

医学博士眞崎知生君の「エンドセリンの同定とその生理活性」 に対する授賞審査要旨

眞崎君には筋収縮タンパク質、特にその分化と分子種について先駆的な業績があるが、その最も有名なものは、ここ数年国際的に大きな反響を捲き起しつつあるエンドセリンの研究である。

以前には、血管内皮は単なる内腔の被覆細胞と考えられていたが、一九八〇年 Furlong はアセチルコリンの血管平滑筋拡張作用が、実は血管内皮から拡張物質 (EDRF) を遊離させた結果であることを明らかにし、過去数十年に亘って多くの生理・薬理学者が信奉してきた自律神経系化学伝達物質の血管調節に関する学説を根底から覆した。

この仕事に触発され、内皮からは収縮物質も産生されるのではないかと考えるのは当然であり、夥しい数の研究者がこの問題に蝟集したが、眞崎君らは短期間にその本態が分子量約二、五〇〇のペプチドであることをつきとめ (一九八八)、エンドセリン (endothelin) と命名、その構造と生理活性ばかりでなく、分子種の存在、それに対応した受容体の構造なども明らかにしたのである。我が国の研究者は競り合いに弱いということが屢々いわれるが、眞崎君はそのグループを統率し、世に魁けて見事な成果を挙げたことは、我が国の医学生物学研究において画期的なことであった。

エンドセリンは既存のペプチドに見られない特異な構造をもち、その血管収縮作用は既知の最強の物質より二桁も低い濃度で発現するばかりでなく、その作用が極めて長時間（数時間—数日）持続する点において、従来などの生理活性物質にも見られない特徴をもっている。

エンドセリンには二種類の受容体があり、その全構造及び細胞膜における立体的構造が解明されている（前二者程一般的ではないが第三の受容体も存在する）。その一つは平滑筋に存在し、その収縮を仲介するもので、京大中西重忠教授らの成果であるが、他の一つは眞崎君らによって解明されたもので、内皮自体にあり、内皮からの EDRF およびプロスタサイクリンの遊離に与っている。このことは、内皮からの他の液性因子による EDRF 遊離と相俟って、内皮平滑筋相関ともいふべき複雑微妙な局所的制御機構の存在を示唆するものである。

なおエンドセリンが人体に作用する時の濃度は病的状態を含めて非常に低く、 10^{-10}M 以下であるが、この際平滑筋細胞内に流入して収縮をひき起すカルシウムイオンは、主として非特異的カチオンチャンネルを経由するものと考えられるようになり、従来比較的軽視されて来たこのチャンネルに人々の目が注がれるようになった。

エンドセリンとその受容体は血管系のみならず神経系その他にも広く存在し、成長因子乃至増殖因子的な役割をも果たすことが次第に明らかになりつつある。中枢においては視床下部脳下垂体との関係が深く、末梢では腎機能に深く関与しているもの様である。

エンドセリンは、高血圧発症後の増悪に関わり、クモ膜下出血の際、血管攣縮を起させて病状を悪化させるなど、「病原因子」ともいふべき性格を具えていることが示唆されていたが、最近強力な拮抗剤の出現により、その方向の

研究に大きな進展が見られた。即ち拮抗剤の一つは、脳卒中型高血圧症ラットの脳出血を抑制することが実証され、また実験的クモ膜下出血後に起る脳血管攣縮を予防できることが示された。その他幾つかの実験的臨床的効果が次々と報告され、エンドセリン拮抗剤は医薬として極めて有望であるとして、今や非常に多くの製薬業関係者がこの問題に取組みつつあり、臨床家はその研究進展を固唾を呑んで見守っているところである。

エンドセリンの生体における役割は今までの報告では上記の様にすべて病因的であり、正常の個体における役割は不明であった。しかし、最近東大医学部第三内科の研究者によって行われた遺伝子操作実験によれば、エンドセリン遺伝子が欠損した胎児には出産後の生育に耐えない奇形があり、エンドセリンが生命の非常に重要な機構に組み込まれていることは疑いのないところとなって来た。今後この物質の生理学的な意義が明らかになるにつれ、基礎的な医学生物学に新生面が拓かれることが期待されている。

現在エンドセリンに関係する研究室は数百に達し、しかもなおその研究人口は増加しつつある。「エンドセリン」を冠する国際シンポジウムが既に一九八八年即ち眞崎らの最初の報告直後に発足、以後隔年の国際的例会となっている。一方、眞崎らの論文の引用数は一九九〇年には生命科学関係論文中第一位を占めるなど、エンドセリンは現時点において医学生物学の最大のトピックの一つである。

