

【各論】
新しい腎性貧血治療薬：HIF-PHI

HIF の心血管系への関与*

武田憲彦**

はじめに

われわれの体において、心血管系は全身に血液を送ることで酸素、栄養素や代謝物を各臓器に供給している。酸素は主に赤血球でヘモグロビンに結合した状態で運搬されることから、貧血は組織への酸素供給を急激に低下させ、低酸素状態を作り出す。このような低酸素環境は細胞、臓器機能を低下させ、さまざまな疾患を発症させる引き金になる。

個々の細胞が微小環境における酸素濃度をどのように閾知しているかにつき、これまで精力的に解析が進められ、低酸素応答型転写因子 (hypoxia inducible factor : HIF) を介する低酸素応答機構の詳細が明らかになってきた¹⁾。さらに HIF の機能を活性化させる薬剤 (HIF 刺激薬) が最近臨床応用され、その腎性貧血に対する治療効果が大きく期待されている。しかしながら、HIF 刺激薬が心血管系にどのような影響を及ぼすのかについては不明な点が多く、今後の臨床研究に大きな注目が集まっている。本稿では HIF シグナルにつき概説し、血圧調節や心臓リモデリングにおける HIF シグナルの役割につき紹介する。

I HIF を介する低酸素応答機構

酸素分子はミトコンドリア電子伝達系における電子の受容体であり、細胞内のミトコンドリア呼吸や ATP 合成に用いられる。酸素分子は、例えば一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthase : NOS) が一酸化窒素 (nitric oxide : NO) を生成する酵素反応において使用される。NOSのみならず多くの酵素が酸素を基質としており、酸素濃度の低下 (低酸素環境) ではそれら酵素反応が減速あるいは停止し、細胞、個体、臓器機能が低下する。

個々の細胞は HIF シグナルを活性化することで、このような外的酸素濃度の低下に適応する。HIF は HIF- α および HIF- β の二量体からなり、DNA 上の低酸素応答配列へ結合しエリスロポエチン (erythropoietin : EPO) などの標的遺伝子発現を増強する²⁾。HIF- α には、HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α の 3 つのアイソフォームがある。HIF-1 α は普遍的に発現する一方で、HIF-2 α は肺組織および血管内皮細胞に主に発現する。いずれも酸素依存的にプロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylase domain-containing protein : PHD) により水酸化され、von Hippel-Lindau (VHL) 遺伝子がコードする遺伝子によりユビキチンプロテアソーム系を介して分解される。一方で低酸素環境では

* The roles of HIF signaling in cardiovascular function

key words : 低酸素、HIF、心臓リモデリング

** 自治医科大学分子病態治療研究センター TAKEDA Norihiko
(〒329-0498 下野市薬師寺 3311-1)

HIF- α 蛋白は安定化し核内へ移行、その標的遺伝子の転写を増加させる。PHD に加えて factor inhibiting HIF (FIH) は HIF- α アスパラギン残基を水酸化する酵素であり、HIF の転写活性を調節する役割を果たしている³⁾。

近年 HIF シグナルを活性化すべく、PHD を阻害する薬剤 HIF-PH inhibitor (HIF-PHI) が開発され、EPO 產生誘導を介して腎性貧血に対する治療応用が開始されている⁴⁾。HIF-PHI の全身投与は腎臓以外の臓器にも作用する可能性があり、特に心血管系に対する影響が注目されている。遺伝学的に HIF-1 α , HIF-2 α および PHD シグナルを欠損させたマウスを用いた解析から HIF シグナルが血圧、肺高血圧症および心臓病の病態形成において重要な役割を果たしていることが報告されている^{5,6)}。しかしながら、遺伝学的な PHD 欠損マウス解析と HIF-PHI 投与の影響は必ずしも一致しないことは重要である。その一つの理由は、HIF-PHI のヒトにおける組織薬物動態データについてまだ不明な点が多いことである。もう一つの理由は HIF-PHI が PHD 酵素活性を抑制する一方、もう一つの HIF- α 制御酵素である FIH 機能に影響を与えないため、必ずしも内因性 HIF- α シグナルのすべてを活性化するわけではないことが挙げられる(図)。

