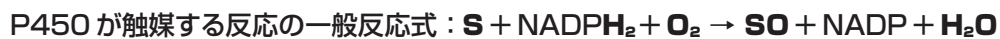


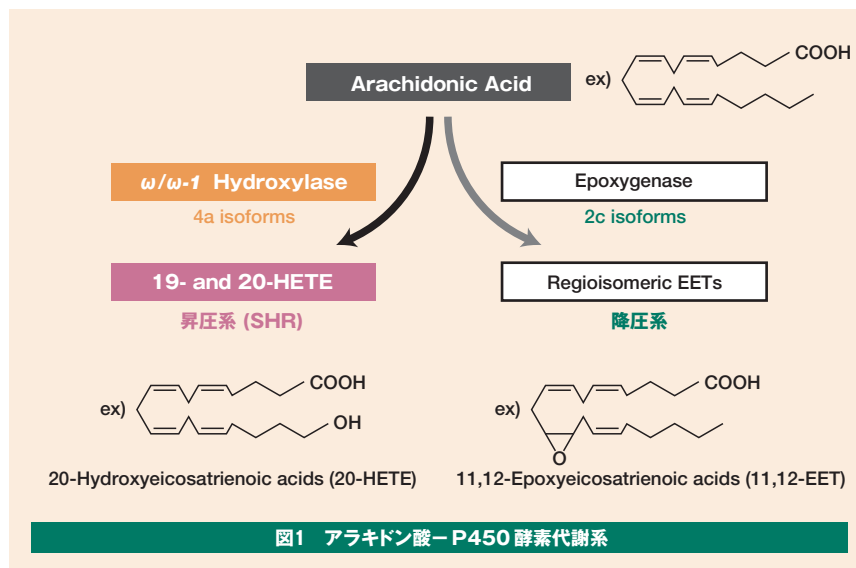
食塩感受性高血圧への新知見 —酸化酵素P450の亜系遺伝子 *4a10* の関与—

東京大学先端科学技術研究センター 分子生物医学分野 中川 清

P450は、細菌から哺乳類動物に至る生物種に広範囲分布する酸化酵素の総称であり、以下の一般反応式で示すように、一原子酸素添加酵素 (monooxygenase) としての働きをする。

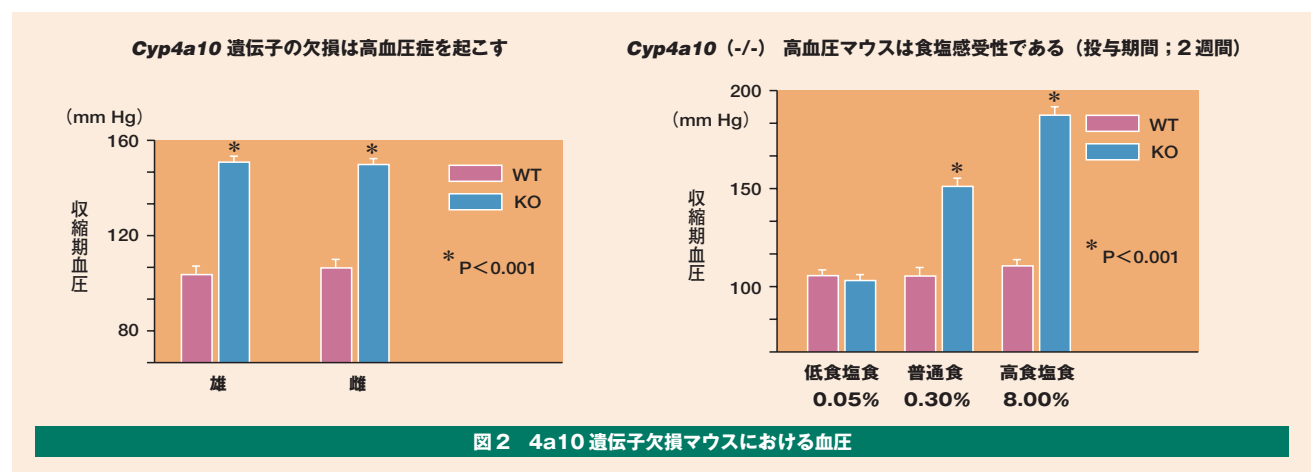


近年、数多く存在するP450サブファミリーの中で、特にこのアラキドン酸代謝系におけるP450酵素 ($\omega/\omega-1$ Hydroxylase および Epoxygenase) およびその代謝産物 (20-HETE、EET、プロスタグランジン等) は、高血圧症発症機構の一因として注目されている。以下にアラキドン酸・P450酵素代謝系の概略図を示した (図1)。



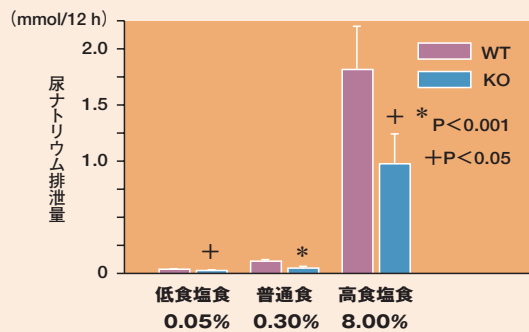
このようにアラキドン酸代謝系には $\omega/\omega-1$ Hydroxylase (P450酵素遺伝子 (マウス) : *4a10, 4a12, 4a14*) によって昇圧物質 (20-HETE) を産生する昇圧系、Epoxygenase (P450酵素遺伝子 (マウス) : *2c44, etc*) によって降圧物質 (11,12-EET, etc) を産生する降圧系が存在する。また本態性高血圧症モデル動物 (SHR) において、昇圧系が亢進している事が報告されている^{1, 2)}。そこで本稿では、昨年 Vanderbilt 大学腎臓病教室 Capdevila 教授とともに

