

NO作動性神経の投射経路および伝達様式の解明

Analyses of projection route of nitroxidergic nerve
and of its transmission mechanism

(研究課題番号 11470023)
(Project No. 11470023)

平成11年度～平成13年度科学研究費補助金
【基盤研究 (B)(2)】
研究成果報告書

Progress Report by
Grant-in-Aid for Scientific Research (B)(2)(1999-2002)

平成14年3月
March, 2002

研究代表者 岡村 富夫
(滋賀医科大学医学部教授)

Prof. Tomio Okamura
(Shiga University of Medical Science)

平成11年度～平成13年度科学研究費補助金

基盤研究（B）（2）

研究成果報告書

研 究 組 織

研究代表者 : 岡村 富夫 (滋賀医科大学薬理学教授)

研究分担者 : 安屋敷和秀 (滋賀医科大学薬理学助教授)

研究分担者 : 藤岡 秀行 (滋賀医科大学薬理学助手)

研究協力者 : 戸田 昇 (滋賀医科大学名誉教授)

交付決定額（配分額）

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成11年度	5,500	0	5,500
平成12年度	6,800	0	6,800
平成13年度	2,100	0	2,100
総計	14,400	0	14,400

滋賀医科大学附属図書館



2001015456

目次

はじめに	1
学会誌等一覧	3
出版物一覧	6
学会発表一覧	7
学会誌等	11
出版物	163
研究成果の要約	207

はじめに

生体内で産生される一酸化窒素（NO）が、新しい細胞間伝達物質として認識され、循環系、神経系、免疫系において重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。循環系においては、当初EDRF（内皮細胞由来血管弛緩因子）として認識されていた血管内皮細胞由来のNOに関する研究が進み、その生理的な循環調節因子ならびに抗動脈硬化因子としての理解が定着してきた。しかし、循環調節に関与する内因性NOは内皮由来のものだけでなく、血管拡張神経として機能しているNO作動性神経由来のNOも重要な役割を果たしている。元来、血管径や血管抵抗の神経性調節は、ノルアドレナリン作動性神経である交感神経節後線維の活動の多寡で説明されてきたが、それは多くの末梢動脈が交感神経優位の支配を受けているからであり、すべての血管床に適用できるものではない。実際、ヒトを含む多くの哺乳類の脳動脈や眼動脈は、拡張神経優位の支配を受けており、それらの神経はNO作動性である。すなわち、血管はノルアドレナリン作動性の収縮神経とNO作動性の拡張神経による拮抗的二重支配を受けており、部位によりその優位性が異なると考えられる。他方、消化管においても、NO作動性神経が平滑筋の緊張を抑制する神経として機能しており、コリン作動性の収縮神経と拮抗関係にあると考えられる。さらに、多くの動物種の陰茎海綿体もNO作動性神経による優位な支配を受けている。したがって、血管のみならず多くの平滑筋を拡張性に調節する支配神経として、NO作動性神経は生理的な役割を担っていると考えられる。

今回の研究では、NO作動性神経がその機能を優位に支配している脳動脈や眼動脈を中心に、同神経の投射経路ならびに伝達様式を明らかにすることを目的とした。一部、末梢動脈や陰茎海綿体における伝達様式にも検討を加えた。

学会誌等

1999年

1. Neurogenic vasodilation mediated by nitric oxide in porcine cerebral arteries··11
Tanaka T, Okamura T, Handa J, Toda N
J. Cardiovasc. Pharmacol. 33 (1): 56~64, 1999
2. Neurogenic vasodilatation of canine isolated small labial arteries······20
Okamura T, Ayajiki K, Uchiyama M, Uehara M, Toda N
J. Pharmacol. Exp. Ther. 288: 1031~1036, 1999
3. Mechanism s underlying the neurogenic relaxation of isolated porcine······26
sphincter pupillae
Toda M, Okamura T, Fujimiya M, Azuma I, Toda N
Exp. Eye Res. 68: 505~512, 1999
4. Influence of denervation on neurogenic inhibitory response of corpus······34
cavernosum and nitric oxide synthase histochemistry
Ayajiki K, Hayashida H, Okamura T, Toda N
Brain Res. 825: 14~21, 1999
5. Neurogenic vasoconstriction as affected by cholinergic and nitroxidergic······42
nerves in dog ciliary and ophthalmic arteries
Toda M, Okamura T, Ayajiki K, Toda N
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 40: 1753~1760, 1999
6. Effects of endothelial impairment by saponin on the responses to······50
vasodilators and nitreergic nerve stimulation in isolated canine corpus cavernosum
Okamura T, Ayajiki K, Fujioka H, Toda M, Fujimiya M, Toda N
Br. J. Pharmacol. 127: 802~808, 1999
7. NOとバイアグラ······57
岡村 富夫、安屋敷和秀、戸田 昇
血管と内皮 9: 50~56, 1999
8. NANC神経伝達物質としてのNO······64
岡村 富夫、戸田 昇
神経研究の進歩 43: 195~208, 1999
9. NO作動性神経による血圧調節······78
岡村 富夫

