

綜 説

Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) の心臓作用

弘 瀬 雅 教

信州大学医学部薬理学教室

Effects of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) on Heart Function

Masamichi HIROSE

Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine

Key words: pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, autonomic nervous system, chronotropic response, inotropic response, atrial fibrillation

下垂体アデニレート・サイクレーズ活性化ポリペプチド, 自律神経系, 変時作用, 変力作用, 心房細動

I はじめに

心臓機能が主として自律神経系によって制御されていることはよく知られていることであり, 自律神経刺激に対する心臓の応答の大きさは, 心臓における自律神経の支配密度に依存していると考えられてきた¹⁾。しかしながら近年, 心臓を支配する神経は遠心性の自律神経系のみならず求心性ニューロンや介在ニューロンなども複雑に存在し, 心臓固有神経系 [intrinsic cardiac nervous system] を形成していることが判明してきた。それに加え, 心臓内自律神経系に種々のニューロペプチドが存在していることが証明されてくるに及んで, 比較的単純であると考えられてきた自律神経系の心臓作用は非常に複雑に絡み合っていることが明らかになった。例えば neuropeptide Y (NPY) はイヌ摘出右心筋筋において陰性の変力作用を示すほか, 心臓内自律神経刺激における陰性の変時変力作用を抑制し陽性の変時変力作用を増強することが証明されている²⁾。また vasoactive intestinal peptide (VIP) はイヌ摘出心臓筋標本において陽性の変時変力作用を示すことが示されている³⁾。Pituitary adenylate

cyclase-activating polypeptide (PACAP) は1989年に Miyata ら⁴⁾により羊の視床下部から単離されたニューロペプチドで, 構造的には glucagon, secretin や VIP などと同属の生体内物質である⁵⁾。その後の研究から, PACAP およびその受容体は中枢神経系ばかりでなく末梢組織 (心臓を含む) にも分布していることが報告され, PACAP の心血管系に対する作用についての研究も行われるようになった⁷⁾⁻¹¹⁾。本稿では, PACAP の発見からその生体内の分布および PACAP 受容体についてふれながら PACAP の心臓機能に対する作用を記述することにする。

II PACAP と PACAP 受容体

A PACAP とその分布

1989年 Arimura らのグループ⁵⁾では, 視床下部に存在する新しいニューロペプチドを単離するために羊の視床下部からの抽出物を用い, ラット培養下垂体前葉細胞を利用して adenylate cyclase activity への作用を検討した。この研究の中で pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) と命名された新しいニューロペプチドが発見され, その後の研究から PACAP には38個のアミノ酸からなる PACAP-38と, そのN-末端側27個のアミノ酸からなる PACAP-

別刷請求先: 弘瀬 雅教 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部薬理学

表 1 PACAP 受容体

サブタイプ	VPAC1	VPAC2	PAC1
親和性 (Kd)	PACAP-38≒ PACAP-27≒ VIP>secretin	Helodermin> PACAP-38≒ PACAP-27≒VIP	PACAP-38≒ PACAP-27>VIP
選択的作動薬	[Lys ¹⁵ , Arg ¹⁶ , Leu ²⁷] VIP ₁₋₇ -GRF ₈₋₂₇ -NH ₂	Ro251553 Ro251392	Maxadilan
選択的拮抗薬	[Ac - His ¹ , D - Phe ² , Lys ¹⁵ , Arg ¹⁶] VIP ₃₋₇ -GRF ₈₋₂₇ -NH ₂	PACAP ₆₋₃₈	PACAP ₆₋₃₈
情報伝達系	Gs	Gs	Gs, Gq

(TiPS Receptor Nomenclature 2000より引用)

27の存在が報告された⁶⁾。また同時に PACAP は、構造的に glucagon, secretin や VIP などとスーパーファミリーを形成し、特に VIP のアミノ酸配列とは68%の相同性があることも報告されている⁶⁾。PACAP が分離されると同時に中枢組織におけるその分布についても多くの研究がなされてきている⁷⁾¹²⁾⁻¹⁴⁾。ラットを用いたラジオイムノアッセイ (RIA) 法により、PACAP は視床下部組織に最も多く存在することが確認され、また高圧液体クロマトグラフィ (HPLC) 分析から脳組織には主に PACAP-38が存在しており、PACAP-27は全体の10%以下しか存在していないことが報告されている⁷⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。末梢臓器における PACAP の分布についても多くの研究があり、種々の臓器にその存在が認められている。特に、精巣には脳内全体より高濃度の PACAP が存在していることが報告されている⁷⁾。また PACAP は下垂体を初め¹⁶⁾、副腎⁷⁾¹⁷⁾、膵臓¹²⁾¹⁸⁾、乳腺¹⁹⁾や上皮小体²⁰⁾など全身のほとんどの内分泌器官にも存在していることが知られている。心臓についても例外ではなくその存在が証明されている⁷⁾。また中枢神経同様、末梢神経系特に自律神経系にも PACAP の存在が報告されており、Brass ら²¹⁾は PACAP が心臓固有神経系の ganglia に存在していることを報告している。

中枢神経系で認められたと同様に末梢組織においても PACAP-38のほうが主に分布しているが、末梢では PACAP-38と PACAP-27の存在比率が臓器によって異なることは興味深い⁷⁾。またヒトや羊の食道括約筋²²⁾²³⁾や羊の気管内²⁴⁾に分布する自律神経系の中には PACAP と VIP が共存している神経も存在し、複雑な制御機構が働いている可能性を示唆している。

