

妊娠時血圧調節におけるレニン-アンジオテンシン系の役割とニコチンの作用

岩井 將*、茂木 正樹*、堀内 正嗣*

はじめに

喫煙は心筋梗塞をはじめとする循環器疾患の危険因子のひとつとされており、また高血圧の危険因子でもある。妊娠中の喫煙については、低体重児出産等の悪影響が報告されている。しかしその一方で妊娠高血圧に代表される妊娠中毒症と喫煙との関係は依然、不明なところが多く、むしろ喫煙により妊娠中毒症が軽減されとの報告もあり、妊娠と喫煙との関係の解明が期待されている。

近年、高血圧の発症機構の一つとしてレニン-アンジオテンシン系が注目され、その活性抑制に著しい降圧効果が認められた。そこで今回の検討では、妊娠時の血圧におけるレニン-アンジオテンシン系の役割についてニコチン作用との関連を含めて検討した。

妊娠中毒症とレニン-アンジオテンシン系

妊娠中毒症は、また妊娠高血圧症候群とも呼ばれ、妊娠後期に見られる高血圧と蛋白尿を主とする一連の病態であるが、その発症機構についてはまだ明らかにはされていない。正常妊娠では、レニン-アンジオテンシン系が亢進されているにもかかわらず血圧の上昇が防がれているが、その理由の一つとしてアンジオテンシンⅡによる血管の収縮性が低下していることがあげられる。Gant ら¹⁾によれば、正常妊娠時では、外因性のアンジオテンシンⅡに対する昇圧作用が減弱しており、妊娠中毒症の原因としてアンジオテンシンⅡによる血管収縮性の亢進が考え

られている。アンジオテンシンⅡによる昇圧作用をはじめとする生理作用は主にタイプ 1 (AT1) 受容体と呼ばれるサブタイプを介して発現しており、血管平滑筋収縮作用もこの AT1 受容体を介している。Morgan ら²⁾は、AT1 受容体の遺伝子多型と妊娠高血圧の関係について報告しており、Wallukat ら³⁾は、妊娠中毒症患者血清に AT1 受容体に対するアゴニスティックな自己抗体が見られると報告している。動物モデルにおいても、エンドトキシン持続投与による妊娠中毒症モデルラットにアンジオテンシンⅡ拮抗薬であるロサルタンを投与し症状軽快をみたという報告がある⁴⁾。これらの報告は、アンジオテンシンⅡによる AT1 受容体刺激が妊娠高血圧の要因であることを示唆している。

妊娠とアンジオテンシンⅡ受容体サブタイプ

我々はアンジオテンシンⅡ受容体のもう一つの主要サブタイプであるタイプ 2 受容体 (AT2 受容体) を新しくクローニングした⁵⁾。この受容体は、古典的受容体である AT1 受容体と拮抗して働くことにより、血圧調節や心血管リモデリングにおいて重要な役割を担っていることが、しだいに明らかにされている⁶⁾⁷⁾。AT1 受容体はほぼ全身の組織にわたり発現がみられるのに対し、AT2 受容体は血管を含めた通常組織における発現量は低いとされている。しかし、胎児期においては AT2 受容体が広範に発現することがわかっている。Burrell ら⁸⁾は、妊娠ヒツジの子宮動脈では、妊娠後期に AT2 受容体が増加し約 85-90% と predominant になると報告した。また、妊娠高血圧の病態は、子宮動脈が何らか

