

AMCoR

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

分子心血管病 (2008.12) 9巻6号:604～609.

【脂質メディエータ研究の新展開と心血管疾患】
プロスタノイドと血管病態

牛首文隆

プロスタノイドと血管病態

牛首文隆*

USHIKUBI Fumitaka

*旭川医科大学薬理学講座

SUMMARY

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り、その作用はおのおのに特異的な受容体を介して発揮される。これらの受容体が心血管系に広く発現していることから、プロスタノイドは循環器系疾患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いまだ不明な点も多い。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、血管病態—血圧調節や血管緊張維持にかかわる—におけるプロスタノイドの役割について紹介する。

POINTS

- PGE₂受容体 EP₄は、胎生期の動脈管を開存させる。
- PGI₂は、腎血管性高血圧発症のメディエーターである。
- TXA₂は、全身性炎症下での血管緊張を維持する。
- PGE₂受容体 EP₁とEP₂は、おのおの血管反応性と塩分感受性高血圧に関与する。

KEY WORDS

プロスタグランジン (PG), トロンボキサン (TX), 動脈管, 高血圧, 血管緊張

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り、その作用はおのおのに特異的な受容体を介して発揮される。現在、PGD₂, PGE₂, PGF₂α, 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、心血管や腎臓など循環器系の臓器・組織に広汎に発現している。その結果、プロスタノイドは

循環器系疾患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いまだ不明な点が多い。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、血管病態—血圧調節や血管緊張維持にかかわる—におけるプロスタノイドの役割について紹介する。

■ I. EP₄欠損マウスと動脈管開存症

EP₄欠損マウスは、出生後呼吸を開始して正常に授乳

を受けるが、その95%は次第に衰弱し72時間以内に死亡する。また、衰弱したEP₄欠損マウスには、心不全の徴候が認められた。そこで、心血管系を解析すると、動脈管の開存が見出された²³⁾。動脈管は肺動脈と大動脈を繋ぐ血管であり、胎生期に肺への血流を大動脈へシャントするはたらきをする。通常、動脈管は生直後に閉鎖するが、これは肺呼吸の開始に伴う動脈血酸素分圧の上昇による動脈管の収縮と、出産に伴うPGE₂の血中濃度の低下に基づく動脈管拡張作用の消失による。動脈管が開存すると肺への血流が過剰となり、肺高血圧症を経て心不全に陥る。従来、アスピリン（プロスタノイドの産生を抑制する薬物）を妊婦に投与すると動脈管が胎生期に閉鎖することが知られている。一方、PGE₂は動脈管の閉鎖を抑制するため、この作用を利用してある種の心奇形の手術前治療に用いられている。

最近、PGE₂の動脈管拡張作用はEP₄を介することが示され、EP₄が野性型マウスの動脈管に多く発現していることが確認された。これらの結果は、EP₄が胎生期に動脈管を開存させる役割をもつことを示唆しているが、EP₄欠損マウスで認められた動脈管の開存の所見とは一見矛盾する。この結果の解釈は困難であるが、動脈を持続的に拡張しておき、突然これを中止することによって血管の収縮が増強される現象が注目される。つまり、EP₄欠損マウスでは胎生期に十分な動脈管の拡張が得られず、それに対抗する収縮力の発達増強が阻害される。その結果出生直後の動脈管の収縮が相対的に減弱する可能性が挙げられる。これらの結果は、PGE₂-EP₄系が胎生期の動脈管トーンを調節することにより、出生直後の動脈管の閉鎖に重要な役割を果たすことを示している。

■ II. 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⁴⁾。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⁵⁾ (図1a)。一方、EP₁~EP₄のおのおの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、野性型マウスにくらべて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メッセンジャーRNA(mRNA)発現を増加させたが、PGE₂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関与するPGI₂はCOX-2に由来することが示唆された。

従来、PGI₂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、PGI₂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、PGI₂はさまざま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。

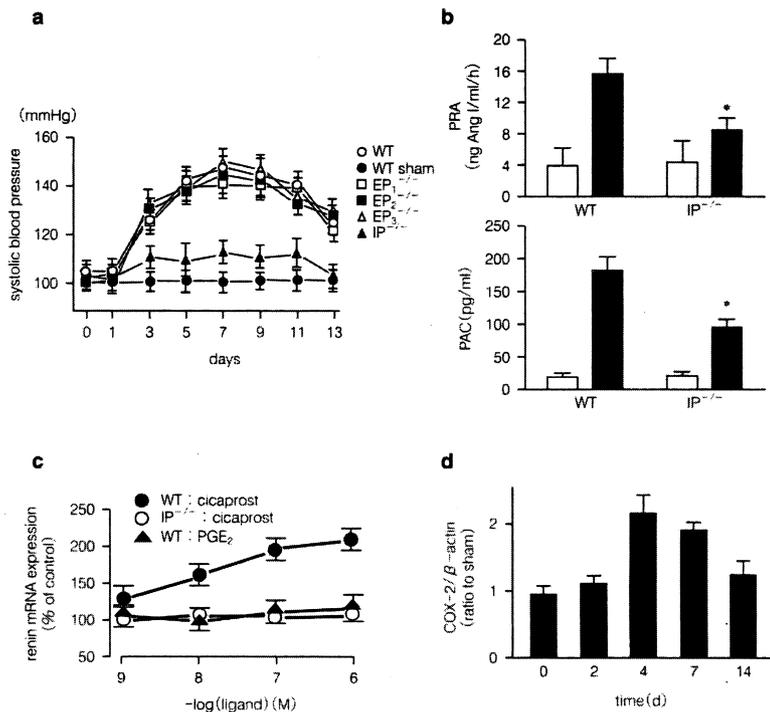


図1 PGI₂と腎血管性高血圧

a: 片側腎動脈縮窄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: 腎動脈縮窄後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: 腎動脈縮窄後の腎臓における COX-2 発現誘導。

