

## Role of P2Y6 receptor in Cardiovascular Remodeling

キャロライン, スンギップ

<https://hdl.handle.net/2324/1441171>

---

出版情報：九州大学, 2013, 博士（薬学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（4）



氏名	キャロライン スンギップ
論文名	Role of P2Y <sub>6</sub> receptor in Cardiovascular Remodeling

## 論文審査の結果の要旨

血行力学的負荷により誘発される心血管組織の形態構造改変(リモデリング)は、心血管機能低下の増悪要因として注目されている。心血管リモデリングの発症・進展において神経体液性因子の関与が示唆されており、実際にこれらのシグナルを標的とする薬がある程度の臨床的成功を収めている。しかし、心血管病を原因とする死亡者数は依然として多く、より画期的な治療薬開発に結びつく新たな病態形成機構の解明が急務とされている。申請者は、細胞外ヌクレオチドによって活性化される心臓の受容体(プリン作動性受容体)に着目した。細胞外ヌクレオチドは、神経終末から放出されるほか、細胞死や炎症、機械的伸展刺激などによっても細胞内から遊離され、細胞膜上のプリン作動性受容体に作用し、細胞内にシグナルを伝達する。プリン作動性受容体にはイオンチャンネル型の P2X 受容体チャンネルと G タンパク質共役型の 7 回膜貫通型 P2Y 受容体が存在する。このうち、P2Y<sub>6</sub> 受容体が血行力学的負荷による心臓リモデリング(線維化)のトリガー受容体となる可能性が、P2Y<sub>6</sub> 受容体選択的阻害剤を用いた解析により明らかにされていた。しかし、化合物で得られた知見が本当に P2Y<sub>6</sub> 受容体阻害によって起こる現象かどうかは定かでない。そこで本論文では、P2Y<sub>6</sub> 受容体欠損マウスを2つの病態モデルと掛け合わせ評価することで、心血管リモデリングにおける P2Y<sub>6</sub> 受容体の役割解析を行った。

第一章では、アンジオテンシン II (Ang II) 誘発性の慢性高血圧における P2Y<sub>6</sub> 受容体の関与を調べた。野生型マウスで観察される Ang II 誘発性の血圧上昇が、P2Y<sub>6</sub> 受容体欠損マウスまたは P2Y<sub>6</sub> 受容体阻害薬 MRS2578 (3mg/kg/day, i.p.) 処置マウスで部分的に抑制されることが示された。血管周囲および腎糸球体周囲の線維化も、P2Y<sub>6</sub> 受容体欠損マウスでは有意に抑制されていた。P2Y<sub>6</sub> 受容体欠損マウスの血管では Ang II 誘発性の酸化ストレス依存的な血管内皮障害も抑制されていた。初代培養平滑筋細胞においても、Ang II 刺激による細胞応答が P2Y<sub>6</sub> 受容体阻害によって部分的に抑制されたことから、P2Y<sub>6</sub> 受容体は Ang II 受容体と機能的に共役することで高血圧を仲介する可能性が示された。

第2章では、横行大動脈狭窄(TAC)による圧負荷を行い、心臓リモデリングにおける P2Y<sub>6</sub> 受容体の関与を調べた。その結果、P2Y<sub>6</sub> 受容体欠損マウスでは TAC 後の生存率が野生型マウスのそれと比べて顕著に低下することが示された。TAC 6 週間後の P2Y<sub>6</sub> 受容体欠損マウスにおいて、左室機能が野生型マウスのそれと比べて著しく低下しており、形態的にも心筋細胞の肥大(心肥大)と線維化が有意に増加していた。さらに、P2Y<sub>6</sub> 受容体欠損マウス心臓では生存シグナルの活性化が減弱していることも明らかになった。以上の結果は、P2Y<sub>6</sub> 受容体が血行力学的負荷に対する適応シグナルとしての役割を担うことを示唆している。一方、P2Y<sub>6</sub> 受容体選択的阻害薬として信じられてきた MRS2578 がげっ歯類 P2Y<sub>6</sub> 受容体に対しては部分アンタゴニストにしかかなりえないこと、この原因として、げっ歯類 P2Y<sub>6</sub> 受容体に存在する細胞外インテグリン結合(RGD)部位が関与する可能性を新たに提唱した。実際、RGD ドメインを変異させることにより、P2Y<sub>6</sub> 受容体の機械感受性が著しく減弱することがわかった。以上の結果から、P2Y<sub>6</sub> 受容体の RGD ドメインがメカニカルストレスに対する心筋適応を制御している可能性が新たに示された。

本研究により、心血管系における P2Y<sub>6</sub> 受容体の病態生理学的役割が明らかにされた。P2Y<sub>6</sub> 受容体は Ang II 受容体と機能的に共役することで Ang II 誘発性の血管リモデリングを仲介する一方で、圧負荷に対する心筋の適応シグナルとしても働くことが示された。また、げっ歯類 P2Y<sub>6</sub> 受容体の圧ストレス適応の機序として、

細胞外 RGDドメインの関与が新たに示された。これらの知見は、P2Y<sub>6</sub>受容体が心不全や高血圧の新しい創薬標的分子となりうることを強く示唆するものであり、臨床的にも非常に意義深い研究であるといえる。これらのことから、申請者は博士（薬学）の学位に値すると認める。