

Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

研究成果最終報告書<概要>

施設・所属: 国立循環器病研究センター研究所 生化学部 氏名 徳留 健

1. 概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は1ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) は、1984年に発見された。それから28年を経た現在でも、私はANPの生理作用解析においては、まだまだ研究の余地があると考えている。ANPが単なる利尿ホルモンではないことを明らかにすること、およびANPの適応疾患拡大の可能性を探り、将来の医療に貢献することが本研究の目的である。ANPは心臓で産生され、かつ心臓が特異的に産生するホルモンはANPとBNPのみである。ANPの生理作用を解くにあたり、この点はとくに重視すべき点だと私は思った。つまり、心臓が全身の細胞に安定的に血流供給を行うにあたって行使できる特異的ツールはANP・BNPだけなのだから、それらは循環恒常性維持に寄与する生理作用を複数有するかもしれない、と私は考えた。実際、ANPには、その産生臓器である心臓に対する保護的作用があること (Circulation 2005, Circulation 2008)、虚血組織における血管形成促進作用があること (ATVB 2009) を私は報告した。

今回私はANPが血管トーンおよび臓器血流に及ぼす影響について研究した。ANPを患者に投与する際は、血圧をモニターしながら慎重に容量設定を行うが、これはANPが血管拡張作用を有するためである。しかし、意外なことにANPによる血管拡張の詳細なメカニズムは依然解明されていない。また、どの程度の太さの血管をANPが拡張させるのかも分かっていない。そこでまず私はANPの受容体であるGC-Aの免疫組織染色を種々の血管で行った。その結果、意外なことに血管平滑筋にはGC-Aの発現はほとんど見られず、血管内皮に豊富な発現が確認された。内皮由来の血管弛緩因子としてはNOが有名だが、私の検討では、ANPとNO間の相互作用は見出せなかった。NOが拡張させる血管は比較的径の太い血管である。ではANPはそれより径の細い「抵抗血管」を拡張させるのではないかと私は考えた。血流に運ばれたANPが抵抗血管を拡張させれば、心臓後負荷は軽減され、かつ深部血流も増加するため理にかなっている。そこでGC-A遺伝子欠損マウス

(GC-A-KO) および野生型マウス (WT) の下肢動脈造影をSpring-8で行ったところ、左図のように、GC-A-KOでは血管分岐に伴って血管トーンも亢進していくことが確認された。次にマイクロスフェアを用いて血流定量評価を行ったところ、下肢筋肉および腎血流量は、GC-A-KOにおいては、それぞれWTの25%、33%と顕著に少なく、血管造影の結果と矛盾しなかった。では逆に血管内皮GC-Aを増やせば、抵抗血管が拡張し、心負荷が軽減されるのではないかと私は考えた。実際、血管内皮特異的GC-A過剰発現マウス (GC-A-Tg) は、内皮におけるGC-A発現量がWTの2倍程度であるにもかかわらず、下図に示すように明らかな収縮期血圧低下 (basal およびアンジオテンシンII負荷時)、動脈エラスタンスの顕著な低下、さらには心拍出量の有意な増加を認めた。これらの特徴は、高血圧・動脈硬化・心不全の病態と真っ向から対立するものである。

さらに、本マウスの摂食量・運動量はWTと同程度であったが、高脂肪食負荷による体重増加が顕著に抑制された。これはGC-A-Tgにおける豊富な骨格筋血流に由来すると考えている。

以上から、血管内皮GC-Aは循環器・代謝性疾患の有望な治療標的であることが示唆された。

以上から、血管内皮GC-Aは循環器・代謝性疾患の有望な治療標的であることが示唆された。



