



## 心血管病の原因となる受容体発現を低下させる機構を解明

### 概要

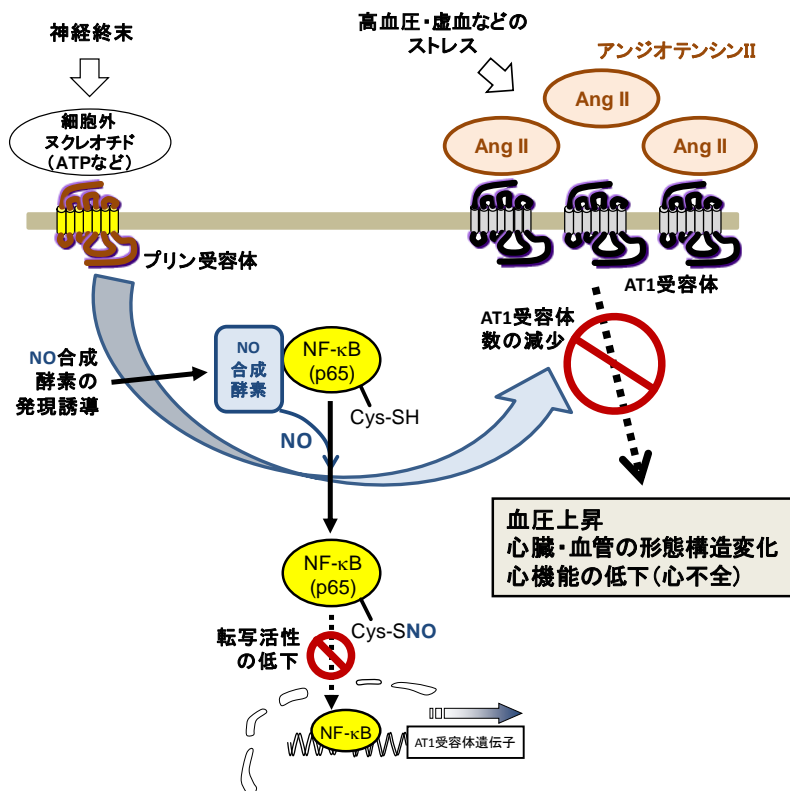
九州大学大学院薬学研究院 薬効安全性学分野・黒瀬等教授を中心とする研究グループ\*<sup>1</sup>は、心臓におけるプリン受容体\*<sup>2</sup>の役割を新たに解明しました。細胞外ヌクレオチドが心臓のプリン受容体を活性化することで、心血管病の原因とされるアンジオテンシン II\*<sup>3</sup>の受容体発現量を低下させることを発見し、このためには、一酸化窒素 (nitric oxide: NO\*<sup>4</sup>) と呼ばれるガス状分子が心筋細胞内で生成され、特定の転写因子と共有結合することが必須であることも明らかにしました。本研究成果は、米国の科学雑誌『Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America』(オンライン版 (米国現地日時: 4月4日午後3時)) に掲載されました。

### ■背景

心臓をはじめとする循環器疾患による死亡はがんに次いで高く、効果的な治療法はあるものの決して十分ではありません。このため、疾患のメカニズム解析を通して新たな創薬標的タンパク分子を探索する試みが世界中で盛んに行われています。あらゆる循環器疾患の終末像である、心不全を引き起こす原因物質の一つにアンジオテンシン II が知られています。アンジオテンシン II によって引き起こされる作用は、主にアンジオテンシンタイプ 1 (AT1) 受容体を介して起こります。実際、AT1 受容体を阻害する薬が心不全治療薬に適用されていることから、その臨床的重要性が証明されています。そこで黒瀬教授らは、AT1 受容体の発現量を低下させる別の新たな受容体の探索を行いました。

### ■内容

アデノシン 5' -三リン酸 (ATP) は生体内のエネルギー源としてだけでなく、細胞膜上のプリン受容体を活性化する生理活性物質 (アゴニスト) としても働いています。黒瀬教授らは、細胞外の ATP がプリン受容体を刺激することで、心臓の AT1 受容体の数を低下させることを見出しました。この過程には、1) プリン受容体刺激によって心筋細胞内で NO 合成酵素の産生が引き起こされ、2) NO 合成酵素により生成された NO が近傍にあるタンパク質 (転写因子 NF-κB) のシステイン残基に共有結合し、3) NO の共有結合 (S-ニトロシル化修飾) による NF-κB の転写活性の低下、が関与することを明らかにしました。



## ■効果

心血管疾患におけるプリン受容体の役割についてはこれまでほとんど研究されていない中、今回の成果により、プリン受容体がアンジオテンシン II を起因とする様々な病気に対する新たな創薬標的になりうることを初めて提唱しました。九州大学薬学研究院では、膨大な安全性・有効性の情報をもつ既承認医薬品から新たな作用を見出し、新薬シーズとする創薬システム「エコファーマ」を推進しています。現在、ATP 製剤は抗不整脈薬としてとして臨床適用されていますが、心不全には使用されていません。今後、ATP 製剤を用いた臨床試験も視野に入れて研究することで、心不全治療薬への適応拡大が期待できるかもしれません。

## ■今後の展開

プリン受容体の生理機能に関しては世界中で活発に研究が進められてきていますが、心血管疾患におけるプリン受容体の役割解析はまだ始まったばかりです。今後は、プリン受容体遺伝子欠損マウスや心筋特異的過剰発現マウスを用いて、心筋梗塞や慢性高血圧、大動脈狭窄などによって生じる心不全におけるプリン受容体の役割を明らかにしていく必要があります。

### 【用語解説】

#### 1. 共同研究グループ

九州大学：西田基宏准教授、井上和秀教授、井手友美助教、仲矢道雄助教、大串真理子氏、須田玲子氏、豊高みゆき氏、齊木翔太氏、北島直幸氏  
国立医薬品食品衛生研究所：佐藤陽治室長  
チョンナム大学：Kyeong-Man Kim 教授 らとの共同研究による。

#### 2. プリン受容体

細胞外のヌクレオチドと結合し、細胞内に情報を伝達する細胞膜上のタンパク質。

#### 3. アンジオテンシン I I

8 個のアミノ酸からなる血管収縮性ペプチド。腎臓から分泌されるレニンが肝で産生されたアンジオテンシノーゲンを切断してアンジオテンシン I を産生し、さらに肺や血管内皮細胞のアンジオテンシン変換酵素によってアンジオテンシン I I が産生される。これら酵素は心臓や血管などの組織でも発現が確認されているため、局所的にアンジオテンシン I I を産生するシステムがあることもわかってきている。

#### 4. 一酸化窒素 (NO)

窒素と酸素からなる無機化合物。主に血管内皮細胞から産生され、血管拡張物質として働くことが知られています。

### 【お問い合わせ】

大学院薬学研究院教授 黒瀬 等 (くろせ ひとし)

電話：092-642-6884

FAX：092-642-6884

Mail：kurose@phar.kyushu-u.ac.jp

九州大学は2011年に100周年を迎えました



KYUSHU UNIVERSITY 100th 2011  
知の世紀を拓く