

Arginase は面白い

荻野景規

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 公衆衛生学

キーワード: arginase, nitric oxide

Research on arginase is interesting

Keiki Ogino

Department of Public Health, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

私が arginase の研究を行うようになったのは、金沢大学の教授をしていたとき、大塚製薬からの社会人大学院生柴森先生が、ダニ抽出物質で NC/Nga マウスを用いて喘息実験モデルを開発してからである。2004年に卵白アルブミンで誘発した喘息モデルで arginase の mRNA が強発現するという英文誌に驚き、我々が開発した喘息モデルマウスで検討したことが発端である。喘息の診断が、arginase で出来る可能性から、長く研究を続けた成果をご報告させて頂く。

Arginase の発現

Arginase は、ammonia の解毒に関わる ornithine 回路を構成する酵素の一つであり、その活性中心に Mn^{2+} を持つ。触媒する反応は arginine および水からの ornithine および urea の生成であり、同回路の中核をなす酵素である¹⁾。

Arginase には I, II の 2 つの分子種が存在する。Arginase I (分子量 34.7 kDa) は細胞質に存在し、特

に肝臓において多く発現している。骨髄系細胞における arginase I の発現は、ヒトと齧歯類では、異なり、ヒトでは、赤血球、好中球（好産球は発現なし）に発現し、マクロファージには発現していない。齧歯類では、赤血球、好中球、マクロファージの発現はない。しかしながら、IL-4 の刺激により齧歯類の好中球、マクロファージは、arginase I の発現を誘導する^{2,3)}。特に M2 マクロファージは、IL-4 又は IL-13 により刺激され、arginase I を発現する¹⁾。

一方、arginase II (分子量 38.6 kDa) は肝以外の様々な臓器、特に腎臓、前立腺、甲状腺に多く発現し、細胞内ではミトコンドリアに局在している⁴⁾。Arginase II は、平滑筋細胞では、ミトコンドリアから細胞質に移動する際、活性増強が認められる。

Arginase I の発現調節機序として、Rho kinase, MAP kinase, protein kinase A, 種々の cytokine (IL-13, IL-4, IL-6, IL-8), TNF- α , 活性酸素種, 活性窒素種等が関与し⁵⁻¹¹⁾、さらに STAT6, STAT3, FoxO4, HIF-1, C/EBP- β , ATF-2 等の転写因子が関与する¹²⁻¹⁴⁾。一方、arginase II の発現には、CREB, HIF-2, IRF-3 等の転写因子が関与している¹⁵⁻¹⁷⁾。これらのことより、arginase I と arginase II の調整はそれぞれ独立しているが、連携機序については殆ど不明である。

平成30年9月2日受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話: 086-235-7179 FAX: 086-226-0715

E-mail: kogino@md.okayama-u.ac.jp

◆プロフィール◆



昭和55年山口大学医学部医学科を卒業後、第一内科（消化器）の大学院に入学。主任教授竹本忠良先生（日本消化器病学会名誉会長）にご指導を仰いだ。SOD（活性酸素消去酵素）阻害剤 DDC で胃潰瘍モデルを作り、大塚製薬の抗潰瘍薬ムコスタの誕生に関与。昭和63年山口大学医学部公衆衛生学助手、同講師、同助教授を経て、平成7年金沢大学医学部公衆衛生学教授に就任。平成18年より岡山大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野教授を勤め、本年度で退官予定。主な研究テーマは、PM2.5の生体影響、酸化ストレス及び窒素ストレスの予防である。主な学会活動及び役職は、日本衛生学会、日本産業衛生学会、日本予防医学会で、現在も日本産業衛生学会中国地方会会長・理事、日本予防医学会理事長である。第87回日本産業衛生学会会長を行い、厚生労働大臣委嘱岡山県労働衛生指導医である。趣味及び趣向: 10歳から熱烈的な広島カープファン、牛・豚肉を食べない食習慣、読経。主な著書: 環境化学物質の代謝とその周辺（荻野景規、小栗一太監修）。

Arginase と NO（一酸化窒素）

Arginase は、三種類の一酸化窒素合成酵素（nitric oxide synthase ; NOS）（NOS1, NOS2, NOS3）と共通基質である arginine を巡って競合する。細胞内 arginine は、100~800 mM 存在し、Km 値が2-20 mM の NOS が作用するには十分である。しかしながら、arginase の Km は、2~20 mM であり、NOS の約1,000 倍高い。この状況では、NOS と arginase は、arginine を競合出来ない。しかしながら、NOS の Vmax は、arginase より1,000倍低いことから、十分な arginase は、NOS と L-arginine を競合する^{1,18)}。

