

高血圧と血管内皮依存性過分極 (EDH)

後藤, 健一
九州大学大学院医学研究院保健学部門看護学分野

<https://doi.org/10.15017/4371062>

出版情報：福岡醫學雑誌. 111 (4), pp.143-150, 2020-12-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



総 説

高血圧と血管内皮依存性過分極 (EDH)

九州大学大学院医学研究院保健学部門看護学分野

後 藤 健 一

はじめに

高血圧は心血管疾患の最大のリスク因子である。高血圧の持続は、血管内皮機能障害を基点として動脈硬化を惹起・進展させ、心血管疾患を発症させる。したがって、高血圧に伴う血管内皮機能障害のメカニズムの解明、さらには血管内皮機能障害の治療法の確立は、臨床的にも非常に重要なテーマである。

血管内皮は、内皮由来一酸化窒素 (NO)、プロスタサイクリンなどの種々の生理活性物質の産生・放出や内皮依存性過分極 (EDH) を惹起させることで、血管平滑筋の緊張調節に極めて重要な役割をはたしている。大動脈などの大血管においては NO が主要な血管弛緩因子であるが、血圧調節にも関与する細小血管レベルでは内皮依存性弛緩反応の大部分が EDH により惹起されることが知られている。したがって、EDH の減弱は血管内皮機能障害を介して血圧の上昇や微小循環障害を惹起させる可能性がある。

本稿では、EDH の高血圧における変化とその機序、治療による修飾について我々のデータを含めてこれまでの知見を概説する。

1. 内皮依存性過分極 (EDH)

1980 年の Furchgott らの内皮由来血管弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factor : EDRF) の発見を契機に、血管内皮細胞は血管の収縮弛緩を調整する因子を産生放出し血管緊張調節に重要な役割をはたしていることが明らかとなった¹⁾。血管にアセチルコリン等のアゴニストを投与すると、血管平滑筋に過分極反応が惹起されることは Furchgott らの EDRF 発見以前より知られていたが、この過分極反応が内皮依存性であることが 1984 年に Bolton らによって報告された²⁾。1988 年に鈴木らは過分極反応が NO 合成酵素阻害薬やシクロオキシゲナーゼ阻害薬では抑制されないことを見出し、NO やプロスタサイクリン以外の第 3 の血管内皮由来弛緩因子の存在を提唱し、内皮由来過分極因子 (endothelium-derived hyperpolarizing factor : EDHF) と命名した³⁾。

1990 年代には多くの研究グループによって EDHF の本体解明を目指した研究が精力的に行われ、EDHF の候補因子としてアラキドン酸代謝産物のエポキシエイコサトリエン酸 (EET)、過酸化水素、硫化水素、カリウムイオンなどが報告された⁴⁾。しかし、すべての動物種や血管床で血管平滑筋の過分極を惹起させる唯一の因子は存在せず、現在では動物種や血管床によって異なる因子が EDHF として作用すると考えられるようになった⁴⁾。

一方で、血管平滑筋の過分極反応は血管内皮と血管平滑筋間に存在する myoendothelial gap junction (MEGJ) と呼ばれる解剖学的構造物を介して、血管内皮細胞の過分極が血管平滑筋細胞に電氣的に伝播する電気現象であるとする説が提唱された⁵⁾⁶⁾。Sandow と Hill らは電子顕微鏡を用いた形態学的研究と微小電極法を用いた電気生理学的研究により、ラット腸間膜動脈においては血管内皮と血管平滑筋は MEGJ を介して電氣的に結合されていることを明らかにした⁷⁾。この場合、血管平滑筋の過分極反応の発生には血管内皮細胞からの液性因子の産生放出は必ずしも必要ではなく、MEGJ を介した電氣的伝搬による血管