II HIF を介する血圧調節機構

一酸化窒素 (NO) は炎症メディエーター、および強力な血管拡張因子として作用する。NO はアミノ酸 *l*-arginine を基質として NOS により産生される。マクロファージなど、炎症細胞は誘導型 NOS (inducible NOS: iNOS) を、血管内皮細胞は endothelial NOS (eNOS) を発現する。細胞内には NOS 以外にも *l*-arginine を代謝するもう一つの酵素 arginase 1 が発現し、NOS と共通の基質である *l*-arginine を競合することで、NO 产生を抑制する⁷⁾。われわれは NO 产生にかかわる iNOS, arginase 1 発現がいずれも低酸素環境で増加することを見出した⁸⁾。興味深いことに、iNOS 発現は HIF-1 α により誘導される一方で、arginase 1 発

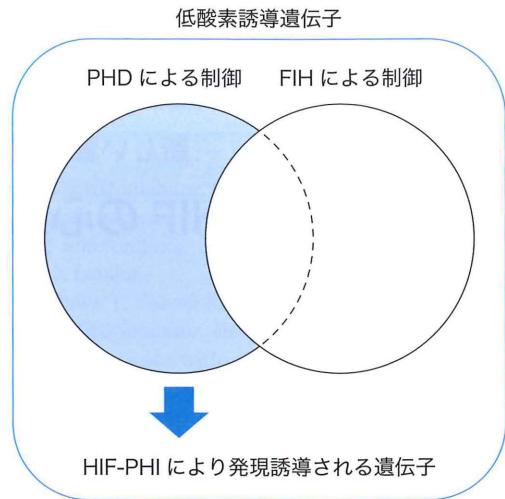


図 HIF-PHI により誘導される遺伝子

低酸素応答遺伝子は HIF- α によりその発現が誘導される。HIF- α 活性は PHD によるプロリン残基の水酸化、FIH によるアスパラギン残基水酸化の 2 つのシステムにより制御される。

現は HIF-2 α により増強されていた。このような HIF-1 α , HIF-2 α アイソフォームの切り替え (HIF スイッチング) は NO 产生を増加、あるいは減少させることがわかった^{8,9)}。

HIF-1 α 欠損マウスでは体血圧が上昇する一方、HIF-2 α 欠損マウスでは体血圧および肺動脈圧が低下しており、HIF スイッチングにより血管拡張能を有する NO 产生の増減が調節されることが関与していると考えられた^{8,9)}。肺高血圧症の病態モデルを用いた解析においても、HIF-2 α シグナルが肺動脈圧を上昇させる効果が確認された^{10,11)}。チュヴァシ多血症は、VHL 蛋白をコードする遺伝子のミスセンス変異 (VHL R200W 変異) により、HIF シグナルが恒常的に活性化する常染色体劣性遺伝疾患である¹²⁾。チュヴァシ多血症の症例では、体血圧は低下する一方で肺動脈圧は上昇することが報告されている¹³⁾。HIF シグナルがこのように体循環、肺循環に対して反対の影響を及ぼした背景には、臓器特異的な HIF-1 α , HIF-2 α 発現様式が関係していると考えられる。今後の臨床研究により、HIF-PHI を投与されたヒト症例の血圧がどのような影響を受けるのかが明

らかにされることが期待される。

III 心臓リモデリングにおける低酸素応答機構の役割

HIF-PHI を介する HIF シグナルの活性化は、虚血性心疾患に対する治療効果を発揮する可能性がある。心筋細胞特異的に HIF-1 α を過剰発現させたマウス、あるいは PHD2 を欠損させたマウスでは心筋梗塞後の心機能低下が軽減される^{14,15)}。HIF シグナルは、心臓リモデリングにおいても重要な役割を果たしている。心肥大・心不全は無菌的病態であるにもかかわらず心臓にマクロファージが集積するが、これまでその病態機構は明らかではなかった。われわれは心肥大病態を再現するマウス病態モデルを用いた解析で、心筋組織が低酸素環境にあること、低酸素部位に炎症惹起型マクロファージ (M1) が集積することを見出した¹⁶⁾。HIF-1 α 欠損マウスでは M1 マクロファージ集積が消失するのみならず、心臓線維化や心不全の病態が増悪していることもわかった。さらに詳細に分子機構を解析したところ、M1 マクロファージから分泌される炎症性サイトカイン oncostatin-M (OSM) が心筋組織の線維化を抑制していることがわかった。HIF-PHI がヒト心臓リモデリングに与える効果につき、今後の臨床研究の結果が待たれるところであるが、特に心線維化、心室拡張能に対する影響について慎重に評価する必要がある。

おわりに

心血管系における HIF シグナルの役割について概説した。これまで PHD、HIF- α 欠損マウス、あるいは VHL チュヴァシ多血症変異などを導入したモデル動物を用いた解析が報告されており、HIF シグナルが血圧、肺高血圧症、心不全、虚血性心疾患に関与する可能性が指摘されている。これら遺伝子変異マウスの表現型が、はたして HIF-PHI を投与された症例においても同様に認められるかどうか、今後臨床症例の経過を丁寧に

