

質疑応答

(質問) 肥満細胞由来酵素キマーゼの心血管系に対する 多様な作用についてご教示下さい

(広島県 : H. A.)

(回答) 高 井 真 司*

ヒトの血管には、アンジオテンシン II 産生酵素としてアンジオテンシン変換酵素(ACE)とキマーゼが存在する。正常血管において、ACEの局在部位は血管内皮細胞が主であるが、キマーゼは肥満細胞の顆粒中に存在し、主に外膜に分布している。また、正常心臓においてもキマーゼは肥満細胞顆粒中に存在しているが、そのキマーゼ含有肥満細胞数は少ない。通常、心血管組織に局在しているキマーゼは、肥満細胞顆粒中に蓄積されており、酵素機能を持たないように制御されている。その制御には肥満細胞顆粒中のpHが重要な役割を担っている。肥満細胞顆粒中のpHは5前後に保たれており、この環境下ではキマーゼは酵素機能を発揮できない。キマーゼが酵素機能を発揮するには至適pHである7~9の環境が必要であり、そのためには肥満細胞顆粒中から放出されなければならない。つまり、キマーゼが酵素機能を発揮するには、組織に機械的刺激や炎症が加わり、肥満細胞から脱顆粒される必要がある¹⁾。したがって、キマーゼは、組織傷害や炎症が加わった局所でのみ、酵素機能を発揮すると考えられている。キマーゼの酵素機能として、アンジオテンシン II 産生がよく知られているが、それ以外に心血管リモデリングに深く関与するマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-9の活性化やTransforming Growth factor(TGF)- β の活性化にも重要な役割を担っている。さらに、キマーゼは、酵素機能を介し、肥満細胞の集積を促進することが確認されている。本稿では、心筋梗塞のイベントを例えに、一連の血管リモデリング-心臓リモデリングに対するキマーゼの

多様な作用についてお答えしたい。

血管リモデリングにおけるキマーゼの重要性

A. 動脈硬化

心筋梗塞のリスクファクターに動脈硬化が深く関与することは言及するまでもない。ヒトプラーク形成部位にキマーゼを発現している肥満細胞が多数集積していることが知られている²⁾。これは、動脈硬化の進展にキマーゼが関与している可能性を示唆する。例えば、我々はサル動脈硬化モデルの動脈硬化部位ではキマーゼの遺伝子発現が有意に増加することを示した³⁾。そして、キマーゼ阻害薬は、ハムスターの動脈硬化を有意に抑制するとの報告がある⁴⁾。キマーゼはアンジオテンシン II 産生酵素であり、アンジオテンシン II が動脈硬化の進展に深く関与していることは多くの論文により支持されている。また、動脈硬化の進展にMMP-9も重要な役割を担っている可能性が報告されている。例えば、MMP-9の遺伝子欠損マウスと動脈硬化モデルであるApoE欠損マウスを交配させると動脈硬化形成が有意に軽減される⁵⁾。キマーゼは、MMP-9前駆物質をMMP-9活性体へ変換することが明らかにされている⁶⁾。したがって、キマーゼは、アンジオテンシン II の産生およびMMP-9の活性化を介し、動脈硬化形成を促進している可能性がある。

B. プラーク破綻

急性心筋梗塞のイベント発症に冠動脈プラークの破綻が大きく関与することはよく知られている。正常の血管では、キマーゼは血管外膜部位の肥満細胞顆粒中に不活性な状態で貯留されているが、プラーク形成部位では血管内側のプラーク被膜の

*大阪医科大学薬理学教室

先端部分にキマーゼが高密度に集積していると報告されている²⁾。しかもプラークが破綻している部位では、特に肥満細胞が集積し、その多くは脱顆粒を起こしている。つまり、プラーク破綻を起こした部位ではキマーゼは強力な酵素機能を発揮していると考えられる。何故、このような部位に肥満細胞が高密度で集積し、しかも脱顆粒を起こしているかは不明だが、このプラーク形成部位では、MMP-9も高密度に発現している。MMP-9はプラーク破綻に深く関与することから、プラーク破綻部位におけるキマーゼの酵素機能の亢進はMMP-9の活性化を促進し、そして、プラーク破綻に大きく関与しているのかもしれない。