また、NO 合成や arginase による L-arginine の消費は、細胞内へ L-arginine がどの程度 cationic acid transporter-1（CAT-1）により取り込まれるかによる¹⁹⁾。さらに細胞内には、arginine がプールされた状態が指摘されている。比較的高濃度に arginine が存在するにもかかわらず、arginine の補充が NO 産生に働くことが、arginine paradox と呼ばれている。arginase 発現上昇又は活性増加が、arginine を消費し、NOS による arginine からの NO 産生を低下させ、病態に関与することが高血圧症²⁰⁾、肺高血圧症²¹⁾、鎌状血球症¹⁵⁾、糖尿病性血管症²²⁾、動脈硬化症²³⁾、喘息等で知られている。高血圧、糖尿病性血管症、動脈硬化等の血管内皮細胞障害が関与する場合、arginase の上昇が、arginine の消費から NO の減少、さらに NO を消去する O_2^- の相対的増加、いわゆる酸化ストレスを招く。さらに arginine 枯渇は、NOS は uncoupling を起こし、NO と

同時に O_2^- を生成し、NO と O_2^- は、毒性の強い $ONOO^-$ を生成し、血管内皮細胞障害に関与する²⁴⁻²⁶⁾。

Arginase と喘息・免疫

喘息では、肺に浸潤した炎症性細胞における arginase の強発現により肺組織中 arginine 減少により NO 産生が抑制され、平滑筋弛緩作用が減弱させられる²⁷⁻³⁰⁾。阻害剤による arginase の抑制は、NO 産生増加と共に喘息病態を軽減する^{31,32)}。

炎症の場合における、macrophage には、M1（殺傷）及び M2（修復）タイプが知られている³³⁾。M1は、LPS や $IFN-\gamma$ により活性化され NOS2 の過剰発現後の NO 産生に関し、M2は IL-4, IL-13, IL-10 等の抗炎症 cytokine により刺激され arginase I の産生とそれに続く ornithine を産生する³⁴⁾。Ornithine は、細胞増殖及び collagen の産生に参与する polyamine や proline の産生に重要である。我々が開発した NC/Nga マウス喘息モデルでは、arginase I の誘導を肺組織中の macrophage に認め²⁹⁾、M2の有意な発現を arginase I 及び Fizz1 の mRNA 発現を認める³⁵⁾。

骨髄由来抑制細胞（myeloid-derived suppressor cells）の存在が癌患者で認められ、リンパ球、natural killer 細胞、マクロファージ、樹脂状細胞の性質を持たず、単球と顆粒球の性質を持つ細胞として定義されており、免疫抑制作用が強い³⁶⁾。この細胞の特徴の1つとして、癌周囲に集積し、arginase I を産生し L-arginine を消費し T 細胞を抑制する³⁷⁾。

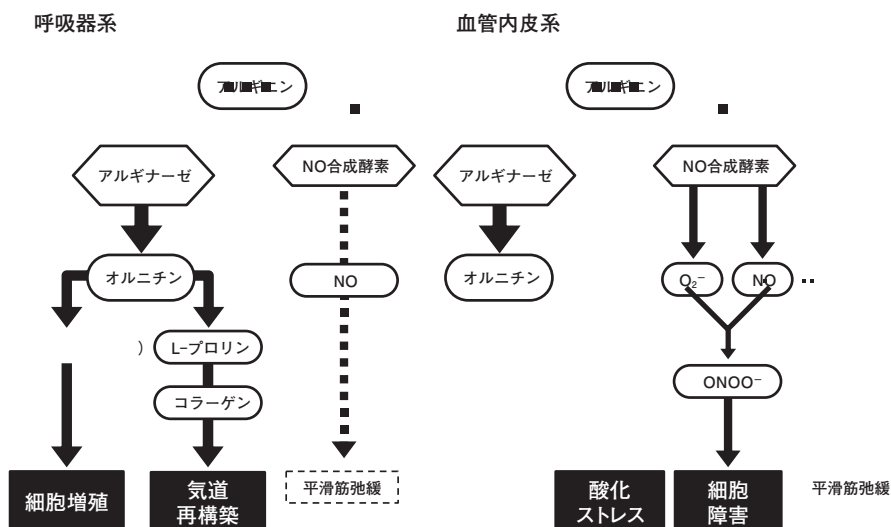


図1 アルギナーゼと NO 合成酵素の競合

Arginase 遺伝子の変異と疾患

アルギナーゼ I, II 双方に一塩基多型 (single nucleotide polymorphism ; SNP) が報告されている。Arginase I の SNP (rs2781667) は定常時の血圧と関連しており³⁸⁾, ARG1 の一つの変異 (rs2781666) は, 肺高血圧のリスクを低減させる³⁹⁾。

