

レチノイン酸／レチノイドの抗動脈硬化作用

菅原 明¹, 宇留野 晃², 箱田明子¹, 清水恭子¹, 佐藤郁子¹
松田 謙³, 壺岐裕子¹, 吉川雄朗⁴, 工藤正孝³, 伊藤貴子¹
伊藤貞嘉³

¹東北大学大学院医学系研究科 分子内分泌学分野

²東北大学大学院医学系研究科 医化学分野

³東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

⁴東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野

Effects of Retinoic Acid/Retinoids against Atherosclerosis

Akira SUGAWARA¹, Akira URUNO², Akiko SAITO-HAKODA¹, Kyoko SHIMIZU¹, Ikuko SATO¹,
Ken MATSUDA³, Yuko IKI¹, Takeo YOSHIKAWA⁴, Masataka KUDO³, Takako SAITO-ITO¹
and Sadayoshi ITO³

¹Department of Molecular Endocrinology, Tohoku University Graduate School of Medicine

²Department of Medical Biochemistry, Tohoku University Graduate School of Medicine

³Division of Nephrology, Endocrinology, and Vascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁴Department of Pharmacology, Tohoku University Graduate School of Medicine

Key words : retinoic acid receptor, angiogenesis, nitric oxide, CD38

Recently, beneficial effects of retinoic acid (RA)/retinoids against atherosclerosis at the vascular smooth muscle cells have been reported. However, their effects at the endothelium have been uncertain. We therefore examined the effects of RA/retinoids on endothelial nitric oxide (NO) production/endothelial NO synthase (eNOS) activation, angiogenesis, and cell adhesion between vascular endothelial cells (EC) and myeloid HL-60 cells. We observed that both all-*trans* RA (ATRA) and RA receptor (RAR) agonist Am80 significantly induced eNOS phosphorylation/NO production as well as EC proliferation and angiogenesis. We next compared the effects of ATRA and Am80 on the CD38-mediated cell adhesion between EC and HL-60 cells. The CD38-mediated cell adhesion as well as CD38 expression was significantly lower in Am80 treated cells than in ATRA treated cells. Our observation therefore indicates that Am80, rather than ATRA, may be a potential candidate for the novel drug against atherosclerosis complicated with endothelial dysfunction and vascular obstruction.

1. はじめに

生体外から摂取されたビタミンA（およびその前駆体のβ-カロテン）は、生体内でレチナールを経て全トランス型（AT）レチノイン酸（RA）に

変換される（図1）。ATRAはホルモン核内受容体であるレチノイン酸受容体（RAR）に結合して同受容体を活性化するが、一般にRARはレチノイドX受容体とヘテロ二量体を形成してDNA上のRAR応答配列（RARE）に結合し、標的遺伝子の

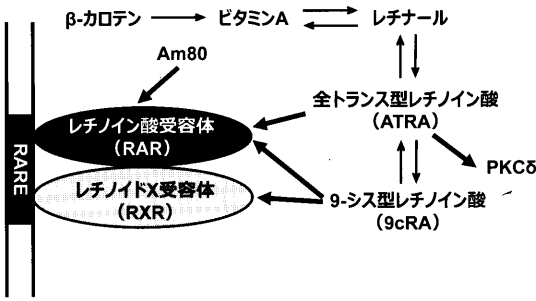


図1. レチノイド代謝と受容体

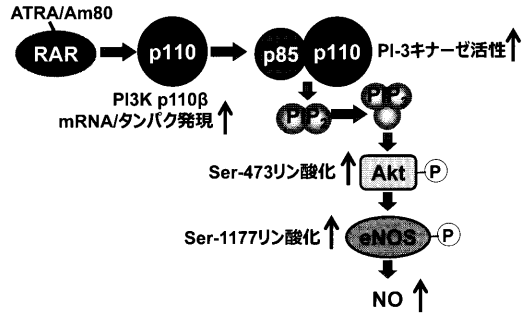


図2. レチノイドによるNO産生亢進作用

転写調節を行なう(図1)¹⁾。近年、RA/レチノイドが血管平滑筋細胞において抗動脈硬化作用を示すことが明らかとされてきた^{1,2)}。一方で、RA/レチノイドの血管内皮に対する作用は未だ不明の点が多い。本総説では、我々の研究成果を中心に、RA/レチノイドの血管内皮における抗動脈硬化作用に関して概説する。

2. RA/レチノイドと一酸化窒素(NO)

血管内皮細胞において産生されるNOが抗動脈硬化作用を示すことは良く知られている。今回我々は、血管内皮細胞におけるNO産生に及ぼすATRAとRARアゴニストAm80(図1)の影響を検討したところ、両者ともRARを介してNO産生を亢進することが明らかになった³⁾。種々の検討から、活性化RARがPI3キナーゼ(K)のp110βの発現を誘導し、それに伴うPI3K活性上昇によりAktの473番セリンのリン酸化が亢進し、リン酸化Aktにより内皮型NO合成酵素(eNOS)の1177番セリンがリン酸化される結果、eNOSの活性化およびそれに伴うNO産生増加が誘導される(図2)ことが明らかとなった³⁾。本研究結果から、ATRA/Am80は血管内皮障害を伴う動脈硬化性病変に対して有効である可能性が示唆された。

