

血管内皮細胞による血管運動調節機構

山 本 喜 通

要 約

血管内皮細胞による血管運動調節では、内皮細胞から放出された液性物質がpharmacomechanical couplingによって血管平滑筋の収縮に影響する機構がまず発見されたが、内皮細胞の膜電位変化により平滑筋の膜電位が変化し、それがelectromechanical couplingにより収縮・弛緩を引き起こす機構も存在する。アゴニスト刺激によって内皮細胞内 Ca^{2+} 濃度が増加すると Ca^{2+} 活性化 K^+ チャンネルが素早く、 Ca^{2+} 活性化非選択性陽イオンチャンネルが徐々に開き、前者によりまず膜の過分極が、後者により遅発性の膜の脱分極が生じる。この内皮細胞の膜電位変化が平滑筋-内皮細胞間ギャップ結合を通過して平滑筋に伝わる。平滑筋の電位依存性 Ca^{2+} チャンネルは過分極によって閉じ、脱分極によって開くので、これによって平滑筋の細胞内 Ca^{2+} 濃度が変化し、収縮が制御される。この膜電位による血管運動調節は薄い平滑筋層を持つ細動脈で特に有効で、その部で決定される末梢血管抵抗の調節に重要と考えられる。

キーワード：EDHF、ギャップ結合、血管平滑筋、膜電位、膜電流

はじめに

Furchgottら¹⁾が1980年に内皮細胞由来弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) の存在を報告して以来、それまで単なる血管の内張細胞と見られてきた血管内皮細胞が実際は血管運動調節、つまり血管平滑筋の収縮調節に大きく関わっていることが次々に解明されてきた。内皮細胞の平滑筋に対する作用は大きく二つに分類される。一つは内皮細胞から刺激によって放出される物質が平滑筋まで拡散して作用する液性物質による調節で、その物質の平滑筋細胞への作用は平滑筋細胞の膜電位変化を介さない (pharmacomechanical coupling)。放出される物質としては狭義のEDRFすなわち一酸化窒素 (NO) の他、プロスタサイクリン (PGI_2)、エンドセリンなどが挙げられる。あと一つは膜電位変化が一義的である電氣的調節で、まず内皮細胞が刺激によって膜電位変化を起こし、それが平滑筋-内皮細胞間ギャップ結合を通過して電氣緊張的に平滑筋細胞に伝播し、平滑筋の膜電位が受動的に変化するものである²⁾。この膜電位変化により平滑筋細胞が持つ電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの活性が影響されて平滑筋が収縮あるいは弛緩する (electromechanical coupling)。この総説ではこれら血管内皮細胞による血管運動調節のうち、膜電位変化を介したものを中心に概説する。

血管壁の構造

動静脈は外膜・中膜・内膜の3層から構成される。外膜は膠原線維 (コラーゲン)、弾性線維 (エラスチン) からなる層であり、自律神経終末や栄養血管 (vasa vasorum) はここに存在する。中膜は平滑筋層であり、長径が $100\text{ }\mu\text{m}$ 程度で細長いスピンドル形の平滑筋細胞がネジのような螺旋状に配列して一つの層を作り、太い血管ほどその層が幾重にも重なっている。内膜は一層の血管内皮細胞よりなり、中膜との間には内弾性板 (internal elastic lamina) が介在する。局所血流調節・血圧調節に最も重要な抵抗血管である細動脈は毛細血管の直前に位置し、平滑筋層は1~2層と薄く、内弾性板は未発達である。毛細血管は一層の血管内皮細胞の周囲にペリサイトが接着し、その周りを基底膜が包む単層構造をとり、平滑筋を欠くために能動的な収縮・拡張はしない。ここでは主に動脈・細動脈について述べる。

組織・器官の全体的あるいは部分的な運動が起きる場合、それを構成する小さな平滑筋細胞が同期して収縮・弛緩する必要がある。一般に平滑筋組織では、平滑筋細胞同士がギャップ結合で電氣的に連絡しており、多数の平滑筋細胞の興奮・収縮が同期して発生する。ギャップ結合とは隣接する細胞の近接する細胞膜部分に存在するチャンネルで、それを介して2つの細胞の細胞質が交通し