小児喘息では, ARG1 遺伝子の中に RS2749935 を持っている場合の発症リスクが低下した。ARG2 においては, RS4902503 は発症リスクを増大させた一方, RS3759757 を有している場合は低下した⁴⁰⁾。ARG2 遺伝子の 4 つの SNPs (rs3759757, rs6573788, rs742869, rs3742880) における塩基の組み合わせにより, 喘息の発症リスクが有意に増大する⁴¹⁾。また, arginase II の SNP10 個の組み合わせが, 呼気中 NO 量の低下をもたらす⁴²⁾。Arginase I の SNP (rs2781666⁴³⁾, rs2781666, rs2781667, rs2781668, rs17599586⁴⁴⁾) により, 心筋梗塞のリスクが増大する。非常に稀ではあるが (100~220 万人に 1 人の割合と言われている), arginase I の先天的な欠損症 (argininemia) が報告されている⁴⁵⁾。

血清 Arginase と疾病

ヒト血清を用いた arginase の評価は, 当初活性 (生成物であるオルニチンまたは尿素を定量する) で行われ, 活性上昇が心筋梗塞の早期診断⁴⁶⁾, うつ病⁴⁷⁾, 大腸癌⁴⁸⁾, 乳がん⁴⁹⁾, 喘息⁵⁰⁾, 糖尿病⁵¹⁾ 等で認められる。しかしながら, 活性は尿酸や NO により変化しやすいことや, 多検体を処理できないため, population study には, 不向きであり, ELISA が有用である。

職場検診血清を用いた検討では, 血清 arginase I は, 278 名の重回帰分析により, 酸化ストレスマーカー (8-OHdG) や炎症マーカー (hs-CRP), HbA1c との関連性を認めた⁵²⁾。血清 arginase I と 8-OHdG 及び insulin との関連性は, 721 名健康成人で独自に開発した ELISA でも求められた⁵³⁾。さらに, 130 名の検診従事者の解析では, 血清 arginase I は, arginine と負の関連性, 酸化ストレスマーカーである 3-nitrotyrosine と正の関連性を認めた。この study では, 被験者は, 朝食を抜いてきており, 空腹時血清であるため arginase I が高いほど arginine が低く, 3-nitrotyrosine が高いことを示し, uncoupling 現象を population study で証明している⁵⁴⁾。この結果は, 細胞内現象を反映しているのかそれとも肝臓や血管内皮細胞から遊離した

arginase I が, 末梢血中で L-arginine を消費しているかは不明である。

血清 arginase I は, 喘息において著明に上昇し⁵²⁾, 呼気 NO と正の関連性, arginine と負の関連性を認めている⁵⁵⁾。

Arginase と Exosome

ヒト顆粒球の exocytosis により細胞外に出された arginase I が, arginine を枯渇させ, NK 細胞機能を低下させることが指摘されている⁵⁶⁾。肺がん細胞付近に集積した好中球は, がん細胞から分泌される IL-8 により arginase I を exocytosis により放出し, がん細胞周囲の arginine の枯渇を招き, 免疫抑制に働く⁵⁷⁾。しかしながら, exocytosis という概念が, exosome という概念に変更され arginase I が, 他のタンパク質や mRNA, iRNA と共に細胞膜小胞内に含まれ, 分泌されていることが MDSC や肝細胞で証明された。肝細胞から分泌されている arginase I を含む exosome は, 血管内皮細胞障害に関与する可能性があり⁵⁸⁾, 糖尿病マウスモデルでは, 血清中 exosome に arginase I が含まれ血管内皮細胞障害に関連している⁵⁹⁾。

