



九州大学



平成 28 年 1 月 20 日

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化戦略室  
九州大学 広報室

加齢高血圧リスクを高める受容体を特定  
-心血管病の予防・治療に期待-

今回、九州大学大学院薬学研究院の西田基宏教授（自然科学研究機構生理学研究所所属）および自然科学研究機構生理学研究所の西村明幸研究員は、マレーシア Sabah 大学、香川大学、ベルギー自由大学 (Université libre de Bruxelles) との共同研究により、加齢に伴い発現上昇するプリン作動性 P2Y6 受容体 (P2Y6R) が複合体を形成することでアンジオテンシン II による血圧上昇を促進することをマウスを用いた研究で明らかにしました。

本研究結果は、AAAS（米国科学振興協会）が発行する *Science Signaling* 誌（2016 年 1 月 19 日電子版）に掲載されました。

<研究について>

九州大学 大学院薬学研究院 創薬育薬研究施設統括室  
自然科学研究機構 生理学研究所 心循環シグナル部門  
教授 西田 基宏 （ニシダ モトヒロ）

TEL: 0564-59-5560 FAX: 0564-59-5560

EMAIL: [nishida@nips.ac.jp](mailto:nishida@nips.ac.jp)

※クロスアポイントメント制度により両機関に所属

## 加齢高血圧リスクを高める受容体を特定

### -心血管病の予防・治療に期待-

日本では、現在高齢者の2人に1人が高血圧と診断されています。高血圧は脳卒中や心臓病などを引き起こす要因となることから、高血圧の予防と治療は非常に重要な課題となっています。我々の血圧調節に関与する最も重要な生理活性ペプチド<sup>\*1</sup>の1つがレニン-アンジオテンシン系<sup>\*2</sup>により産生されるアンジオテンシン II<sup>\*3</sup>です。アンジオテンシン IIは、アンジオテンシン受容体(AT1R)<sup>\*4</sup>に作用することで血圧を上昇させます。

今回、自然科学研究機構生理学研究所(岡崎統合バイオサイエンスセンター)の西村明幸特任助教、西田基宏教授は、九州大学、マレーシア Sabah 大学、香川大学、ベルギー自由大学(Université libre de Bruxelles)との共同研究により、加齢に伴い発現上昇するプリン作動性 P2Y6 受容体(P2Y6R)<sup>\*5</sup>が AT1R と複合体を形成(AT1R-P2Y6R)することで、アンジオテンシン II による血圧上昇が促進されることをマウスを用いた研究で明らかにしました。また、AT1R-P2Y6R 複合体が形成されるのを阻害することで、アンジオテンシン II による血圧上昇を抑制できることを明らかにしました。

本研究は AAAS (米国科学振興協会)が発行する *Science Signaling* (2016年1月19日電子版)に掲載されます。

血液の通り道である血管は非常に弾力性のある組織で、収縮と弛緩を繰り返すことで血管にかかる圧力(血圧)と血液の流れを調節しています。しかしながら、加齢に伴う様々なストレスが要因となって血管が厚く硬く変化していきますと、弾力性が失われ、慢性的に血圧が高い状態(高血圧)になってしまいます。

アンジオテンシン II は、血圧を上昇させる作用を持つ生理活性ペプチドです。血圧が低下するとレニン-アンジオテンシン系を介してアンジオテンシン II が産生され、産生されたアンジオテンシン II は血管を収縮させることで血圧を上昇させ、血管恒常性の維持に働きます。一方で、アンジオテンシン II は高血圧を誘導するという負の一面を有しています(図1)。なぜアンジオテンシン II によって高血圧が起こるかという点、アンジオテンシン II は血管中膜を肥厚させる性質を持っているからです。血管中膜が肥厚すると血管の弾力性が失われ、結果として血管を流れる血液の流れが悪くなり、慢性的に血圧が上昇します。この血管中膜が肥厚する仕組みは、アンジオテンシン II が細胞膜上にある AT1R

に作用することで血管平滑筋細胞を肥大させることによって起こります。一方、胎児の血管平滑筋細胞では、アンジオテンシン II による肥大はほとんど起こりません。なぜ成体の血管平滑筋細胞でのみアンジオテンシン II による肥大が起こるのか、その詳細な分子メカニズムについてはよくわかっていませんでした。

