

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床 (2009.10) 67巻 増刊号6 高血圧(上):320~324.

【高血圧(第4版) 日本における最新の研究動向】
基礎編 循環生理活性物質の最新知見
受容体・シグナル伝達の最新知見
プロスタノイド受容体

牛首文隆, 結城幸一

プロスタノイド受容体
Prostanoid receptors

牛首 文隆、結城 幸一

旭川医科大学薬理学講座

Fumitaka Ushikubi, Koh-ichi Yuhki

Department of Pharmacology, Asahikawa Medical College

Keyword

プロスタグランジン、トロンボキサン、腎血管性高血圧症、血管緊張維持、塩分感受性
高血圧

はじめに

プロスタノイドは、プロスタグランジン (PG) とトロンボキサン (TX) より成る生理活性脂質である。これら一群の物質は、その生合成の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) により、アラキドン酸から生成される。COX には、2種類のアイソフォーム (常在型 COX-1 と誘導型 COX-2) の存在が知られている。一方、プロスタノイドの作用は、各々に特異的な受容体を介して発揮される。現在、PGD₂、PGE₂、PGF₂ α、PGI₂、TXA₂ の受容体として DP、EP、FP、IP、TP が知られており、EP には EP₁ ~ EP₄ の4種類のサブタイプが存在する¹⁾。また、これら多種類の受容体は、心血管や腎臓など血圧調節に係わる臓器・組織に広汎に発現分布している。その結果、プロスタノイドは高血圧症の病態形成に関与すると考えられてきたが、その実態に関しては今だ不明な点が多い。本稿では、各プロスタノイド受容体欠損マウスを用いた解析から明らかとなってきた、血圧調節に係わるプロスタノイドの役割について紹介する。

1. PGI₂と腎血管性高血圧症

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系は、血圧や循環血液量の調節において中心的な役割を果たす。レニンは、RAA 系活性化の律速酵素であり、腎臓の傍糸球体装置の顆粒細胞から分泌される。またレニン分泌は、基本的に交感神経系の支配下にあるが、腎灌流圧の低下や体液電解質の減少によって亢進する²⁾。したがって、動脈硬化性病変などにより腎動脈が狭窄して腎血流が低下すると RAA 系が活性化され、腎血管性高血圧症が発症する。従来、COX 阻害薬の腎血管性高血圧症に対する抑制効果や、PGE₂ と PGI₂ の培養顆粒細胞からのレニン分泌刺激作用などが報告されており、プロスタノイドの腎血管性高血圧症の病態形成への関与が想定されていた。

マウスの片側腎動脈を縮窄し (2K1C モデル)、血圧の変動を経時的に観察した。野性型マウスの血圧は術後著明に上昇し、1週間でピークとなった。しかし、IP 欠損マウスでは、その血圧上昇の程度は著明に減弱していた³⁾ (図1a)。一方、EP₁ ~ EP₄ の各々を欠損するマウスでは、その血圧上昇の程度は野性型マウスと同等であった。この結果、PGI₂-IP 系が腎血管性高血圧の発症に重要な役割を果たすこと、また PGE₂ のこの病態への関与は少ないことが明らかとなった。また、RAA 系活性化の検討では、野性型マウスにおける著明な血漿レニン活性 (PRA) の上昇と血漿アルドステロン濃度 (PAC) の増加が認められ、RAA 系の活性化が高血圧の原因と考えられた。しかし、IP 欠損マウスでは、野性型マウスに比して PRA と PAC の増加は有意に減弱しており、腎動脈狭窄による刺激で産生された PGI₂ がレニン分泌を亢進させ高血圧を惹起することが示唆された (図1b)。実際、培養顆粒細胞を用いた解析では、PGI₂ アゴニストである *cicaprost* は濃度依存的にレニン mRNA 発現を増加さ

せたが、 PGE_2 にはこの作用が認められなかった(図1c)。一方、腎動脈狭窄により腎臓での COX-2 mRNA が有意に増加し(図1d)、また COX-2 選択的阻害薬が PRA の上昇を有意に抑制したことから、腎血管性高血圧の病態形成に關与する PGI_2 は COX-2 に由来することが示唆された。