おわりに

これまで血清中に ELISA で測定していた arginase I は, exosome 内の arginase I を測定していた可能性を否定できなく, arginase I が癌細胞, MDSC, 肝細胞等から exosome として分泌され, 細胞間, 臓器間で情報を伝達している可能性があり, 今後診断, 治療への応用が期待出来る。

文 献

- 1) Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RB : Arginase : A Multifaceted Enzyme Important in Health and Disease. *Physiol Rev* (2018) 98, 641-665.
- 2) Munder M, Mollinedo F, Calafat J, Canchado J, Gil-Lamagnere C, et al. : Arginase I is constitutively expressed in human granulocytes and participates in fungicidal activity. *Blood* (2005) 105, 2549-2556.
- 3) Luckner-Minden C, Fischer I, Langhans C-D, Schiller M, Kropf P, et al. : Human eosinophil granulocytes do not express the enzyme arginase. *J Leukoc Biol* (2010) 87, 1125-1132.
- 4) Caldwell RB, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RW : Arginase : an old enzyme with new tricks. *Trends Pharmacol Sci* (2015) 36, 395-405.

- 5) Chandra S, Romero MJ, Shatanawi A, Alkilany AM, Caldwell RB, et al. : Oxidative species increase arginase activity in endothelial cells through the RhoA/Rho kinase pathway. *Br J Pharmacol* (2012) 165, 506-519.
- 6) Toque HA, Romero MJ, Tostes RC, Shatanawi A, Chandra S, et al. : p38 Mitogen-activated protein kinase (MAPK) increases arginase activity and contributes to endothelial dysfunction in corpora cavernosa from angiotensin-II-treated mice. *J Sex Med* (2010) 7, 3857-3867.
- 7) Chang CI, Zoghi B, Liao JC, Kuo L : The involvement of tyrosine kinases, cyclic AMP/protein kinase A, and p38 mitogen-activated protein kinase in IL-13-mediated arginase I induction in macrophages : its implications in IL-13-inhibited nitric oxide production. *J Immunol* (2000) 165, 2134-2141.
- 8) Munder M : Arginase : an emerging key player in the mammalian immune system. *Br J Pharmacol* (2009) 158, 638-651.
- 9) Gao X, Xu X, Belmadani S, Park Y, Tang Z, et al. : TNF- α contributes to endothelial dysfunction by upregulating arginase in ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2007) 27, 1269-1275.
- 10) Thengchaisri N, Hein TW, Wang W, Xu X, Li Z, et al. : Upregulation of arginase by H₂O₂ impairs endothelium-dependent nitric oxide-mediated dilation of coronary arterioles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2006) 26, 2035-2042.
- 11) Sankaralingam S, Xu H, Davidge ST : Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia. *Cardiovasc Res* (2010) 85, 194-203.
- 12) Shatanawi A, Lemtalsi T, Yao L, Patel C, Caldwell RB, et al. : Angiotensin II limits NO production by upregulating arginase through a p38 MAPK-ATF-2 pathway. *Eur J Pharmacol* (2015) 746, 106-114.
- 13) Shatanawi A, Romero MJ, Iddings JA, Chandra S, Umapathy NS, et al. : Angiotensin II-induced vascular endothelial dysfunction through RhoA/Rho kinase/p38 mitogen-activated protein kinase/arginase pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* (2011) 300, C1181-1192.
- 14) Zhu M, Goetsch SC, Wang Z, Luo R, Hill JA, et al. : FoxO4 promotes early inflammatory response upon myocardial infarction via endothelial Arg1. *Circ Res* (2015) 117, 967-977.
- 15) Bakshi N, Morris CR : The role of the arginine metabolome in pain : implications for sickle cell disease. *J Pain Res* (2016) 9, 167-175.