B PACAP 受容体とその分布

PACAP の受容体は、PACAP と VIP の受容体に対する相対的親和性により大きく2つのタイプに分けられている。Type I 受容体 (PAC1) は PACAP-38 ($K_d \approx 0.5nM$) と PACAP-27 ($K_d \approx 0.5nM$) に対し高い親和性を示すが VIP ($K_d > 500nM$) には親和性が低いのに対し、Type II 受容体は PACAP と VIP に対し同程度の親和性 ($K_d \approx 1nM$) を持っている (表1)²⁵⁾⁻²⁷⁾。Type I PACAP 受容体は PACAP-38 と PACAP-27の受容体に対する親和性の微妙な違いから2つのサブタイプに分けられるが²⁸⁾²⁹⁾一般には1つにまとめられている(表1)。また Type II PACAP 受容体も secretin と helodermin に対する結合親和性の違いから2つのサブタイプ (VPAC1と VPAC2) に分けられている (表1)。古典的 VIP 受容体である VPAC1は secretin に対し低親和性を示すが³⁰⁾³¹⁾、VPAC2は、secretin に対しては親和性を示さず、helodermin に対し高い親和性を示している³²⁾³³⁾。これら Type I および Type II PACAP 受容体の分布については臓器・組織特異性があるわけではなく (not cell-specific) 多くの組織でそれぞれのサブタイプが種々の割合で存在していることが³²⁾³⁴⁾³⁵⁾I-PACAP-27の結合試験から解明されている³⁴⁾³⁵⁾。

中枢組織および末梢組織に対する PACAP 受容体の分布についてもラットを使った実験を中心に多くの研究がなされている⁸⁾⁻¹¹⁾。心臓内の PACAP 受容体の分布については Wei と Mojsov¹¹⁾により human でも詳しく調べられており、PAC1, VPAC1 および VPAC2 受容体全てが存在していることが証明されているばかりでなく、Brass ら²¹⁾は免疫組織化学法により大部分の心臓内副交感神経に PAC1蛋白が存在していること

を見出している。この報告は PACAP が心臓固有神経系に存在していることを組織学的に解明した最初のものであり、PACAP が心臓機能調節にかかわっていることを強く示唆するものである。

III PACAP の心臓作用

心臓は血液を全身に送り出すためのポンプとしての役割を担っていることは論ずるまでもないが、その能力は心拍出力によって規定され、心拍数と 1 回拍出力によって決まる。心拍数を規定しているのは主に洞調律と房室伝導であり、1 回拍出力は心室筋の収縮力による。そこで今回は、我々の研究から得られた PACAP の心臓作用を踏まえて、洞調律、房室伝導および心筋収縮力の観点から概説する。

A PACAP と洞調律

PACAP が洞調律に影響を及ぼすとする報告は多い。アドレナリン作動性 β 受容体刺激作用が強力な心拍上昇作用を呈する事実を考慮すれば、明白な cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (cAMP) 増加作用を有する PACAP が洞調律に影響を及ぼすことは十分に考えられるが、これまでの報告は必ずしも一定していない。それは洞結節に対する PACAP の直接作用のみならず自律神経系に及ぼす作用（間接作用）が修飾しているからであろう。Minkes ら³⁶⁾は麻酔下のネコの生体位心を用いた実験により PACAP の静脈内投与が心拍数の増加を引き起こすことを、Sawangjaroen ら³⁷⁾は意識下の羊を用い頸動脈に PACAP を投与したとき心拍数の増加が認められることを報告している。また麻酔下ビーグル犬では PACAP の静脈内投与により心拍数の 2 相性変化が観察されている³⁸⁾。

洞調律は洞結節の歩調取り細胞の活性（自動性）に依存しているが、生体心での静脈内投与では心拍数の変化が活性物質の洞結節に対する直接作用によるものか中枢神経系の反射や他の液性因子の放出を介するような間接的作用なのか判断は難しい。そこで当教室ではイヌ摘出血液灌流右心房筋標本を用い PACAP-38 および PACAP-27 の洞結節の歩調取り細胞に対する直接作用をより簡潔に観察し薬理的に分析している。その成績では、洞結節動脈に投与した PACAP-27 は一過性の陽性変時作用に続く陰性の変時作用（2 相性反応）を示し、図 1 に示すように用量依存的である。これに対し PACAP-38 は陽性の変時作用のみを示すものおよび陰性の変時作用のみを示すものが存在し、その効力は PACAP-27 の方が約 8-10 倍大きいことが

明らかとなった³⁹⁾⁴⁰⁾。PACAP-27 の陽性変時作用の効力はムスカリン受容体遮断薬アトロピン投与前ではノルエピネフリン (NE) と同程度であり、アトロピン投与後では NE の 3 倍程度と考えられる（図 1）⁴⁰⁾。PACAP-38 および PACAP-27 の陰性の変時作用はコリンエステラーゼ抑制薬フィズチグミンの前処置で増強され、節遮断薬ヘキサメソニウム (C6) の処置では影響を受けなかった。これらの陰性作用はアトロピン（図 1） および Na チャネル遮断剤テトロドトキシン (TTX) 前処置で抑制される性質のものであった³⁹⁾⁻⁴²⁾。これらのことより、PACAP は心臓内副交感神経節後線維を直接興奮させアセチルコリン (ACh) の遊離を促して陰性の変時作用を示すことが明らかとなった。これらの結果は同じ頃行われた Seebeck ら⁴³⁾の摘出モルモット心筋に対する PACAP-38 および PACAP-27 の作用の結果とほぼ同様である。また彼らの [³H]choline を用いた実験成績は PACAP の刺激による副交感神経からの ACh の遊離増加を直接証明している⁴³⁾。