ている。ギャップ結合チャンネルの構造は次の様になっている。細胞膜にある膜貫通型蛋白であるコネクシンが6個環状に結合してコネクソンと呼ばれる構造をとり、その中央部におおよそ1000ドルトン以下の物質が通るチャンネルが形成される。このコネクソンがギャップ結合ヘミチャンネル（チャンネルの片割れ）であり、隣接する細胞のヘミチャンネル同士がドッキングして1個のギャップ結合チャンネルを形成している。ギャップ結合は一般に集合して存在し、その部分をプラークと呼ぶ。プラークの大きさはそこに含まれるギャップ結合チャンネルの数と比例し、細胞同士の電氣的結合の強さ（電気抵抗の低さ）を表している。

血管においても、その径を効果的に変化させるためには中膜内の多数の平滑筋細胞の運動が同期する必要がある。血管平滑筋細胞同士間はギャップ結合で電氣的に結合しており、その中を電流が流れることにより興奮が伝播するが、ギャップ結合の密度はそれほど高くなく、細胞間の電気抵抗は比較的高い²⁾。一方内皮細胞同士は豊富なギャップ結合で連絡して細胞間の電気抵抗は低く、電氣的には内皮細胞層が一つの合胞体を形成していると言える程である²⁾。以上は平滑筋細胞同士、内皮細胞同士という同種細胞間の結合であるが、平滑筋細胞と内皮細胞という異種細胞間の電氣的結合も存在することが知られている。平滑筋と内皮細胞の間にある内弾性板には穴が空いており、その穴に主に内皮細胞側から突起が出て平滑筋と接触し、数は少ないがそこにギャップ結合が存在する³⁾。これを平滑筋-内皮細胞間ギャップ結合(myoendothelial gap junctions)と呼ぶ。これによって、中膜最内層の平滑筋と内皮細胞が電氣的に結合しており、互いに影響し合う状況になっている²⁾。

血管の神経支配

古典的には血管の自律神経支配は交感神経による収縮性の一重支配とされてきた。しかしいくつかの血管床で血管拡張性の神経ペプチドであるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)⁴⁾や、一酸化窒素(NO)⁵⁾を伝達物質とする非アドレナリン非コリン性(NANC)神経が存在することが知られる様になった。これらの神経は血管の外膜に止まり、中膜平滑筋の外膜寄りに位置する平滑筋層に、より大きな影響を与える。これは内皮細胞の影響が内膜寄りの平滑筋に、より強く影響するのと対照的である。ただし、細い血管の場合は両者の影響が中膜全体に及ぶと考えられる。NANC神経が循環器系の中樞性制御にどのように関わっているかについては未知の部分が多い。

実験的に内皮細胞を刺激する場合、アセチルコリン

(ACh)投与がよく使われる。生体内で内皮細胞に神経由来のAChが実際に作用するかと言えば、たとえコリン作動性神経が外膜に存在しても、そこから放出されるAChが内膜まで到達して作用するとは考えにくい。血液はコリンエステラーゼ活性が高いので、血中に放出されたAChは速やかに分解されその濃度は一般に非常に低い。内皮細胞の生理的刺激物質については後ほど議論する。

血管内皮細胞が放出する液性因子

内皮細胞は種々の血管作動物質を放出して血管運動を調節している⁶⁾。放出される物質は、EDRFsすなわち内皮由来血管拡張物質としてはNO、PGI₂などがあり⁷⁾、EDCFsすなわち内皮由来血管収縮物質としてはエンドセリン-1、トロンボキサンA₂、プロスタグランディンH₂などがある⁸⁾。これらの物質はpharmacomechanical couplingによって平滑筋細胞の収縮・弛緩を引き起こす。例えばAChは内皮細胞の細胞内セカンドメッセンジャーである細胞内Ca²⁺濃度を増加させ、それによってEDRFsが放出されて血管が弛緩する。これらの物質の中には平滑筋細胞の膜電位を変化させるものもあるが、その作用に膜電位変化は必須でなく、副次的効果とみなされる。