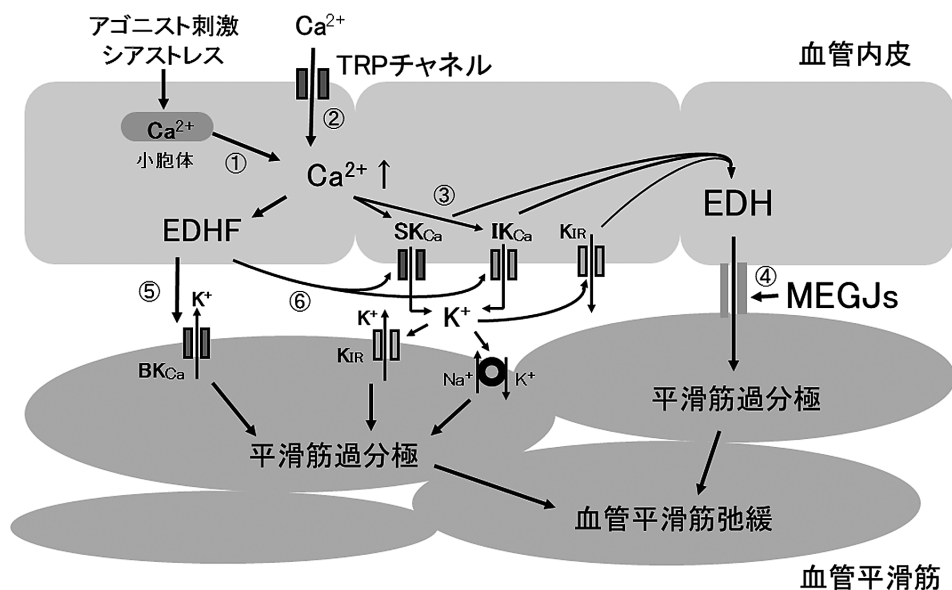


図1 内皮依存性過分極 (EDH)

血管内皮細胞がアセチルコリン等のアゴニスト刺激やシアストレスなどの物理的の刺激を受けると、①細胞内 Ca^{2+} ストアである小胞体からの Ca^{2+} 放出、さらには② TRPV4 や TRPC3 チャンネルからの Ca^{2+} 流入により血管内皮細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇する。 Ca^{2+} 濃度の上昇により③血管内皮の SK_{Ca} および IK_{Ca} が活性化され K^{+} が細胞外に流出することにより血管内皮細胞の膜電位が過分極し EDH が惹起される。④ EDH は血管内皮と血管平滑筋間の MEGJ を介して血管平滑筋に電氣的に伝播し血管平滑筋を過分極させて血管平滑筋の弛緩を惹起する。動物種や血管床によっては血管内皮から EDHF が産生放出され、⑤血管平滑筋の BK_{Ca} や Kir チャンネルなどを活性化することで平滑筋の過分極を惹起する。⑥ EDHF は内皮細胞の K_{Ca} や Kir チャンネルに作用し EDH を増強する場合がある。(文献13より引用改変)

平滑筋の過分極反応を内皮依存性過分極 (endothelium-dependent hyperpolarization : EDH) と呼び、EDHF による過分極と区別されるようになった。Sandow と Hill らは血管径が細くなるほど MEGJ の数が増えることも報告しており⁷⁾、この観察結果は血管径が小さくなるにつれて内皮依存性血管弛緩反応への EDH の寄与が大きくなるという現象⁸⁾ をよく説明する。我々を含め多くの研究グループから電気現象説を支持する数多くの研究結果が報告されており⁵⁾⁻⁷⁾⁹⁾⁻¹¹⁾、我々は血管平滑筋の過分極反応の主体は EDH であり、動物種や血管床によっては液性因子 (EDHF) も関与すると考えている。

2. EDH の発生機序

EDH に関与するイオンチャンネルの同定に関しても数多の研究が行われ、現在では血管内皮の小コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャンネル (SK_{Ca}) および中コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャンネル (IK_{Ca}) が開口することで EDH が惹起されるとのコンセンサスが得られている¹²⁾¹³⁾。

血管内皮細胞がアセチルコリン等のアゴニスト刺激やシアストレスなどの物理的の刺激を受けると、細胞内 Ca^{2+} ストアである小胞体からの Ca^{2+} 放出により細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇し、血管内皮の SK_{Ca} および IK_{Ca} が活性化されチャンネルが開口する。開口した SK_{Ca} および IK_{Ca} より K^{+} が細胞外に流出することにより血管内皮細胞の膜電位が過分極し EDH が惹起される (図1)¹²⁾¹³⁾。小胞体の Ca^{2+} が枯渇した後は、血管内皮に存在する TRPV4 (transient receptor potential vanilloid type 4) や TRPC3 (transient receptor potential canonical type 3) チャンネルが開口することで内皮細胞へ Ca^{2+} が持続的に流入し、EDH が持続すると考えられている (図1)¹⁴⁾¹⁵⁾。S/ IK_{Ca} ノックアウト¹⁶⁾ あるいは血管内皮特異的に TRPV4 をノックアウト¹⁷⁾ したマウスでは血圧が上昇するとともに血管内皮機能が減弱することが報告されており、EDH は