血圧 6: 484~488, 1999

10. NO作動性神経による血管系の機能調節.....83
岡村 富夫、安屋敷和秀、戸田 昇
実験医学 17: 935~940, 1999

2000年

11. Cerebral vasodilatation induced by stimulation of pterygopalatine ganglion...89
and greater petrosal nerve in anaesthetized monkeys
Toda N, Tanaka T, Ayajiki K, Okamura T
Neuroscience 96(2) : 393~398, 2000
12. Pre- and postganglionic neurons responsible for cerebral vasodilatation.....95
mediated by nitric oxide in anesthetized dogs.
Toda N, Ayajiki K, Tanaka T , Okamura T
J. Cereb. Blood Flow & Metab. 20 : 700~708, 2000
13. Mechanisms underlying contraction and relaxation induced by nerve.....104
stimulation in monkey uterine arteries
Okamura T, Goneim HA, Ayajiki K, Ammar EM, Toda N
Pharmacology 61 : 251~256, 2000
14. Evidence for nitroxidergic innervation in monkey ophthalmic arteries.....110
in vivo and in vitro
Ayajiki, K., Tanaka, T., Okamura, T., Toda, N.
Am. J. Physiol. 279: H2006~H2012, 2000.
15. 「血管系においてコリン系は重要か」を読んで.....117
岡村 富夫
日本薬理学雑誌 116: 326, 2000

2001年

16. Hypothermia on NO-mediated neurogenic relaxation and on hypoxic.....118
inhibition in the response of canine cerebral arteries
Okamura T, Ayajiki K, Toda N
Hypertension Res. 27: 47~53, 2001
17. Ginsenoside potentiates NO-mediated neurogenic vasodilatation of monkey...125
cerebral arteries
Toda N, Ayajiki K, Fujioka H, Okamura T
J. Ethnopharmacol. 76: 109~113, 2001.

18. Modifications by sumatriptan and acetylcholine of nitric oxide-mediated.....130
neurogenic dilatation in dog cerebral arteries
Ayajiki K, Fujioka H, Noda K, Okamura T, Toda N
Eur. J. Pharmacol. 420: 67~72, 2001
19. Relatively selective neuronal nitric oxide synthase inhibition by.....136
7-nitroindazole in monkey isolated cerebral arteries
Ayajiki K, Fujioka H, Okamura T, Toda N
Eur. J. Pharmacol. 423: 179~183, 2001
20. Effects of calcium antagonists on the nitrergic nerve function in canine.....141
corpus cavernosum
Okamura T, Fujioka H, Ayajiki K
Jpn. J. Pharmacol. 87: 208~213, 2001
21. NO作動性神経と勃起障害.....147
安屋敷和秀、戸田 昇、岡村 富夫
日本薬理学雑誌 119: 21~28, 2001
22. Neurogenic cerebral vasodilatation mediated by nitric oxide.....155
Okamura T, Ayajiki K, Fujioka H, Shinozaki K, Toda N
Jpn. J. Pharmacol. 88: 32~38, 2002