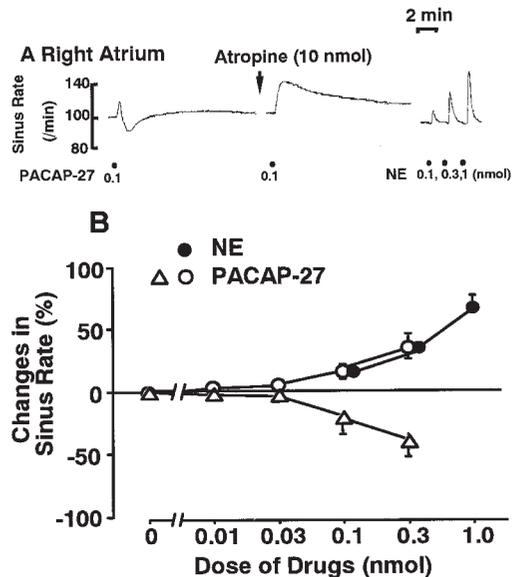


図 1 摘出イヌ右心房筋標本における PACAP-27 およびノルエピネフリン (NE) の変時作用 (文献 40 より転載)

A: 摘出イヌ右心房筋標本におけるアトロピン投与前後での PACAP-27 および NE の変時作用の典型例。
B: 摘出イヌ右心房筋標本における PACAP-27 および NE の変時作用の用量反応曲線 (n = 6)。結果は、百分率で示す。平均 ± 標準誤差を示す。基本調律は 104 ± 4.1 回/分。

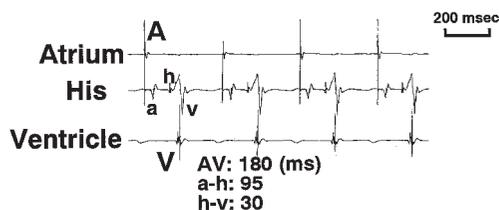
Runcie ら⁴⁴⁾は麻酔下雑種成犬による実験より、PACAP-27が直接副交感神経からのAChの遊離を促進するだけでなく、副交感神経の電気刺激によるAChの遊離反応を増強する作用もあることを示している。しかしながら、我々の実験ではPACAP-38の前処置によって心臓内副交感神経電気刺激の洞調律に対する作用は影響を受けなかった⁴¹⁾。また我々の摘出イヌ右心房筋標本を用いた実験ではPACAP-38の陰性の変時作用はPACAP type I受容体の拮抗薬であるPACAP-(6-38)前処置により影響を受けなかったのに対し、Seebeck ら⁴³⁾の摘出モルモット心筋ではPACAP-(6-38)前処置によりPACAP-38およびPACAP-27の陰性の変時作用は抑制された。またラットを用いた同様の実験では、PACAPは陽性の変時作用のみを示し副交感神経刺激作用は認められなかった⁴³⁾⁴⁵⁾。これらの結果はPACAP受容体の分布に種差のある可能性を示唆するものである。

PACAPによる陽性の変時作用(心拍上昇作用)は各種動物で明らかにされているがその機構については必ずしも明確でない。Minkes ら³⁶⁾はPACAPが副腎髄質からのカテコールアミン遊離を介して心拍上昇を引き起こすことをネコで示している。またWhalen ら⁴⁵⁾はPACAP-27の心拍上昇はアドレナリン作動性 β 受容体遮断薬プロプラノロールで抑制されることをラットで報告している。いずれもPACAPが交感神経末端からNEを遊離している機構を示唆している。ところが、我々のイヌ摘出右心房筋標本の実験で、PACAPの心拍上昇作用はプロプラノロール前処置においても影響は受けずアドレナリン作動性 β 受容体を介するものでないことを示している。我々はさらにPACAPの心拍上昇反応がPACAP受容体拮抗薬PACAP-(6-27)で有意に抑制されることを示し、イヌ洞結節にPACAP受容体の存在していることを報告した⁴⁰⁾。

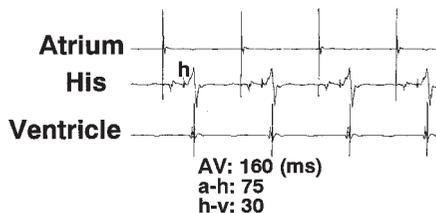
B PACAP と房室伝導

PACAPの房室伝導に対する作用については現在のところ我々の報告のみであり他には見当たらない。我々は麻酔下雑種成犬を用いた房室結節動脈灌流法により、PACAPは一過性の陽性変伝導作用に続く陰性の変伝導作用を引き起こすことを示した(図2)。同時記録したヒス束心電図から、PACAPの作用がa-h伝導時間短縮と延長によって起こっておりh-v伝導時間には影響を及ぼさないことがわかった(図2)。これに対しPACAPファミリーの1つであるVIPは、

A: Control



B: 15 s after PACAP (0.3 nmol)



C: 35 s after PACAP

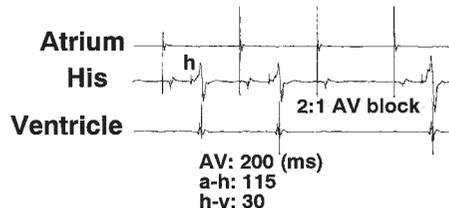


図2 麻酔下自律神経切断犬の右心房電位、ヒス束電位および右心室電位に対するPACAP-27の作用(文献46より転載)

