

ANP-GC-A 系を分子標的とした循環器 ・代謝性疾患治療薬開発の基盤確立

国立循環器病研究センター研究所 生化学部
情報伝達研究室長 徳留 健

(共同研究者)

国立循環器病研究センター研究所 所長	寒川賢治
国立循環器病研究センター研究所 生化学部長	宮里幹也
国立循環器病研究センター糖尿病・代謝内科医長	岸本一郎
国立循環器病研究センター高血圧・腎臓内科医長	堀尾武史

はじめに

これまでの研究成果から、我々は心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の受容体である Guanylyl Cyclase-A (GC-A) に対する経口アゴニストが、循環器・代謝性疾患の新規治療薬になり得る可能性について着想した。

本研究の目的は、ANP-GC-A 系の創薬標的としての基盤を、遺伝子工学的手法を用いて確立することである。

研究結果概要

GC-A は血管内皮細胞に豊富に発現することが分かっている。そこで我々は Tie2 promoter および enhancer を使って、血管内皮特異的 GC-A 過剰発現マウス (Tie2-GC-A-Tg) を作製した。本マウスは、以下の様な大変ユニークな表現形を示した (図 1 に実際のデータを記載)。

- 収縮期血圧が野生型 (WT) に比べ 10-15mmHg 程度有意に低い。
- Arterial Elastance が WT に比べ顕著に小さい (約半分)。
- 心拍出量 (Cardiac Output) は WT に比べ有意に多い (約 1.3 倍)。
- 心重量 / 体重比は、WT の 85% と小さいが、拡張末期容積は野生型より大きく、拡張能に優れた心臓である。
- 心室 BNP および SERCA2 の遺伝子発現は WT と同等で、不全心筋でないことは明白である。

つまり、血管に関しては、動脈硬化と真逆のフェノタイプであり、後負荷が小さいことから心拍出量が増大したと考えられる。このようなユニークな表現形を示すマウスは現在までに報告が無い。

また、これとは逆に GC-A 遺伝子欠損マウス (GC-A-KO) の下肢動脈血管造影を SPring-8 で行った

図 1: 血管内皮特異的 GC-A 過剰発現マウス (Tie2-GC-A-Tg) の表現形

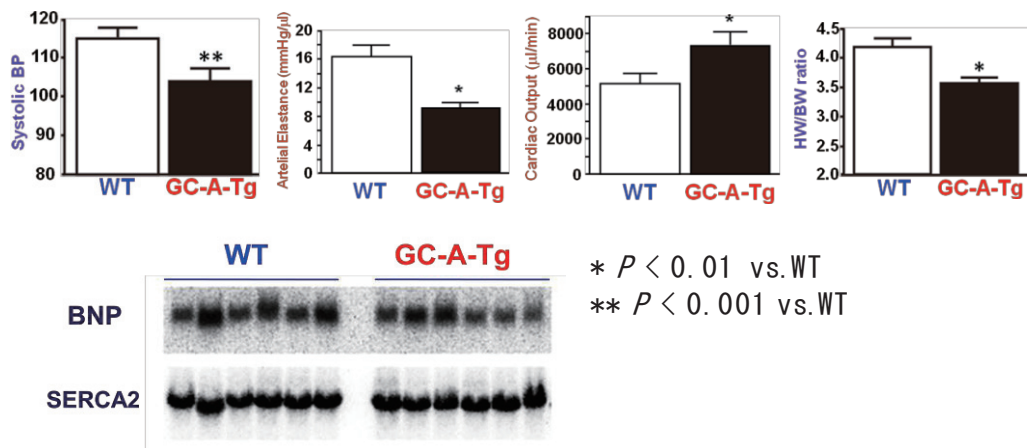


図 2: GC-A-KO および WT の下肢動脈血管造影結果

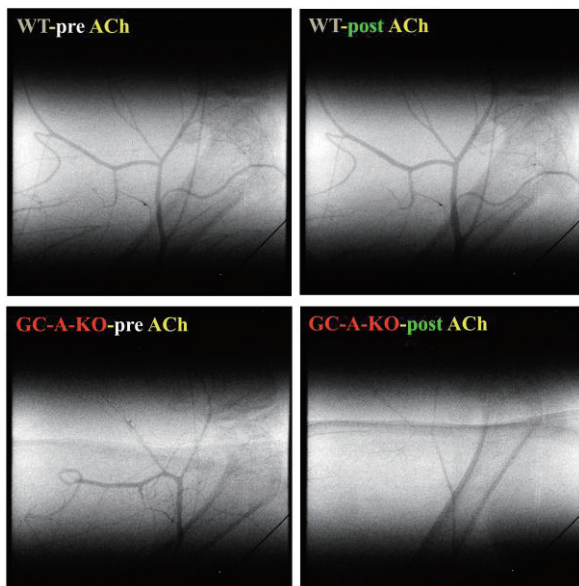
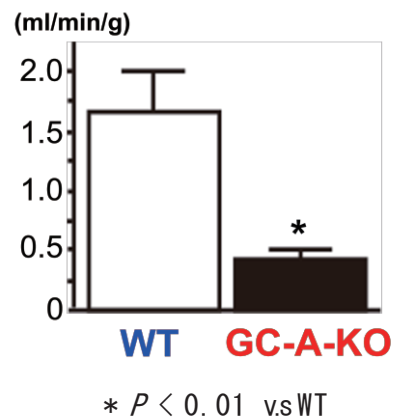