出版物

1. 血管拡張神経・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・163
岡村 富夫
「キーワード 1999-2000 高血圧」 先端医学社 94~95, 1999
2. NOと薬剤：ニトログリセリンからバイアグラまで・・・・・・・・165
岡村 富夫
「NOの生理作用と疾患」 羊土社 101~108, 1999
3. Nitric oxide derived from perivascular nerves and endothelium・・・・・・・・173
Okamura T and Toda N
「Nitric oxide and the Regulation of the Peripheral Circulation」 Birkhauser
85~98, 2000
4. 一酸化窒素 (NO) による脳循環調節と脳神経外科・・・・・・・・187
安屋敷和秀、田中俊樹、岡村富夫、戸田昇
「先端医療シリーズ6・脳神経外科・脳神経外科の最先端No. 2」
厚徳社 206~211, 2000
5. Regulation of retinal arterial and arteriolar tone by nitric oxide・・・・・・・・193
derived from endothelium and perivascular nerve.
Toda N, Toda M, Okamura T
「Nitric Oxide in the Eye」 Springer-Verlag 95~106, 2000
6. Modification by endothelial damage of the responses to vasodilators・・・・・・・・205
and nitrenergic nerve stimulation in corpus cavernosum
Okamura T, Ayajiki K, Fujioka H, Fujimiya M, Toda N
「The Biology of Nitric Oxide」 Portland Press 42, 2000

学会発表

1. Okamura T, Ayajiki K, Fujioka M, Fujimiya M, Toda N : Modification by endothelial damage of the responses to vasodilators and nitrergic nerve stimulation in corpus cavernosum
6th International meeting on Biology of nitric oxide Stockholm September, 1999
2. 岡村 富夫：NO作動性神経による平滑筋機能調節
第6回血管拡張物質に関する研究会（Tokyo Bay Club）小樽 平成11年9月
3. 岡村 富夫、戸田 昇、戸田恵美、東 郁郎：摘出ブタ瞳孔括約筋における神経性弛緩作用機序
第19回日本眼薬理学会広島 平成11年9月
4. 田中 敏樹、松田 昌之、半田 譲二、岡村 富夫、戸田 昇：翼口蓋神経節刺激によるNO作動性神経を介する脳動脈拡張
第58回日本脳神経外科学会総会 東京 平成11年10月
5. 尾崎 誠重、太田 富雄、田村 陽史、岡村 富夫、戸田 昇：ウサギ動脈硬化脳底動脈における血管反応性
第58回日本脳神経外科学会総会 東京 平成11年10月
6. 田中 敏樹、安屋敷和秀、藤岡 秀行、岡村 富夫、戸田 昇：摘出イヌ口唇動脈における神経性収縮および弛緩の機序
第96回日本薬理学会近畿部会 京都 平成11年11月
7. 岡村 富夫、安屋敷和秀、戸田 昇：ニブラジロールの網膜中心動脈ならびに網膜細動脈拡張作用
第2回オプタルモニューロプロテクション研究会 東京 平成11年11月
8. 篠崎 一哉、岡村 富夫、安屋敷和秀、藤岡 秀行、西尾 善彦、柏木 厚典、吉川 隆一、戸田 昇：インスリン抵抗性に伴う血管内皮機能障害の分子機構—大動脈壁ジオプテリン代謝と内皮型NO合成酵素活性異常
第9回日本循環薬理学会 京都 平成11年12月
9. 藤岡 秀行、安屋敷和秀、岡村 富夫、戸田 昇：摘出イヌ眼動脈および毛様体動脈における神経性血管収縮
第73回日本薬理学会年会 横浜 平成12年3月
10. 安屋敷和秀、藤岡 秀行、戸田 昇、岡村 富夫：血管作動物質および一酸化窒素作動性神経刺激に対する摘出イヌ陰茎海綿体弛緩反応に及ぼすサポニンの影響
第73回日本薬理学会年会 横浜 平成12年3月
11. 篠崎 一哉、藤岡 秀行、安屋敷和秀、岡村 富夫：張力測定による血管内皮での活性酸素産生量評価の有用性
第97回日本薬理学会近畿部会 京都 平成12年6月
12. Okamura T, Tanaka T, Ayajiki K, Toda N : Evidence for nitrergic innervation in monkey cerebral arteries in vivo
First International conference of Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide San Francisco June, 2000