生体内において血圧や血管機能の恒常性維持に重要な役割をはたしていることが示唆される。

EET や K^+ など内皮細胞から産生放出される EDHF は、通常パラクライン的に血管平滑筋の大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネル (BK_{Ca}) や内向き整流性カリウムチャネル (K_{ir}) チャネルなどを活性化することで平滑筋の過分極を惹起するが、動物種や血管床によってはオートクライン的に内皮細胞の K_{Ca} チャネル¹⁸⁾ や K_{ir} チャネル¹⁹⁾²⁰⁾ に作用し EDH を増強する場合がある (図 1)。

3. 高血圧と EDH

1992 年、藤井らは 6~8 カ月齢のラット腸間膜動脈において、EDH による内皮依存性過分極および弛緩反応が、正常血圧対照の Wistar Kyoto ラット (WKY) に比し本態性高血圧症のモデルである高血圧自然発症ラット (SHR) で著明に減弱していることを報告した²¹⁾。この報告は多くの研究グループによって検証され、SHR における EDH の障害は、腸間膜動脈のみならず腎動脈、冠動脈、大腿動脈、眼動脈でも認められること、さらに 2 腎 1 クリップ腎血管性高血圧ラットや DOCA 食塩高血圧ラット、アンジオテンシン II 持続投与高血圧ラット等、高血圧の成因の如何にかかわらず EDH が障害されることが明らかにされた¹³⁾。高血圧発症前の幼若 SHR では EDH による血管平滑筋の過分極および弛緩反応は保たれていること²¹⁾と併せて考えると、EDH は高血圧の結果として障害されると考えられる。

一方で、EDH は高血圧で亢進するとの報告も存在する^{22)~24)}。これらの研究では、EDH の亢進は高血圧による NO の産生障害を代償することで血管内皮機能を保持すると推測されており、EDH が高血圧による血管内皮機能障害の進展予防に重要な役割をはたしている可能性を示唆するものである。しかし、EDH の代償的な亢進は高血圧が長期にわたると消失し EDH は減弱に転じることから²²⁾、高血圧の持続は最終的には EDH を障害すると考えられる。

4. 高血圧による EDH 障害の機序

高血圧による EDH の障害はどのような機序によるのであろうか？ 我々の検討では血管平滑筋に存在する ATP 感受性カリウムチャネル開口薬であるレブクロマカリムによる血管平滑筋の過分極・弛緩反応は EDH が障害されている 8~9 カ月齢の SHR で減弱しておらず、血管平滑筋レベルで過分極刺激に対する反応性が低下しているわけではないと考えられた²⁵⁾。また、血管内皮平滑筋間の電気伝導路である MEGJ の数や電気伝導性も 12 カ月齢の SHR と WKY で有意な差を認めず MEGJ レベルでの異常も否定的であった²⁶⁾。Sandow らは 3 カ月齢の SHR 尾動脈では MEGJ の数が代償的に増加することで EDH による血管平滑筋過分極・弛緩反応が保持されると報告している²⁷⁾。これらの観察結果から少なくとも本態性高血圧症のモデルである SHR においては、高血圧による EDH の障害は血管平滑筋や MEGJ レベルでの異常によるものではないと考えられた。

EDH は血管内皮の SK_{Ca} および IK_{Ca} が活性化することで惹起される。Weston らは 3~4 カ月齢の SHR 腸間膜動脈では血管内皮での SK_{Ca} の発現低下により EDH が減弱すると報告した²⁸⁾。 SK_{Ca} の発現あるいは機能の低下は、アンジオテンシン II 持続投与高血圧ラット、テストステロン持続投与高血圧ラットなど他の高血圧モデルでも認められた¹³⁾。我々も 5 カ月齢脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) の腸間膜動脈の血管内皮において SK_{Ca} の発現が WKY に比し低下していることを確認しており²⁹⁾、 SK_{Ca} の発現や機能の低下が高血圧での EDH の障害に関与している可能性は高い。しかし、 SK_{Ca} の活性化薬である CYPBA による血管過分極・弛緩反応は SHRSP で WKY に比し軽度の低下しか認められず、SHRSP の腸間膜動脈における EDH の著明な減弱には SK_{Ca} の発現低下以外の要因も関与していることが示唆された²⁹⁾。