図 3: GC-A-KO および WT の下肢骨格筋血流測定結果

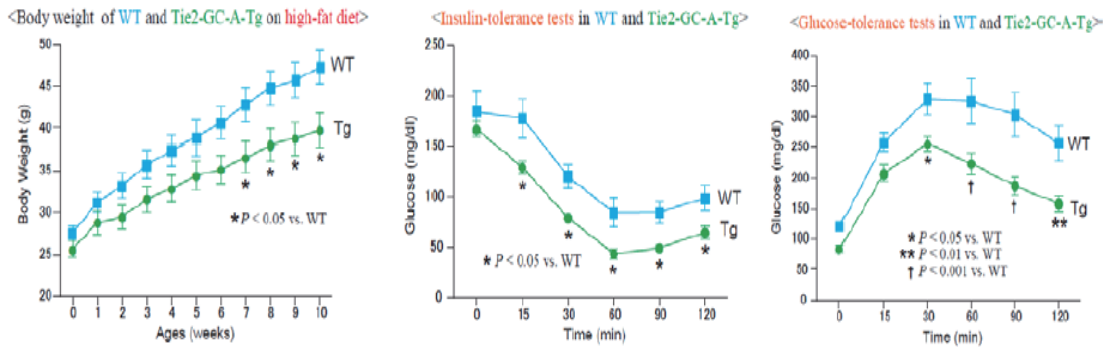


ところ、図 2 のように GC-A-KO では、basal tone が亢進していたほか、アセチルコリン (ACh) 投与により spasm が惹起された。さらにマイクロスフェア法で血流量測定を行ったところ、図 3 のように、GC-A-KO における下肢骨格筋血流は、WT の 25% 程度であった。

以上の結果は、血管内皮 ANP-GC-A 系が、高血圧・動脈硬化および心不全の治療標的として、大変有望であることを示すものである。

さらに Tie2-GC-A-Tg では、図 4 のように、高脂肪食を負荷した際の体重増加が、WT に比較し有意に抑制された。また ITT、GTT にてインスリン抵抗性を評価したところ、ともに WT に比較して顕著に改善していた。

図 4: WT および Tie2-GC-A-Tg に高脂肪食負荷した際の体重・ITT・GTT



これらのデータは、血管内皮 ANP-GC-A 系が、肥満・耐糖能異常症の治療標的としても、大変有望であることを示すものである。

考察

今回の我々の検討により、血管内皮における ANP-GC-A 系が、循環器・代謝性疾患の有望な治療標的であることが示された。Tie2-GC-A-Tg における GC-A のタンパク発現レベルは、野生型マウスの 2 倍程度であり、artificial な実験系ではないと我々は考えている。言いかえると、GC-A に対する合成アゴニストにより、今回の実験結果は再現可能であると我々は考えている。

GC-A は 1 回膜貫通型受容体であり、アゴニストの開発は GPCR (7 回膜貫通型受容体) に比べ難易度が高いことが予想される。一方、ペプチド性医薬のドラッグデリバリーシステムの進歩は目覚ましく、必ずしも合成アゴニストにこだわる必要はない。

今後明らかにすべき点としては、なぜ血管内皮に GC-A を過剰発現することで、主に血管平滑筋によって規定される血管弾性が変化したのか? という点である。我々が行った検討では、ANP-GC-A 系と NO、プロスタサイクリン系の相互関連は見いだせなかった。どんなメカニズム・molecule が、内皮 ANP-GC-A 系による血管弾性変化に関与しているのかは、興味深い点である。また Tie2-GC-A-Tg に高脂肪食を負荷すると、肥満・インスリン抵抗性が改善された。本結果は、Tie2-GC-A-Tg における(骨格筋)血流増加が主な原因と考えているが、今後多くの補完的データ採取が必要である。

要約

血管内皮 GC-A 過剰発現マウスは、高血圧・動脈硬化・肥満・耐糖能異常に対し、明らかな抵抗性を示した。本実験結果は、血管内皮 GC-A が、循環器・代謝性疾患治療薬の有望な分子標的である可能性を示唆する。

文献

- Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M. Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci.* 162 (1-2) :60-65; 2011.
- Nishida H, Horio T, Suzuki Y, Iwashima Y, Tokudome T, Yoshihara F, Nakamura S, Kawano Y. Interleukin-6 as an independent predictor of future cardiovascular events in high-risk Japanese patients: Comparison with C-reactive protein. *Cytokine.* 53 (3) :342-346; 2011.
- Kishimoto I, Tokudome T, Nakao K, Kangawa K. Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. *FEBS J.* 278 (11) :1830-1841; 2011.
- 徳留 健、岸本一郎、寒川賢治 .
内因性ナトリウム利尿ペプチドの虚血組織血管新生促進作用 .
「治療」(南山堂) . 93 (4) :686-688; 2011.
- 岸本一郎、徳留 健、槇野久士、寒川賢治 .
ナトリウム利尿ペプチドと肥満・インスリン抵抗性 .
「実験医学増刊」(羊土社) . 29 (5) :194-201; 2011.