13. Okamura T : Possible involvement of vasodilator nerve dysfunction in cerebral vasospasm
第10回脳血管シンポジウム 大阪 平成12年9月
14. 岡村 富夫、藤岡 秀行、安屋敷和秀 : 血管性NOと眼血管緊張調節
第20回眼薬理学会 京都 平成12年9月
15. 藤岡 秀行、篠崎 一哉、安屋敷和秀、岡村 富夫 : 摘出イヌ陰茎海綿体におけるアセチルコリンによる内皮依存性非NO性非プロスタサイクリン性弛緩作用
第96回日本薬理学会近畿部会 岐阜 平成12年10月
16. 安屋敷 和秀、田中 敏樹、篠崎 一哉、藤岡 秀行、戸田 昇、岡村 富夫 : 麻酔イヌにおける一酸化窒素作動性神経を介する脳動脈拡張作用とその伝導路の検討
第10回日本循環薬理学会 京都 平成12年12月
17. 藤岡 秀行、篠崎 一哉、安屋敷和秀、岡村 富夫 : サル冠状動脈における非NO性非プロスタサイクリン性内皮依存性弛緩反応
第30回日本心脈管作動物質学会 大阪 平成13年2月
18. Hirayama A, Shinozaki K, Kashiwagi A, Nishio Y, Okamura T, Kodama K : Endothelial dysfunction in the insulin-resistant state is linked to abnormal pteridine metabolism and a cause of vascular oxidative stress
50th American College of Cardiology Orland March, 2001
19. 岡村 富夫 : 生体位でのNO作動性神経による脳動脈拡張
第74回日本薬理学会年会 横浜 平成13年3月
20. 岡村 富夫 : 眼血管の緊張調節とNO
第105回日本眼科学会 横浜 平成13年4月
21. 篠崎 一哉、柏木 厚典、藤岡 秀行、安屋敷 和秀、政田 正広、岡村 富夫 : GTPシクロヒドラーゼ1遺伝子導入によるインスリン抵抗性状態における血管内皮機能異常の改善
第1回日本NO学会 福岡 平成13年5月
22. 岡村 富夫 : NO作動性血管拡張神経
第1回日本NO学会 福岡 平成13年5月
23. Toda N, Tanaka T, Ayajiki K, Okamura T : Nitroxidergic innervation in monkey ocular arteries
8th International symposium on Mechanisms of Vasodilatation Boston June, 2001
24. Toda N, Shinozaki T, Okamura T : Prevention by tetrahydrobiopterine (BH4) of endothelial dysfunction and vascular oxidative stress in aortas of insulin-resistant rats
8th International symposium on Mechanisms of Vasodilatation Boston June, 2001
25. 安屋敷和秀、藤岡 秀行、篠崎 一哉、岡村 富夫 : イヌ陰茎海綿体におけるNO作動性神経機能に及ぼすカルシウム拮抗薬の影響
第99回日本薬理学会近畿部会 広島 平成13年6月

26. Okamura, T, Ayajiki, K, Tanaka, T and Toda. Nitroxidergic innervation in canine cerebral arteries in vivo
XXXIV International Congress of Physiological Sciences Christchurch August, 2001
27. 岡村 富夫：眼血管作動性神経
第21回日本眼薬理学会 東京 平成13年9月
28. 安屋敷和秀、藤岡 秀行、篠崎 一哉、戸田 昇、塩見 雅志、岡村 富夫：高脂血症モデル動物の摘出血管を用いた内皮機能の検討
第24回日本高血圧学会総会 大阪 平成13年10月
29. 篠崎 一哉、柏木 厚典、岡村 富夫：インスリン抵抗性に伴う血管内皮機能障害の分子機構
第42回日本脈管学会総会 大阪 平成13年11月
30. 安屋敷和秀、藤岡 秀行、篠崎 一哉、岡村 富夫：摘出サルおよびイヌ冠状動脈における非NO性非プロスタノイド性内皮依存性弛緩反応
第100回日本薬理学会近畿部会 大阪 平成13年11月
31. 藤岡 秀行、安屋敷 和秀、篠崎 一哉、戸田 昇、岡村 富夫：摘出イヌ冠状動脈においてサブスタンスPはアセチルコリンと異なる機序で非NO性非プロスタノイド性内皮依存性弛緩反応を生じる
第11回日本循環薬理学会 つくば 平成13年11月
32. 安屋敷 和秀、戸田 昇、岡村 富夫：NO作動性神経と勃起不全
第75回日本薬理学会年会 熊本 平成14年3月