初めて報告した食塩感受性高血圧症を起こす *4a10* 遺伝子欠損マウスについて紹介したい³⁾。



この *4a10* 遺伝子欠損マウス (KO) は性差に関係なく正常マウス (WT) と比較し著しく血圧が亢進している。そして低食塩食 (0.05%) で正常血圧、高食塩食 (8%) でさらに重篤な高血圧となる食塩感受性を伴う高血圧を起こすとてもユニークな遺伝子欠損マウスである事がわかる (図2)³⁾。

Cyp4a10 遺伝子の欠損はナトリウム排泄を減弱させる



Cyp4a10 遺伝子の欠損は尿量を減弱させる

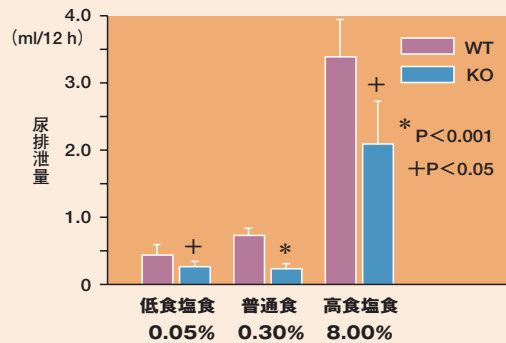


図3 4a10 遺伝子欠損マウスにおける尿中ナトリウム量および尿量

Cyp4a10 (-/-) 高血圧マウスはアミロイド感受性である

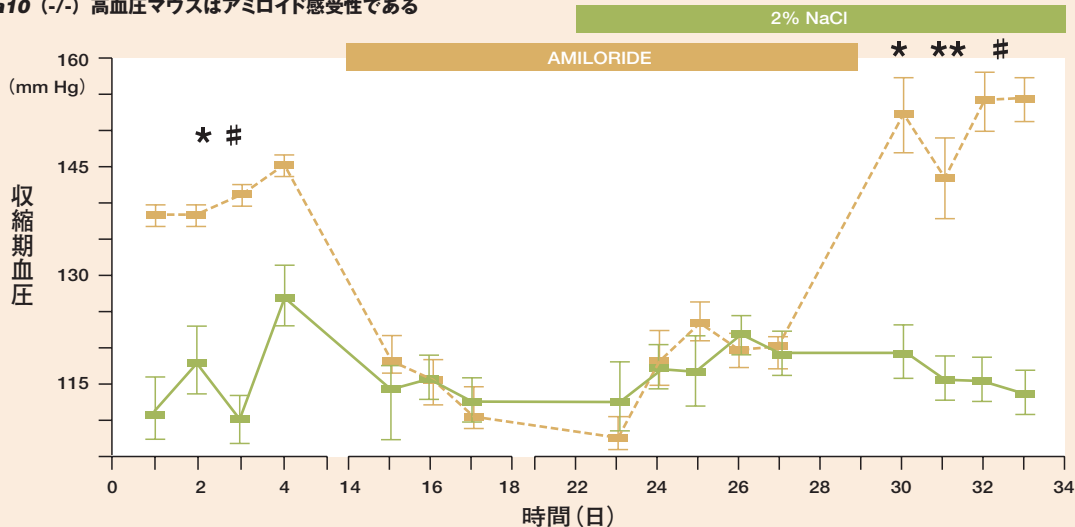


図4 4a10 遺伝子欠損マウスにおけるアミロライドの効果

そしてこの遺伝子欠損マウスは、ナトリウム貯留を起こしていた (図3)。さらにこのナトリウム貯留の原因を検討したところ、上皮性ナトリウムチャネル (Epithelial Na Channel; ENaC) 特異的阻害剤の投与は、高食塩投与においても降圧作用が見られた (図4実線)。またアミロライドの血圧抑制作用が可逆的に反応している事も示された (図4点線)³⁾。つまりこの 4a10 遺伝子の欠損は ENaC 異常を起こし、ナトリウム貯留を起こす事によって血圧をあげている事がわかった³⁾。

最後に、食塩感受性高血圧症解明に P450 遺伝子 4a10 の関与を見いだした事は初めての知見である。今後、この欠損マウスによる研究が高血圧症、特に食塩感受性高血圧症の病態解明に重要な役割を果たすと言えるだろう。

参考文献

- 1). McGiff JC, Quilley J. 20-HETE and the kidney: resolution of old problems and new beginnings. *Am J Physiol.* 1999 ;277(3 Pt 2):R607-23. Review.
- 2). Imig JD. Eicosanoid regulation of the renal vasculature. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000 ;279(6): F965-81. Review.
- 3). Nakagawa K, et. Al., Salt-sensitive hypertension is associated with dysfunctional *Cyp4a10* gene and kidney epithelial sodium channel. *J Clin Invest.* 2006 ;116(6):1696-702.