

# SHRの血管平滑筋での アンジオテンシンII産生とインスリン抵抗性

日本大学医学部内科学講座腎臓内分泌内科部門 福田 昇

本態性高血圧症は脳血管障害、虚血性心疾患、腎硬化症等の重篤な合併症を引き起こし、これらは基本的に血管リモダリングに基づいているが高血圧の結果か遺伝的異常かは明確ではない。SHR由来培養血管平滑筋細胞（VSMC）は増殖亢進がみられ<sup>1)</sup>我々はWKY由来VSMCに比し細胞周期が短縮し過剰増殖を示す分子生物学的機構の詳細を報告してきた（図1A、1B）<sup>2, 3)</sup>。培養系には血圧が存在しないため、自身の産生する増殖因子がオートクリン・パラクリンとして働いていると考えられる。

SHR由来VSMCではWKY由来VSMCに比してTGF- $\beta$ 1、PDGF-A鎖、bFGF mRNA発現が増加している事を認めた<sup>2-5)</sup>。さらに無血清でSHR由来VSMCの過剰増殖、細胞周期の短縮および増殖因子発現増加はAT1受容体拮抗剤で抑制される事を見だし<sup>6-8)</sup>、SHR由来VSMCでのAng IIの産生を示唆した。SHR由来VSMCではRIAで明らかなAng IIの産生を認めたが、WKY由来VSMCには認めなかった（図1C）。

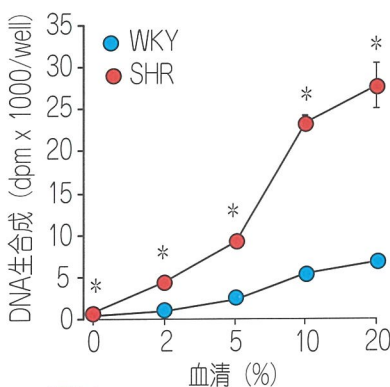


図1A：  
WKYおよびSHR由来VSMCでの  
血清に対するDNA合成

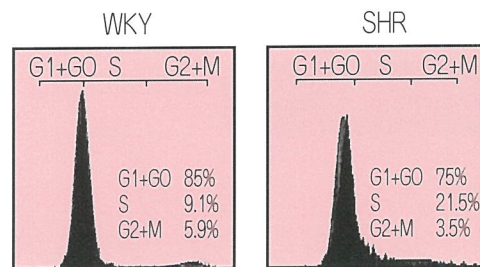


図1B：  
WKYおよびSHR由来VSMCでの  
無血清状態に於ける細胞周期

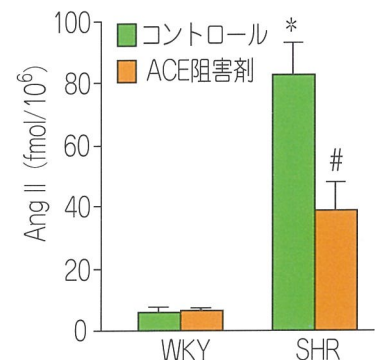


図1C：  
WKYおよびSHR由来VSMCでの  
Ang IIの産生

我々はSHR由来VSMCでのAng II産生系としてアンジオテンシノーゲン、カテプシンD、ACE発現が亢進しており、SHR由来VSMCは単独細胞系でAng II産生系の全ての構成因子が存在している事を初めて見いだした<sup>9)</sup>。

VSMCの形質が合成型へ変換するとゴルジ装置などの細胞内小器官が発達し、蛋白分解酵素、増殖因子等を産生し増殖が亢進する。我々は形質変換マーカーを用いてWKYやヒト由来VSMCにおいても継代やフィブロネクチンにより形質を合成型にするとAng IIを産生してくる事を認めたが、SHR由来VSMCでは形質がすでに合成型でカテプシンD、ACEの蛋白分解酵素の発現亢進によりAng IIを産生している事を確認した<sup>10-12)</sup>。

我々はSHRとWKY由来VSMCでは異なったTGF- $\beta$ 受容体サブタイプが発現し、SHR由来VSMCの過剰増殖に関係している事を見いだした<sup>13)</sup>。またWKY由来VSMCではAng IIIによりTGF- $\beta$ が増加するが、同時に増殖抑制を起こすTGF- $\beta$ タイプI受容体が増加し、内因性TGF- $\beta$ がAng IIの増殖作用を抑制しているが、SHR由来VSMCではタイプI受容体増加が起こらず、TGF- $\beta$ がAng IIの増殖作用を抑制出来ず、タイプII受容体が優位となりPDGF-A鎖を発現刺激し過剰な増殖を起こしていると考えられた<sup>14)</sup>。