IK_{Ca} が高血圧での EDH の障害に関与している可能性は低いと思われる。多くの研究で、高血圧ラットや高血圧マウスの血管では IK_{Ca} の発現や機能は保持あるいは亢進していると報告されており¹³⁾、我々も 5 カ月齢 SHRSP の腸間膜動脈では IK_{Ca} の発現や機能は保持されていることを確認している²⁹⁾。 SK_{Ca} と IK_{Ca} で相反する結果が得られる理由は不明であるが、SHRSP では IK_{Ca} の負の制御因子である repressor

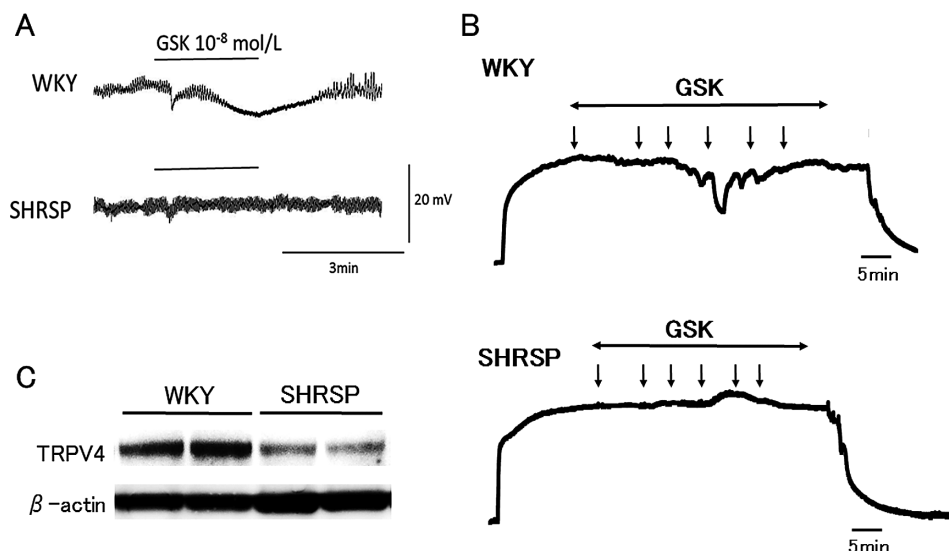


図2 脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) の腸間膜動脈における TRPV4 チャネルの発現・機能の低下
5カ月齢 SHRSP の腸間膜動脈では WKY と比較して TRPV4 の選択的活性化薬である GSK1016790A (GSK) による (A) 過分極および (B) 弛緩反応が著明に減弱しており, (C) TRPV4 の蛋白発現も低下していた. 過分極および弛緩反応は一酸化窒素合成酵素阻害薬とシクロオキシゲナーゼ阻害薬存在下に記録した. (文献 13 より引用改変)

element 1-silencing transcriptional factor が減少しているとの報告がある³⁰⁾. あるいは SK_{Ca} と IK_{Ca} の血管内皮細胞における局在の違い (SK_{Ca} は主に細胞膜表面に, IK_{Ca} は主に MEGJ に分布¹²⁾) が相反する結果に関係しているのかもしれない.

EDH が持続し十分な血管拡張が起こるためには, TRP チャネルを介して血管内皮へ Ca^{2+} が持続的に流入する必要がある¹⁴⁾¹⁵⁾. 我々は5カ月齢 SHRSP の腸間膜動脈では WKY と比較して TRPV4 の選択的活性化薬である GSK1016790A による過分極・弛緩反応が著明に減弱しており, 血管内皮での TRPV4 の蛋白発現も低下していることを明らかにした (図2)²⁹⁾. 同様の結果は他の研究グループからも報告されている. Boudaka らは3カ月齢の SHR 腸間膜動脈で TRPV4 の蛋白発現の減少を³¹⁾, Diaz-Otero らはアンジオテンシン II 持続投与高血圧マウスの脳実質細動脈で TRPV4 と SK_{Ca} の発現と機能が低下することを報告している³²⁾. 以上の研究結果から, 高血圧による EDH の障害に血管内皮細胞の TRPV4 および SK_{Ca} の発現や機能の低下が関与している可能性は高いと考えられる.