血管平滑筋の膜電位を介した調節

AChを投与すると血管平滑筋が過分極して弛緩する。この反応は内皮細胞を除去することによって消失するので内皮依存性現象である。NOやPGI₂の産生を抑制しても過分極反応が起きることから、この現象はNOやPGI₂とは別の未知物質が内皮細胞から放出され、それが平滑筋に作用して過分極を生じさせていると考えられ、この未知物質はChenら⁹⁾により内皮細胞由来過分極因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)と命名された。以来、EDHFの候補としてcytochrome P450によるアラキドン酸誘導体、内因性カンナビノイド、K⁺、H₂O₂などいろいろな物質が挙げられたが、いずれも内皮細胞依存性過分極反応の性質を完全には説明できていない。例えばK⁺やH₂O₂は平滑筋細胞のイオンチャンネル活性を変化させて過分極を起こすので広義のEDHFの範疇に入る。ただ、K⁺やH₂O₂が起こす過分極反応はChenら⁹⁾が初めて報告した過分極反応と異なっており、K⁺やH₂O₂だけでは"EDHF現象"を完全には説明できない。

アゴニスト刺激により平滑筋細胞だけでなく内皮細胞も過分極反応を呈する。内皮細胞と平滑筋細胞はギャッ

ブ結合で電氣的に結合しているので、どちらかの細胞で発生した過分極がもう一方の細胞に伝播していることは容易に推察される。単離した平滑筋細胞にAChを投与しても過分極反応は見られないので、AChは内皮細胞に作用していることがわかる。内皮細胞の過分極が平滑筋-内皮細胞間ギャップ結合を通して電気緊張的に平滑筋細胞に伝播して平滑筋の膜電位が受動的に変化し²⁾、平滑筋細胞が持つ電位依存性Ca²⁺チャネル活性が低下して平滑筋の細胞内Ca²⁺濃度が減少し、筋が弛緩する(electromechanical coupling)というのが“EDHF現象”の機序として最も考えやすい。その場合、EDHFという物質は存在しないことになる。

内皮細胞層を介した信号の伝播

前述した様に平滑筋細胞間にあるギャップ結合の数は多くなく、平滑筋細胞同士の電気抵抗は比較的高い。一方、内皮細胞間の電気抵抗は極めて低い。内皮細胞層の一部で生じた膜電位変化が抵抗の低い内皮細胞層を電気緊張的に伝播し、平滑筋-内皮細胞間ギャップ結合を介して広い範囲の平滑筋細胞に伝わる、あるいは平滑筋層の一部で生じた膜電位変化が抵抗の高い平滑筋層を伝わるのではなく、一旦内皮細胞層に伝わってその中を経由して広範囲に伝播することは十分考えられる。実際、血管の一部にAChを投与すると局所的に内皮細胞が過分極し、それが内皮細胞層を伝播して周りの動脈全体が素早く拡張する現象が見られる^{10, 11)}ことから、まとまった長さの血管の運動が同期して起きるには内皮細胞層が重要な働きをしていることがわかる。また、過分極反応を阻害しておいて局所にAChを投与した場合、その刺激で増加した細胞内Ca²⁺がギャップ結合を通してゆっくりと内皮細胞層を伝播し、順次NOやPGI₂を放出させて周りの動脈全体が徐々に拡張するのが観察できる¹⁰⁾。Ca²⁺感受性色素を取り込ませた動脈を共焦点顕微鏡で観察しながら標本の一部をAChで刺激すると、内皮細胞層内を刺激部位から血管に沿って両方向に比較的ゆっくりと進むCa waveが観られる¹²⁾。このように、ギャップ結合は電流のみでなく、Ca²⁺などの細胞内セカンドメッセンジャーの通路としても機能していると考えられる。