またAng II受容体には1型（AT1R）と2型（AT2R）の存在が知られている。VSMCにはAT1Rが殆どである。我々はAT2R遺伝子をWKYおよびSHR由来VSMCに導入し、正常WKY由来VSMCではAT1Rがdown regulationされる事を見いだした<sup>15)</sup>。しかしSHR由来VSMCではAT1Rはdown regulationされず、SHR由来VSMCの過剰増殖の一つの機序と考えられた<sup>16)</sup>。

SHR由来VSMCにおけるこれらの異常は無血清培養系、また血圧の上昇していない4週齢SHR由来VSMCでも観察されることより高血圧の結果でなく遺伝的な異常と考えられる。

SHR由来VSMCが合成型形質を示すメカニズムを検討するため、我々は3週齢WKYとSHRの大動脈中膜平滑筋細胞においてマイクロアレイでの遺伝子発現を検討し、補体C3はSHR由来VSMCでのみ発現しており、SHR由来VSMCでC3に対するアンチセンスDNAで内因性C3を抑制すると、合成型形質が収縮型に向かう事を見出した<sup>17)</sup>。さらにC3は合成型形質を司る転写因子KLF-5を増加させる事を突きとめ、更に検討中である。

最近組織Ang IIがインスリンシグナルを抑制し、インスリン抵抗性を起こしている事が報告された。本態性高血圧患者では約半数にインスリン抵抗性が認められ、ACE阻害剤やARBで改善することが知られており、高血圧症では組織Ang IIがインスリン抵抗性を引き起こしている可能性が考えられた。またインスリン抵抗性症候群では血管障害を起こす。我々はAng IIを過剰に産生するSHR由来VSMCではインスリンシグナルが抑制されているが、ARBにて改善することを見出した<sup>17)</sup> (図2)。またインスリン抵抗性改善剤であるトログリタゾンも内因性Ang IIの作用を抑制し、インスリン抵抗性とVSMC増殖を抑制する事を報告した<sup>18, 19)</sup>。これらSHR由来VSMCでの内因Ang IIがインスリン抵抗性と血管リモダリングを起こしていることより、高血圧症では組織Ang IIは高血圧、血管障害、インスリン抵抗性を同時に起こしていると考えられた。