最近, Ottolini らは食事性肥満ラットにおいて TRPV4 を介した内皮依存性血管弛緩反応の減弱が肥満に伴う血圧上昇に関与することを報告した¹⁷⁾. Ottolini らの報告では TRPV4 を介した内皮依存性血管弛緩反応の減弱は食事性肥満ラットのみならず肥満患者の細小血管でも認められており¹⁷⁾, TRPV4 の発現や機能の低下がはたして肥満患者の高血圧にも関与しているのか非常に興味深い.

5. 高血圧による EDH の障害に対する治療の効果

我々を含む多くのグループが高血圧に対する降圧治療が EDH の障害を改善することを報告している¹³⁾. 降圧治療による EDH の障害の改善は, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシン受容体拮抗薬, アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬, ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬, 利尿薬いずれの治療でも認められることから^{25)32)~34)}, EDH の障害の改善には降圧自体が重要であると考えられる.

降圧治療による EDH の障害の改善の機序についても検討されている. 9~10カ月齢の SHR をアンジオテンシン変換酵素阻害薬のエナラプリルで2カ月間治療した我々の検討では, 腸間膜動脈における EDH

の障害はエナラプリル治療で WKY と同等のレベルまで改善したが、内皮平滑筋間の MEGJ の数や MEGJ の構成蛋白であるコネキシンの発現に変化は認められなかった²⁶⁾。

降圧治療による EDH の障害の改善とイオンチャネルとの関連についても検討され、高血圧ラットの腸間膜動脈において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬のエナラプリルやリシノプリルによる EDH の障害の改善は SK_{Ca} や IK_{Ca} の発現亢進によってもたらされると報告された³⁵⁾³⁶⁾。Diaz-Otero らはアンジオテンシン II 持続投与高血圧マウスの脳実質細動脈における EDH の障害がミネラルコルチコイド受容体拮抗薬治療により正常対照群と同程度に改善し、障害の改善は TRPV4 と SK_{Ca} の発現と機能の亢進によると報告している³²⁾。さらに興味深いことにアンジオテンシン II 持続投与高血圧マウスで認められた認知機能障害がミネラルコルチコイド受容体拮抗薬治療により改善した³²⁾。認知機能の改善が EDH の亢進による脳微小循環の改善によってもたらされた可能性も考えられる。これらの報告は、EDH は高血圧の結果として障害されること、EDH の障害は血圧の上昇や臓器障害の進展に関与する可能性があること、高血圧による EDH の障害に TRPV4 や SK_{Ca} チャネルの発現や機能の低下が関与することを強く示唆する。しかし、その詳細な分子機序については不明な点が多く、今後の解明が待たれる。

6. 高血圧患者と EDH

EDH はヒトの脳動脈、冠動脈、腸間膜動脈、腎動脈、皮膚細動脈などでも認められる³⁷⁾。しかし、高血圧患者で EDH を検討した報告はごく限られている。Taddei らは本態性高血圧患者の前腕動脈では減弱した NO を代償するために EDH が亢進すると報告している³⁸⁾。一方、本態性高血圧患者の大網動脈³⁹⁾ や子癪前症（高血圧と蛋白尿を伴う）の患者の子宮動脈⁴⁰⁾ では EDH が減弱することが報告されている。高血圧の重症度や罹病期間の違いが結果の相違に関与した可能性が考えられるが詳細は不明である。高血圧患者の内胸動脈ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬が EDH を亢進させるとの報告もあるが⁴¹⁾、その機序については検討されていない。

おわりに

高血圧の持続は EDH による血管平滑筋の過分極・弛緩反応を障害する。この障害は降圧治療により改善することから高血圧の結果と考えられる。高血圧による EDH の障害に血管内皮細胞の TRPV4 および SK_{Ca} の発現や機能の低下が関与する可能性が示唆されるが詳細な機序は不明である。EDH はヒト血管でも認められており、高血圧患者で EDH が減弱するとの報告もある。EDH の減弱は血管内皮機能障害を介して高血圧の進展や微小循環障害に関与する可能性があり、今後、EDH が障害される詳細な分子機序が解明されることで臨床応用につながることを期待したい。

