

## 受容体間の機能的相互作用による血管収縮機構を解明

### 研究成果のポイント

1. ホルモン受容体 APJ による血管収縮には、 $\alpha 1A$  アドレナリン受容体との機能的な協調作用が重要であることが明らかとなりました。
2. 血管平滑筋で APJ を過剰発現するマウス (SMA-APJ マウス) の解析から、APJ は  $\alpha 1A$  アドレナリン受容体との同時刺激で、血管平滑筋の強い収縮を誘導させることを発見しました。
3. 本研究で開発した SMA-APJ マウスは、高血圧や血管攣縮の発症メカニズムを理解するための、有用なツールとなることが期待されます。

国立大学法人筑波大学 生存ダイナミクス研究センター(TARA)の深水昭吉教授らの研究グループは、ホルモン受容体APJ<sup>注1)</sup>による血管収縮には $\alpha 1A$ アドレナリン受容体<sup>注2)</sup>との機能的な協調作用が重要であることを明らかにしました。

ホルモン受容体APJは、血管組織で内皮細胞と平滑筋細胞の両者に発現し、内皮細胞のAPJは血管を拡張し血圧を下げることで知られています<sup>参考文献1)</sup>。一方、APJは血管を収縮させる作用も示唆されています<sup>参考文献2, 3)</sup>、その詳細な機構は不明でした。

本研究グループは、血管平滑筋細胞にてAPJ遺伝子を過剰発現するマウス(SMA-APJマウス)を作製し、その機能を解析したところ、本マウスはAPJリガンドであるアペリン<sup>注1)</sup>の刺激によって血圧が上昇すること、体内で血管を収縮させること、APJと $\alpha 1A$ アドレナリン受容体の同時刺激で単離血管を強力に収縮することを見出しました。また、APJと $\alpha 1A$ アドレナリン受容体がヘテロダイマー(二量体)を形成することを突き止め、これまで知られていなかった、APJと $\alpha 1A$ アドレナリン受容体による血管平滑筋の収縮機構を発見しました。

著しい血管平滑筋の収縮は、血管の狭窄を引き起こし、虚血性心疾患や脳梗塞などのリスクを高めます。従って、本研究で開発したSMA-APJマウスは、正常な血管収縮性制御や血管狭窄の発症メカニズムを探るための有用なツールになると期待されます。

本研究の成果は、2019年9月3日付「*The Journal of Biochemistry*」でオンライン先行公開され、同誌2019年11月号の表紙に選ばれました。

\*本研究は、公益財団法人高輝度光科学研究センター(JASRI:課題番号 2012A1631、SPring-8 ビームライン BL28B2、実験責任者 深水昭吉)、国立循環器病センター研究所、千葉大学大学院医学研究院、横浜市立大学医学研究科、聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科、東京高輪病院との共同研究、そして、豪州モナシュ大学(Biomedicine Discovery Institute and Department of Physiology)との国際共同研究により実施されました。また、日本学術振興会の科学研究費補助金(科研費):基盤研究(A)「アルギニンメチル化酵素と栄養補給路の機能的ネットワークの解明」(25252062:深水昭吉)、基盤研究(C)「受容体間相互作用を介した血管平滑筋APJ受容体による血管狭窄メカニズムの解明」(26430086:石田純治)によって実施されました。

## 研究の背景

血圧の維持には、血管平滑筋細胞と血管内皮細胞による血管の収縮と弛緩の調節が重要です。本研究グループは、血管組織の平滑筋細胞と内皮細胞の両者に発現するホルモン受容体APJについて、APJが一酸化窒素の産生を介して血管を弛緩することを明らかにしてきました。一方で、APJは血管を収縮させることが示唆されていましたが、その作用の詳細については、明らかになっていませんでした。

## 研究内容と成果

本研究では、血管平滑筋細胞にてAPJ遺伝子を過剰発現するマウス(SMA-APJマウス)を作製し、血管の収縮機能の解析を行いました。その結果、APJリガンドのアペリン(ペプチド)の刺激によってSMA-APJマウスの血圧が上昇すること、また、SPring-8での*in vivo*(生体内)血管イメージング解析から、アペリン刺激がSMA-APJの血管を収縮させることを明らかにしました。さらに、SMA-APJマウスからの単離血管を用いた解析により、APJは $\alpha$ 1Aアドレナリン受容体との同時刺激で、血管を強力に収縮すること(図1)、および、APJと $\alpha$ 1Aアドレナリン受容体がヘテロダイマーを形成することを突き止め、これまで知られていなかったAPJと $\alpha$ 1Aアドレナリン受容体による血管平滑筋の収縮機構を明らかにしました。以上の結果は、ホルモン受容体APJによる血管収縮には、 $\alpha$ 1Aアドレナリン受容体との機能的な協調作用が重要であることを示しています(図2)。