右心房は、基本刺激(周期長0.4秒)で刺激。データは、PACAP-27投与前(Control)、PACAP-27投与15秒後、およびPACAP-27投与35秒後に記録された。A、右心房電位図から記録された右心房電位；V、右心室電位図から記録された右心室電位；a、ヒス束電位図から記録された右心房電位；h、ヒス束電位図から記録されたヒス束電位；v、ヒス束電位図から記録された心室電位；AV、心房心室伝導時間；a-h、心房-ヒス束伝導時間；h-v、ヒス束-心室伝導時間；Atrium、右心房電位図；His、ヒス束電位図；Ventricle、右心室電位図。

陽性の変伝導作用のみを示した⁴⁶⁾。薬理的解析より、このPACAPの房室伝導に対する作用は洞調律に対する作用と同様のメカニズムで起こっていることが推察された。つまり陽性の変伝導作用はプロプラノロールでは抑制されず、房室結節領域に対するPACAPの直接作用であり、陰性の変伝導作用はアトロピンおよびTTXで有意に抑制され、PACAPの刺激による心臓内副交感神経からのAChの遊離増加によるもの

であると推察される⁴⁶⁾。

C PACAP と心筋収縮力

1 PACAP の心室筋に及ぼす作用

Minkes ら³⁹⁾はネコを用い PACAP の静脈内投与が心拍出量を増加させることを報告している。新生児ブタ Langendorff 心において PACAP-27 および PACAP-38 は左心室筋の収縮力を増加させること、また PACAP-27 は PACAP-38 と比較してその効力が 3-4 倍強いことが証明されている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。我々の摘出イヌ左心室筋標本を用いた実験では、PACAP-27 (図 3) および PACAP-38 は用量依存的な陽性の変力作用を示すことが証明されており、その効力は PACAP-27 が PACAP-38 と比較して 2 倍以上強く、NE と同程度であった (図 3)³⁹⁾⁴⁰⁾。薬理的解析より PACAP の心室筋に対する陽性の変力作用は、プロプラノロールで影響を受けないこと、PACAP-(6-27) により抑制されること等により、PACAP 受容体を介して起こっていることが推測される⁴⁰⁾。他の麻酔下雑種成犬を用いた研究では、PACAP-38 の静脈内投与が左心室収縮期圧を増加させることおよび血漿中の cAMP 量を増加させるとの

報告があり、また同時に行われたラット心筋に対する実験においても PACAP は cAMP 合成を増加させることが報告されている⁴⁹⁾。Ross-Ascuitto ら⁴⁸⁾はホスホジェステラーゼ抑制薬である 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX) の前処置により PACAP による陽性の変力作用が増強されることを報告している。このことは、PACAP が adenylate cyclase-cAMP-protein kinase A (PKA) 系を介して陽性の変力作用を示していることを示唆している。PACAP 受容体を介した細胞内伝達系には、上述の adenylate cyclase-cAMP-PKA 系に加え、PAC1 受容体を介して活性化される phospholipase C (PLC)-inositol trisphosphate (IP3)-protein kinase C (PKC) 系の存在も知られているが、心臓における報告は未だないようである。

2 PACAP の心房筋に及ぼす作用

心室筋に対する PACAP の作用についての報告は多数存在するのに対し、心房筋に対する作用の報告は少ない。摘出イヌ右心房筋を用いた我々の研究では、変時作用で見られたように PACAP-27 は一過性の陽性変力作用に続く陰性の変力作用 (2 相性反応) を示した (図 4)。一方 PACAP-38 では効力も弱く陽性または陽性に続く陰性 (2 相性) の変力作用を示した³⁹⁾⁴⁰⁾。PACAP-27 は用量依存的な陽性および陰性の変力作用を示し、陽性の変力作用はアトロピン投与前で NE の 1.5 倍程度、アトロピン投与後では NE の 4 倍程度の効力を示した (図 4)⁴⁰⁾。薬理的解析より、PACAP の陽性および陰性の変力作用は、PACAP の変時作用に対して認められたものと同様のメカニズムであることが示されている³⁹⁾⁴⁰⁾。

PACAP-27 と PACAP-38 の心房筋に対する作用を、作用時間と効果の経過で検討してみると、PACAP-27 では投与後すぐにピークに達し 8-10 分程度後に作用が消失してしまうのに対し、PACAP-38 では投与後 1.5-2 分でピークに達し 15-20 分程度持続している³⁹⁾⁴⁰⁾。このような作用の違いからみても PACAP-38 と PACAP-27 は別々の受容体に作用している可能性が大きい。

IV PACAP の催不整脈作用

PACAP は心臓に対し陽性および陰性の変時、変力、変伝導作用を引き起こすことは前述の通りであるが、我々は PACAP による心臓作用の薬理的的分析の中で、PACAP-38 が ACh による心房細動誘発作用を増

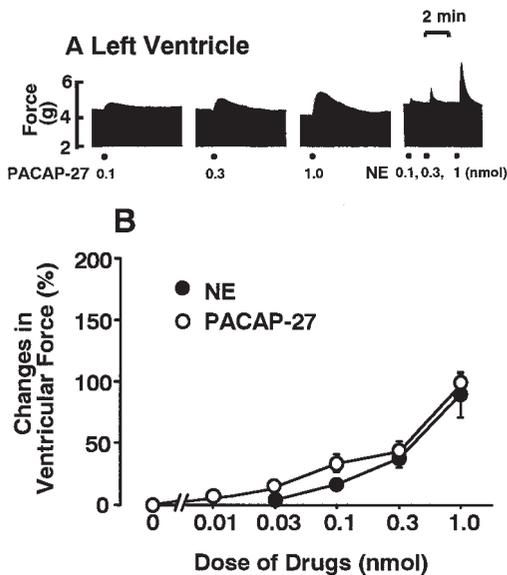


図 3 摘出イヌ左心室筋標本における PACAP-27 および NE の変力作用 (文献⁴⁰⁾より転載)