参 考 文 献

- 1) Furchgott RF and Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 288 : 373-376, 1980.
- 2) Bolton TB, Lang RJ and Takewaki T : Mechanisms of action of noradrenaline and carbachol on smooth muscle of guinea-pig anterior mesenteric artery. *J Physiol*. 351 : 549-572, 1984.
- 3) Chen G, Suzuki H and Weston AH : Acetylcholine releases endothelium - derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. *Br J Pharmacol*. 95 : 1165-1174, 1988.
- 4) Busse R, Edwards G, Félétou M, Fleming I, Vanhoutte PM and Weston AH : EDHF : Bringing the concepts together. *Trends Pharmacol Sci*. 23 : 374-380, 2002.
- 5) Chaytor AT, Evans WH and Griffith TM : Central role of heterocellular gap junctional communication in endothelium-dependent relaxations of rabbit arteries. *J Physiol*. 508 : 561-573, 1998.
- 6) Yamamoto Y, Imaeda K and Suzuki H : Endothelium-dependent hyperpolarization and intercellular electrical coupling in guinea-pig mesenteric arterioles. *J Physiol*. 514 : 505-513, 1999.
- 7) Sandow SL and Hill CE : Incidence of myoendothelial gap junctions in the proximal and distal mesenteric arteries of the rat is suggestive of a role in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses.

- Circ Res. 86 : 341-346, 2000.
- 8) Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, Owada MK, Nakaike R, Fukumoto Y, Takayanagi T, Nagao T, Egashira K, Fujishima M and Takeshita A : The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium-dependent relaxations in rat mesenteric circulation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 28 : 703-711, 1996.
 - 9) Coleman HA, Tare M and Parkington HC : K⁺ currents underlying the action of endothelium-derived hyperpolarizing factor in guinea-pig, rat and human blood vessels. *J Physiol.* 531 : 359-373, 2001.
 - 10) Goto K, Fujii K, Kansui Y, Abe I and Iida M : Critical role of gap junctions in endothelium-dependent hyperpolarization in rat mesenteric arteries. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 29 : 595-602, 2002.
 - 11) Dora KA, Sandow SL, Gallagher NT, Takano H, Rummery NM, Hill CE and Garland CJ : Myoendothelial gap junctions may provide the pathway for EDHF in mouse mesenteric artery. *J Vasc Res.* 40 : 480-490, 2003.
 - 12) Garland CJ and Dora KA : EDH : endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signalling. *Acta Physiol.* 219 : 152-161, 2017.
 - 13) Goto K, Ohtsubo T and Kitazono T : Endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) in hypertension : the role of endothelial ion channels. *Int J Mol Sci.* 19 : 315, 2018.
 - 14) Sonkusare SK, Bonev AD, Ledoux J, Liedtke M, Kotlikoff MI, Heppner TJ, Hill-Eubanks DC and Nelson MT : Elementary Ca²⁺ signals through endothelial TRPV4 channels regulate vascular function. *Science.* 336 : 597-601, 2012.
 - 15) Senadheera S, Kim Y, Grayson TH, Toemoe S, Kochukov MY, Abramowitz J, Housley GD, Bertrand RL, Chadha PS, Bertrand PP, Murphy TV, Tare M, Birnbaumer L, Marrelli SP and Sandow SL : Transient receptor potential canonical type 3 channels facilitate endothelium-derived hyperpolarization-mediated resistance artery vasodilator activity. *Cardiovasc Res.* 95 : 439-447, 2012.
 - 16) Brähler S, Kaistha A, Schmidt VJ, Wölfle SE, Busch C, Kaistha BP, Kacik M, Hasenau AL, Grgic I, Si H, Bond CT, Adelman JP, Wulff H, de Wit C, Hoyer J and Köhler R : Genetic deficit of SK3 and IK1 channels disrupts the endothelium-derived hyperpolarizing factor vasodilator pathway and causes hypertension. *Circulation.* 119 : 2323-2332, 2009.
 - 17) Ottolini M, Hong K, Cope EL, Daneva Z, DeLalio LJ, Sokolowski JD, Marziano C, Nguyen NY, Altschmied J, Haendeler J, Johnstone SR, Kalani MY, Park MS, Patel RP, Liedtke W, Isakson BE and Sonkusare SK : Local peroxynitrite impairs endothelial transient receptor potential vanilloid 4 channels and elevates blood pressure in obesity. *Circulation.* 141 : 1318-1333, 2020.
 - 18) Campbell WB and Fleming I : Epoxyeicosatrienoic acids and endothelium-dependent responses. *Pflugers Arch.* 459 : 881-895, 2010.
 - 19) Goto K, Rummery NM, Grayson TH and Hill CE : Attenuation of conducted vasodilation in rat mesenteric arteries during hypertension : Role of inwardly rectifying potassium channels. *J Physiol.* 561 : 215-231, 2004.
 - 20) Sonkusare SK, Dalsgaard T, Bonev AD and Nelson MT : Inward rectifier potassium (Kir2.1) channels as end-stage boosters of endothelium-dependent vasodilators. *J Physiol.* 594 : 3271-3285, 2016.
 - 21) Fujii K, Tominaga M, Ohmori S, Kobayashi K, Koga T, Takata Y and Fujishima M : Decreased endothelium-dependent hyperpolarization to acetylcholine in smooth muscle of the mesenteric artery of spontaneously hypertensive rats. *Circulation Research.* 70 : 660-669, 1992.
 - 22) Büsselmeier E, Popp R, Fisslthaler B, Larson CM, Fleming I, Busse R and Brandes RP : Aged spontaneously hypertensive rats exhibit a selective loss of EDHF-mediated relaxation in the renal artery. *Hypertension.* 42 : 562-568, 2003.
 - 23) Sofola OA, Knill A, Hainsworth R and Drinkhill M : Change in endothelial function in mesenteric arteries of Sprague-Dawley rats fed a high salt diet. *J Physiol.* 543 : 255-260, 2002.
 - 24) Goto K, Kansui Y, Oniki H, Ohtsubo T, Matsumura K and Kitazono T : Upregulation of endothelium-derived hyperpolarizing factor compensates for the loss of nitric oxide in mesenteric arteries of dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Hypertens Res.* 35 : 849-854, 2012.
 - 25) Goto K, Fujii K, Onaka U, Abe I and Fujishima M : Renin-angiotensin system blockade improves endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertension.* 36 : 575-580, 2000.
 - 26) Ellis A, Goto K, Chaston DJ, Brackenbury TD, Meaney KR, Falck JR, Wojcikiewicz RJ and Hill CE : Enalapril treatment alters the contribution of epoxyeicosatrienoic acids but not gap junctions to endothelium-derived hyperpolarizing factor activity in mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 330 : 413-422, 2009.