血管内皮細胞の静止膜電位

静止膜電位は、静止状態でどのイオンチャネルがいくつか開いているかで決定されるので、細胞種がなればそのイオンチャネルの種類や存在比率が異なり、また細胞内液のイオン組成も異なるため、静止膜電位は異なった値となることが予想される。血管組織においては平滑筋

細胞と内皮細胞という異なった種類の細胞がギャップ結合によって電氣的に結ばれており、ギャップ結合チャネル両端で電気化学勾配を有するイオンがギャップ結合を通して移動し、ある動的な平衡状態で落ち着いていると考えられる。この平衡状態での両細胞の静止膜電位はよく似た値になるはずであるが、定常的にギャップ結合を流れるイオン電流がギャップ結合の示す抵抗を通ることにより生じる電圧降下分だけ異なっているはずである。モルモット腸間膜細動脈で同時記録した平滑筋と内皮細胞の静止膜電位の平均値は平滑筋細胞で-55.3mV、内皮細胞で-50.9mVであった¹³⁾ので、静止状態ではギャップ結合内を内皮細胞から平滑筋細胞に向かう定常電流が流れていると考えられる。

平滑筋細胞から切り離した状態での内皮細胞固有の静止膜電位はどれほどであろうか。培養ウシ肺動脈内皮細胞の静止膜電位の分布は-88から+5mVに広く分布しているが、その最頻値は-12~-18mVにあり、かなり浅い静止膜電位を持つものが多いことが分かる¹⁴⁾。内皮細胞は他の細胞に普遍的に見られる大コンダクタンスCa²⁺活性化K⁺チャネル(BK_{Ca}チャネル)を欠く¹⁵⁾が、その他のCa²⁺活性化K⁺チャネルを豊富に持つ¹⁶⁾。このため、細胞の単離過程で細胞膜が傷害された細胞には外液からCa²⁺が細胞内に流入してこれらCa²⁺活性化K⁺チャネルを活性化するため、中等度に傷害された細胞は深い膜電位を呈すると思われる。細胞膜傷害が著しい場合はすべてのイオンに対する透過性が高まるため、膜電位はゼロに近づくであろう。これが培養ウシ肺動脈内皮細胞で見られた静止膜電位の幅広い分布¹⁴⁾の原因と考えられる。平滑筋層から分離したモルモット腸間膜動脈内皮細胞層で測定すると、静止膜電位の平均は-14.8mVと報告されている¹⁷⁾ので、内皮細胞本来の静止膜電位はかなり浅い値であると思われるが、生体内では平滑筋細胞に影響されて-50mV程度(この値は血管床により異なる)の静止膜電位を維持している。

刺激に対する内皮細胞の膜電位応答

内皮細胞の*in vitro*実験でのアゴニストとしてはACh, ATP, bradykininなどがよく使用される。生体内にある状態、つまり内皮細胞と平滑筋の連絡が保たれた状態にある標本にAChを投与すると、内皮細胞の膜電位は静止電位から十〜数十mV過分極する。この反応を起こすACh閾濃度は100nM以下とかなり低い^{17, 18, 19)}。この膜電位応答は単純な一相性の過分極であることも多いが、より複雑な時間経過をとる場合もある。複雑な時間経過をとる場合は、使う血管床によっても、また同じ血管床でも標本によって異なるが、一過性の過分極に脱分極が

続く二相性をとることが多い²⁰⁾。過分極が平滑筋に伝播すれば平滑筋は弛緩し、脱分極が伝播すれば収縮する。

内皮細胞の応答をもたらすイオンチャネル機構

AChなどのアゴニストは内皮細胞の細胞内 Ca^{2+} 濃度を増加させることにより、膜にある種々の Ca^{2+} 活性化チャネルを開いて膜電位に影響を与える。AChによる内皮細胞の過分極反応を阻害するにはcharybdotoxin (CTX)とapaminを同時に加える必要があるため、この反応にはCTX感受性の中コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K^+ チャネル (IK_{Ca} ($\text{K}_{\text{Ca}3.1}$) channel) とapamin感受性の小コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K^+ チャネル (SK_{Ca} ($\text{K}_{\text{Ca}2.3}$) channel) が関与しているとされる^{19, 21, 22, 23)}。しかしヒト腸間膜動脈²⁴⁾、ラット大脳動脈²⁵⁾、モルモット腸間膜動脈¹⁷⁾ではCTXのみで過分極反応ないしそれを起こしている K^+ 電流が抑制されるため、これら Ca^{2+} 活性化 K^+ チャネルの分布は動物種や血管床で異なっていると考えられる。