3. RA/レチノイドと血管新生

RA/レチノイドの血管新生に対する作用は、未だ一定した見解が得られていない。そこで我々は、ヒト皮膚線維芽細胞(NHDF)と臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)の共培養系を用いてATRA/

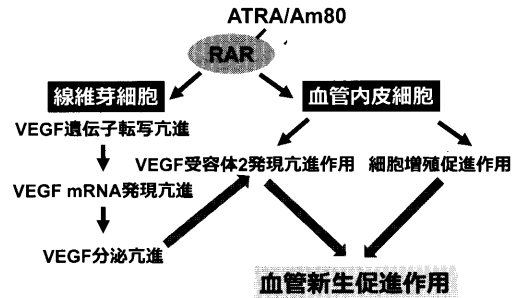


図3. レチノイドによる血管新生作用

Am80の血管新生に及ぼす影響を検討した。その結果、ATRA/Am80がRARを介したHUVECの増殖、NHDFにおける血管内皮増殖因子(VEGF)発現・分泌、さらにはHUVECにおけるVEGF受容体2発現を誘導することにより、血管新生を促進することが明らかとなった(図3)⁴⁾。以上の結果から、ATRA/Am80が閉塞性・虚血性病変を伴う動脈硬化患者に対する治療的血管再生療法に有用である可能性が示唆された。

4. ATRAとAm80間の差異

ATRAは急性前骨髄球性白血病(APL)の治療薬として使用されているが、その副作用としてレチノイン酸症候群が知られている。レチノイン酸症候群の発症には、血球表面CD38を介した血球・血管内皮接着亢進が関与すると考えられている。そこで我々は、HL-60血球細胞とHUVECを用いて、ATRAとAm80の血球・血管内皮接着ならび

に血球表面 CD38 発現に及ぼす影響を比較検討した。その結果, CD38 依存性の血球・血管内皮接着は, ATRA に比して Am80 では著明に減少すること, さらには血球細胞表面の CD38 発現が Am80 に比して ATRA で著明に増加することが明らかとなった⁵⁾。種々の検討から, ATRA はプロテインキナーゼ C (PKC) δ を介して (図 1) RAR 非依存性に CD38 遺伝子プロモーターを活性化し, その結果, CD38 依存性の血球・血管内皮細胞間接着を亢進させる可能性が示された⁵⁾。以上の結果から, レチノイン酸症候群予防という観点から, Am80 の方が ATRA に比してより望ましいと考えられた。

5. おわりに

我々の一連の研究から, ATRA/Am80 は血管内皮障害ならびに閉塞性・虚血性病変を伴う動脈硬化患者に対して, 有効である可能性が示唆された。また, 副作用であるレチノイン酸症候群の防止・軽減という観点からは, RAR 非依存性に PKC δ 活性化作用を有する ATRA より, RAR 特異的アゴニストである Am80 の方が優れているものと考えられた。現在 Am80 は ATRA 耐性 APL 症例に臨床応用されているが, 今後の動脈硬化性病変に対する臨床応用が期待される。

文 献

- 1) Miano, J.M., Berk, B.C. : Retinoids : versatile biological response modifiers of vascular smooth muscle phenotype, *Circ. Res.*, **87**, 355-362, 2000
- 2) Uruno, A., Sugawara, A., Kudo, M., Sato, M., Sato, K., Ito, S., Takeuchi, K. : Transcription suppression of thromboxane receptor gene expression by retinoids in vascular smooth muscle cells, *Hypertens. Res.*, **26**, 815-821, 2003
- 3) Uruno, A., Sugawara, A., Kanatsuka, H., Kagechika, H., Saito, A., Sato, K., Kudo, M., Takeuchi, K., Ito, S. : Up-regulation of nitric oxide production in vascular endothelial cells by all-trans retinoic acid through the phosphoinositide,3-kinase/Akt pathway, *Circulation*, **112**, 727-736, 2005
- 4) Saito, A., Sugawara, A., Uruno, A., Kudo, M., Kagechika, H., Sato, Y., Owada, Y., Kondo, H., Sato, M., Kurabayashi, M., Imaizumi, M., Tsuchiya, S., Ito, S. : All-trans retinoic acid induces *in vitro* angiogenesis via retinoic acid receptor : possible involvement of endogenous vascular endothelial growth factor signaling, *Endocrinology*, **148**, 1412-1423, 2007
- 5) Uruno, A., Noguchi, N., Matsuda, K., Nata, K., Yoshikawa, T., Chikamatsu, Y., Kagechika, H., Harigae, H., Ito, S., Okamoto, H., Sugawara, A. : All-trans retinoic acid and a novel synthetic retinoid tamibarotene (Am80) differentially regulate CD38 expression in human leukemia HL-60 cells : possible involvement of protein kinase C- δ , *J. Leukoc. Biol.*, **90**, 235-247, 2011