

特別講演

主催 埼玉医科大学卒後教育委員会・企画 埼玉医科大学心臓血管外科
平成16年6月29日 於 埼玉医科大学第三講堂

A Novel Signaling Paradigm: Possible Role of Angiotensin II Receptors in Cardiac Hypertrophy

Takaaki Senbonmatsu, MD., PhD (千本松 孝明)

Department of Biochemistry, Vanderbilt University, School of Medicine
Research Associate Professor

循環器系疾患は21世紀において世界で最も疾患人口の多い領域になることが予想されている¹⁾。心臓は胎生期にはさかんに分裂、増殖を繰り返すが生後急速に分裂増殖能を失い、種々の負荷に対して心筋細胞数の増加ではなく、個々の心筋細胞のタンパク生合成の亢進(肥大)というかたちで適応する。生理学的には心肥大とは血行力学的な負荷に対する心収縮能を一定に保つための代償機構と定義されるが、その一方では心不全や突然死、不整脈発症の危険因子でもあり、その

メカニズム解明は極めて重要である。近年世界中の研究グループより、心肥大形成メカニズムに関する多数の報告がなされている。その情報伝達系の多様性には驚くばかりである(Fig. 1)^{2,3)}。

レニン-アンジオテンシン系(RA系)は心血管系の機能調節に関わる重要な因子であることは1950年代にそのコンセプトが確立され、現在までに臨床および基礎研究においてその重要性が数多く報告されている⁴⁾。RA系の最終活性産物であるアンジオテンシ

Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy

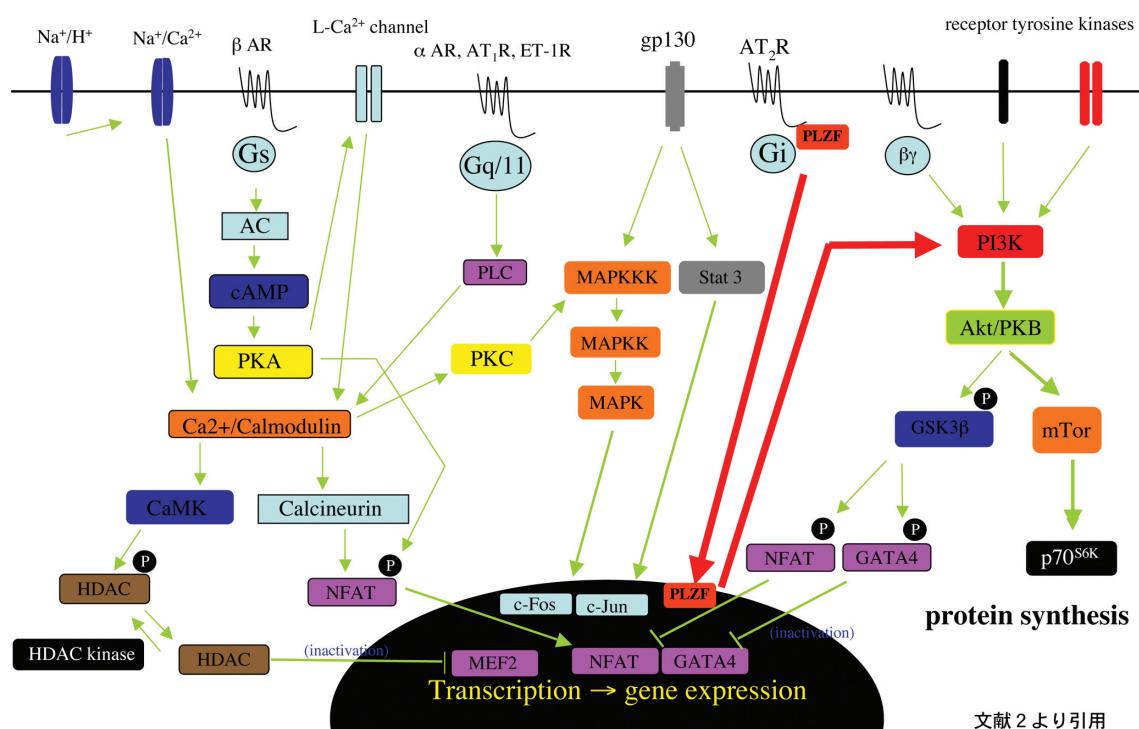


Fig. 1. Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy.