要録

1. M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura, Y. Tomobe, M. Kobayashi, Y. Mitsui, Y. Yazaki, K. Goto, T. Masaki: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332: 411-415, 1988.
2. S. Kimura, Y. Kasuya, T. Sawamura, O. Shimmi, Y. Sugita, M. Yanagisawa, K. Goto, T. Masaki: Structure-activity relationships of endothelin: importance of the C-terminal moiety. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 156: 1182-1186, 1988.
3. C. Koseki, M. Imai, Y. Hirata, M. Yanagisawa, T. Masaki: Autoradiographic distribution in rat tissues of binding sites for endothelin: a neuropeptide? *Am. J. Physiol.*, 256: R858-R866, 1989.
4. N. Suzuki, H. Matsumoto, C. Kitada, T. Masaki, M. Fujino: A sensitive sandwich-enzyme immunoassay for human endothelin. *J. Immunological Method*, 118: 245-250, 1989.
5. A. Inoue, M. Yanagisawa, S. Kimura, Y. Kasuya, T. Miyauchi, K. Goto, T. Masaki: The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86: 2863-2867, 1989.
6. N. Takuwa, Y. Takuwa, M. Yanagisawa, K. Yamashita, T. Masaki: A Novel vasoactive peptide endothelin stimulates mitogenesis through inositol lipid turnover in Swiss 3T3 fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, 264: 7856-7861, 1989.
7. T. Miyauchi, T. Ishikawa, Y. Tomobe, M. Yanagisawa, S. Kimura, Y. Sugishta, I. Ito, K. Goto, T. Masaki: Characteristics of pressor response to endothelin in spontaneously hypertensive and

- Wistar-Kyoto rats. Hypertension, 14: 427-434, 1989.
8. K. Goto, Y. Kasuya, N. Matsuki, Y. Takuwa, H. Kurihara, T. Ishikawa, S. Kimura, M. Yanagisawa, T. Masaki: Endothelin activates the dihydropyridine-sensitive, voltage-dependent Ca^{2+} channel in vascular smooth muscle. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 3915-3918, 1989.
 9. A. Inoue, M. Yanagisawa, Y. Takuwa, Y. Mitsui, M. Kobayashi, T. Masaki: The human proendothelin-1 gene: complete nucleotide sequence and regulation of expression. J. Biol. Chem., 264: 14954-14959, 1989.
 10. T. Mima, K. Takakura, T. Shigeno, M. Yanagisawa, A. Saito, K. Goto, T. Masaki: Endothelin induces sustained constriction of feline and canine basilar arteries *in vivo*, when administered cisternally but not intraarterially. Stroke, 20: 1553-1556, 1989.
 11. T. Miyauchi, M. Yanagisawa, T. Tomizawa, Y. Sugishita, N. Suzuki, M. Fujino, R. Ajisaka, K. Goto, T. Masaki: Increased plasma concentrations of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. Lancet, ii: 53-54, 1989.
 12. T. Yoshizawa, O. Shinmi, A. Giaid, M. Yanagisawa, S. J. Gibson, S. Kimura, Y. Uchiyama, J. M. Polak, T. Masaki, I. Kanazawa: Endothelin: a novel peptide in the posterior pituitary system. Science, 247: 462-464, 1990.
 13. T. Sakurai, M. Yanagisawa, Y. Takuwa, H. Miyazaki, S. Kimura, K. Goto, T. Masaki: Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. Nature, 348: 732-735, 1990.
 14. M. Onizuka, T. Miyauchi, K. Mitsui, N. Suzaki, T. Masaki, K. Goto, M. Hori: Endothelin-1 mediates

regioned blood flow during and after pulmonary operations. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, 140: 1696-1701, 1992.

15. A Sakamoto, M. Yanagisawa, T. Sawamura, T. Enoki, T. Ohtani, T. Sakurai, K. Nakao, T. Toyo-Oka, T. Masaki: Distinct subdomains of human endothelin receptors determine their selectivity to endothelin_A-selective antagonist and endothelin_B-selective agonists. *J. Biol. Chem.* 268: 8547-8553, 1993.

参考文献

1. T. Masaki, S. Kimura, M. Yanagisawa, K. Goto: Molecular and cellular mechanism of endothelin regulation. *Circulation*, 84: 1457-1462, 1991.
2. T. Masaki, M. Yanagisawa: Endothelin. *Essays in Biochemistry*, 27: 79-89, 1992.
3. T. Masaki: Endothelins: Homeostatic and compensatory actions in the circulatory and endocrine system. *Endocrine Reviews* 14: 256-268, 1993.