モルモット腸間膜動脈内皮細胞にパッチ電極を適用して膜電位を固定し、AChによって活性化される膜電流を観察すると、CTXで完全に抑制される外向き電流がまず惹起され、それに重ねて徐々に活性化される、0mV付近に逆転電位を持つ電流が観察される¹⁷⁾。前者はCTX感受性の IK_{Ca} チャネルによる電流、後者は Ca^{2+} 活性化非選択性陽イオンチャネルによる電流と考えられる。二相性の膜電位応答²⁰⁾はこれら2種類の電流により生じている可能性がある。

内皮細胞に対する生理的な刺激

血管平滑筋に対する内皮細胞の作用を調べる実験には、平滑筋に作用せず内皮細胞のみを刺激する物質としてAChが広く使われてきた。ただ、AChが生理的に内皮細胞に作用するのは前述した理由により考えにくい。現在注目されている内皮細胞刺激物質候補はATPである。ATPは内皮細胞のP2Y受容体に作用してAChと同様の過分極反応を引き起こし、その電位変化は内皮細胞層を長軸方向に素早く伝播して血管全体の拡張をもたらす²⁶⁾。運動をするとその骨格筋を灌流する動脈血や静脈血中のATP濃度がマイクロモルオーダーまで増加し、血管拡張によって筋の血流量が増加する²⁷⁾。血管外膜に存在する交感神経終末からはノルアドレナリンと同時にATPが放出され、それによって血管平滑筋が収縮するが、運動時に血中に増加するATPはこの交感神経由来でなく、ヘモグロビン酸素飽和度低下が引き金となり赤血球から放出されるATPである^{27, 28)}。ヒトで運動時に交感神経が

興奮するにもかかわらず骨格筋への血流が保たれるのは、局所循環血中のATPが内皮細胞のEDRFs放出と過分極を起こし、それによって血管を拡張させているからと考えられる²⁹⁾。ATPは生理的pH下で負電荷を持つ大きな分子であり、その放出される経路についてはCFTR (細胞性線維症膜貫通調節因子)、maxi-anion channelなどの陰イオンチャネル^{30, 31)}やギャップ結合ヘミチャネル³²⁾が提唱されている。

おわりに

血管内皮細胞から放出される液性物質は中膜平滑筋層のある程度内部までは拡散し、作用するはずである。一方ギャップ結合を介した膜電位による調節はもっぱら最内層の平滑筋に止まるため、特に1~2層の平滑筋しか持たない細動脈で有効である。その細動脈こそ末梢血管抵抗を決定している部位であるので、内皮細胞によるギャップ結合を介した膜電位による調節は、液性物質による調節と共に末梢血管抵抗調節に極めて重要な働きをしていると考えられ、高血圧症などの病態を考える上でも無視できない要素であろう。今後の内皮細胞研究のさらなる発展が期待される所以である。

文 献

- 1) Furchgott R.F., Zawadzki J.V.: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, *Nature*, 288(5789), 373-376, 1980.
- 2) Yamamoto Y., Klemm M.F., Edwards F.R. et al.: Intercellular electrical communication among smooth muscle and endothelial cells in guinea-pig mesenteric arterioles, *J. Physiol. Lond.*, 535(1), 181-195, 2001.
- 3) Michel R.P., Hu F., Meyrick B.O.: Myoendothelial junctional complexes in postobstructive pulmonary vasculopathy: a quantitative electron microscopic study, *Exp. Lung Res.*, 21(3), 437-452, 1995.
- 4) Kawasaki H., Takasaki T., Saito A. et al.: Calcitonin gene-related peptide acts as a novel vasodilator neurotransmitter in mesenteric resistance vessels of the rat, *Nature*, 335(6186), 164-167, 1988.
- 5) Yoshida K., Okamura T., Kimura H. et al.: Nitric oxide synthase-immunoreactive nerve fibers in dog cerebral and peripheral arteries, *Brain Res.*, 629(1), 67 - 72, 1993.

