

報道関係各位

平成27年1月7日

国立大学法人 東京医科歯科大学

アンジオテンシンIIによる血管収縮にオートファジーが関与 — 高血圧の新規治療法開発への応用が期待 —

【ポイント】

- 強力な血管収縮物質であるアンジオテンシン II は、異常な血管収縮による高血圧を引き起こします。
- KLHL、WNK という蛋白質は腎臓において塩分感受性高血圧を引き起こす、重要な因子として知られていました。
- オートファジーは細胞内の蛋白質を分解する仕組みの一つとして知られています。
- 本研究により、アンジオテンシン II が選択的なオートファジーを誘導し、KLHL2-WNK3-NKCC1 というシグナル伝達系を制御するという、アンジオテンシン II による血管収縮における新たな分子機序が発見されました。
- 高血圧の病態解明の新たな切り口を見出したことで、新規治療法開発への応用が期待できます。

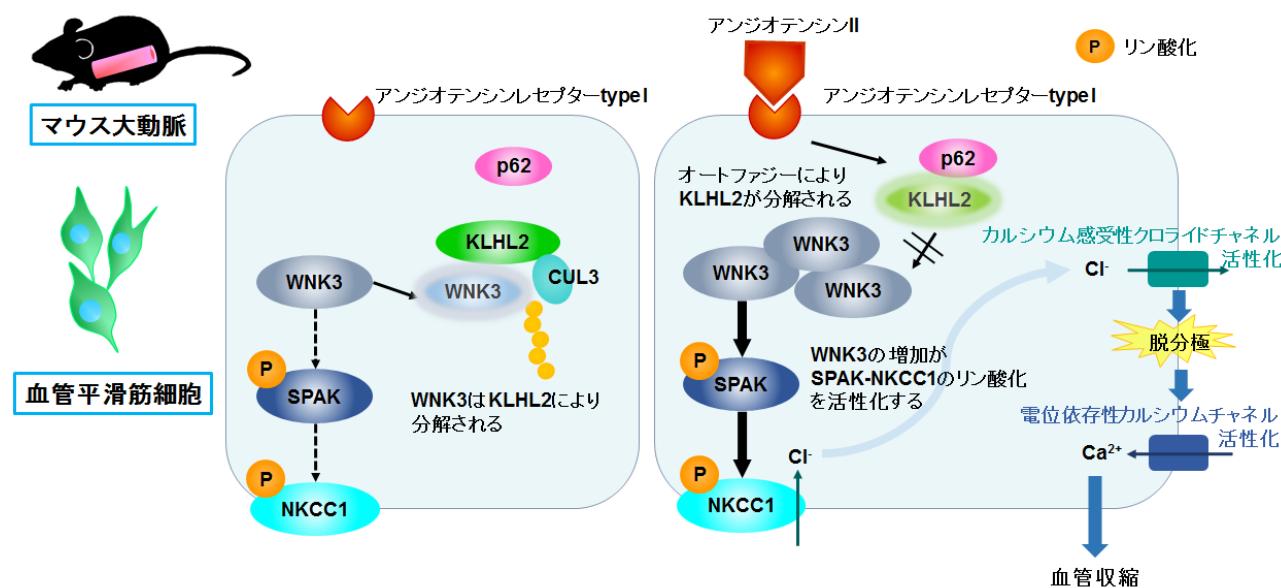


図 1. 血管平滑筋におけるアンジオテンシン II-KLHL2-WNK3-SPAK-NKCC1 シグナル

東京医科歯科大学大学院・腎臓内科学分野の銭谷慕子（院生）、内田信一教授の研究グループは、アンジオテンシン II による血管収縮の新しい機序を発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに厚生労働省科学研究費補助金、独立行政法人日本学術振興会、公益法人ソルトサイエンス研究財団、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人万有生命科学振興国際交流財団、公益財団法人車両競技公益記念財団の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Journal of the American Society of Nephrology* のオンライン版に 2015 年 1 月 2 日付けで公表され、2015 年 9 月号の同誌に掲載予定です。

