

細胞外基質代謝と高血圧

大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学 安田 修、楽木 宏実

脊椎動物にみられる細胞外基質の主な構成成分はコラーゲン、エラスチン、ラミニン、プロテオグリカン、フィブロネクチン等である。細胞外基質は恒常性の維持された安定な組織であるが常に分解と合成が行われており、その平衡が保たれることによって恒常性は維持されている。細胞外基質を分解する酵素はマトリクスメタロプロテアーゼ（MMP）と呼ばれる一群の酵素であり、コラーゲナーゼ、エラスターゼ、ストロームリジン、膜型MMPの4種類に分類される。MMP活性は転写、活性化、抑制の3段階で厳格にコントロールされることによって細胞外基質の恒常性維持に貢献している。

抑制を行っているのはTissue Inhibitor of Metalloproteinase (Timp) と呼ばれる分子量2～3万のタンパク質であり、哺乳類では現在までにTimp-1からTimp-4まで4種類が報告されている¹⁾(図1)。4種類のTimpのなかでもTimp-3は細胞外基質に結合して局所的な作用を発揮するという点で他のTimpとは異なっている。

またアポトーシス誘導作用を有し²⁾、Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) 変換酵素 (TACE) を阻害する点も特異的であるほか、血管新生因子VEGFの受容体に競合的に結合してVEGFの作用を阻害することも報告されており³⁾、多機能タンパク質としての側面が明らかにされつつある。

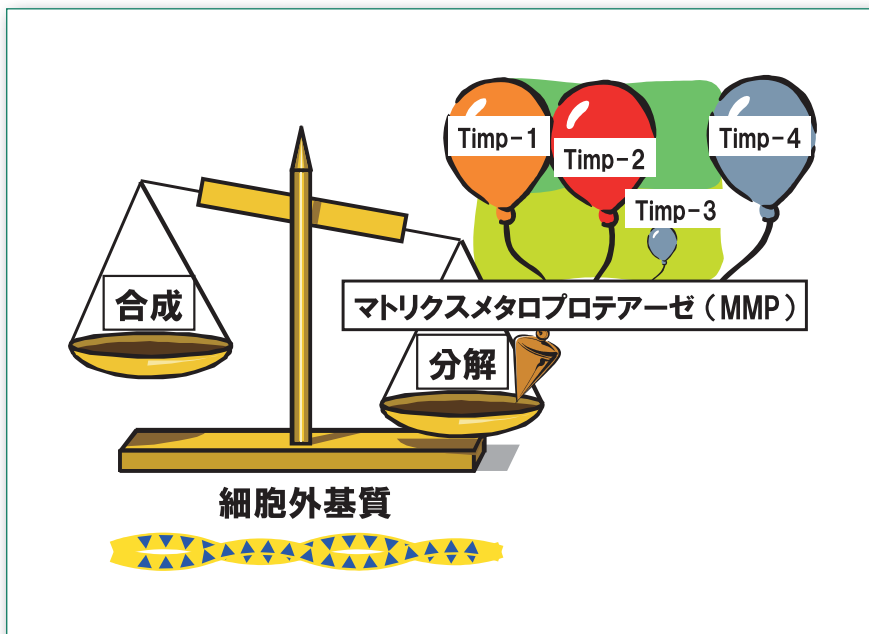


図1 Timp-3(風船)欠損によってMMP活性(分銅)が重くなり分解に傾いた細胞外基質代謝の平衡

Timp-3を欠損したマウスについてはいくつかの表現型が報告されている。Timp-3が欠損すると阻害因子のひとつを失ったMMPは活性化され、細胞外基質の平衡は分解に傾くものと予想される(図1)。実際にTimp-3欠損マウスでは生後2週目から細胞外基質の分解によると思われる肺気腫様の病変が確認され、寿命の短縮が認められた⁴⁾。また21ヶ月齢という高齢マウスにおいては拡張型心筋症様の病変が報告され、MMP-9活性の上昇ならびに拡張型心筋症に特徴的なTNF- α の上昇が確認されている⁵⁾。

我々は細胞外基質代謝が血圧に及ぼす影響を研究するためTimp-3欠損マウスにNO合成酵素

阻害剤であるN(omega)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) 投与を行った。野生型マウスにおいては投与2ヶ月目から明らかな血圧の上昇が認められたのに対し、Timp-3欠損マウスでは有意な血圧上昇は認められず、L-NAME投与を行った期間を通して野生型マウスに比して有意に低い血圧であった^{6,7)}(図2)。そこで次に冠動脈ならびに心筋内の微小血管における壁肥厚と線維化を調べてみた。冠動脈周囲においては野生型とTimp-3欠損マウス間で差はみられなかったものの、心筋内微小血管の周囲では野生型で認められる血管壁肥厚と周囲の線維化がTimp-3欠損マウスでは明らかに抑えられていた。また微小血管周囲における酸化ストレスの産生もTimp-3欠損マウスでは抑制されていた。

同様な結果はPlasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 欠損マウスにおいても報告されている⁸⁾。PAI-1を欠損したマウスの血圧はL-NAME非投与下では野生型と同様であったが、L-NAME投与後は野生型に比して低く、わずかな上昇を示すのみであった。PAI-1はプラスミノゲン活性化の抑制因子として働くだけでなく、MMP活性化阻害因子としての機能も持っていることから興味深い結果である。