心臓リモデリングにおけるキマーゼの重要性

A. 心筋梗塞直後

急性心筋梗塞後の血中MMP-9活性は高値を示し、急性心筋梗塞後のMMP-9活性が高値であればあるほど心機能が低下する傾向が示されている⁷⁾。すなわち、心筋梗塞後のMMP-9の増加は、梗塞後の心臓リモデリングに大きな影響を与える可能性がある。我々はハムスター心筋梗塞モデルにおいて、キマーゼ阻害薬が心筋梗塞部位で増加するMMP-9を有意に抑制することを確認した(投稿中)。一方、このMMP-9の増加はARBでは抑制できなかった。つまり、心筋梗塞直後のMMP-9の遺伝子発現には、アンジオテンシンII以外の因子が重要であったと考えられる。多くの大規模臨床試験において、ACE阻害薬は死亡率を軽減したのに対し、ARBが心筋梗塞による死亡率を軽減できなかったことが近年話題になっている⁸⁾。実は、ACE阻害薬にはMMP-9の酵素活性を直接阻害することが確認されている⁹⁾。アンジオテンシンIIの作用を抑制するという点では、理論的にはARBがACE阻害薬を上回る効果が期待できるはずである。何故なら、ACE阻害薬では抑制不可能なキマーゼ由来のアンジオテンシンIIによる作用もARBなら遮断できるからである。それにも関わらず、ARBによる心筋梗塞による死亡率の軽減効果がACE阻害薬に劣ることを単純に考えれば、心筋梗塞の一連のイベントにアンジオテンシンII以外の因子が深く関与している可能性である。例えば、このMMP-9に対するARBとACE阻害薬の作用の違い

もその可能性の1つである。キマーゼ阻害薬もアンジオテンシンIIの産生抑制に加え、MMP-9の活性化を抑制することより、心筋梗塞後急性期の心臓リモデリングに対し、キマーゼ阻害薬はARBを上回る効果が期待できるのかもしれない。

B. 心臓線維化

キマーゼは、心臓線維化にも関与している可能性がある。心筋症患者の心臓では肥満細胞が高濃度で集積しているからである。ハムスター心筋症モデルにおいては、心臓のキマーゼ活性の増加と共に心臓線維化が亢進する。そして、キマーゼ阻害薬は、このハムスター心筋症モデルの心臓線維化を軽減し、心機能低下を有意に予防した¹⁰⁾。キマーゼは、心臓線維化に深く関与するTGF- β を直接活性化する。培養ヒト線維芽細胞に精製ヒトキマーゼを作用させると線維芽細胞の増殖は有意に促進される¹⁰⁾。その機序は、キマーゼの線維芽細胞の細胞膜に結合しているTGF- β 前駆物質の活性化に起因していた。このキマーゼによる線維芽細胞の増殖促進効果はARBでは抑制できなかった。すなわち、アンジオテンシンIIは、TGF- β の遺伝子発現を増加させるが、キマーゼはアンジオテンシンII産生を介さずしてもTGF- β 前駆物質の活性化を介し、線維芽細胞の増殖を促進するのである。したがって、キマーゼ活性の亢進は、アンジオテンシンIIの産生に加え、TGF- β の活性化を介して心臓線維化を促進すると考えられる。

おわりに

キマーゼは、アンジオテンシンII産生を介した作用に加え、MMP-9の活性化やTGF- β の活性化を介し、心血管リモデリングにおいて大きな役割を担っていると考えられる。現在、キマーゼ阻害薬はようやく臨床試験が開始されたところであるが、心血管系に対する臓器保護効果が期待される。

文 献

- 1) Takai S, Jin D, Muramatsu M, et al: Chymase as a novel target for the prevention of vascular diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 518-22.
- 2) Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T: Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atherosclerotic erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1084-8.
- 3) Takai S, Shiota N, Kobayashi S, et al: Induction of chy-

- mase that forms angiotensin II in the monkey atherosclerotic aorta. *FEBS Lett* 1997; 412: 86-90.
- 4) Uehara Y, Urata H, Ideishi M, et al: Chymase inhibition suppresses high-cholesterol diet-induced lipid accumulation in the hamster aorta. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 870-6.
 - 5) Luttun A, Lutgens E, Manderveld A, et al: Loss of matrix metalloproteinase-9 or matrix metalloproteinase-12 protects apolipoprotein E-deficient mice against atherosclerotic media destruction but differentially affects plaque growth. *Circulation* 2004; 109: 1408-14.
 - 6) Fang KC, Raymond WW, Lazarus SC, et al: Dog mastocytoma cells secrete a 92-kD gelatinase activated extracellularly by mast cell chymase. *J Clin Invest* 1996; 97: 1589-96.
 - 7) Matsunaga T, Abe N, Kameda K, et al. Circulating level of gelatinase activity predicts ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 105: 203-8.
 - 8) Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329: 1248-9.
 - 9) Sorbi D, Fadly M, Hicks R, et al: Captopril inhibits the 72 kDa and 92 kDa matrix metalloproteinases. *Kidney Int* 1993; 44: 1266-72.
 - 10) Takai S, Jin D, Sakaguchi M, et al: A novel chymase inhibitor, 4-[1-([bis-(4-methyl-phenyl)-methyl]-carbamoyl)3-(2-ethoxy-benzyl)-4-oxo-azetidine-2-yloxy]-benzoic acid (BCEAB), suppressed cardiac fibrosis in cardiomyopathic hamsters. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 17-23.