

血圧制御におけるアンジオテンシン- Wnt5a シグナルクロストークの解明

河原崎和歌子

国際医療福祉大学

【研究の背景】

脳心血管病の危険因子である高血圧は加齢と共に増加する。申請者はこれまで、加齢により血中の抗加齢因子 Klotho が減少した状況で高食塩食を摂取すると、血管収縮経路である non-canonical Wnt5a-RhoA 系が活性化し、血管収縮が亢進して高血圧を発症することを高齢マウスモデルで示し、高齢者における食塩感受性高血圧の発症機序を明らかにしてきた。また、加齢個体における食塩感受性高血圧の抑制には Wnt5a 阻害薬や Klotho 補充が有用であることを提示した¹⁾。さらに、Ang II は血管の RhoA の活性化を介して高血圧形成に関わるが、血管平滑筋細胞を用いた in vitro の実験で Ang II は Wnt5a 依存性に RhoA を活性化し、Klotho により抑制されることを見出した。これらのことから、加齢個体では血中 Klotho が減少し、高食塩摂取時に血管で non-canonical Wnt5a シグナルが活性化され、これに依存して Ang II シグナルが活性化し、両シグナルがクロストークを生じて相乗的に高血圧形成に関わることが示唆された。

【目 的】

加齢個体では血中 Klotho が低下し、食塩感受性高血圧を呈する。その機序として、亢進した血管の non-canonical Wnt5a シグナルが Ang II シグナルとクロストークを生じ、non-canonical Wnt5a シグナル依存性に高血圧を発症することが想定され、本研究にて高齢マウス及び培養血管細胞を用いて検証し、機序の解明を行う。また、これにより高齢者における高血圧の新たな治療標的を探索する。

【方 法】

ヒトの培養血管平滑筋細胞を用いた in vitro の系により、Ang II による RhoA 活性化を惹起する Rho-GEF を特定し、その活性化に関わる因子の中で、Wnt5a 依存性に活性化される分子 X を同定する。さらに Ang II による RhoA 活性化が分子 X 依存性に生じる事を検証する。最終的に、Klotho が減少している高齢マウスにおいて、高食塩摂取にて惹起される高血圧が、Wnt5a シグナル依存的に Ang II シグナルとのクロストークを介して生じており、Wnt5a 阻害薬や分子 X 阻害などの Wnt5a シグナルの抑制により抑制されること、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) とは異なる作用を示すことを検証する。

【結 果】

ヒトの培養血管平滑筋細胞を用いた実験において、Klotho 非存在下で Ang II 刺激による RhoA 活性化に関わる Rho-GEF を確認し、その活性化が Wnt5a 依存性に生じることを認めた。また、Ang II による Rho-GEF の活性化に関わり、Wnt5a 依存性に活性化される因子 X の検証を行っており、高齢マウスでの検証を検討している。

【考 察】

申請者の実験結果から、高食塩摂取高齢マウスのように、血中 Klotho が減少し、血管 Wnt5a 発現の増加を伴う病態にお

いては、亢進した血管の Wnt5a シグナルが、Ang II シグナルと分子 X を介してクロストークを生じ、高血圧形成を促進することが想定される。Wnt5a 阻害薬や分子 X 阻害薬などの Wnt5a シグナルの制御は、高齢者の高血圧治療において新たな治療標的となると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

Ang II による高血圧形成が Wnt5a 依存性に non-canonical Wnt シグナルの活性化を介して生じることはこれまで報告が無く、本研究ではその機序を解明するものである。Wnt5a 阻害薬や分子 X 阻害薬といった Wnt5a シグナル抑制薬は Ang II シグナル抑制作用を示しながらも、アンジオテンシン 1 型受容体を介さず、ARB とは異なる作用機序を併せ持つ高血圧治療薬であることが推察され、ARB やミネラルコルチコイド受容体拮抗薬にて高カリウム血症を生じ易い高齢者や慢性腎臓病患者においても使用しやすい薬であると考えられる。また、Wnt5a シグナル抑制薬は神経系に直接作用しないため、自律神経障害を合併する高齢者や糖尿病合併患者において起立性低血圧や食事性低血圧を生じにくいと考えられるほか、既存薬と異なる作用機序を示すことにより、治療抵抗性高血圧の治療への適用が期待される。

【参考・引用文献】

- 1) Wakako Kawarazaki, Risuke Mizuno, Mitsuhiro Nishimoto, Nobuhiro Ayuzawa, Daigoro Hirohama, Kohei Ueda, Fumiko Kawakami-Mori, Shigeyoshi Oba, Takeshi Marumo and Toshiro Fujita. Salt causes aging-associated hypertension via vascular Wnt5a under Klotho deficiency, J Clin Invest, 130, 4152-4166 (2020).