MMP阻害因子の欠損がどのような機構で血圧上昇を抑制するかは完全には明らかにされていない面がある。MMP阻害因子の非存在下ではMMPが活性化されることにより微小血管周囲の線維化が抑制され、その結果末梢血管抵抗の上昇と血圧上昇が抑制されると考えることもできる。

しかし、Timp-3欠損マウスの微小血管周囲では酸化ストレスの産生が抑制されていたことから予想されるようにMMP阻害因子欠損は細胞外基質の代謝以外の経路からも血圧上昇に関係しているように思える。L-NAME投与による血圧の上昇は単純に内皮NO合成酵素によるものではなく局所的なAngiotensin Converting Enzyme (ACE) 発現と酸化ストレス増加が関係しているという報告もある⁹⁾。したがってレニン-アンジオテンシン系がMMP阻害因子欠損による血圧上昇に関係していることも考えられる。

今後の細胞外基質代謝の研究から新しい高血圧治療法への手がかりが生み出されることを期待したい。

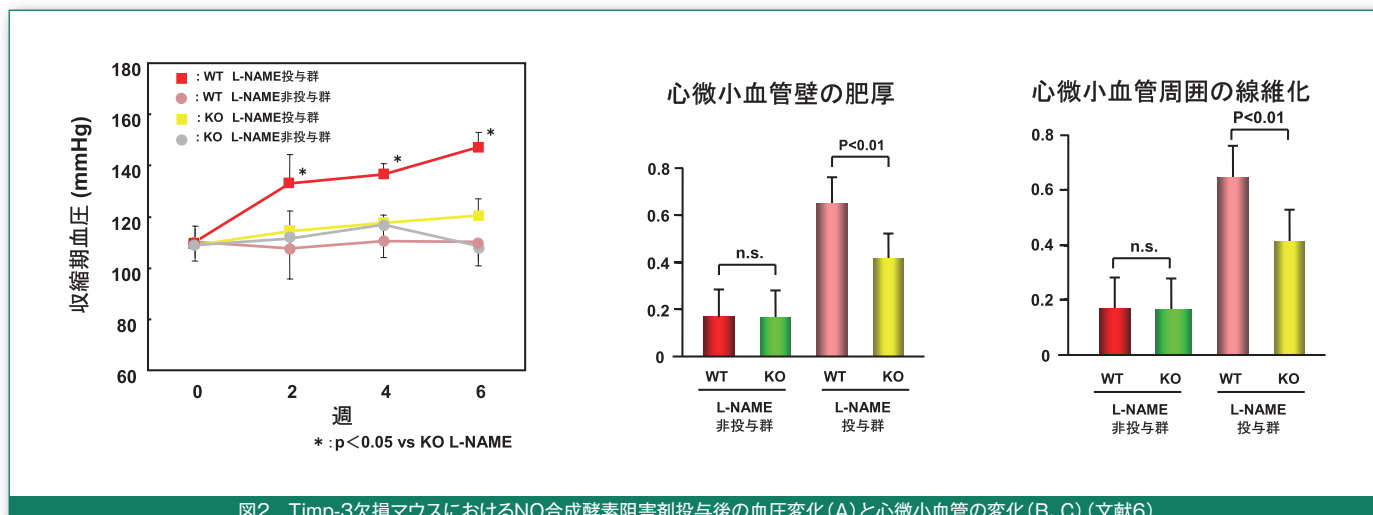


図2 Timp-3欠損マウスにおけるNO合成酵素阻害剤投与後の血圧変化(A)と心微小血管の変化(B、C) (文献6)

参考文献

- 1) Brew, K., Dinakarpanian, D. and Nagase, H. (2000) Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* 1477, 267-283.
- 2) Mannello, F. and Gazzanelli, G. (2001) Tissue inhibitors of metalloproteinases and programmed cell death: conundrums, controversies and potential implications. *Apoptosis* 6, 479-482.
- 3) Qi, J.H., Ebrahim, Q., Moore, N., Murphy, G., Claesson-Welsh, L., Bond, M., Baker, A. and Anand-Apte, B. (2003) A novel function for tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3): inhibition of angiogenesis by blockage of VEGF binding to VEGF receptor-2. *Nat Med* 9, 407-415.
- 4) Leco, K.J., Waterhouse, P., Sanchez, O.H., Gowing, K.L., Poole, A.R., Wakeham, A., Mak, T.W. and Khokha, R. (2001) Spontaneous air space enlargement in the lungs of mice lacking tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3). *J Clin Invest* 108, 817-829.
- 5) Fedak, P.W. et al. (2004) TIMP-3 deficiency leads to dilated cardiomyopathy. *Circulation* 110, 2401-2409.
- 6) Higuchi, M. et al. (2007) Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 deficiency inhibits blood pressure elevation and myocardial microvascular remodeling induced by chronic administration of Nomega-nitro-L-arginine methyl ester in mice. *Hypertens Res* 30, 563-571.
- 7) Okura, T. and Higaki, J. (2007) Inhibition of matrix metalloproteinase and hypertension. *Hypertens Res* 30, 477-478.
- 8) Kaikita, K., Fogo, A.B., Ma, L., Schoenhard, J.A., Brown, N.J. and Vaughan, D.E. (2001) Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency prevents hypertension and vascular fibrosis in response to long-term nitric oxide synthase inhibition. *Circulation* 104, 839-844.
- 9) Suda, O. et al. (2002) Long-term treatment with N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester causes arteriosclerotic coronary lesions in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Circulation* 106, 1729-1735.