## 今後の展開

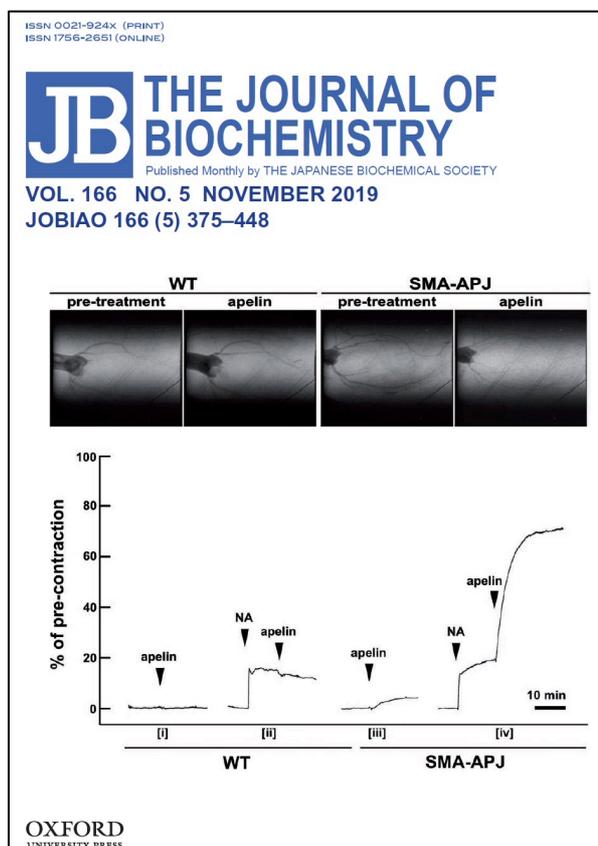
血管平滑筋の著しい収縮は、血管の狭窄の原因となり、虚血性心疾患や脳梗塞など、心血管疾患のリスクを高めますが、血管収縮の詳細な制御機構の解明は途上です。本研究で開発したSMA-APJマウスは、正常な血管の収縮の制御の仕組みや、血管狭窄の発症メカニズムを探るための有用なモデル動物になると期待されます。

## 参考図

図1: The Journal of Biochemistry 掲載号表紙

【表紙: 上パネル】 高輝度光科学研究センターSPring-8施設を用いた*in vivo*血管造影: SMA-APJマウスのへのAPJ受容体リガンド(apelin)の投与で、心臓冠動脈血管が収縮し、一部の走行血管が消失しました。

【表紙: 下パネル】 リガンド刺激による単離血管の収縮解析: 野生型マウス(WT)の血管では、apelin刺激で血管が弛緩したのに対し(i および ii)、SMA-APJマウスの血管では、apelinで収縮を認め(iii)、ノルアドレナリン(NA)とapelinとの同時刺激で、より強い血管の収縮が観察されました(iv)。