* 愛媛大学大学院医学系研究科

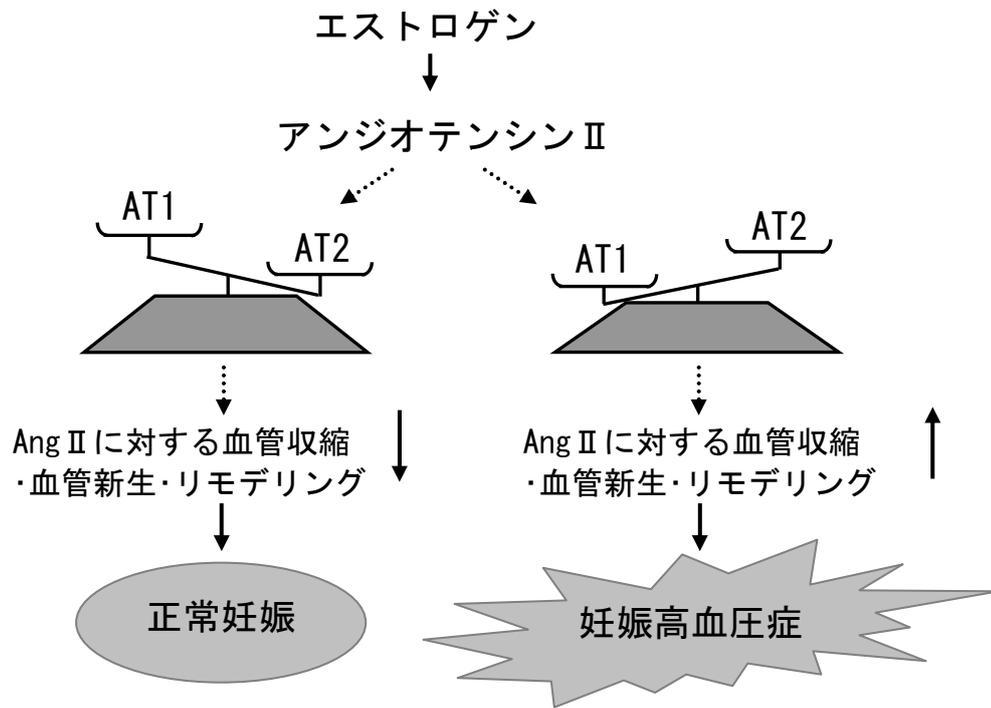


図-1 アンジオテンシン II 受容体サブタイプ機能のバランスから見た妊娠高血圧の発症機序

の要因によって収縮し、それによる昇圧物質が母体に分泌されることで高血圧が生じ一連の症状を呈してくると考えられている。McMullen ら⁹⁾は、妊娠後期のヒツジでは子宮動脈における AT2 受容体が AT1 受容体を介した血管収縮を抑制し、その制御機構が何らかの原因で破綻して、AT2 受容体の down regulation が生じた一部のヒツジ子宮動脈においてのみ、アンジオテンシン II 刺激により過剰な血管収縮反応が見られたと報告している。したがって、AT1 受容体と AT2 受容体刺激作用のバランス異常が妊娠高血圧の一因となっている可能性が考えられる (図-1)。

我々は AT1 受容体と AT2 受容体それぞれの遺伝子欠損マウスを用いて妊娠中の血圧変動を測定した。図-2 に示したように、マウスの妊娠中の血圧は、野生型マウスに比べ AT1 受容体遺伝子欠損マウスにおいては妊娠初期に低値であり、逆に AT2 受容体遺伝子欠損マウスにおいては妊娠後期に高値となることを見出した¹⁰⁾。また、胎盤や臍帯血管には AT1 受容体とともに AT2 受容体も同程度に発現していることから、胎盤・臍帯における AT1 受容体と AT2 受容体発

現と刺激作用のバランスが妊娠中の血圧変動に関連するのではないかと推測された。

血管平滑筋細胞の増殖におけるアンジオテンシン II とニコチンの相互作用

喫煙による心血管障害の影響には、その成分中のニコチンの作用が重要であると考えられている。そこで我々は、アンジオテンシン II とニコチンとの相互作用について、血管平滑筋細胞に対する影響を検討した。先に述べたように、妊娠高血圧の発症には子宮動脈の収縮が関係すると考えられるが、胎盤や臍帯血管にも AT1 受容体と AT2 受容体の発現が高度に見られることから、これら組織における血管形成も高血圧の病態発現に重要ではないかと考えられる。血管平滑筋細胞の増殖についてラット大動脈由来の培養細胞を用いて [³H]thymidine 取り込みを DNA 合成の指標として測定すると、アンジオテンシン II (10^{-7} M) を培養液に添加することにより血管平滑筋細胞の DNA 合成が促進する。さらにアンジオテンシン II は細胞増殖の指標としての *c-fos* promoter の転写活性も増加させた。これらの作用は AT1 受容体を介していることが