文献2より引用

ンII (Ang II) は、基質であるアンジオテンシノーゲンに2種類の酵素、すなわちレニンとアンジテンシン変換酵素によって産生され、Ang II受容体に結合し生理作用を生じる。Ang II受容体は4種類のサブタイプの存在が示唆されているがクローニングが完了しているのはタイプ1 (AT₁) とタイプ2 (AT₂) である⁵⁻⁸⁾。AT₁受容体はG蛋白共役型受容体ファミリーに属する7回膜貫通型の受容体であり、Ang IIの昇圧作用、細胞の増殖、肥大、分化等の重要な作用は主にAT₁受容体を介する作用と考えられている。一方、AT₂受容体はAT₁と同じく7回膜貫通型の受容体に属するが、情報伝達経路や機能に関して不明な点が多い。これまで報告されてきたAT₂を介するAng IIの作用はチロシン脱リン酸化酵素の一つであるSH₂ domain-containing protein tyrosine phosphatase-1 (SHP-1) や mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1)などの脱リン酸化酵素の活性上昇やアポトーシスの誘発等成長抑制でありAT₁の作用に対して拮抗するものであった^{9, 10)}。最近、我々はAT₂受容体遺伝子を欠損させたマウスを用いて、腹部大動脈縮窄による慢性的圧負荷およびAng IIの長期投与負荷を施行してみたところ、AT₂受容体遺伝子欠損マウスは心肥大を示さなかった^{11, 12)}。この結果よりAT₂受容体も心肥大形成において重要な関わりを持つことが示唆された。次にこのメカニズムを解明するためにイーストツーハイブリッドスクリーニングを施行、 promyelocytic leukemia zinc finger protein (PLZF) をAT₂受容体結合蛋白として同定した¹³⁾。PLZFは分子量約74kDのアミノ末端にPOZドメインをそしてカルボキシル末端に9つのzinc fingerを有するトランスクリプションファクターである。Ang II刺激によりAT₂受容体はPLZFと結合し、インターナリゼーションした。このインターナリゼーションはAT₂受容体阻害薬PD123319およびGi/o阻害薬であるpertussis toxin (PTX) により抑制された。このことよりAT₂-PLZFの結合に三量体Gタンパク質の一つであるGi/oが介在している可能性が示唆された。インターナリゼーション後PLZFは核に移行し、 phosphatidyl inositol-3 kinase (PI3K) のregulatory subunitの一つであるp85 α の発現レベルを上昇することが判明した。PI3K情報伝達系の機能は細胞骨格の制御、細胞サバイバル(抗アポトーシス)、細胞タンパク合成の促進等多岐にわたり、心臓では肥大形成の情報伝達系の一つとして多くの報告がなされている^{14, 15)}。これらのこととはAT₂受容体遺伝子欠損マウスが心肥大を示さなかったメカニズムを十分に説明している。すなわちAT₂受容体はPLZFの存在下でPI3K情報伝達系を活性化させ心肥大を促進する機能を有していることが判明した(Fig. 1)。しかしこれらの新しいAT₂受容体の機能は前述したような過去に報告されたAT₂受容体の機能つまり“AT₁の

作用に対して拮抗するもの”とは一致しない。PLZFの発現は組織選択性的で、心、肝、大腸などで認められたが、血管、腎、脳では認められなかった。そこでPLZF非存在下でのAT₂受容体の機能をSHP-1の活性をコントロールとして観察した。PLZF非存在下ではAT₂受容体はAng II刺激によりSHP-1の活性を有意に上昇させた。しかし受容体のインターナリゼーションは起こらなかった。これらの結果は所謂“AT₁の作用に対して拮抗するもの”とする今までのAT₂受容体の作用に一致する^{9, 16)}。しかしこの環境にPLZFを加えるとSHP-1の活性が抑制され、さらにAT₂受容体のインターナリゼーションが再び認められるようになった(Fig. 2)。すなわちAT₂受容体は細胞のコンポーネンツにより少なくとも2種類以上の作用を有している可能性が示唆された¹⁷⁾。PLZFの発現を認めない血管、腎ではAT₂受容体はAng II刺激によりSHP-1を活性化しgrowth suppressionとして作用するが、心、肝、大腸などのPLZFの発現を認める臓器ではgrowth promotionとして作用している可能性が示唆された(Fig. 3)¹⁸⁾。従ってAT₂受容体を介する心肥大のメカニズムは心臓特異的なものと考えられた。

PLZF Inhibits SHP-1 Activity

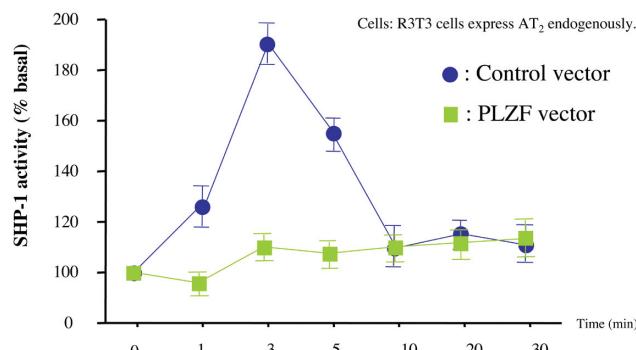


Fig. 2. PLZF Inhibits SHP-1 Activity.

