

GS02-3 血管リモデリングにおける低酸素誘導因子HIF-1 α の役割

○今西 正樹¹, 富田 修平², 石澤 啓介³, 木平 孝高¹, 石澤 有紀¹, 池田 康将¹,
山野 範子¹, 土屋 浩一郎³, 玉置 俊晃¹

¹徳島大院ヘルスバイオサイエンス研究部薬理学, ²鳥取大医分子薬理学, ³徳島大院ヘルスバイオサイエンス研究部医薬品機能生化学

低酸素圧条件下で誘導される転写因子として発見された HIF-1 α は、細胞増殖、分化、免疫機能調節、血管新生などに関与する多数の遺伝子群を制御し、がん、代謝性疾患、虚血性疾患など様々な病態形成への関与が報告されている。一方、非低酸素圧下においても angiotensin II (Ang II)やサイトカイン、増殖シグナルの活性化などによって誘導されることが報告されている。また、慢性炎症は生活習慣病やがん、動脈硬化など広く病態形成において、HIF-1 α は心不全や血管リモデリングなど心血管疾患の病態形成への関与が注目され始めている。我々は最近、平滑筋特異的 HIF-1 α 遺伝子欠損により Ang II 誘発血管リモデリングが抑制されるという知見を得た。そのメカニズムとして、平滑筋由来 HIF-1 α が血管平滑筋細胞の増殖、肥大および血管線維化に関与することが示唆されたが、興味深いことに、生体内において Ang II によって誘導される HIF-1 α が Ang II-AT1 受容体シグナル自身を制御する可能性を見出した。実臨床において ARB が頻用されるように、Ang II-AT1 受容体シグナルの抑制は降圧効果のみならず、組織リモデリング抑制に対して効果を発揮すると考えられている。従って、HIF-1 α による Ang II-AT1 受容体シグナルのフィードバック機構は血管リモデリング形成メカニズムにおいて重要な役割を果たす可能性がある。本シンポジウムでは、HIF-1 α による制御の観点より血管リモデリングの新規形成メカニズムについて考察し、新規薬物治療標的探索の足がかりとなる可能性を検討する。