

## 動脈管の開閉機構

福井医科大学薬理学講座

村松郁延, 谷口隆信

哺乳動物は、通常、右心室から肺に血液を送り、そこで酸素を取り込んで呼吸をしています。胎児期にはそのような系は機能していません。すなわち、胎児は胎盤を介して母体から酸素を受け取り、その血液を肺を通さずに右心室から全身循環にシャントさせています。その血管を動脈管(Ductus Arteriosus)といい、胎児期に特有の循環系です。動脈管は生後肺呼吸肺循環の確立に伴って急速に閉塞し、この閉塞は胎児循環から成体循環への切り替えにおいて重要な意義を持っています。生後閉塞が不完全な状態を動脈管開存症(Patent Ductus Arteriosus)と言います。また出生前の閉塞は肺性高血圧などの合併症を引き起こすことが知られています<sup>1)</sup>。

動脈管の開通状態は弛緩因子と収縮因子によって調節されていると考えられています。出生・肺呼吸開始に伴う動脈血中の酸素分圧の上昇によって閉塞が一気に引き起こされ、ヒトでは生後2～3日で、ラットにおいては生後2～3時間で閉塞が完了すると言われています。主な生理的弛緩因子は、胎盤で多量に生成される prostaglandin E2で、動脈管に存在する EP4 受容体に作用して動脈管を拡張させます。妊娠後期に早産防止のために indomethacin などの NSAID が投与されますと、prostaglandin 産生が減少して子宮の収縮は抑制されます。しかし同時に胎児の動脈管は収縮しやすくなるので、胎児にとっては危険な状態を引き起こすこととなります。したがって、indomethacin 投与時に胎児動脈管を拡張できる EP4 アゴニストなどの開発が臨床的に期待されています。

一方、動脈管の収縮因子については未解明な部分が多く残っています。最近、私たちはエンドセリンが動脈管の収縮に重要であることを見つけました<sup>2)</sup>。実験には妊娠ラットを用い、妊娠21日目に帝王切開にて新生仔を取り出し、エンドセリン受容体アンタゴニストを腹腔内に投与しました。出生直前まで開存していた動脈管は、生理食塩水を投与した対照の新生仔では2～3時間で完全に閉じてしまいました

が、アンタゴニストを出生直後に投与した新生仔では開存したままでした。また、生後2.5時間たつてからアンタゴニストを投与しますと、いったん閉じた動脈管は再び開いた状態に戻りました。

低酸素状態で摘出した新生仔動脈管をマグヌス管内に懸垂し酸素を暴露しますと、動脈管は持続的な収縮を示しました。そしてこの収縮はエンドセリン受容体アンタゴニスト、特に ETA 受容体アンタゴニストで拮抗されました。また、摘出した動脈管は低酸素状態でもエンドセリンに反応して強く収縮し、この収縮も ETA 受容体アンタゴニストで拮抗されました。このような結果から、ラットにおける生後の動脈管収縮はエンドセリン/ETA 受容体を介して惹起されていることが明らかとなりました。

出生により、胎盤からの prostaglandin 供給がなくなり、動脈血中の酸素分圧が上昇してそれに伴う動脈管からのエンドセリンの遊離が起こり、その結果、動脈管の持続的な収縮とリモデリングが始まります。これが胎児循環から成体循環への切り替えの過程と考えられますが、動脈管のどの分子が酸素を感受するのか、エンドセリンの合成、貯蔵、遊離はどのように調節されているのか、また持続的収縮後のリモデリング機構など、胎児循環から成体循環への変換については、まだ未解決の問題が多く残っています。早産を予防することは未熟児を減らしその後の発達を改善するだけでなく、医療費の削減にも役立ちます。この分野の研究が益々発展して、特異的薬物と治療法が開発されることを望んでいます。

### 参考文献

- 1) G.C. Smith: The pharmacology of the ductus arteriosus, *Pharmacol. Rev.*, **50**, 35-58 (1998)
- 2) T. Taniguchi, H. Azuma, Y. Okada, et al.: Endothelin-1/endothelin receptor type A mediates closure of rat ductus arteriosus at birth, *J. Physiol.*, **537**, 579-585 (2001)