AT₂ Signaling Model: Dual Effects of AT₂

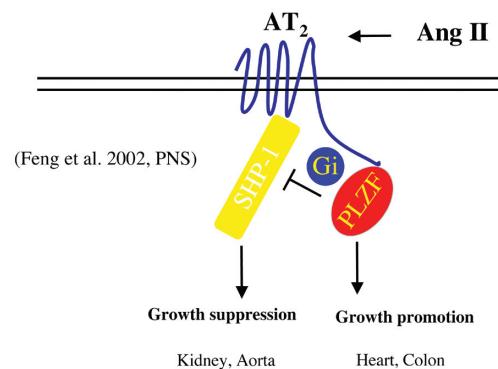


Fig. 3. AT₂ Signaling Model: Dual Effects of AT₂.

まとめ

最近我々の研究室で発見したAT₂受容体を介する新しい心肥大のシグナリングメカニズムについて概説した。前述したように心肥大のシグナリングメカニズムは多岐にわたっている。これらがどのようにクロストークし何がどれだけ重要であるか、まだまだ未解決点は山積みでありそして興味も尽きない。

謝 辞

この原稿は2004年6月29日埼玉医科大学本部棟における講演に基づくものです。講演開催の機会を提供して下さった埼玉医科大学東博彦学長、同心臓血管外科許俊銳教授、荻原正規講師、並びに卒後教育委員会の皆様に感謝申し上げます。

References

- 1) Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104:2746-53.
- 2) Senbonmatsu T. Annual Review 内分泌, 代謝 2004; 120-5.
- 3) Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol* 2003;65: 45-79.
- 4) de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000;52:415-72.
- 5) Sasaki K, Yamano Y, Bardhan S, Iwai N, Murray JJ, Hasegawa M, et al. Cloning and expression of a complementary DNA encoding a bovine adrenal angiotensin II type-1 receptor. *Nature* 1991;351: 230-3.
- 6) Murphy TJ, Alexander RW, Griendling KK, Runge MS, Bernstein KE. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature* 1991;351:233-6.
- 7) Kambayashi Y, Bardhan S, Takahashi K, Tsuzuki S, Inui H, Hamakubo T, et al. Molecular cloning of a novel angiotensin II receptor isoform involved in phosphotyrosine phosphatase inhibition. *J Biol Chem* 1993;268:24543-6.
- 8) Mukoyama M, Nakajima M, Horiuchi M, Sasamura H, Pratt RE, Dzau VJ. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J Biol Chem* 1993;268:24539-42.
- 9) Bedecs K, Elbaz N, Sutren M, Masson M, Susini C, Strosberg AD, et al. Angiotensin II type 2 receptors mediate inhibition of mitogen-activated protein kinase cascade and functional activation of SHP-1 tyrosine phosphatase. *Biochem J* 1997;325(Pt 2):449-54.
- 10) Horiuchi M, Hayashida W, Kambe T, Yamada T, Dzau VJ. Angiotensin type 2 receptor dephosphorylates Bcl-2 by activating mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and induces apoptosis. *J Biol Chem* 1997;272:19022-6.
- 11) Senbonmatsu T, Ichihara S, Price E Jr, Gaffney FA, Inagami T. Evidence for angiotensin II type 2 receptor-mediated cardiac myocyte enlargement during in vivo pressure overload. *J Clin Invest* 2000; 106:R1-5.
- 12) Ichihara S, Senbonmatsu T, Price E Jr, Ichiki T, Gaffney FA, Inagami T. Angiotensin II type 2 receptor is essential for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Circulation* 2001;104:346-51.
- 13) Senbonmatsu T, Saito T, Landon EJ, Watanabe O, Price E Jr, Roberts RL, et al. A novel angiotensin II type 2 receptor signaling pathway: possible role in cardiac hypertrophy. *EMBO J* 2003;22:6471-82.
- 14) Shioi T, Kang PM, Douglas PS, Hampe J, Yballe CM, Lawitts J, et al. The conserved phosphoinositide 3-kinase pathway determines heart size in mice. *EMBO J* 2000;19:2537-48.
- 15) McMullen JR, Shioi T, Zhang L, Tarnavski O, Sherwood MC, Kang PM, et al. Phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) plays a critical role for the induction of physiological, but not pathological, cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:12355-60.
- 16) Feng YH, Sun Y, Douglas JG. Gbeta gamma-independent constitutive association of Galpha s with SHP-1 and angiotensin II receptor AT2 is essential in AT2-mediated ITIM-independent activation of SHP-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:12049-54.
- 17) Inagami T, Senbonmatsu T. Dual effects of angiotensin II type 2 receptor on cardiovascular hypertrophy. *Trends Cardiovasc Med* 2001;11: 324-8.
- 18) Saito T, Inagami T, Senbonmatsu T. Dual Signaling Mechanism of Angiotensin II type2 receptor. 2004 submit.