A: 摘出イヌ左心室筋標本における PACAP-27 および NE の変力作用の典型例。

B: 摘出イヌ右心房筋標本における PACAP-27 および NE の変力作用の用量反応曲線 (n = 6)。結果は、百分率で示す。平均±標準誤差を示す。基本張力は 3.3±0.7g。

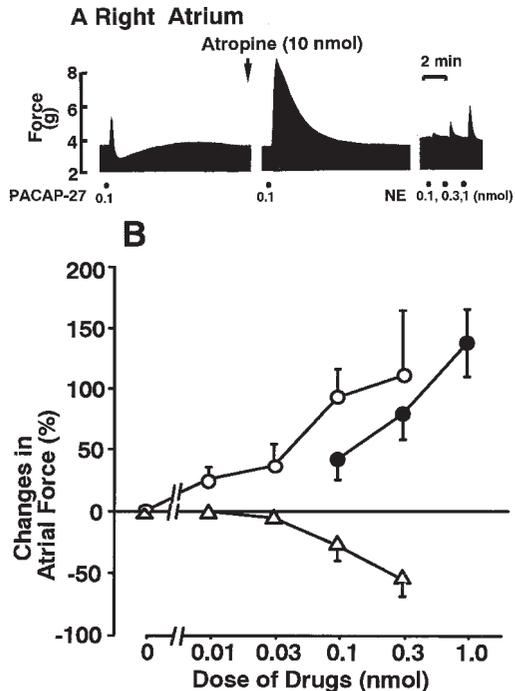


図4 摘出イヌ右心房筋標本におけるアトロピン投与前後でのPACAP-27およびNEの変力作用(文献40より転載)

A: 摘出イヌ右心房筋標本におけるアトロピン投与前後でのPACAP-27およびNEの変力作用の典型例。
 B: 摘出イヌ右心房筋標本におけるPACAP-27およびNEの変力作用の用量反応曲線(n=6)。結果は、百分率で示す。平均±標準誤差を示す。基本張力は3.3±0.5g。

強ささせること⁴¹⁾およびPACAP-27が心房細動を自然誘発させることをあわせて観察している⁴²⁾。図5に示すように、PACAP-27は洞結節動脈投与10秒後に一過性の心拍数の増加を示し、30秒後に心拍数の低下と心房性期外収縮の後に心房細動を誘発させた。この心房細動は平均5-10分持続し自然消失したが、中には60分以上持続する例もあった。表2,3に示すように薬理学的解析から、PACAP-27による心房細動誘発作用はアトロピンおよびTTXの前処置により抑制されるが、C6, アドレナリン作動性 α 受容体遮断薬フェントラミン、PACAP-(6-27)の前処置では抑制を受けないことが証明され、PACAP-27による心房細動誘発作用は主として心房内副交感神経からのACh遊離によって起こっていることが推測された。またこの実験でPACAP-27による心房細動誘発作用はプロプラノロール前処置により抑制傾向が認められた。

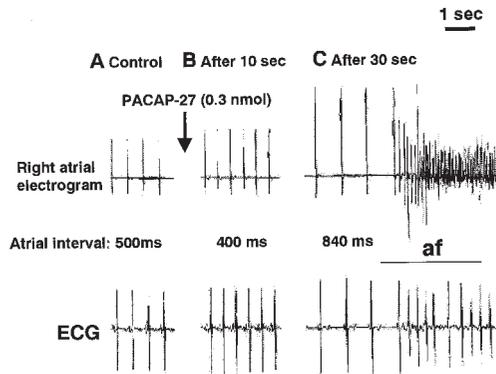


図5 麻酔下自律神経切断犬の右心房電位の周期長に対するPACAP-27の作用(文献42より転載)
 PACAP-27投与10秒後右心房電位の周期長は、0.5秒(A)から0.4秒(B)に短縮した。30秒後には0.84秒(C)へと延長し心房細動(af)を自然誘発させた。Right atrial electrogram, 右心房電位図; ECG, 体表面心電図。

表2 麻酔下雑種成犬におけるPACAP-27の心房細動誘発頻度(文献42の転載)

Group	PACAP				
	Control	0.01	0.03 (nmol)	0.1	0.3
No-drug (n=6)	0/6	0/6	0/6	2/6	6/6 ^a
Propranolol (n=6)	0/6	0/6	0/6	3/6	3/6
Atropine (n=5)	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5 ^b

^aP<0.01 vs. control, ^bP<0.01 vs. values in the corresponding dose of PACAP in the no-drug group.

表3 麻酔下雑種成犬におけるPACAP-27の心房細動誘発作用に対する種々の拮抗薬による抑制作用(文献42の転載)

Drug	PACAP (0.1-0.3nmol)	
	Control	After drug
Hexamethonium (n=5)	5/5	5/5
Tetrodotoxin (n=5)	5/5	0/5 ^a
Phentolamine (n=3)	3/3	3/3
PACAP-(6-27) (n=5)	5/5	5/5

^aP<0.01 vs. control.