- 16) Grandvaux N, Gaboriau F, Harris J, TenOever BR, Lin R, et al. : Regulation of arginase II by interferon regulatory factor 3 and the involvement of polyamines in the antiviral response. *FEBS J* (2005) 272, 3120-3131.
- 17) Krotova K, Patel JM, Block ER, Zharikov S : Hypoxic upregulation of arginase II in human lung endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* (2010) 299, C1541-1548.
- 18) Wu G, Morris SM : Arginine metabolism : nitric oxide and beyond. *Biochem J* (1998) 336, 1-17.
- 19) Closs EI, Simon A, Vékony N, Rotmann A : Plasma membrane transporters for arginine. *J Nutr* (2004) 134, 2752S-2759S.
- 20) Toque HA, Caldwell RW : New approaches to the design and discovery of therapies to prevent erectile dysfunction. *Expert Opin Drug Discov* (2014) 9, 1447-1469.
- 21) Cowburn AS, Crosby A, Macias D, Branco C, Colaço RDDR, et al. : HIF2 α -arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* (2016) 113, 8801-8806.
- 22) Bagi Z, Feher A, Dou H, Broskova Z : Selective up-regulation of arginase-I in coronary arteries of diabetic patients. *Front Immunol* (2013) 4, 293.
- 23) Ryoo S, Berkowitz DE, Lim HK : Endothelial arginase II and atherosclerosis. *Korean J Anesthesiol* (2011) 61, 3-11.
- 24) Xia Y, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH, Zweier JL : Nitric oxide synthase generates superoxide and nitric oxide in arginine-depleted cells leading to peroxynitrite-mediated cellular injury. *Proc Natl Acad Sci USA* (1996) 93, 6770-6774.
- 25) Ramachandran J, Peluffo RD : Threshold levels of extracellular l-arginine that trigger NOS-mediated ROS/RNS production in cardiac ventricular myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* (2017) 312, C144-154.
- 26) Grandvuillemin I, Buffat C, Boubred F, Lamy E, Fromonot J, et al. : Arginase upregulation and eNOS uncoupling contribute to impaired endothelium-dependent vasodilation in a rat model of intrauterine growth restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2018) 315, R509-520.
- 27) Zimmermann N, King NE, Laporte J, Yang M, Mishra A, et al. : Dissection of experimental asthma with DNA microarray analysis identifies arginase in asthma pathogenesis. *J Clin Invest* (2003) 111, 1863-1874.
- 28) Maarsingh H, Leusink J, Bos IST, Zaagsma J, Meurs H : Arginase strongly impairs neuronal nitric oxide-mediated airway smooth muscle relaxation in allergic asthma. *Respir Res* (2006) 7, 6.
- 29) Takemoto K, Ogino K, Shibamori M, Gondo T, Hitomi Y, et al. : Transiently, paralleled upregulation of arginase and nitric oxide synthase and the effect of both enzymes on the pathology of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2007) 293, L1419-1426.
- 30) North ML, Khanna N, Marsden PA, Grasemann H, Scott JA : Functionally important role for arginase 1 in the airway hyperresponsiveness of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2009) 296, L911-920.
- 31) Maarsingh H, Zuidhof AB, Bos IST, van Duin M, Boucher J-L, et al. : Arginase inhibition protects against allergen-induced airway obstruction, hyperresponsiveness, and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* (2008) 178, 565-573.