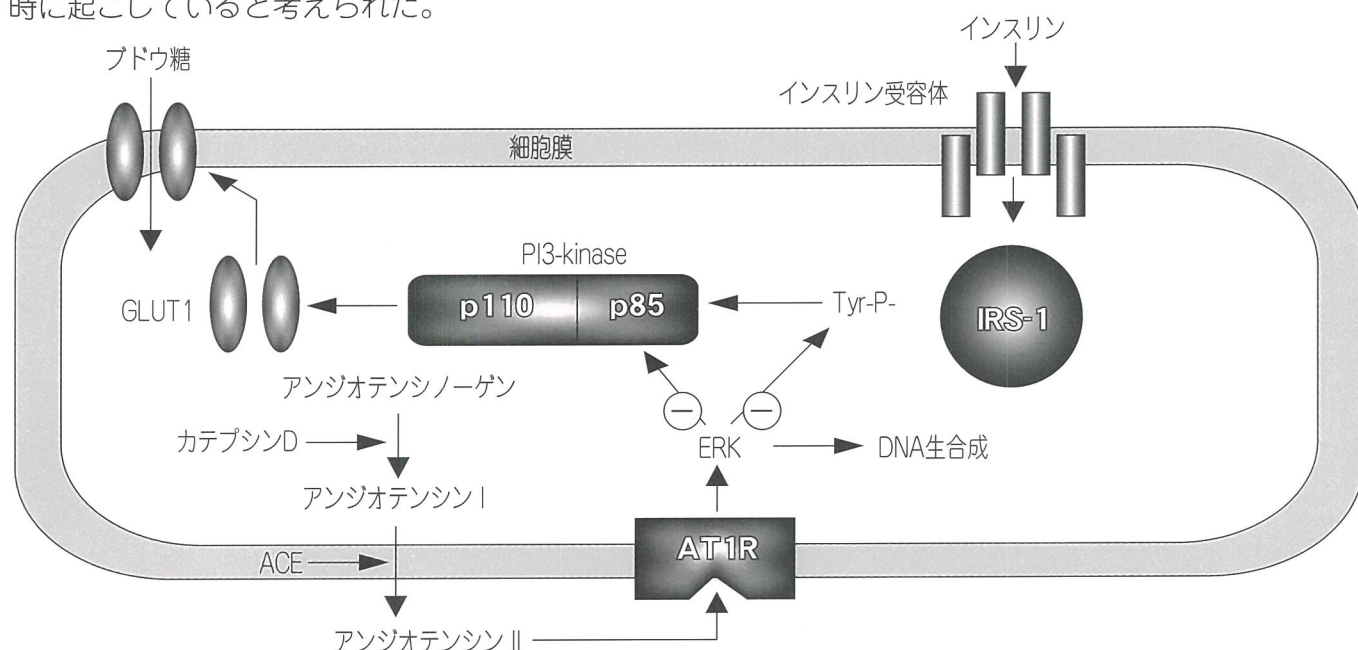


図2： SHR由来VSMCでのインスリン抵抗性のメカニズム、SHR由来VSMCで産生されたAng IIはERKによりIRS-1のチロシンリン酸化、PI3-kinaseを抑制し、インスリン抵抗性を引き起こす

このように、SHR由来VSMCは補体C3の関与で合成型形質となり、内因性にAng IIを産生し、VSMC増殖を引き起こしている事が分かったが、Ang IIの産生はVSMCばかりでなく間葉系の線維芽細胞でも認められ、in vivoでも認められ、血圧の上がない4週齢でも認められる事から、SHRでは遺伝的に全身組織のAng II産生が増加し、酸化ストレス、増殖因子発現により病態を司っていると考えられた。

◆参考文献

1) Yamori Y. (1983) In "Hypertension" (J. Genest <i>et al.</i> eds.), McGraw-Hill, 556-581.	10) Fukuda N <i>et al.</i> (1999) J Hypertens, 17, 1099-1107.
2) Fukuda N. (1997) J Atheroscler Thromb 4, 65-72.	11) Hu WY, Fukuda N <i>et al.</i> (2000) Arterioscler Thromb Vasc Biol 20, 1500-1505.
3) Hu W-Y, Fukuda N <i>et al.</i> (2002) J Hypertens 20, 1323-1333.	12) Hu WY, Fukuda N <i>et al.</i> (2003) J Cell Physiol 196, 284-292.
4) Fukuda N <i>et al.</i> (1997) J Hypertens 15, 1123-1136.	13) Fukuda N <i>et al.</i> (1995) J Hypertens 13, 831-837.
5) Fukuda N <i>et al.</i> (1997) Am J Hypertens 10, 1117-1124.	14) Fukuda N <i>et al.</i> (1998) Hypertension 31, 672-677.
6) Kubo A, Fukuda N <i>et al.</i> (1996) J Cardiovasc Pharmacol 27, 58-63.	15) Jin XQ, Fukuda N <i>et al.</i> (2002) Hypertension 39, 1021-1027.
7) Kubo A, Fukuda N <i>et al.</i> (2000) Am J Hypertens 13, 1117-1124.	16) Su J-Z, Fukuda N <i>et al.</i> (2002) Hypertension 40:853-858.
8) Satoh C, Fukuda N <i>et al.</i> (2001) J Cardiovasc Pharmacol 37, 108-118.	17) Lin Z-H, Fukuda N <i>et al.</i> (2004) Hypertension 44, 1-6.
9) Fukuda N <i>et al.</i> (1999) Arterioscler Thromb Vasc Biol 19, 1210-1217.	18) Fukuda N <i>et al.</i> (2001) J Hypertens 19, 1651-1658.
	19) Fukuda N <i>et al.</i> (2002) Atherosclerosis 163, 229-239.

## SHR SHR等疾患モデル共同研究会

事務局

〒606-8413 京都市左京区浄土寺下馬場町86番地  
 国際健寿ビル1F TEL & FAX : 075-761-2371  
 E-mail:dmcra@j.email.ne.jp

生産管理部

責任者 土倉 寛  
 〒433-8114 浜松市葵東3丁目5番1号  
 TEL & FAX : 053-414-0626  
 E-mail:shrtsuchikura@h5.dion.ne.jp