- 27) Sandow SL, Bramich NJ, Bandi HP, Rummery NM and Hill CE : Structure, function, and endothelium-derived hyperpolarizing factor in the caudal artery of the SHR and WKY rat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 23 : 822-828, 2003.
- 28) Weston AH, Porter EL, Harno E and Edwards G : Impairment of endothelial SK (Ca) channels and of downstream hyperpolarizing pathways in mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol.* 160 : 836-843, 2010.
- 29) Seki T, Goto K, Kiyohara K, Kansui Y, Murakami N, Haga Y, Ohtsubo T, Matsumura K and Kitazono T : Downregulation of endothelial transient receptor potential vanilloid type 4 channel and small-conductance of Ca^{2+} -activated K^{+} channels underpins impaired endothelium-dependent hyperpolarization in hypertension. *Hypertension.* 69 : 143-153, 2017.
- 30) Giachini FRC, Carneiro FS, Lima VV, Carneiro ZN, Dorrance A, Webb RC and Tostes RC : Upregulation of intermediate calcium-activated potassium channels counterbalance the impaired endothelium-dependent vasodilation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Transl Res.* 154 : 183-193, 2009.
- 31) Boudaka A, Al-Suleimani M, Al-Lawati I, Baomar H, Al-Siyabi S and Zadjali F : Downregulation of endothelial transient receptor potential vanilloid type 4 channel underlines impaired endothelial nitric oxide-mediated relaxation in the mesenteric arteries of hypertensive rats. *Physiol Res.* 68 : 219-231, 2019.
- 32) Diaz-Otero JM, Yen TC, Fisher C, Bota D, Jackson WF and Dorrance AM : Mineralocorticoid receptor antagonism improves parenchymal arteriole dilation via a TRPV4-dependent mechanism and prevents cognitive dysfunction in hypertension. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 315 : H1304-H1315, 2018.
- 33) Goto K, Fujii K, Kansui Y and Iida M : Changes in endothelium-derived hyperpolarizing factor in hypertension and ageing : response to chronic treatment with renin-angiotensin system inhibitors. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 31 : 650-655, 2004.
- 34) Seki T, Goto K, Kansui Y, Ohtsubo T, Matsumura K and Kitazono T : Angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan improves endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *J Am Heart Assoc.* 6 : e006617, 2017.
- 35) Albarwani S, Al-Siyabi S, Al-Husseini I, Al-Ismail A, Al-Lawati I, Al-Bahrani I and Tanira MO : Lisinopril alters contribution of nitric oxide and KCa channels to vasodilatation in small mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats. *Physiol Res.* 64 : 39-49, 2015.
- 36) More AS, Mishra JS, Hankins GDV, Yallampalli C and Sathishkumar K : Enalapril normalizes endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxation in mesenteric artery of adult hypertensive rats prenatally exposed to testosterone. *Biol Reprod.* 92 : 155, 2015.
- 37) Bellien J, Thuillez C and Joannides R : Contribution of endothelium-derived hyperpolarizing factors to the regulation of vascular tone in humans. *Fundam Clin Pharmacol.* 22 : 363-377, 2008.
- 38) Taddei S, Ghiadoni L, Virdis A, Buralli S and Salvetti A : Vasodilation to bradykinin is mediated by an ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired nitric oxide availability in essential hypertensive patients. *Circulation.* 100 : 1400-1405, 1999.
- 39) Li J, Zhou Z, Jiang DJ, Li D, Tan B, Liu H and Li YJ : Reduction of NO- and EDHF-mediated vasodilatation in hypertension : role of asymmetric dimethylarginine. *Clin Exp Hypertens.* 29 : 489-501, 2007.
- 40) Luksha L, Luksha N, Kublickas M, Nisell H and Kublickiene K : Diverse mechanisms of endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated dilatation in small myometrial arteries in normal human pregnancy and preeclampsia. *Biol Reprod.* 83 : 728-735, 2010.
- 41) Deja MA, Gołba KS, Widenka K, Mrozek R, Biernat J, Kolowca M, Malinowski M and Woś S : Angiotensin-converting enzyme inhibitors reveal non-NO-, non-prostacycline-mediated endothelium-dependent relaxation in internal thoracic artery of hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 102 : 455-456, 2005.