従来、 PGI_2 は血管弛緩因子の代表と考えられており、血管に直接作用して強力な降圧作用を示す。一方、 PGI_2 は RAA 系活性化を介して昇圧作用を示すことにより、腎血管性高血圧の病態形成に中心的な役割を果たすことが明らかとなった。このように、 PGI_2 は様々な状況に応じて産生され、血圧の維持や高血圧症の病態形成において重要な役割を果たすと考えられる。

2. TXA_2 の全身性炎症下での血管緊張維持

全身性炎症時には、血管収縮物質に対する血管反応性が低下し、極端な場合には急性循環不全(敗血症性ショック septic shock)をきたす。この血管反応性低下の主因として、全身性炎症の基本病態である高サイトカイン血症に起因する血管平滑筋での誘導性一酸化窒素合成酵素(iNOS)発現誘導が挙げられる。また、この現象の一部には、 PGE_2 や PGI_2 などの血管弛緩性プロスタノイドの關与も知られている。一方、 TXA_2 はその血小板活性化作用が良く知られているが、同時に血管平滑筋に直接作用して強力な血管収縮作用を示す

野性型マウス大動脈から調整した培養血管平滑筋細胞(VSMCs)では、炎症性サイトカイン($\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IFN-}\gamma$ の混合)によって iNOS の強い発現誘導とそれに伴う NO 産生の増加が認められた⁴⁾。一方、TP 欠損マウスの VSMCs では、野性型マウス VSMCs に比しサイトカイン刺激に伴う iNOS 発現量と NO 産生量が有意に増加していた(図2a)。これと一致して、TP アゴニストである U-46619 は、このサイトカイン誘発 iNOS 発現誘導と NO 産生を濃度依存的に抑制した(図2b)。これらの結果は、 TXA_2 がサイトカインによる iNOS 発現誘導を抑制することにより、全身性炎症時の血管トーン調節に關与する可能性を示唆するものと考えられた。また、摘出大動脈をサイトカインと共に培養した後の NO 産生量に關し、TP 欠損マウス大動脈では、野性型マウス大動脈に比し NO 産生量が有意に増加しており、内因性 TXA_2 が iNOS 発現に対し抑制的に作用したものと考えられた(図2c 上図)。この結果と一致して、サイトカイン処理後の野性型マウス大動脈で認められたフェニレフリン($\alpha 1$ アゴニスト)に対する収縮反応の低下は、TP 欠損マウス大動脈で著明に増強していた。また予想されるように、これら大動脈の反応性低下は NOS 阻害薬によって完全に改善された(図2c 下図)。さらに、*in vivo* LPS 投与による全身性炎症モデルを用いた解析では、野性型マウスでの著明な血圧低下が認められ、末梢抵抗血管での iNOS 発現に起因する血管反応性低下が示唆された。実際、血漿 NO 濃度は LPS 投与によって著明に上昇し、U-46619 はこの NO 濃度の上昇を著明に

抑制した(図2d)。これらの結果、全身炎症時、特に TXA₂ 産生が増加する播種性血管内凝固症候群(DIC)などにおいて、TXA₂ は血管に対する直接作用に加え iNOS 発現抑制という間接的作用によって血管トーンスの維持に重要な役割を果たすことが示唆された。

TXA₂-TP 系の主要な情報伝達経路は、Gq を介するものである。循環器系での Gq 刺激物質にはエンドセリンやアンジオテンシンがあるが、これらのラット培養 VSMCs での iNOS 発現抑制が報告されている。今回の結果は、これら血管作働性物質が iNOS 発現調節に協同して働き、全身炎症時の血管トーンス維持に重要な役割を果たすことを示唆するものと考えられた。

3. EP 欠損マウスと血圧、血管反応性

プロスタノイドは直接血管に作用し、その収縮や弛緩作用を示す。例えば、TXA₂ や PGF₂αは血管平滑筋を収縮させ、PGI₂ がその弛緩に働くことは良く知られている。一方、PGE₂ は血管に対して EP₁、EP₃ を介して収縮作用を示し、EP₂、EP₄ を介して弛緩作用を示す。また、腎の血管や尿細管に多種類のプロスタノイド受容体が発現しており、腎血流量や糸球体濾過率の調節、水・電解質の再吸収に関与している。これらの結果、プロスタノイドは血圧の調節に重要な役割を果たすことが予想された。しかし、血管への作用が強い TXA₂ と PGI₂ の各受容体欠損マウスにおいては、平常時の血圧は野性型マウスと差を認めなかった。一方、EP 欠損マウスと血圧や血管反応性との関連性が報告されている。