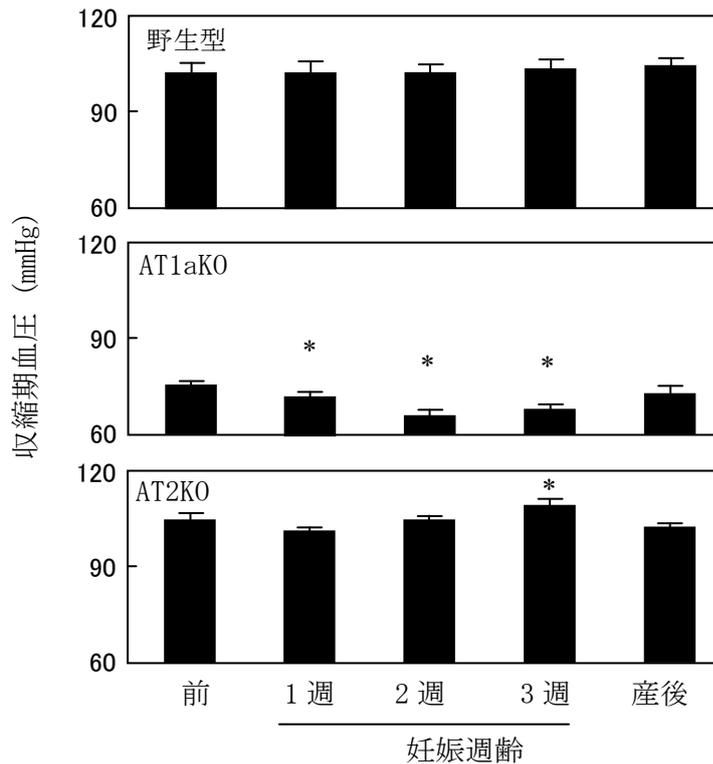


図-2 アンジオテンシンII受容体ノックアウトマウスの妊娠前後における血圧変化
 AT1aKO: AT1a受容体ノックアウト、AT2KO: AT2受容体ノックアウト、* $p < 0.05$ vs. 野生型

判明した。一方、これら血管平滑筋細胞の DNA 合成と *c-fos* promoter の転写活性に対し、ニコチンは $10^{-7} \sim 10^{-8}$ M の低濃度では促進的に、また比較的高濃度においては抑制的に作用することが判明した。これらの実験条件において、ニコチンは AT1 受容体発現量には影響を与えなかった。これらの結果から、ニコチンには血管平滑筋細胞増殖を促進する作用があることがわかったが、その作用はアンジオテンシンIIに比べると弱いものであった。そこで、次に我々はニコチンとアンジオテンシンIIの相互作用について検討を加えた。培養液中にアンジオテンシンII (10^{-7} M) に加えてニコチン (10^{-8} M) を添加すると、ニコチンはアンジオテンシンIIによる DNA 合成と *c-fos* promoter の転写活性をいずれも相乗的に増強した (図-3)。これらの効果は、血管線維芽細胞においても同様に認められた。この結果より、ニコチンは比較的低濃度においても、血管組織に対するアンジオテンシンIIの作用を増強すると考えられる。

さらに、細胞増殖に関する細胞内シグナルについても検討すると、アンジオテンシンIIは、AT1 受容体を刺激して、細胞増殖に関わる伝達因子である ERK のリン酸化に加え、転写因子である STAT1、STAT3 のチロシンリン酸化及びセリンリン酸化、さらに p38MAPK リン酸化も促進する。これら因子のリン酸化は、その活性増加を示している。アンジオテンシンIIに加えてニコチンを添加すると、これら AT1 受容体刺激に伴うシグナル伝達因子や転写因子活性を相乗的に増強することが判明した。