今回西村らの研究グループは、アンジオテンシン II の応答性に関与する分子として P2Y6R と呼ばれる受容体に注目しました。通常のマウスと P2Y6R を持たないマウスの双方にアンジオテンシン II を 4 週間投与したところ、「**P2Y6R を持たないマウスでは血圧上昇と血管中膜の肥厚が抑制される**」ことがわかりました (図 2)。また、細胞膜上で P2Y6R は AT1R と複合体を形成していること、MRS2578<sup>\*6</sup> という P2Y6R と結合する化合物が、AT1R と P2Y6R の複合体形成を阻害することがわかりました。アンジオテンシン II と MRS2578 を同時投与することで血圧上昇が抑制されたことから、AT1R-P2Y6R 複合体がアンジオテンシン II による血圧上昇に重要であることが示されました。

成体 (4 週齢) のマウスの血管平滑筋細胞では、アンジオテンシン II が細胞の肥大を引き起こしますが、胎児の血管平滑筋細胞では肥大ではなく、細胞の増殖が優位に起こることが知られています。そこで胎児と成体の血管平滑筋細胞において P2Y6R 遺伝子の発現量を調べたところ、P2Y6R 遺伝子は成長するにつれてその量が増加することがわかりました。そして成長に伴い AT1R-P2Y6R 複合体が増加することで、アンジオテンシン II の応答性が増殖から肥大応答に変化することが明らかとなりました (図 3)。非常に興味深いことに、1 年齢の老齢マウスでは P2Y6R 遺伝子の発現量がさらに上昇していることがわかりました (図 4)。

西田教授は「加齢に伴う AT1R-P2Y6R 複合体の増加が、高血圧リスク上昇の原因の一端を担っているのかもしれない。」と話しています。

本研究は、科学研究費補助金、戦略的創造研究推進事業さきがけ「疾患代謝」、文部科学省創薬等支援技術基盤プラットフォーム「大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進」(創薬 PF) 事業、木村記念循環器財団、大幸財団、ノバルティス科学振興財団の研究助成を受けて行われました。

<用語説明>

※1 生理活性ペプチド：

生体内で前駆体タンパク質から産生される数個から数十個のアミノ酸がつながったペプチド鎖であり、生物の機能に影響を与えるもの。

※2 レニン-アンジオテンシン系：

血圧や循環血液量の調節に関わるホルモン系の総称。血圧低下や循環血液量の低下に伴って、活性化される。

腎臓の傍糸球体装置が血圧低下を感知すると、傍糸球体細胞から分泌されるタンパク質分解酵素であるレニンを血液中に分泌する。レニンは、肝臓や肥大化脂肪細胞から分泌されるアンジオテンシノゲンを一部分解してアンジオテンシン I に変換する。アンジオテンシン I は、肺毛細血管や各組織局所に存在するアンジオテンシン変換酵素(ACE)によってアンジオテンシン II に変換される。

※3 アンジオテンシン II：

レニン - アンジオテンシン系により産生される最も昇圧作用の強い生理活性ペプチド。アンジオテンシン II は細胞膜上に存在する受容体 AT1R (Angiotensin II type-1 receptor)を介して血圧上昇に関する様々な細胞応答を引き起こす。

※4 アンジオテンシン受容体 (Angiotensin II type-1 receptor: AT1R)：

アンジオテンシン II に応答する受容体で、血圧上昇作用を仲介する。G 蛋白質共役型受容体と呼ばれるファミリーに属している。ARB とよばれる高血圧治療薬の標的としても知られている。