- 6) Vanhoutte P.M.: Endothelial Control of Vasomotor Function – From Health to Coronary Disease –, *Circ. J.*, 67(7), 572-575, 2003.
- 7) Flammer A.J., Lüscher T.F.: Human endothelial dysfunction: EDRFs, *Pflügers Arch.*, 459(6), 1005-1013, 2010.
- 8) Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S.: Human endothelial dysfunction: EDRFs, *Pflügers Arch.*, 459(6), 1015-1023, 2010.
- 9) Chen G., Suzuki H., Weston A.H.: Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels, *Br. J. Pharmacol.*, 95(4), 1165-1174, 1988.
- 10) Domeier T.L., Segal S.S.: Electromechanical and pharmacomechanical signaling pathways for conducted vasodilatation along endothelium of hamster feed arteries, *J. Physiol. Lond.*, 579(1), 175-186, 2007.
- 11) Takano H., Dora K.A., Garland C.J.: Spreading vasodilatation in resistance arteries. *J. Smooth Muscle Res.*, 41(6), 303-311, 2005.
- 12) Uhrenholt T.R., Domeier T.L., Segal S.S.: Propagation of calcium waves along endothelium of hamster feed arteries, *Am. J. Physiol.* 292(3), H1634-1640, 2007.
- 13) Yamamoto Y., Suzuki H.: Dependency of endothelial cell function on vascular smooth muscle cells in guinea-pig mesenteric arteries and arterioles, *J. Smooth Muscle Res.*, 41(2), 77-85, 2005.
- 14) Voets T., Droogmans G., Nilius B.: Membrane currents and the resting membrane potential in cultured bovine pulmonary artery endothelial cells, *J. Physiol. Lond.*, 497(1), 95-107, 1996.
- 15) Gauthier K.M., Liu C., Popovic A. et al.: Freshly isolated bovine coronary endothelial cells do not express the BK_{Ca} channel gene, *J. Physiol. Lond.*, 545(3), 829-836, 2002.
- 16) Grgic I., Kaistha B.P., Hoyer J. et al.: Endothelial Ca²⁺-activated K⁺ channels in normal and impaired EDHF-dilator responses – relevance to cardiovascular pathologies and drug discovery, *Br. J. Pharmacol.*, 157(4), 509-526, 2009.
- 17) Yamamoto Y., Suzuki H.: Analysis of acetylcholine-induced membrane responses in vascular endothelial cells of the guinea-pig mesenteric artery using mefloquine as a gap junction blocker, *J. Smooth Muscle Res.*, 46(6), 281-291, 2010.
- 18) Crane G.J., Gallagher N., Dora K.A. et al.: Small- and intermediate-conductance calcium-activated K⁺ channels provide different facets of endothelium-dependent hyperpolarization in rat mesenteric artery, *J. Physiol. Lond.*, 553(1), 183-189, 2003.
- 19) Gluais P., Edwards G., Weston A.H. et al.: Role of SK_{Ca} and IK_{Ca} in endothelium-dependent hyperpolarizations of the guinea-pig isolated carotid artery, *Br. J. Pharmacol.*, 144(4), 477-485, 2005.
- 20) Marchenko S.M., Sage S.O.: Electrical properties of resting and acetylcholine-stimulated endothelium in intact rat aorta, *J. Physiol. Lond.*, 462, 735-751, 1993.
- 21) Bychkov R., Burnham M.P., Richards G.R. et al.: Characterization of a charybdotoxin-sensitive intermediate conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel in porcine coronary endothelium: relevance to EDHF, *Br. J. Pharmacol.*, 137(8), 1346-1354, 2002.
- 22) Eichler I., Wibawa J., Grgic I. et al.: Selective blockade of endothelial Ca²⁺-activated small- and intermediate-conductance K⁺ channels suppresses EDHF-mediated vasodilation, *Br. J. Pharmacol.*, 138(4), 594-601, 2003.
- 23) Si H., Heyken W.-T., Wölflle S.E. et al.: Impaired endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated dilations and increased blood pressure in mice deficient of the intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel, *Circ. Res.*, 99(5), 537-544, 2006.
- 24) Köhler R., Degenhardt C., Kühn M. et al.: Expression and function of endothelial Ca²⁺-activated K⁺ channels in human mesenteric artery. A single-cell reverse transcriptase-polymerase chain reaction and electrophysiological study in situ, *Circ. Res.*, 87(6), 496-503, 2000.
- 25) Marrelli S.P., Eckmann M.S., Hunte M.S.: Role of endothelial intermediate conductance