研究成果の要約

一酸化窒素（NO）は生体内で3種類の合成酵素（内皮型、神経型、誘導型）から産生されうる。前2者は構成型酵素として、それぞれ血管内皮細胞および神経細胞で常に発現しており、同細胞由来のNOは、それぞれEDRFおよび神経伝達物質として生理的な機能の調節に関与している。神経系におけるNOについては、その合成酵素の同定、精製およびクローニングが中枢神経組織で成されたことから、当初は学習や記憶に関する高次機能やグルタミン酸伝達機構との関連について研究が行われた。他方、末梢神経伝達物質としてのNOに関する研究は、以前から薬理学的に非アドレナリン性、非コリン性神経と呼ばれ、神経伝達物質が不明のまま機能的な研究が進んでいたものの多くが、選択的なNO合成酵素阻害薬の発見やNO酸化物の微量定量が可能になったためにNO作動性であることが明らかにされた経緯がある。その多くが、摘出平滑筋標本を用いた *in vitro* の研究であったため、生体位での研究は現在でも少なく、末梢神経系としてのNO作動性神経の概念は確立しているとはいえない。

我々は、摘出血管、消化管、陰茎海綿体標本などを用いて、平滑筋を積極的に弛緩させる神経の存在を見だし、その神経伝達物質がNOであることを、薬理学的、生化学的、組織学的に明らかにしてきた。さらに生体位において、神経性NOが脳循環、血圧、陰茎海綿体内圧の調節に関与していることを明らかにしてきた。今回は、脳動脈および眼動脈に焦点を当て、同動脈を拡張性に調節するNO作動性神経の伝達経路を機能的に明らかにすることを試みた。さらに、陰茎海綿体についても、同様の検討を試みた。その結果、NO作動性神経は節後神経として標的臓器の機能を直接調節していることを明らかにした。また、脳動脈を中心に、同神経の伝達様式を検討し、NO自身が神経伝達物質であることを強く示唆する成績を得た。さらに、脳動脈や海綿体のNO作動性神経機能に影響を与える環境条件や薬物の効果から、病態との関連を示唆する成績を得ることが出来た。詳細については、個々の論文、概説に記されているが、ここでは項目別にその要約を述べる。

1. NO作動性神経の伝達経路

A) 脳動脈

これまでの研究において、一側の翼口蓋神経節周囲に化学的な

障害を加えたイヌでは、一週間後に同側の摘出中大脳動脈標本における神経性弛緩反応と共に血管周囲のNO合成酵素の染色性が失われることを観察した。今回は、全身麻酔下のサルおよびイヌに脳外科的手術を行い、翼口蓋神経節等を電氣的に刺激し、得られる脳動脈径の変化をビデオで記録した血管造影像を基にして検討した。両動物共に翼口蓋神経節の刺激により、同側の前大脳動脈、中大脳動脈および後交通動脈などが拡張し、この拡張はNO合成酵素阻害薬で著明に抑制され、L-アルギニンの追加投与で回復した。翼口蓋神経節の上流に位置する大錐体神経を刺激しても、同様の脳動脈拡張が観察され、同拡張はNO合成酵素阻害薬で消失した。神経節遮断薬を処置すると、大錐体神経刺激による拡張は消失するが、翼口蓋神経節刺激による拡張は影響を受けなかった。また、翼口蓋神経節に由来するすべての遠心性神経をカットすると、同側の脳動脈は直ちに10%以上収縮した。これらのことから、少なくともサルおよびイヌでは、NO作動性神経は翼口蓋神経節の節後神経として絶えず上記の脳動脈を拡張性に調節していると考えられる。翼口蓋神経節の節前線維は、おそらく脳幹の上唾液核に由来する大錐体神経であり、同神経はコリン作動性と考えられた。