評価する必要がある。上述したごとく、HIF-PHI のヒト組織における薬物動態については、依然として不明な点が多い。また、HIF-PHI は FIH 機能を抑制しないと考えられていることから、その効果は FIH 非依存的標的遺伝子発現誘導に限られることにも留意が必要である。今後ヒト、マウスでの解析を通じて、HIF 標的遺伝子の FIH 依存性について、細胞や組織レベルでの解析が期待される。

文 献

- Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al : Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. Proc Natl Acad Sci U S A **92** : 5510-5514, 1995
- Weidemann A, Johnson RS : Biology of HIF-1alpha. Cell Death Differ **15** : 621-627, 2008
- Abe H, Semba H, Takeda N : The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. J Atheroscler Thromb **24** : 884-894, 2017
- Chen N, Hao C, Liu BC et al : Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. N Engl J Med **381** : 1011-1022, 2019
- Yu AY, Shimoda LA, Iyer NV, et al : Impaired physiological responses to chronic hypoxia in mice partially deficient for hypoxia-inducible factor 1alpha. J Clin Invest **103** : 691-696, 1999
- Brusselmann K, Compernolle V, Tjwa M, et al : Heterozygous deficiency of hypoxia-inducible factor-2alpha protects mice against pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction during prolonged hypoxia. J Clin Invest **111** : 1519-1527, 2003
- El Kasmi KC, Qualls JE, Pesce JT, et al : Toll-like receptor-induced arginase 1 in macrophages thwarts effective immunity against intracellular pathogens. Nat Immunol **9** : 1399-1406, 2008
- Takeda N, O'Dea EL, Doedens A, et al : Differential activation and antagonistic function of HIF-1alpha isoforms in macrophages are essential for NO homeostasis. Genes Dev **24** : 491-501, 2010
- Cowburn AS, Crosby A, Macias D, et al : HIF2alpha-arginase axis is essential for the development of pulmonary hypertension. Proc Natl Acad Sci U S A **113** : 8801-8806, 2016
- Tan Q, Kerestes H, Percy MJ, et al : Erythrocytosis and pulmonary hypertension in a mouse model of human HIF2A gain of function mutation. J Biol Chem **288** : 17134-17144, 2013
- Hickey MM, Richardson T, Wang T, et al : The von Hippel-Lindau Chuvala mutation promotes pulmonary hypertension and fibrosis in mice. J Clin Invest

- 120 : 827-839, 2010
- 12) Ang SO, Chen H, Hirota K, et al : Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia. *Nat Genet* **32** : 614-621, 2002
 - 13) Bushuev VI, Miasnikova GY, Sergueeva AI, et al : Endothelin-1, vascular endothelial growth factor and systolic pulmonary artery pressure in patients with Chuvash polycythemia. *Haematologica* **91** : 744-749, 2006
 - 14) Kido M, Du L, Sullivan CC, et al : Hypoxia-inducible factor 1-alpha reduces infarction and attenuates progression of cardiac dysfunction after myocardial infarction in the mouse. *J Am Coll Cardiol* **46** : 2116-2124, 2005
 - 15) Holscher M, Silter M, Krull S, et al : Cardiomyocyte-specific prolyl-4-hydroxylase domain 2 knock out protects from acute myocardial ischemic injury. *J Biol Chem* **286** : 11185-11194, 2011
 - 16) Abe H, Takeda N, Isagawa T, et al : Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M. *Nat Commun* **10** : 2824, 2019

『腎と透析』87巻(2019年)別冊
 2019年9月刊

アクセス2019

新たなるアクセスの可能性

監修 川西秀樹
 編集 日本アクセス研究会
 編集代表 新宅究典

2018年10月13・14日に開催された第22回日本アクセス研究会学術集会のシンポジウム、一般演題等の記録集。

- 特別報告、教育講演
- シンポジウム「VA再建困難例に対する工夫」「アクセスモニタリングを考える—スキルの活用と連携—」「VAIVT困難例に対する工夫」
- ワークショップ「VAに対する新たな取り組み」「インターベンショナルネフロロジー」ほか



B5判 276頁
 定価(本体3,100円+税)

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-40-5
 TEL. 03-3265-3551 FAX. 03-3265-2750 E-mail hanbai@tokyo-igakusha.co.jp
 オンラインショッピング <https://www.tokyo-igakusha.co.jp>



東京医学社
TOKYO IGAKUSHYA