

**最近のトピックス**

**CGRPによる骨芽細胞活性化機構：細胞生理学的局面**

歯科薬理学教室

川瀬知之、鈴木暁俊

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) の血管平滑筋弛緩作用が報告され、そのメカニズムが本格的に研究され始めたのは1980年代中頃のことである。当初は、もっぱらcAMP (あるいはcGMP) の関与が示唆されていたが、1990年になるとNelsonらによって、ATP依存性 $K^+$  ( $K^+_{ATP}$ ) チャンネルによる過分極こそが、CGRPによる血管作用の主たる機構であるという新説が発表された (Nature 344: 77)。筆者自身、ウサギ腸間膜動脈平滑筋を用いて同様の効果を確認しているが、その後、否定的な見解がいくつか発表され (Br. J. Pharmacol. 103: 1764; 1991, 同106: 45; 1992)、現在議論を呼んでいる。

筆者は、昨年一年間この報告をふまえ、細胞内カルシウム動態と $K^+_{ATP}$ チャンネル-サイクリックヌクレオチドの関連について、CGRP処理した培養骨芽細胞を用いて検討した。背景には、骨代謝分野において、CGRPが骨形成促進因子として働いている可能性が示唆され、近年、その薬理作用が注目を集めていることがある。実験結果は以下の通りであった。

CGRPは、細胞膜を介した $^{45}Ca^{2+}$ の取り込みを濃度依存性に阻害した。この現象は、

- 1)  $K^+_{ATP}$ チャンネルの阻害剤であるglybenclamideにより阻害される。
- 2)  $K^+_{ATP}$ チャンネル活性化剤であるpinacidilによってCGRP同様の効果が得られる。
- 3) 細胞膜を脱分極させた状態ではCGRPの作用が消失する。
- 4) 電位依存型カルシウムチャンネルを予めdiltiazemでブロックすることにより、CGRPの作用が認められなくなる。

これらの結果から、CGRP→CGRP受容体→ $K^+_{ATP}$ チャンネル開口→膜過分極→電位依存型カルシウムチャンネル阻害という流れが示唆される。また、筆者はFura-2を用いた細胞内遊離カルシウムの測定実験から同様の結果を得ることができた。一方、CGRPは骨芽細胞のcGMPやNO産生を促さず、cAMP産生もわずかしか上昇させないことから、これらサイクリックヌクレオチドのCGRP作用への関与は考えられにくい。(以上の研究は、Miami VA Medical Centerにおいて、Dr. HowardとDr. Roosのもとで行われた; Kawase et al. 投稿中)。

以上の所見より(多少飛躍するかもしれないが)、

- 1) 骨芽細胞が決していわゆる“non-excitabile cell”ではなく、電気生理学的にも興味深い対象であることと、
- 2) 膜電位の変化自体が、イオンの流れとは直接関係無く“セカンドメッセンジャー的な役割”を担っている可能性が考えられる。

共同研究者であるDr. Burnsはさらに一歩進めて、分子生物学的アプローチを試みている。その結果、CGRPとpinacidilは骨芽細胞の3種のmRNA (connexin 43, porin, glutamin synthetase) をup-regulateする一方、bone matrix protein (collagen type I, bone sialoprotein) のmRNA発現をdown-regulateすることを発見した。ただし、これらの所見は、in vivoにおけるCGRPの骨形成促進作用とは一見矛盾するようなので、更なる検討を加えているところである。尚、pinacidilにはサイクリックヌクレオチド産生を変化させる作用は認められなかった。

このような考え方は、一般的に認知されやすいものではないが、膜電位と細胞機能の関係を、細胞膜を介したイオンの流れと切り離して考えることもあながちナンセンスなことではないように思われる。いずれにせよ、今後の展開が楽しみなテーマのひとつであるといえよう。