生体位のイヌにNO合成酵素阻害薬を投与すると、上記の脳動脈は15%程度収縮するが、翼口蓋神経節の障害側でも非障害側でも同程度であった。また、L-アルギニンの投与により、それぞれほぼNO合成酵素阻害薬投与前の血管径に回復した。同阻害薬投与による収縮機序には、神経由来のNOだけでなく、血管内皮由来のNOの合成阻害が含まれるが、これらの成績は、脳動脈の拡張に関わる内因性のNOのうち、少なくともイヌではNO作動神経機能の関与の方が大きいことを示している。生体位のサルを用いた同様の検討でも、通常状態で遊離され、脳動脈を拡張性に保つ内因性NOのうち、50%弱が神経性NOによると考えられた。これらのことから、NO作動性神経は、脳動脈の生理的な緊張調節に関しては内皮由来のNOと同程度かそれ以上に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

イヌの翼口蓋神経節を刺激すると、脳動脈の拡張だけでなく、流涙や鼻汁の分泌が惹起される。脳動脈拡張は抗コリン薬では影響を受けず、NO合成酵素阻害薬で消失するのに対し、流涙や鼻汁分泌はNO合成酵素阻害薬では影響を受けず、抗コリン薬の処置で消失した。したがって、翼口蓋神経節由来の節後線維には、外分泌線に投射しているコリン作動性神経も存在する。

B) 眼動脈

サルの眼動脈は、中大脳動脈と同様に内頸動脈の枝である。上記の実験において、翼口蓋神経節および大錐体神経を電氣的に刺激すると眼動脈の拡張も観察された。同様の実験から、眼動脈を支配する神経も翼口蓋神経節由来のNO作動性神経であることが明らかになった。摘出眼動脈標本における神経性弛緩反応もNO作動性と考えられた。抗コリン薬が生体位における神経性動脈拡張と摘出血管標本における神経性弛緩反応を共に増強したことから、サルでは、コリン作動性神経がNO作動性神経を抑制的に調節していると考えられる。

C) 陰茎海綿体

われわれはこれまでにイヌの摘出海綿体標本で観察される神経性弛緩反応が、内因性NOを介することや生体位で骨盤神経叢を電気刺激すると海綿体内圧が上昇し、それがNO合成酵素阻害薬で消失し、L-アルギニンで回復することなどから、骨盤神経由来のNO作動性神経が、勃起機能に重要な役割を果たしていることを報告してきた。今回、骨盤神経叢近傍と海綿体近傍で外科的に除神経を行い、一週間後に摘出海綿体標本における神経性弛緩反応を検討すると、骨盤神経叢近傍の除神経では影響が無かったのに対し、海綿体近傍の除神経では弛緩が消失すると共に血管周囲よりNADPH diaphorase 陽性線維が消失した。また、海綿体近傍組織に同酵素陽性の神経細胞を含む神経節が存在することを見いだした。これらのことから、イヌ陰茎海綿体平滑筋の緊張調節に関与するNO作動性神経は、骨盤神経から直接海綿体に分布するのではなく、近傍の神経節由来の節後神経であることが明らかになった。

2. 脳動脈支配NO作動性神経の伝達様式

われわれは多くの哺乳類の脳動脈を拡張性に調節する支配神経についてNO合成酵素阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼ阻害薬、NO吸着薬などを用いて機能的に解析すると共に、遊離窒素酸化物や細胞内サイクリックGMPの定量ならびにNO合成酵素の組織学的検討を行い、拡張神経がNO作動性であると考えに至った。また、NO産生が神経終末にN型チャンネルを介して流入したカルシウムに依存することや、カルモジュリンおよびカルシウム-カルモジュリンキナーゼIIが関与することを明らかにしてきた。しかし、用いたNO合成酵素の選択性や同神経機能とスーパーオキシドアニオ

ンとの関連については不明な点が多く、伝達物質が真にNOであるかについてもよく分かっていなかった。今回、神経型NO合成酵素に特異的とされる阻害薬が脳動脈における神経性弛緩反応を抑制したことから、これまで用いた非選択型のNO合成酵素は神経型NO合成酵素に作用していたと考えられる。しかし、今回用いた神経型特異的な阻害薬も高濃度では内皮依存性弛緩反応を抑制することから、アイソザイム特異性については注意を要する。