EP₂ 欠損マウスの平常時の血圧は、野性型マウスに比し軽度の上昇が認められた⁵⁾。一方、PGE₂ の静脈内投与によって野性型マウスでは血圧が低下し、EP₂ 欠損マウスでは逆に血圧が上昇することから、血管の EP₂ は PGE₂ の血圧低下作用を仲介し、EP₁ や EP₃ が血圧の上昇を仲介することが示された。さらに、高塩分食の負荷によって EP₂ 欠損マウスでは著明な高血圧が出現し、この時野性型マウスでは血圧上昇を認めなかった。また、塩分負荷にともない野性型マウスと EP₂ 欠損マウスでは同程度に尿中の PGE₂ 排泄量がした。これらの結果、EP₂ 欠損マウスの塩分感受性高血圧は、塩分負荷によって PGE₂ 産生が亢進し、これが血管拡張性 EP₂ を欠く血管に作用して血圧の上昇をきたしたものと考えられた。

アンジオテンシン II (ANG-II) は、血管緊張の維持に重要な役割を果たす。実際、ANG-II は抵抗血管である腸管膜小動脈や腎糸球体輸入細動脈を収縮させるが、この作用は EP₁ アンタゴニストである SC51322 の前処理によって、ほぼ完全に抑制された⁶⁾。また、EP₁ 欠損マウスでは野生型マウスに比し、ANG-II 注入によって誘発される血圧上昇の程度が有意に低下していた。同様の結果は、ANG-II 継続投与で発現する高血圧でも認められた。これらの結果は、アンジオテンシンの血管収縮に至る情報伝達経路の下流に PGE₂-EP₁ 系が存在することを示唆している。また、高塩分食負

荷に伴う血圧上昇の程度は、EP₁欠損マウスでは野生型マウスに比し有意に低下しており、EP₁と塩分感受性高血圧との関連が示唆された。

このように、プロスタノイドの血管に対する直接作用に基づく血管緊張調節に関し、いくつかの興味深い知見が報告されている。しかし、プロスタノイドの血管への直接作用やその制御機構には不明な点が多く残されている。また、これらは、様々な病態との関連で解析される必要もあり、今後の重要な研究課題と考えられる。

おわりに

従来、プロスタノイドの炎症性メディエーターとしての役割が良く知られていた。しかし、プロスタノイド受容体の各々を欠損するマウスが作出され、その解析が進むにつれ、プロスタノイドの新たな病態生理的役割が明らかとなりつつある。例えば、本稿で紹介したように、高血圧症の病態形成におけるプロスタノイドの新規役割が明らかにされてきている。一方、近年使用され始めた COX-2 阻害薬の一部には、心血管死を増加させる危険性が指摘されている⁷⁾。この結果は、本稿で紹介したプロスタノイドの血管系における多様な役割を併せ考えると、非選択的にプロスタノイド産生を抑制する COX 阻害薬の限界を示すのみではなく、個々のプロスタノイド受容体を標的とした新規薬物の開発が重要となることを示唆している。

文献

- 1) Narumiya S *et al*: Prostanoid receptors: structures, properties and functions. *Physiol Rev* **79**: 1193–1226, 1999.
- 2) Hackenthal E *et al*. *Physiol. Rev* **70**: 1067–1116, 1990.
- 3) Fujino T *et al*: Decreased susceptibility to renovascular hypertension in mice lacking the prostaglandin I₂ receptor IP. *J. Clin Invest* **114**: 805–812, 2004.
- 4) Yamada T *et al*: Thromboxane A₂ regulates vascular tone via its inhibitory effect on the expression of inducible nitric oxide synthase. *Circulation* **108**: 2381–2386, 2003.
- 5) Kennedy CR *et al*: Salt-sensitive hypertension and reduced fertility in mice lacking the prostaglandin EP₂ receptor. *Nat Med* **5**: 217–220, 1999.
- 6) Guan Y *et al*: Antihypertensive effects of selective prostaglandin E₂ receptor subtype 1 targeting. *J Clin Invest* **117**: 2496–2505, 2007.
- 7) Couzin J: Drug safety. Withdrawal of Vioxx casts a shadow over COX-2 inhibitors. *Science* **306**: 384–385, 2004.