我々の結果では、PACAPにアドレナリン作動性 β 受容体刺激作用や交感神経刺激作用は認められず、プロプラノロールの心房細動抑制作用はアドレナリン作動性 β 受容体遮断作用によるものではないと考えられる。今回の実験で用いたプロプラノロールの量は1.0mg/kgと比較的高用量であり、プロプラノロールの持つ

膜安定化作用が PACAP 誘発性心房細動の抑制に関与している可能性がある。

実験的また臨床的にも迷走神経の活性化により心房細動が誘発されることはよく知られている⁵⁰⁾⁵¹⁾。しかし我々の実験は交感神経の心臓枝除神経下では迷走神経刺激により心房細動の自然誘発は容易に起こらないことを示している⁵²⁾。一般に考えられているように心房細動の発生には大きく2つの要因が必要であろう。第一は、空間的有効不応期のばらつきが増大、心房筋の十分な拡大、有効不応期の短縮および心房内伝導速度の低下など電気生理学的要素の変化であり、第二は心房細動発生のトリガーとなる期外収縮である。後者については、PACAP 投与30秒後から60秒後までの30秒間の心房性期外収縮の発生頻度と頸部迷走神経刺激30秒間での心房性期外収縮発生頻度の比較から PACAP 投与群で有意に大きいことが (6.9 ± 0.9 beats/10sec vs. 1 ± 0.4 beats/10sec; $P < 0.001$) 示されており、このことが PACAP の心房細動自然誘発にかかわっている可能性がある。前者については、頸部迷走神経刺激が迷走神経節前線維の活性化による ACh 遊離を促進するのに対し、PACAP は心臓固有神経系に直接作用して ACh の遊離を促している点から考えても異なった作用が期待される。また PACAP の心筋組織に対する直接作用(陽性作用)は PACAP-(6-27)により抑制されるにもかかわらず、PACAP は心房細動を誘発しており、この PACAP の陽性作用は心房細動誘発に関与していないように思われる。しかし PACAP-(6-27)による抑制作用は50%程度であり、PACAP の作用を完全には抑制しない。PACAP の陽性作用は adenylate cyclase-cAMP-PKA 系を介して起こっており、結果的には NE の作用と同様の作用を心筋に及ぼすことになる。交感神経刺激によって遊離される NE は有効不応期の短縮を引き起こすことが報告されているので⁵³⁾、PACAP は ACh の遊離を介してだけでなく、その心筋に対する直接作用からも不整脈誘発に関与している可能性がある。

V PACAP の臨床応用

PACAP が発見されてから10年余経過し、いろいろな分野でその作用が詳細に研究されてきている。特にインシュリン分泌に対する作用や気管支拡張に対する作用については、十分臨床応用の可能性があると思われる。また PACAP は疼痛や免疫系の制御機構にも関与していることがわかっており、この分野での応用

も期待される⁵⁴⁾⁵⁵⁾。心血管系疾患については、Ross-Ascuitto ら⁴⁸⁾がその研究の中で結論づけているように心室筋に対し強い陽性の変力作用 (NE と同程度) を持っていることから、心不全治療に有用であると考えられる。さらに血管拡張作用があり³⁶⁾⁴⁸⁾、抗狭心症薬や降圧薬としての可能性もある。しかしながら、前述のように催不整脈作用を初め心血管系以外の臓器組織にも作用していることから副作用をどのように解消していくかが重要な問題である。我々の実験成績では PACAP の陰性の心臓作用と陽性の心臓作用は、異なるタイプの受容体サブタイプを介して起こっている可能性が示唆されており、組織特異性を有する PACAP アナログの開発が必要と考えられる。

VI おわりに

今回、PACAP の心臓作用について我々の知見を踏まえて主に心臓機能に対する作用について述べた。この中で PACAP が、洞結節、房室結節および心筋の PACAP 受容体を介し心臓に対する直接作用を引き起こすことの他、自律神経系の刺激を介した間接作用を持っていることが理解できよう。また PACAP には副腎からのカテコールアミンの遊離を介した心臓に対する間接作用も示されている。しかし心臓固有神経系の心臓機能に対する PACAP の生理的役割については未だ不明な点が多い。今後は、他のペプチド同様 PACAP が心臓固有神経系の心臓機能調節の中でどのようにかかわっているか検討していく必要があろう。また PACAP が心房細動を自然誘発させることは病態生理学的にもこの物質が重要な役割を担っている可能性を示唆するものであり、Coulmel⁵¹⁾によって提唱された若年者に見られるようなある種の心房細動誘発に関与する可能性など臨床面からの研究成果が待たれるところである。