- 32) Takahashi N, Ogino K, Takemoto K, Hamanishi S, Wang D-H, et al. : Direct inhibition of arginase attenuated airway allergic reactions and inflammation in a *Dermatophagoides farinae*-induced NC/Nga mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2010) 299, L17-24.
- 33) Mills CD : Anatomy of a discovery : m1 and m2 macrophages. *Front Immunol* (2015) 6, 212.
- 34) Ginhoux F, Schultze JL, Murray PJ, Ochando J, Biswas SK : New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function. *Nat Immunol* (2016) 17, 34-40.
- 35) Murakami I, Zhang R, Kubo M, Nagaoka K, Eguchi E, et al. : Rebamipide suppresses mite-induced asthmatic responses in NC/Nga mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2015) 309, L872-878.
- 36) Millrud CR, Bergenfelz C, Leandersson K : On the origin of myeloid-derived suppressor cells. *Oncotarget* (2017) 8, 3649-3665.
- 37) Ochoa AC, Zea AH, Hernandez C, Rodriguez PC : Arginase, prostaglandins, and myeloid-derived suppressor cells in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* (2007) 13, 721s-726s.
- 38) Meroufel D, Dumont J, Médiène-Benchekor S, Benhammamouch S, Ducimetière P, et al. : Characterization of arginase 1 gene polymorphisms in the Algerian population and association with blood pressure. *Clin Biochem* (2009) 42, 1178-1182.
- 39) Trittman JK, Nelin LD, Zmuda EJ, Gastier-Foster JM, Chen B, et al. : Arginase I gene single-nucleotide polymorphism is associated with decreased risk of pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* (2014) 103, e439-443.
- 40) Salam MT, Islam T, Gauderman WJ, Gilliland FD : Roles of arginase variants, atopy, and ozone in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* (2009) 123, 596-602.
- 41) Li H, Romieu I, Sienra-Monge J-J, Ramirez-Aguilar M, Estela Del Rio-Navarro B, et al. : Genetic polymorphisms in arginase I and II and childhood asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* (2006) 117, 119-126.
- 42) Salam MT, Bastain TM, Rappaport EB, Islam T, Berhane K, et al. : Genetic variations in nitric oxide synthase and arginase influence exhaled nitric oxide levels in children. *Allergy* (2011) 66, 412-419.
- 43) Sediri Y, Kallel A, Ben Ali S, Omar S, Mourali MS, et al. : Association of rs2781666 G/T polymorphism of arginase I gene with myocardial infarction in Tunisian male population. *Clin Biochem* (2010) 43, 106-109.
- 44) Dumont J, Zureik M, Cotel D, Montaye M, Ducimetière P, et al. : Association of arginase 1 gene polymorphisms with the risk of myocardial infarction and common carotid intima media thickness. *J Med Genet* (2007) 44, 526-531.
- 45) Snyderman SE, Sansaricq C, Chen WJ, Norton PM, Phansalkar SV : Argininemia. *J Pediatr* (1977) 90, 563-568.
- 46) Porembska Z, Kedra M : Early diagnosis of myocardial infarction by arginase activity determination. *Clin Chim Acta* (1975) 60, 355-361.
- 47) Elgün S, Kumbasar H : Increased serum arginase activity in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2000) 24, 227-232.
- 48) Porembska Z, Zabek J, Graboń W, Rahden-Staroń I, Barańczyk-Kuzma A : Arginase isoforms in human colorectal cancer. *Clin Chim Acta* (2001) 305, 157-165.
- 49) Polat MF, Taysi S, Polat S, Büyük A, Bakan E : Elevated serum arginase activity levels in patients with breast cancer. *Surg Today* (2003) 33, 655-661.
- 50) Morris CR, Poljakovic M, Lavrisa L, Machado L, Kuypers FA, et al. : Decreased arginine bioavailability and increased serum arginase activity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* (2004) 170, 148-153.
- 51) Wang S, Fang F, Jin W-B, Wang X, Zheng D-W : Assessment of serum arginase I as a type 2 diabetes mellitus diagnosis biomarker in patients. *Exp Ther Med* (2014) 8, 585-590.
- 52) Ogino K, Obase Y, Takahashi N, Shimizu H, Takigawa T, et al. : High serum arginase I levels in asthma : its correlation with high-sensitivity C-reactive protein. *J Asthma* (2011) 48, 1-7.
- 53) Ogino K, Murakami I, Wang D-H, Tsukiyama Y, Takahashi H, et al. : Evaluation of serum arginase I as an oxidative stress biomarker in a healthy Japanese population using a newly established ELISA. *Clin Biochem* (2013) 46, 1717-1722.
- 54) Ogino K, Wang DH, Kubo M, Obase Y, Setiawan H, et al. : Association of serum arginase I with L-arginine, 3-nitrotyrosine, and exhaled nitric oxide in healthy Japanese workers. *Free Radic Res* (2014) 48, 137-145.
- 55) Ogino K, Obase Y, Ito T, Fujimura M, Eguchi E, et al. : Relationship between serum arginase I and L-arginine or exhaled nitric oxide in asthma. *Free Radic Res* (2016) 50, 1165-1172.
- 56) Oberlies J, Watzl C, Giese T, Luckner C, Kropf P, et al. : Regulation of NK cell function by human granulocyte arginase. *J Immunol* (2009) 182, 5259-5267.
- 57) Rotondo R, Barisione G, Mastracci L, Grossi F, Orengo AM, et al. : IL-8 induces exocytosis of arginase 1 by neutrophil polymorphonuclears in nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer* (2009) 125, 887-893.
- 58) Royo F, Moreno L, Mleczo J, Palomo L, Gonzalez E, et al. : Hepatocyte-secreted extracellular vesicles modify blood metabolome and endothelial function by an arginase-dependent mechanism. *Sci Rep* (2017) 7, 42798.
- 59) Zhang H, Liu J, Qu D, Wang L, Wong CM, et al. : Serum exosomes mediate delivery of arginase 1 as a novel mechanism for endothelial dysfunction in diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* (2018) 115, E6927-E6936.