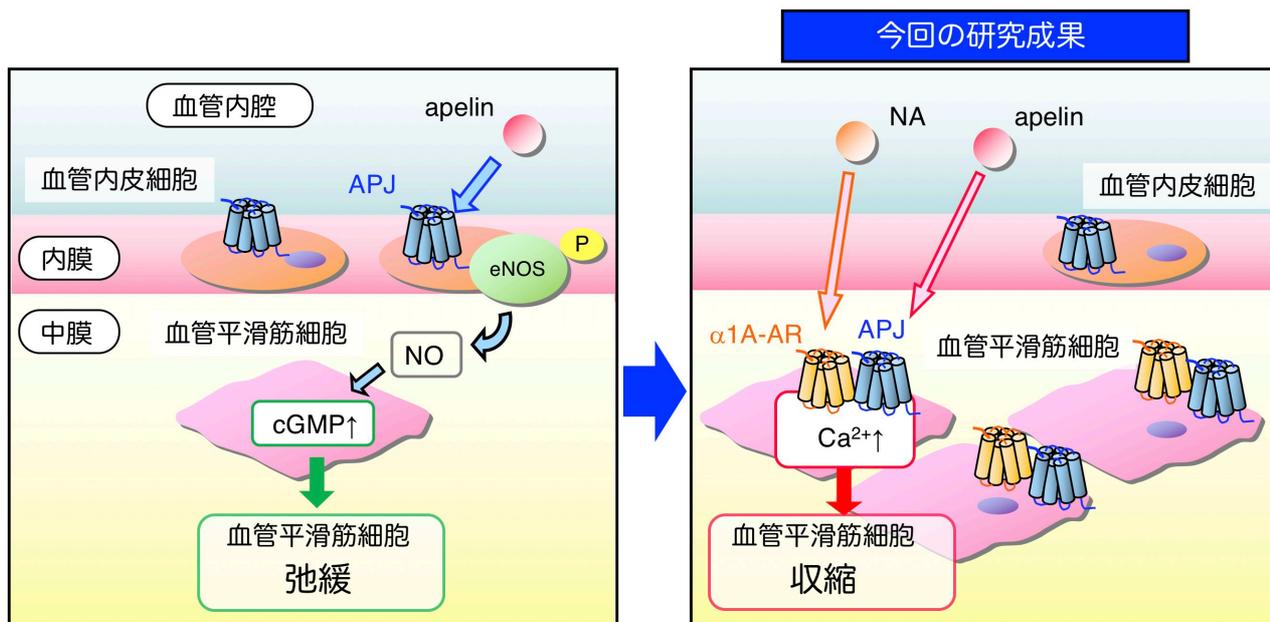


図2: 血管組織での APJ を介した血管収縮の調節

血管の内膜には内皮細胞が、中膜には平滑筋細胞が存在します。血管内皮細胞の APJ は、リガンドである apelin 刺激で一酸化窒素合成酵素(eNOS)によって NO が産生され、cGMP を介して血管を弛緩させることがこれまで分かっていました(上図:左)。今回の研究から、血管平滑筋細胞の APJ が、 $\alpha 1A$ -アドレナリン受容体( $\alpha 1A$ -AR)と相互作用することで、協調的な血管収縮の調節に重要であることが明らかになりました(上図:右)。

### 用語解説

注1) ホルモン受容体 APJ (apelin-APJ 系)

APJ は、血圧制御に重要なアンジオテンシン I 型受容体(AT1)と高い相同性を有する 7 回膜貫通型受容体で、リガンドとして apelin ペプチドが同定されています。APJ は血管や心臓などの循環器系で高く発現し、血管の収縮や血圧の調節に加え、心臓の機能制御にも重要なホルモン受容体系です。

注2)  $\alpha 1A$  アドレナリン受容体

アドレナリン受容体は、アドレナリン、ノルアドレナリン(NA)を始めとするカテコールアミン類によって活性化される 7 回膜貫通型受容体で、 $\alpha 1A$  アドレナリン受容体は、主に血管平滑筋に存在し、リガンド刺激により細胞内の  $Ca^{2+}$  流入量の増加を介した血管の収縮制御や前立腺の収縮などに関わっています。

### 参考文献

- 1) Ishida J, *et al.* J. Biol. Chem. 279: 26274–26279 (2004)
- 2) Hashimoto T, *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 6: 1267–1272 (2006)
- 3) Nagano K, *et al.*, Mol. Med. Rep. 5: 1371–1375 (2013)

### 掲載論文

【題名】 Cooperative action of APJ and  $\alpha 1A$ -adrenergic receptor in vascular smooth muscle cells induces vasoconstriction  
(血管平滑筋細胞 APJ は  $\alpha 1A$  アドレナリン受容体との協調作用により血管収縮を誘発する)

【著者名】 Katsumasa Nagano<sup>†</sup>, Chulwon Kwon<sup>†</sup>, Junji Ishida, Tatsuo Hashimoto, Jun-Dal Kim, Nana Kishikawa, Mei Murao, Kenjiro Kimura, Yoshitoshi Kasuya, Sadao Kimura, Yi-Ching Chen, Hirotsugu Tsuchimochi, Mikiyasu Shirai, James T. Pearson, and Akiyoshi Fukamizu

† These two authors contributed equally to this work

【掲載誌】 *The Journal of Biochemistry* (2019) (DOI: 10.1093/jb/mvz071)

問合わせ先

深水 昭吉(ふかみず あきよし)

筑波大学生存ダイナミクス研究センター(TARA) 教授