※5 プリン作動性 P2Y6R 受容体：

細胞外ヌクレオチドに応答する受容体の 1 種。G 蛋白質共役型受容体と呼ばれるファミリーに属している。UDP により活性化される。

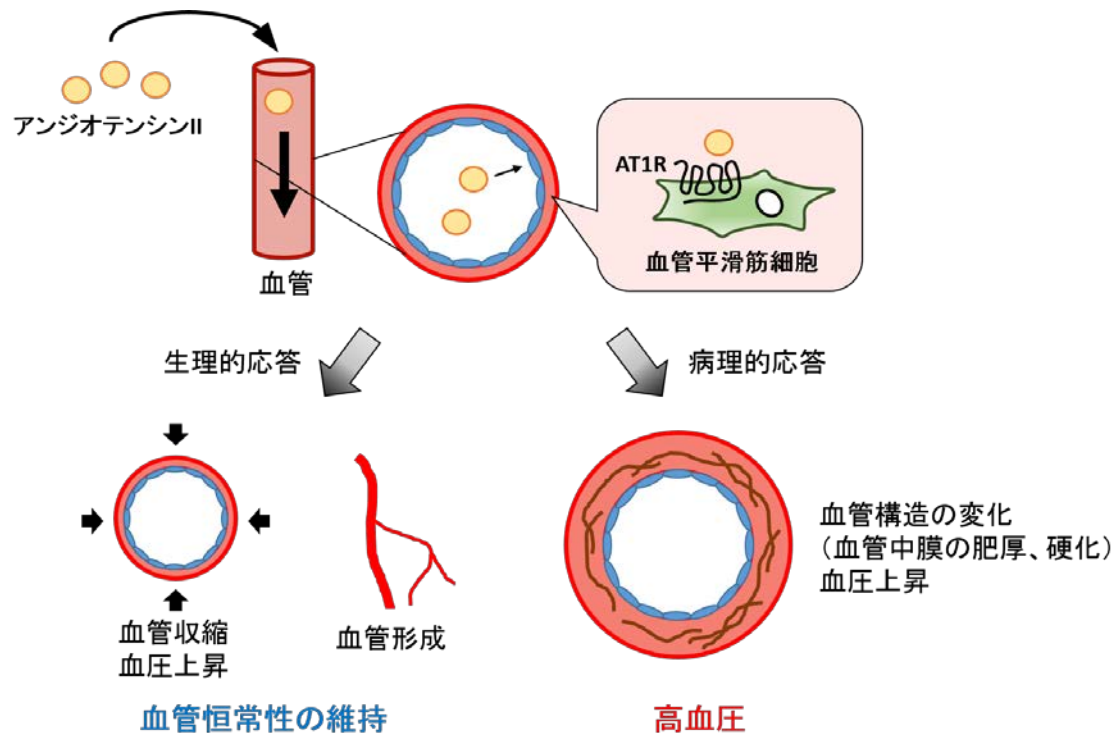
※6 MRS2578：

P2Y6R と結合し、その機能を阻害する化合物 (アンタゴニスト)。医薬品としては使われておらず、試薬として販売されている。

## 今回の発見

1. P2Y6R は AT1R と複合体を形成することでアンジオテンシン II による血圧上昇を正に制御していることがわかりました。
2. 低分子化合物により AT1R-P2Y6R 複合体形成を阻害することで、アンジオテンシン II による血圧上昇を抑制できることがわかりました。
3. 血管平滑筋細胞において P2Y6R 遺伝子の発現量が加齢に伴い上昇し、アンジオテンシン II による応答性を増殖から肥大に変化させることがわかりました。

図 1 アンジオテンシン II の生理的、病的役割

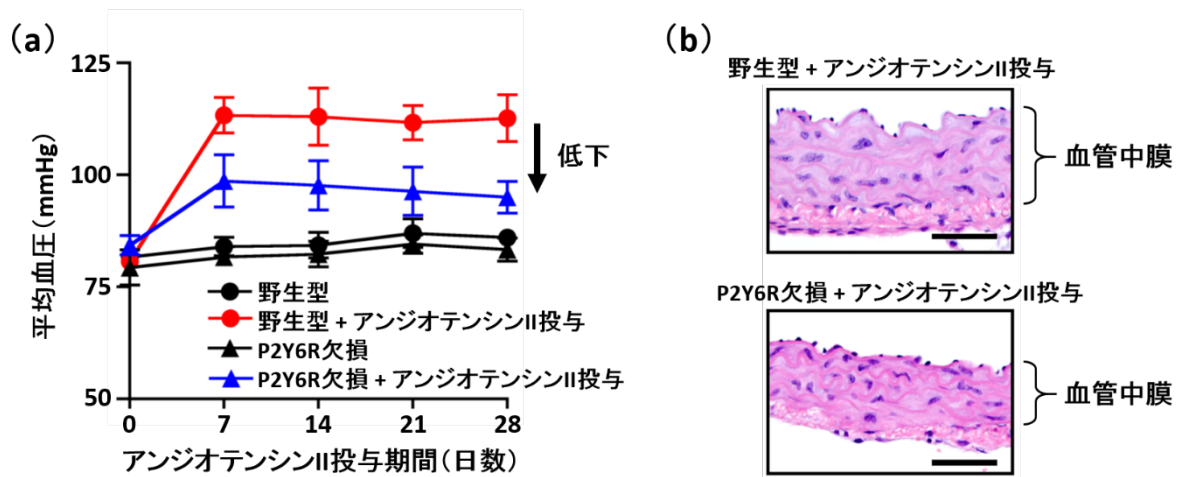


アンジオテンシン II は血管平滑筋細胞に存在する AT1R を介して様々な細胞応答を引き起こします。アンジオテンシン II による生理的応答（血管収縮、血管形成など）は血管恒常性の維持に重要な役割を担っていますが、その一方で、アンジオテンシン II は血管の構造を変化させることで高血圧を誘導するという負の一面を有しています。

図 2

P2Y6R 欠損マウスではアンジオテンシン II による血圧上昇が抑制される

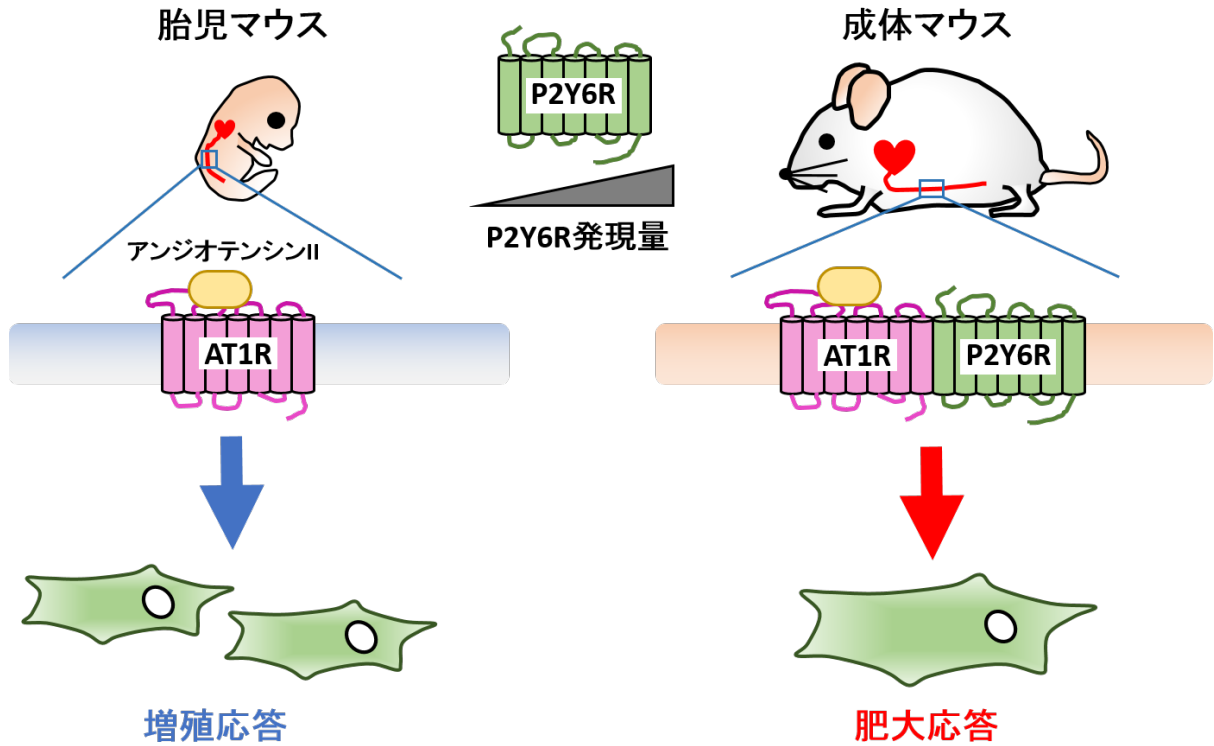
れる



(a) 正常マウスと P2Y6R 欠損マウスにアンジオテンシン II を 4 週間持続投与した時の血圧変化。

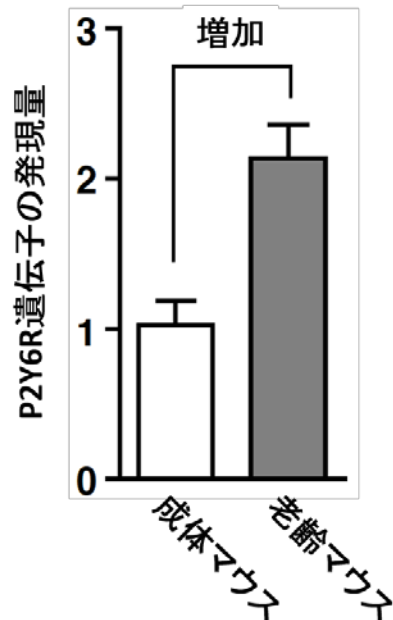
(b) アンジオテンシン II 投与 4 週間後の血管の形態学的解析。欠損マウスでは血圧上昇及び血管中膜の肥厚が抑制されていることがわかりました。

図 3 胎児、成体の血管平滑筋細胞における P2Y6R 遺伝子の発現変化とアンジオテンシン II 応答性との関連性



胎児の血管平滑筋細胞には P2Y6R はあまり発現しておらず、アンジオテンシン II は AT1R を介して増殖応答を誘導します。一方、成体の血管平滑筋細胞では P2Y6R の発現が高く、アンジオテンシン II は AT1R-P2Y6R 複合体を介して肥大応答を引き起こすことがわかりました。

図 4 加齢に伴う P2Y6R 遺伝子の発現上昇



成体（12 週齢）マウスと老齢（1 年齢）マウスから単離した血管で P2Y6R 遺伝子の発現量を比較した結果。老齢マウスの血管では P2Y6R 遺伝子の発現量が増えていることがわかりました。老齢マウスではアンジオテンシン II による血管平滑筋細胞の肥大応答が促進されていると考えられ、加齢に伴う高血圧リスク上昇の原因の一端を担っているのではないかと予想しています。

### この研究の社会的意義

#### AT1R-P2Y6R 複合体形成阻害を主眼とした心血管病の予防・治療法の開発

レニン-アンジオテンシン系は心血管病治療の最重要標的の 1 つであり、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬が多くの製薬会社から発売されています。しかし、これらはアンジオテンシン II 本来の生理的役割も抑制するため、副作用を起こす原因にもなります。AT1R-P2Y6R 複合体をターゲットにすることで、副作用の少ない心血管病治療薬の開発が期待されます。

本研究成果は、加齢に伴う高血圧の原因解明だけでなく、加齢高血圧による心血管リスクの予防・治療法開発にも貢献することが期待されます。

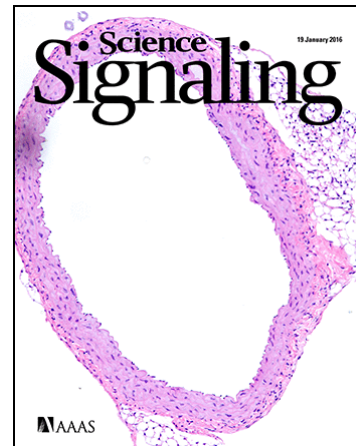


論文情報

**Purinergic P2Y6 receptors heterodimerize with angiotensin AT1 receptors to promote angiotensin II-induced hypertension**

**Akiyuki Nishimura, Caroline Sunggip, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Tsukasa Shimauchi, Takuro Numaga-Tomita, Katsuya Hirano, Tomomi Ide, Jean-Marie Boeynaems, Hitoshi Kurose, Makoto Tsuda, Bernard Robaye, Kazuhide Inoue, Motohiro Nishida** *Science Signaling* 1月19日 online 掲載

\* 本研究成果は、*Science Signaling* 誌  
(2016年1月19日号) のカバー表紙  
に選ばれました。



<研究について>

九州大学 大学院薬学研究院 創薬育薬研究施設統括室  
自然科学研究機構 生理学研究所 心循環シグナル研究部門  
教授 西田基宏 (ニシダ モトヒロ)

TEL: 0564-59-5560 FAX: 0564-59-5560

EMAIL: [nishida@nips.ac.jp](mailto:nishida@nips.ac.jp)

※クロスアポイントメント制度により両機関に所属

<広報に関すること>

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化戦略室  
特任助教 坂本貴和子 (サカモト キワコ)

TEL: 0564-55-7722 FAX: 0564-55-7721

EMAIL: [pub-adm@nips.ac.jp](mailto:pub-adm@nips.ac.jp)

九州大学 広報室

TEL : 092-802-2130 FAX: 092-802-2139

EMAIL: [koho@jimukyushu-u.ac.jp](mailto:koho@jimukyushu-u.ac.jp)