謝 辞

本稿で紹介した PACAP の心臓作用に関する研究成果は、信州大学医学部薬理学教室教授 千葉茂俊先生、松本協立病院内科 古川安之先生のご指導によるものであり、ここに深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Levy MN, Martin PJ : Neural control of the heart. In : Handbook of physiology, section 2 : The cardiovascular System—the heart, vol 1, Berne RM, Sperelakis N, Geiger SR (eds), (American Physiological Society, Washington, D.C.) p 581, 1979
- 2) Rigel DF, Grupp IL, Balasubramaniam A, Grupp G : Contractile effects of cardiac neuropeptides in isolated canine atrial and ventricular muscles. *Am J Physiol* 257 : H1082-H1087, 1989
- 3) Ren LM, Furukawa Y, Karasawa Y, Murakami M, Takei M, Narita M, Chiba S : Differential inhibition of neuropeptide Y on the chronotropic and inotropic responses to sympathetic and parasympathetic stimulation in the isolated, perfused dog atrium. *J Pharmacol Exp Ther* 259 : 38-43, 1991
- 4) Karasawa Y, Furukawa Y, Ren LM, Takei M, Murakami M, Narita M, Chiba S : Cardiac responses to VIP and VIP-ergic-cholinergic interaction in isolated dog heart preparations. *Eur J Pharmacol* 187 : 9-17, 1990
- 5) Miyata A, Arimura A, Dahl RR, Minamino N, Uehara A, Culler MD, Coy DH : Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cell. *Biochem Biophys Res Commun* 164 : 567-574, 1989
- 6) Miyata A, Jiang L, Dahl RD, Kitada C, Kubo K, Fujio M, Minamino N, Arimura A : Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylate cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP 38). *Biochem Biophys Res Commun* 170 : 643-648, 1990
- 7) Arimura A, Somogyvari-Vigh A, Miyata A, Mizuno K, Coy DH, Kitada C : Tissue distribution of PACAP as determined by RIA : highly abundant in the rat brain and testis. *Endocrinology* 129 : 2787-2789, 1991
- 8) Inagaki N, Yoshida H, Mizuta M, Mizuno N, Fujii Y, Gonoi T, Miyazaki J, Seino S : Cloning and functional characterization of a third pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor subtype expressed in insulin-secreting cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 2679-2683, 1994
- 9) Harmar T, Lutz EM : Multiple receptors for PACAP and VIP. *Trends Pharmacol Sci* 15 : 97-99, 1994
- 10) Usdin TB, Bonner TI, Mezey E : Two receptors for vasoactive intestinal polypeptide with similar specificity and complementary distributions. *Endocrinology* 135 : 2662-2680, 1994
- 11) Wei Y, Mojsov S : Multiple human receptors for pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and vasoactive intestinal peptide are expressed in a tissue-specific manner. *Ann NY Acad Sci* 805 : 624-627, 1996
- 12) Koves K, Arimura A, Gorcs TG, Somogyvari-Vigh A : Comparative distribution of immunoreactive pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and vasoactive intestinal polypeptide in rat forebrain. *Neuroendocrinology* 54 : 159-169, 1991
- 13) Vigh S, Arimura A, Koves K, Somogyvari-Vigh A, Sitton J, Fermin CD : Immunohistochemical localization of the neuropeptide, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), in human and primate hypothalamus. *Peptides* 12 : 313-318, 1991
- 14) Ghatei MA, Takahashi K, Suzuki Y, Gardiner J, Jones PM, Bloom SR : Distribution, molecular characterization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its precursor encoding messenger RNA in humans and rat tissue. *J Endocrinol* 136 : 159-166, 1993
- 15) Masuo Y, Suzuki N, Matsumoto H, Tokito F, Matsumoto Y, Tsuda M, Fujino M : Regional distribution of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the rat central nervous system as determined by sandwich-enzyme immunoassay. *Brain Res* 602 : 57-63, 1993
- 16) Arimura A, Shinoda S : Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and its receptor :

- Neuroendocrine and endocrine interaction. *Front Neuroendocrinol* 16 : 53-88, 1995
- 17) Shiotani Y, Kimura S, Ohshige Y, Yanaihara C, Yanaihara N : Immunohistochemical localization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the adrenal medulla of the rat. *Peptides* 16 : 1045-1050, 1995
 - 18) Filipsson K, Pacini G, Scheurink AJ, Ahren B : PACAP stimulates insulin secretion but inhibits insulin sensitivity in mice. *Am J Physiol* 274 : E834-E842, 1998
 - 19) Skakkebaek M, Hannibal J, Fahrenkrug J : Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in the rat mammary gland. *Cell Tissue Res* 298 : 153-159, 1999
 - 20) Luts L, Sundler F : Peptide-containing fibers in the parathyroid glands of different species. *Regul Pept* 50 : 147-158, 1994
 - 21) Brass KM, May V, Harakall SA, Hardwick JC, Parsons RL : Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide expression and modulation of neuronal excitability in guinea pig cardiac ganglia. *J Neurosci* 18 : 9766-9779, 1998
 - 22) Uddman R, Luts A, Absood A, Arimura A, Ekelund M, Desai H, Hakanson R, Hambreaus G, Sundler F : PACAP, a VIP-like peptide, in neurons of the esophagus. *Regul Pept* 36 : 415-422, 1991
 - 23) Ny L, Larsson B, Alm P, Ekstrom P, Fahrenkrug J, Hannibal J, Andersson KE : Distribution and effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in cat and human lower oesophageal sphincter. *Br J Pharmacol* 116 : 2873-2880, 1995
 - 24) Uddman R, Luts A, Arimura A, Sundler F : Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), a new vasoactive intestinal peptide (VIP)-like peptide in the respiratory tract. *Cell Tissue Res* 265 : 197-201, 1991
 - 25) Gottschall PE, Tatsuno I, Miyata A, Arimura A : Characterization and distribution of binding sites for hypothalamic peptide, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. *Endocrinology* 127 : 272-277, 1990
 - 26) Lam HC, Takahashi K, Ghatei MA, Kanze SM, Polack JM, Bloom SR : Binding sites of a novel neuropeptide pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in rat brain and lung. *Eur J Biochem* 193 : 725-729, 1990
 - 27) Suda K, Smith DM, Ghatei MA, Bloom SR : Investigation of the interaction of VIP and PACAP in human brain. *Neurosci Lett* 137 : 19-23, 1992
 - 28) Cauvin A, Robberecht P, De Neef P, Gourlet P, Vandermeers A, Vandermeers-Piret MC, Christophe J : Properties and distribution of receptors for pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in rat brain and spinal cord. *Regul Pept* 35 : 161-173, 1991
 - 29) Robberecht P, Woussen-Colle M-C, De Neef P, Gourlet P, Buscail L, Vandermeers A, Vandermeers-Piret M-C, Christophe J : The two forms of the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP (1-27) and PACAP (1-38)) interact with distinct receptors on rat pancreatic AR4-2J cell membranes. *FEBS Lett* 286 : 133-136, 1991
 - 30) Christophe J, Chatelain P, Taton G, Delhare M, Waelbroeck M, Robberecht P : Comparison of VIP-secretin receptors in rat and human lung. *Peptides* 2 : 253-258, 1981
 - 31) Robberecht P, Waelbroeck M, Noyer M, Chatelain P, De Neef P, Koing W, Christophe J : Characterization of secretin and vasoactive intestinal peptide receptors in rat pancreatic plasma membranes using the native peptides, secretin (7-27) and five secretin analogues. *Digestion* 23 : 201-210, 1982
 - 32) Robberecht P, Waelbroeck M, De Neef P, Tastenoy M, Gourlet P, Congnieux J, Christophe J : A new type of functional VIP receptor has an affinity for helodermin in human SUP-T1 lymphoblast. *FEBS Lett* 228 : 351-355, 1988