図の説明

図1. **PGI₂と腎血管性高血圧症** (a) 片側腎動脈結紮によって惹起された腎血管性高血圧。IP 欠損マウスでのみ、腎血管性高血圧の著明な軽減が認められる。(b) 腎動脈結紮後7日での血漿レニン活性(PRA) (上図)と血漿アルドステロン濃度(PAC) (下図)。* $P < 0.05$ vs WT mice。(c) 培養顆粒細胞のレニン mRNA 発現に対する cicaprost と PGE₂ の作用。(d) 腎動脈結紮後の腎臓における COX-2 発現誘導。

図2. **TXA₂の全身性炎症下での血管緊張維持** (a) サイトカインによる VSMCs での iNOS 発現誘導と NO 産生。サイトカイン刺激として、IL-1 β (20 ng/ml)、TNF- α (20 ng/ml)と INF- γ (10 ng/ml)を混合して用いた。刺激後 24 時間で、iNOS 発現をウエスタンブロットで、NO 産生をその酸化物である NO_x の定量で解析した。TP 欠損マウス VSMCs 培養上清での NO_x 濃度は、野性型マウスでの濃度(平均 51.3 nmol/mg protein)に対する%で示した。* $P < 0.05$ vs WT mice。(b) TP アゴニスト U-46619 の VSMCs でのサイトカイン誘発 iNOS 発現と NO 産生に対する抑制作用。各濃度の U-46619 を、サイトカインと共に 24 時間作用させた。内因性プロスタノイドの産生を抑制するため、培地にインドメタシンを加えた。* $P < 0.05$ vs control。(c) 大動脈器官培養におけるサイトカインの NO 産生刺激作用(上図)と大動脈のフェニレフリンに対する収縮反応低下の誘発(下図)。フェニレフリン収縮の最大値を、サイトカイン無処置の大動脈での値の%で示した。NO 合成酵素阻害薬である aminoguanidine (100 μ M)は、フェニレフリン添加の 30 分前に加えた。(d) LPS 投与による血漿 NO_x の増加に対する U-46619 の抑制作用。

