

## インドナガコショウ成分ピペロングミンの 血管内皮賦活化作用における分子機序の解明

東北大学大学院薬学研究科細胞情報薬学分野・准教授 守屋 孝洋

### ■ 目的

血管内皮細胞は一酸化窒素(NO)やプロスタサイクリンを分泌して血管の弛緩を引き起こすだけでなく、血管壁への炎症系細胞の接着、血管透過性、凝固・線溶系の調節などの多彩な血管調節機能を担い、その機能低下は高血圧や動脈硬化症、冷え性等の多様な循環器障害を引き起こす。したがって、日常的に摂取される食品中の成分から、血管内皮細胞を賦活化する化合物を探索し、その作用機序を解明することは、機能的食品の新しい効果を見出すだけでなく、循環器疾患に対する新しい治療薬の開発につながることを期待される。

我々は、健康食品の素材として利用されている植物の有効成分の薬理作用の解明研究を行っており、冷え性や高血圧に有効であるとされているコショウ科植物インドナガコショウの果穂の抽出物より内皮細胞を賦活化する化合物を探索したところ、ピペリジナルカロイドのピペロングミンが強力な内皮細胞賦活化作用を示すことを見出した。すなわち、ピペロングミンは内皮細胞依存的にラット大動脈血管を弛緩させることが観察された。そこで本研究では、ピペロングミンの内皮細胞賦活化作用のメカニズムを明らかにし、内皮細胞機能障害に伴う病態モデルに対する有効性を明らかにすることを目的にした。

### ■ 方法

血管収縮実験はラット大動脈血管標本を用いた等尺性張力測定法によって行った。内皮細胞に対する直接的な作用を検討するために、ヒト臍帯静脈由来内皮細胞(HUVEC)を用い、細胞内  $Ca^{2+}$  濃度、NO レベル、cAMP レベルの測定をそれぞれ  $Ca^{2+}$  蛍光指示薬 Fluo3、NO 蛍光指示薬 DAF-2、RIA を用いて検討した。

### ■ 結果および考察

ラット大動脈標本を用いた等尺性張力測定により、インドナガコショウ EtOH 抽出物に含まれる複数の成分の作用を検討したところ、ピペリジナルカロイドであるピペロングミンが強力な血管弛緩作用を示し、この作用は内皮除去によって消失することを見出した。また、各種阻害薬を用いた検討により、ピペロングミンは内皮細胞における一酸化窒素合成酵素(NOS)の活性化と NO の放出、血管平滑筋細胞における可溶性グアニル酸シクラーゼの活性化と  $K^+$  チャネルの活性化をきたすことにより弛緩反応を示していることが明らかとなった。また、ヒト臍帯静脈由来内皮細胞を用いて NO 産生に対する作用を検討した結果、ピペロングミンは NOS 依存的に NO 産生を亢進することが観察された。また、ピペロングミンは血管内皮細胞内において  $Ca^{2+}$  濃度に対する検討を行った結果、ピペロングミンは一過性の細胞内  $Ca^{2+}$  上昇を惹起し、これには三量体 G タンパク質の Gq/11 が関与していることが明らかとなった。内皮細胞に発現して NO 放出に関与することが知られているアセチルコリン M3 受容体やヒスタミン H1 受容体はピペロングミンの作用に関与しておらず、ピペロングミンの標的受容体を同定するには至らなかった。また、冷え性モデルマウス(卵巣除去モデル)に対する効果をサーモグラフィーカメラを用いて検討したところ、有意な改善作用を示した。

### ■ 結語

以上のことから、インドナガコショウ成分のピペロングミンが未知の Gq/11 共役型受容体を刺激し、細胞内の  $Ca^{2+}$  濃度を上昇させ、一酸化窒素合成酵素を活性化し NO を放出することで、血管弛緩作用を示すことが示唆された。