これまでラジカルであるNOとスーパーオキシドアニオンとの相互作用については多くの議論がある。ある条件下では両者が反応して過酸化ニトライトを産生し、この新しいラジカルが生体機能に影響を与えるという考えやNOとスーパーオキシドアニオンは互いの活性を打ち消し合うために拮抗的に作用するという考えである。摘出血管標本で観察している限り、NO合成酵素阻害薬により血管は収縮し、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)により弛緩することから、緊張調節に関して両者は拮抗的に作用していると考えられる。今回の研究において、スーパーオキシドアニオン産生物質を投与しても神経性弛緩反応に影響を与えないことから、神経伝達物質はNOではなく、NOの安定な代謝物である可能性が生じた。しかし、SOD阻害薬を用いて内因性のCu/Zn SODを阻害するとスーパーオキシドアニオン産生物質により神経性弛緩反応は抑制され、その抑制はSODの添加で回復したことから、神経伝達物質はNO自体であり、通常状態でNOは近傍に存在する十分なSOD活性により、スーパーオキシドアニオンによる失活から防御されていると考えられる。また、今回の研究において、Caged NOを用いて、あらかじめ平滑筋細胞内にNOを産生させておくと神経性弛緩反応が著明に抑制された。このことは、拡張神経がNO作動性であることを示す証拠の一つと考えられる。

脳動脈周囲におけるコリン作動性神経の存在が組織学的に観察されているが、そのはたらきは未だに不明の点が多い。われわれは既にサル脳動脈においてコリン作動性神経がNO作動性神経に対して抑制的に作用することを報告したが、今回のブタ脳動脈やイヌ眼動脈の検討においても同様の成績が得られた。したがって、脳動脈や眼動脈の緊張調節に対してコリン作動性神経は調節神経としてはたらいっていると考えられる。

3. 末梢動脈におけるNO作動性神経

末梢動脈では交感神経が優位に機能しているため、緊張調節に及

ぼすNO作動性神経の関与はわかりにくい。今回の研究では、イヌ口唇動脈や毛様動脈およびサル子宮動脈における神経性収縮反応がNO合成酵素阻害薬により増強し、 α 遮断薬とATP受容体拮抗薬の併用処置により、軽度ではあるが神経性弛緩反応に転じ、その弛緩がNO合成酵素阻害薬で消失した。したがって、これらの動脈ではNO作動性の拡張神経が、ノルアドレナリンおよびプリン作動性の収縮神経に対して拮抗的に作用していると考えられる。

4. 病態との関連

イヌ脳動脈標本を用いた今回の研究において、血管組織の温度を低下させると、その緊張性および電気刺激による神経性弛緩反応が抑制された。一方、ニコチンによる神経性弛緩反応や外因性NOによる弛緩反応は抑制されないことから、低温は神経での活動電位を抑制することにより、電気刺激による反応を抑制したと考えられる。また、低酸素状態にすると、電気刺激とニコチンによる神経性弛緩反応が共に抑制されるが、低温では低酸素による抑制は観察されなかった。これらのことは、低体温時の脳血流の維持にNO作動性神経が重要な役割を果たしている可能性を示唆している。さらに、脳の虚血性侵襲に対して実施されている低体温療法の有効性を示す根拠の一つと考えられる。

偏頭痛の原因の一つに脳動脈拡張が挙げられ、その治療に脳動脈を強く収縮するセロトニン [5-HT_{1D}] 受容体アゴニストのスマトリプタンが使用されている。今回、NO作動性神経刺激による脳動脈弛緩に打ち勝つ収縮を生じるスマトリプタン量を計算し、それが臨床的な通用量であることを明らかにした。

イヌ陰茎海綿体標本における神経性弛緩はNO作動性であり、上述のように生理的な勃起作用に関与している。今回の研究において、同弛緩反応はL型カルシウムチャネル拮抗薬では影響がないのに対し、L+N型カルシウムチャネル拮抗薬により抑制された。臨床的にL+N型カルシウムチャネル拮抗薬を服用している高血圧患者で、性機能に関するQOLが低下しているとの報告が見られるが、今回の成績はその根拠の一端を示唆している。