图1

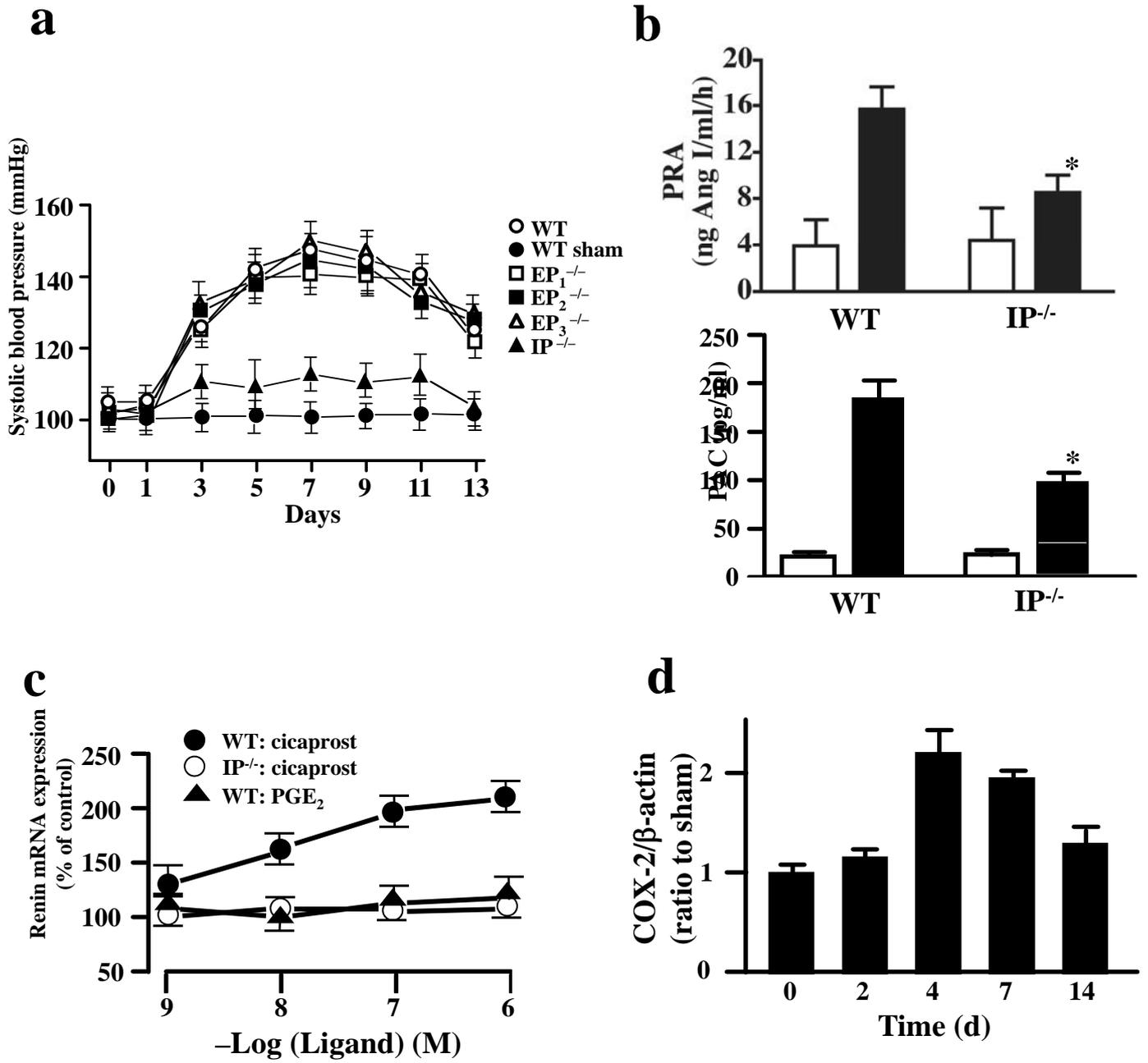
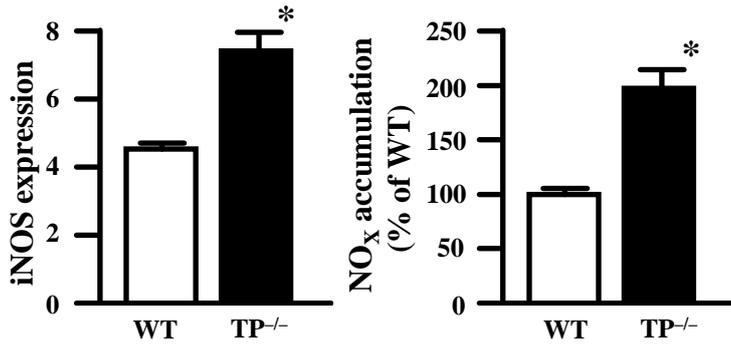
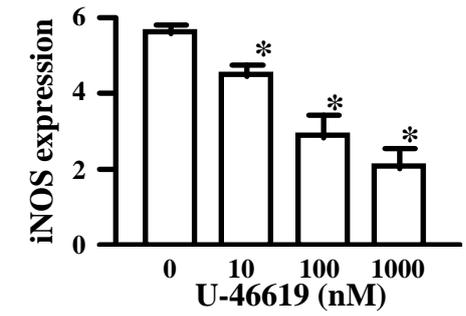


图2

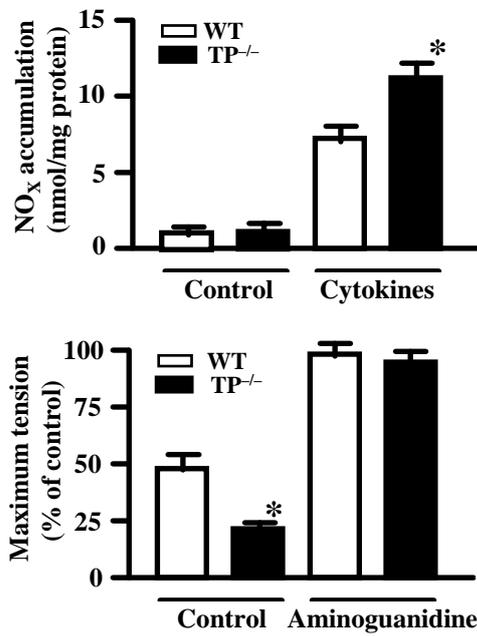
a



b



c



d