(特に重要な文献については、番号をゴシック体で表記している.)

Endothelium-dependent Hyperpolarization (EDH) in Hypertension

Kenichi Goto

*Department of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Fukuoka, Japan*

Abstract

Hypertension is one of the major risk factors for cardiovascular disease. While endothelium-derived nitric oxide is a major vasodilator in large-size vessels, endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) initiated in endothelial cells plays a central role in endothelium-dependent vasodilation in resistance size arteries. In animal models, EDH-mediated relaxations are impaired in hypertension and antihypertensive treatments restore such impairments. However, the underlying mechanisms of impaired EDH and its improvement by antihypertensive treatments are poorly understood. Emerging evidence suggests that alterations of endothelial ion channels such as small conductance Ca^{2+} -activated K^+ (SK_{Ca}) and transient receptor potential vanilloid type 4 (TRPV4) channels contribute to the impaired EDH in hypertension. In this review, we present the current knowledge about changes in EDH in hypertension. We then explore underlying mechanisms of impaired EDH and potential therapeutic approaches aimed at the prevention and restoration of impaired EDH in hypertension, with special reference to the role of endothelial SK_{Ca} channels and TRPV4 channels.

Key words : endothelial function, endothelium-dependent hyperpolarization, hypertension, small conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel, transient receptor potential vanilloid type 4 channel

著者プロフィール

後藤 健一 (ごとう けんいち)

九州大学教授 (大学院医学研究院保健学部門看護学分野). 医学博士.

◆**略歴** 1968年福岡県に生まれる. 1994年九州大学医学部卒業.

2000年九州大学健康科学センター研究生修了. 2002年オーストラリア国立大学ジョンカーティンスクールオブメディカルリサーチ博士研究員. 2009年九州歯科大学総合内科助教. 2014年九州大学病院腎高血圧脳血管内科助教. 2018年九州大学病院腎高血圧脳血管内科講師. 2020年より現職.

◆**研究テーマと抱負** 高血圧における血管内皮機能障害の機序の解明を目指し, 主に電気生理学的な手法を用いた基礎研究に取り組んできました. 職域集団を対象とした高血圧の臨床研究にも携わっています. 今後は多職種連携で高血圧発症予防につながる研究をすすめていきたいと思っています.

◆**趣味** 読書, ドライブ