【研究の背景】

高血圧は脳卒中、心筋梗塞、腎臓病などの原因となり、寿命にも大きな影響を及ぼしています。日本の高血圧者数は約 4300 万人、高血圧に関係する死亡者数は年間約 10 万人と推定されており、高血圧は今日も注目の高い病気です。本研究チームは遺伝性高血圧を引き起こす WNK キナーゼの研究を通して、塩分感受性高血圧の機序の解明を進めてきました。腎臓では WNK4 が SPAK キナーゼをリン酸化し、リン酸化された SPAK キナーゼが Na-Cl（ナトリウムクロライド）共輸送体をリン酸化します。その結果腎臓での塩分再吸収が増加し、塩分感受性高血圧を引き起こします。また近年我々は、KLHL という蛋白が WNK キナーゼをユビキチン化して分解することも明らかにしてきました。腎臓においては KLHL3 が WNK1 および WNK4 の分解を行っています（*Cell Rep* 2013, *Hum Mol Genetics* 2014）。

血管の収縮は腎臓での塩分再吸収と並んで、高血圧の一因として大きな役割を担っています。血管の収縮には、Ca の細胞内への流入により引き起こされますが、そのためには細胞内クロライド濃度が NKCC1 の活性維持により高く維持される事が必要となります。本チームの最近の研究により、アンジオテンシン II による血管収縮の機序に、WNK3 キナーゼ-SPAK キナーゼシグナルによる伝達系による NKCC1 の活性化が必須であることが判明していました（Zeniya et al, *Hypertension* 2013.）。しかしながら、アンジオテンシン II がどのように WNK3 を制御しているかについては明らかではありませんでした。

【研究成果の概要】

今回の研究では、アンジオテンシン II がどのようにして WNK3 を制御しているか、について明らかにしました。まずマウスの大動脈と血管平滑筋細胞において、KLHL 蛋白の一つである KLHL2 が存在していることを発見しました。また、マウスや血管平滑筋細胞へアンジオテンシン II を投与する実験により、アンジオテンシン II を投与すると大動脈や血管平滑筋細胞における KLHL2 が減少し、WNK3 キナーゼが増加することが明らかになりました。さらに、KLHL2 のノックダウンおよび強制発現実験により、KLHL2 が WNK3-SPAK-NKCC1 シグナルを制御していることが解明されました。また、種々の分解阻害薬投与やノックダウン実験から、KLHL2 はアンジオテンシン II の刺激により、p62 という選択的オートファジーを起こす分子によって分解されることも明らかになりました。つまり、マウスの血管平滑筋において、ア

ンジオテンシン II は選択的オートファジーというタンパク分解機構を介して KLHL2 を減少させ、KLHL2 が減少することで WNK3 の分解が抑えられ、ひいては WNK3-SPAK-NKCC1 のリン酸化シグナルが活性化するという、新しい血管収縮の機序が明らかになりました（図 1）。

【研究成果の意義】

今回の研究では、アンジオテンシン II による血管収縮の過程に、いままで想定されていなかった分子機序、すなわちアンジオテンシン II が選択的オートファジーを引き起こす事、さらにその対象が WNK3 を分解する分子である KLHL2 である事を見いだしました。その結果、以前の報告と合わせて、血管平滑筋にはアンジオテンシン II- KLHL2-WNK3-SPAK-NKCC1 シグナルによる伝達系が存在する事を解明しました。高血圧患者は人口の高齢化に伴い現在も増加傾向にあり、様々な研究が行われていますが、機序においてはいまだ未解明な点も多く、降圧薬も単なる降圧効果以上の臓器保護作用が求められています。本研究による新たな血圧調節の分子機構の発見により、オートファジーという現象や KLHL2・WNK3 といった新規の分子をターゲットとした新しい高血圧の治療の可能性が見いだされたことで、今後の高血圧の治療の進歩が期待されます。

【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
腎臓内科学分野 内田 信一（ウチダ シンイチ）
TEL: 03-5803-5214 FAX: 03-5803-5215
E-mail: suchida.kid@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp