 ) Toda, N. and Okamura, T.: Regulation of nitroxidergic nerve of arterial tone. *News Physiol. Sci.* 7: 148-152, 1992.
- 10 ) Toda, N. and Okamura, T.: Possible role of nitric oxide in transmitting information from vasodilator nerve to cerebroarterial muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 170: 308-313, 1990.
- 11 ) Yoshida, K., Okamura, T., Kimura, H., Bredt, D. S., Snyder, S. H. and Toda, N.: Nitric oxide synthase-immunoreactive nerve fibers in dog cerebral and peripheral arteries. *Brain Res.* 629: 67-72, 1993.
- 12 ) Toda, N., Ayajiki, K., Yoshida, K., Kimura, H. and Okamura, T.: Impairment by damage of the pterygopalatine ganglion of nitroxidergic vasodilator nerve function in canine cerebral and retinal arteries. *Circ. Res.* 72: 206-213, 1993.
- 13 ) Minami, Y., Kimura, H., Aimi, Y. and Vincent S. R.: Projections of nitric oxide synthase-containing fibers from the sphenopalatine ganglion to cerebral arteries in the rat. *Neuroscience* 60: 745-759, 1994.
- 14 ) Toda, N., Ayajiki, K., Tanaka, T. and Okamura, T.: Pre- and postganglionic neurons responsible for cerebral vasodilatation mediated by nitric oxide in anesthetized dogs. *J. Cerebral Blood Flow Metab.* in press, 2000.