- 33) Shima K, Sakakibara H, Said SI : Characterization of VIP- and helodermin-preferring receptors on rat platelets. *Regul Pept* 63 : 99-103, 1996
- 34) Tatsuno I, Gottschall PE, Koves K, Arimura A : Demonstration of specific binding sites for pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in rat astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 168 : 1027-1033, 1990
- 35) Nguyen TD, Heintz GG, Wolfe MS : Structural characterization of PACAP receptors on rat liver plasma membranes. *Am J Physiol* 265 : G811-G818, 1993
- 36) Minkes RK, McMahon TJ, Higuera TR, Murphy WA, Coy DH, Kadowitz PJ : Analysis of systemic and pulmonary vascular responses to PACAP and VIP : role of adrenal catecholamines. *Am J Physiol* 263 : H1659-H1669, 1992
- 37) Sawangjaroen K, Dallemagne CR, Cross RB, Curlewis JD : Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on the cardiovascular system in sheep. *Peptides* 13 : 1029-1032, 1992
- 38) Ishizuka Y, Kashimoto K, Mochizuki T, Sato K, Ohshima K, Yanaihara N : Cardiovascular and respiratory actions of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptides. *Regul Pept* 40 : 29-39, 1992
- 39) Yonezawa T, Furukawa Y, Lakhe M, Nagashima Y, Hirose M, Chiba S : PACAP-38 activates parasympathetic nerves in isolated, blood-perfused dog atria. *Eur J Pharmacol* 315 : 289-296, 1996
- 40) Hirose M, Furukawa Y, Lakhe M, Chiba S : Regional differences in cardiac effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-27 in the isolated dog heart. *Eur J Pharmacol* 349 : 269-276, 1998
- 41) Hirose M, Furukawa Y, Nagashima Y, Yamazaki K, Hoyano Y, Lakhe M, Chiba S : Effects of PACAP-38 on the SA nodal pacemaker activity in autonomically decentralized hearts of the anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 29 : 216-221, 1997
- 42) Hirose M, Furukawa Y, Nagashima Y, Lakhe M, Chiba S : PACAP-27 causes a biphasic chronotropic effect and atrial fibrillation in autonomically decentralized, anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 283 : 478-487, 1997
- 43) Seebeck J, Schmidt WE, Kilbinger H, Neumann J, Zimmermann N, Herzig S : PACAP induces bradycardia in guinea-pig heart by stimulation of atrial cholinergic neurones. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 354 : 424-430, 1996
- 44) Runcie MJ, Ulman LG, Potter EK : Effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on cardiovascular and respiratory responses in anaesthetised dogs. *Regul Pept* 60 : 193-200, 1995
- 45) Whalen EJ, Johnson AK, Lewis SJ : Hemodynamic actions of systemically injected pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-27 in the rat. *Eur J Pharmacol* 365 : 205-215, 1999
- 46) Hirose M, Furukawa Y, Nagashima Y, Lakhe M, Miyashita Y, Chiba S : PACAP-27 causes negative and positive dromotropic effects in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 338 : 35-42, 1997
- 47) Ascuitto RJ, Ross-Ascuitto NT, Waddell AE, Kadowitz PJ : Contractile and coronary vascular effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in neonatal pig hearts. *Cardiovasc Res* 31 : E153-E159, 1996
- 48) Ross-Ascuitto NT, Ascuitto RJ, Ramage D, Kydon DW, Coy DH, Kadowitz PJ : Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide : a neuropeptide with potent inotropic and coronary vasodilatory effects in neonatal pig hearts. *Pediatr Res* 34 : 323-328, 1993
- 49) Suzuki Y, Kasai K, Takekoshi K, Oka M, Banba N, Numao T, Sugimura H, Iizuka M, Shimoda S : Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) on the cardiovascular system. *Regul Pept* 47 : 213-220, 1993
- 50) Loomis TA, Krop S : Auricular fibrillation induced and maintained in animals by acetylcholine or vagal

- stimulation. *Circ Res* 3 : 390-396, 1955
- 51) Coumel P : Clinical approach to paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 13 : 209-212, 1990
 - 52) Furukawa Y, Hoyano Y, Chiba S : Parasympathetic inhibition of sympathetic effects on sinus rate in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 271 (Heart Circ Physiol 40) : H44-H50, 1996
 - 53) Takei M, Furukawa Y, Narita M, Ren LM, Karasawa Y, Murakami M, Chiba S : Synergistic nonuniform shortening of atrial refractory period induced by autonomic stimulation. *Am J Physiol* 261 : H1988-H1993, 1991
 - 54) Dicknson T, Fleetwood-Walker SM : VIP and PACAP : very important in pain? *Trends Pharmacol Sci* 20 : 324-329, 1999
 - 55) Laskin DL, Pendino KJ : Macrophages and inflammatory mediators in tissue injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 35 : 655-677, 1995

(H 13. 2. 26 受稿)
