

論文内容の要旨

報告番号		氏名	中川 仁
Atrial Natriuretic Peptide Locally Counteracts the Deleterious Effects of Cardiomyocyte Mineralcorticoid Receptor Activation.			
心房ナトリウム利尿ペプチドは、ミネラルコルチコイド受容体活性を抑制して心筋リモデリングを予防する。			

論文内容の要旨

ナトリウム利尿ペプチド(NP)は心房と心室から分泌されるホルモンであり、それぞれ心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、心室性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)と呼ばれている。これらは、心不全の時に心筋に負荷がかかると心房・心室から分泌される。NPは膜受容体であるグアニリルシクラーゼA(GC-A)受容体に結合し、cGMPを産生し、Protein Kinase G(cGKI)を活性化させる。その結果、NPは心筋リモデリングを抑制し、腎臓でのナトリウム排泄を促進し、血管を弛緩して後負荷を軽減する事から、心不全の治療薬として臨床現場で広く使われている。

一方、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系(RAAS)において重要なホルモンであるアルドステロンは副腎から分泌され、ミネラルコルチコイド受容体(MR)を介して、心筋リモデリングを促進し、腎臓でのナトリウム吸収を促す事から心不全を増悪させてしまう。このように、2つのホルモンは相反する作用を持ち、心不全ではこれらのバランスが崩れてRAAS優位になっていると考えられている。

これまで、心臓においてNP/GC-A系とMR系の相互関係を報告した論文はなく、本研究ではGC-AシグナルがどのようにMRの作用を抑え、心不全増悪を抑制しているのかを解明する事を目的にした。

我々は、心臓特異的GC-A受容体KOマウス、cGKI KOマウスとControlマウスに、大動脈縮窄術(TAC)を施行し心不全を発症させた。それらのマウスに、MR拮抗薬であるエプレレノンを経口投与し、心不全改善の有無を評価した。KOマウスでは著名な心拡大・左室線維化・心機能低下を認めたが、それらはエプレレノンによりほぼ完全に抑制された。このことから、GC-Aのシグナルがないと、MRは活性化する事が証明された。そして、MRプラスミドを遺伝子導入した細胞実験において、ANPはアルドステロンによるMRの核内移行を抑えて、MRの活性化を抑制した。

さらに興味深い事に、免疫沈降法と蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)法により、GC-A受容体とMRは細胞膜で複合体を作っていた。そしてANPは、アルドステロンによる複合体の立体構造変化を抑制し、ANPはMRの核内移行抑制だけではなく、細胞膜上のGC-A/MR複合体に対する直接的な抑制作用も持つ事を示唆された。

本研究により、NP/GC-A系がMRの核内移行を抑えてMRの活性を抑制し、心筋リモデリングを予防している事を、世界で初めて発見した。