- K_{Ca} channels in cerebral EDHF-mediated dilations, *Am. J. Physiol.*, 285(4), H1590-1599, 2003.
- 26) Winter P., Dora K.A.: Spreading dilatation to luminal perfusion of ATP and UTP in rat isolated small mesenteric arteries, *J. Physiol. Lond.*, 582(1), 335-347, 2007.
- 27) Gonzalez-Alonso J., Olsen D.B., Saltin B.: Erythrocyte and the regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery, *Circ. Res.*, 91(11), 1046-1055, 2002.
- 28) Ellsworth M.L., Forrester T., Ellis C.G. et al.: The erythrocyte as a regulator of vascular tone. *Am. J. Physiol.*, 269(6): H2155-2161, 1995.
- 29) Rosenmeier J.B., Hansen J., Gonzalez-Alonso J.: Circulating ATP-induced vasodilatation overrides sympathetic vasoconstrictor activity in human skeletal muscle, *J. Physiol. Lond.*, 558(1), 351-365, 2004.
- 30) Reisin I.L., Prat A.G., Abraham E.H. et al.: The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is a dual ATP and chloride channel, *J. Biol. Chem.*, 269(32), 20584-20591, 1994.
- 31) Sabirov R.Z., Okada Y.: ATP-conducting maxi-anion channel: a new player in stress-sensory transduction, *Jpn. J. Physiol.*, 54(1), 7-14, 2004.
- 32) Zhao H.-B., Yu N., Fleming C.R.: Gap junctional hemichannel-mediated ATP release and hearing controls in the inner ear, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102(51), 18724-18729, 2005.

(受稿 平成22年10月12日)

(受理 平成22年12月21日)

Endothelial Control of Vasomotor Responses

Yoshimichi Yamamoto

Laboratory of Physiology, Nagoya City University School of Nursing

Abstract

Vascular endothelial cells control the vasomotor responses in two mechanisms. An agonist stimulation applied to the endothelium increases the endothelial intracellular concentration of Ca^{2+} , which triggers a release of vasoactive substances such as NO and PGI₂. These substances diffuse to the smooth muscle cells and modulate their mechanical activities by the pharmacomechanical coupling. Increased endothelial intracellular Ca^{2+} also activates the Ca^{2+} -activated K⁺ channels quickly and the Ca^{2+} -activated non-selective cation channels gradually evoking endothelial hyperpolarization and depolarization, respectively. These changes in endothelial membrane potential conduct to the smooth muscle cells via the myoendothelial gap junctions and the contraction of the smooth muscle cells is modulated by the electromechanical coupling. As the electromechanical mechanism is most effective in arterioles which have only one or two layers of smooth muscle cells, this mechanism seems to be crucial in controlling the total peripheral resistance that is mainly determined by this portion of vasculature.

Key Words: EDHF, gap junction, vascular smooth muscle, membrane potential, membrane current