(Fujino T *et al.* 2004⁵⁾より引用)

III. TXA₂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、PGE₂や PGI₂などの血管弛緩性プロスタノイドの関与も知られている。

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(IL-1β, TNF-α, IFN-γ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⁶⁾。一方、TP欠損マウスのVSMCsでは、野性型マウスVSMCsにくらべサイ

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、TXA₂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関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ともに培養した後のNO産生量に関し、TP欠損マウス大動脈では、野性型マウス大動脈にくらべNO産生量が有意に増加しており、内因性TXA₂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)。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(α1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

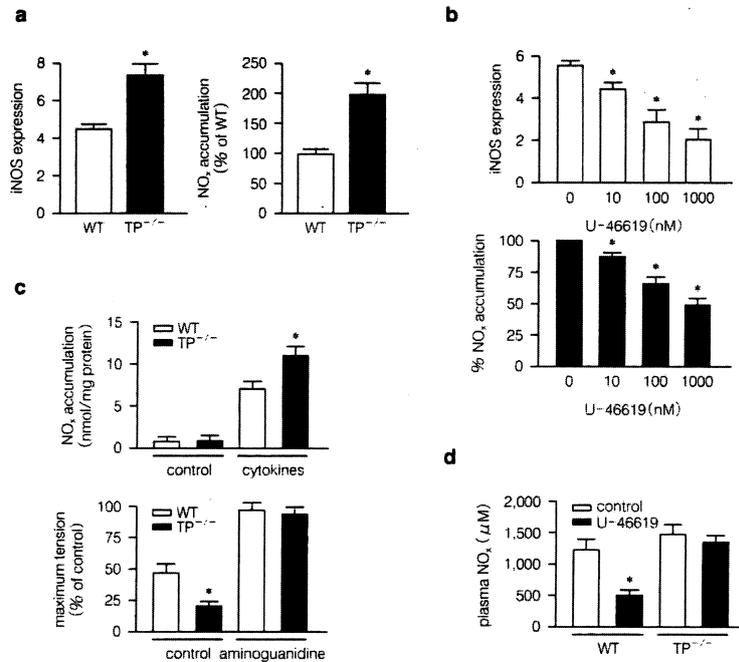


図2 TXA₂の全身炎症下での血管緊張維持

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, サイトカインとともに 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 Nox の増加に対する U-46619 の抑制作用.

薬によって完全に改善された (図 2c 下). さらに, *in vivo* LPS 投与による全身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, とくに 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 VSMCs での iNOS 発現抑制が報告されている. 今回の結果は, これら血管作動性物質が iNOS 発現調節に協同してはたらき, 全身炎症時の血管トーン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る.

■ IV. 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. たとえば, TXA₂ や PGF₂ α は血管平滑筋を収縮させ, PGI₂ がその弛緩にはたらくことはよく知られている. 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た。

EP₂欠損マウスの平常時の血圧は、野性型マウスにくらべ軽度の上昇を認めた⁷⁾。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、塩分負荷に伴い野性型マウスとEP₂欠損マウスでは同程度に尿中のPGE₂排泄量が増加した。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、これが血管に作用し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⁸⁾。また、EP₁欠損マウスでは野生型マウスにくらべ、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。一方、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くらべ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、さまざま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おおのをお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。たとえば、本稿で紹介したように、血管病態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、近年使用されはじめた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⁹⁾。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あわせ考えると、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) Nguyen M *et al* : The prostaglandin receptor EP₄ triggers remodelling of the cardiovascular system at birth. *Nature* 390 : 78-81, 1997
- 3) Segi E *et al* : Patent ductus arteriosus and neonatal death in prostaglandin receptor EP₄-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 246 : 7-12, 1998
- 4) Hackenthal E *et al* : Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. *Physiol. Rev* 70 : 1067-1116, 1990
- 5) Fujino T *et al* : Decreased susceptibility to renovascular hypertension in mice lacking the prostaglandin I₂ receptor IP. *J Clin Invest* 114 : 805-812, 2004
- 6) 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
- 7) Kennedy CR *et al* : Salt-sensitive hypertension and reduced fertility in mice lacking the prostaglandin EP₂ receptor. *Nat Med* 5 : 217-220, 1999
- 8) Guan Y *et al* : Antihypertensive effects of selective prosta-

glandin E₂ receptor subtype I targeting. *J Clin Invest* 117 : 2496-2505, 2007

- 9) Couzin J : Drug safety. Withdrawal of Vioxx casts a shadow over COX-2 inhibitors. *Science* 306 : 384-385, 2004

USHIKUBI Fumitaka

旭川医科大学薬理学講座教授

うしくび・ふみたか

1955年、岐阜県高山市生まれ。

1980年、京都大学医学部卒業。

1992年、京都大学医学部薬理学教室助手。

1995年、京都大学医学部薬理学教室講師。

1997年、京都大学医学部薬理学教室助教授。

1998年より現職。

専門：薬理学。

研究テーマ：プロスタノイドの生体における役割の解明。

趣味：釣り（溪流）。