おわりに

これらの実験結果より、妊娠時の血圧調節に AT1、AT2 両受容体の発現バランスが重要であり、ニコチンは AT1 受容体刺激と協調して血管平滑筋・線維芽細胞の増殖を増強することが示唆された。この作用が臍帯形成を含む妊娠時の血圧調節に影響する可能性が考えられる。

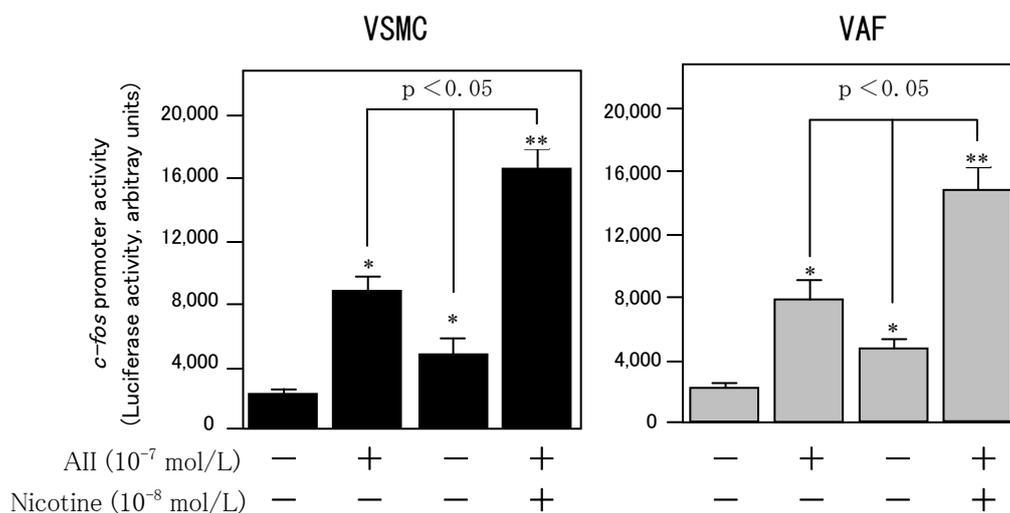


図-3 アンジオテンシンIIによるc-fos promoter 転写活性に対するニコチンの増強作用
 VSMC: 血管平滑筋細胞、VAF: 血管周囲線維芽細胞、* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ vs. コントロール

文 献

- Gant NF, Daley GL, Chand S et al. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973; 52: 2682-9.
- Morgan L, Crawshaw S, Baker PN et al. Functional and genetic studies of the angiotensin II type 1 receptor in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *J Hypertens* 1997; 15: 1389-96.
- Wallukat G, Homuth V, Fischer T et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest* 1999; 103: 945-52.
- Doering TP, Haller NA, Montgomery MA et al. The role of AT1 angiotensin receptor activation in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1307-12.
- Mukoyama M, Nakajima M, Horiuchi M et al. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven-transmembrane receptors. *J Biol Chem* 1993; 268: 24539-42.
- Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999; 33: 613-21.
- Horiuchi M, Lehtonen JY, Daviet L. Signaling mechanism of the AT2 angiotensin II receptor: crosstalk between AT1 and AT2 receptors in cell growth. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 391-6.
- Burrell JH, Lumbers ER. Angiotensin receptor subtypes in the uterine artery during ovine pregnancy. *Eur J Pharmacol* 1997; 330: 257-67.
- McMullen JR, Gibson KJ, Lumbers ER et al. Interactions between AT1 and AT2 receptors in uterine arteries from pregnant ewes. *Eur J Pharmacol* 1999; 378: 195-202.
- Takeda-Matsubara Y, Iwai M, Cui TX et al. Roles of angiotensin type 1 and 2 receptors in pregnancy-associated blood pressure change. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 684-9.