

II 心血管系ペプチド 2

α 心房性ナトリウム利尿ペプチド, ヒト

α -atrial natriuretic peptide, human

別名: A-type natriuretic peptide, atrial natriuretic factor, atriopeptin, cardionatrin, auriculin, natriodilatin 略号: α -ANP, ANF(99-126)

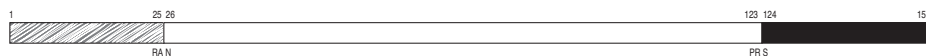
構造 SLRRSSXFGGRMDRIGAQSGLGXNSFRY

修飾 ジスルフィド結合 Cys⁷-Cys²³

化学式 C₁₂₇H₂₀₃N₄₅O₃₉S₃ **分子量** 3080.46 **単一同位体質量** 3078.4447 u

D B NCBI: NM_006172, NP_006163, 4878, UniProt: P01160, PRF: 1002183A, PDB: 1ANP, CAS: 91917-63-4

前駆体 151 残基よりなるプレプロ体から 25 残基のシグナルペプチドが切断除去後, 123-124 番目の Arg-Ser 結合が切断を受け, C 末端 124-151 番目の α -ANP が生成する。



内在性分子型 28 残基からなる α -ANP が内在性活性型分子で, 血中循環分子の主体である¹⁾⁻⁵⁾。ヒト健常者や動物の心筋細胞内では 126 残基からなる γ -ANP(pro-ANP) がほとんどを占め, 分泌時に細胞膜上に存在する Corin により選択的切断を受け α -ANP に変換, 分泌されると考えられる⁶⁾。中枢神経系では, α -ANP の N 末端が欠失した α -ANP(4-28), α -ANP(5-28) が主たる内在性活性型分子である^{3) 4)}。

遺伝子 1 番染色体の 1p36.21 に, BNP 遺伝子に隣接して存在する。3 つのエクソンより構成され, 第 3 エクソンは C 末端 Tyr のみをコードする。直後の終止コドンに一塩基多型があり, C 末端 Tyr の後に Arg-Arg 配列が挿入されたものも生成する。

受容体 膜結合型グアニル酸シクラーゼであるナトリウム利尿ペプチド受容体 A [NPR-A, グアニル酸シクラーゼ A (GC-A) とも呼ばれる] * と結合し, 細胞内ドメインのグアニル酸シクラーゼを活性化し, 細胞内 cGMP 濃度を上昇させて機能を発揮する^{7) 9)}。細胞内ドメインが非常に短く, 血中などよりペプチドを除去すると考えられるクリアランス受容体 (NPR-C) * が生体に多量に存在するが, この受容体が Gi タンパクに結合して情報が伝達されるという報告もある¹⁰⁾。

* NPR-A : NP_000897, P16066, NPR-C : NP_000899, P17342

活性・機能 ANP は血管平滑筋に直接作用し血管を拡張させて血圧を下げるが, 腎臓にも作用して腎血流量, 糸球体濾過速度を増加させ, 尿細管における水・電解質の再吸収を抑制して, 強力な利尿, ナトリウム利尿を起こして体液量・電解質量を減少させる^{3) 5) 11) 12)}。副腎では電解質を保持するアルドステロンの合成と分泌を抑制, 腎臓の傍糸球体装置ではアンジオテンシンを産生するレニンの合成と分泌を抑制する。多くの作用を協奏的に誘導し, 効率的に血圧低下, 体液量や電解質量の減少をもたらす。ANP は中枢神経系でも作用し, レニン-アンジオテンシン系で誘起される血圧上昇, 飲水行動や食塩嗜好性の抑制, ACTH やバソプレシンの分泌抑制, 交感神経活動の抑制などの機能を発揮し, 生体全体として血圧低下, 体液量や電解質量減少に導く。また, 血管平滑筋細胞をはじめとした細胞増殖を抑制し, 心臓では心筋細胞の肥大や線維化の抑制などにより, リモデリング抑制因子としての機能も重要と考えられている。さらに, 樹状細胞への作用など免疫系への関与, 癌細胞の増殖抑制作用, 脂肪細胞のリポライシス促進作用なども報告されている^{13) 14)}。 α -ANP と α -ANP(4-28), α -ANP(5-28) で機能に差異はないと考えられる。

分布・産生細胞 ANPは心臓, 特に心房の心筋細胞における産生・発現量が圧倒的に多く, その組織濃度は内分泌組織のホルモン濃度に匹敵する。心室の組織含量は心房の1%以下で, 肺, 副腎, 腎臓でも産生され, ごく少量であるが消化管でも合成される。脳内でも視床下部, 視床, 中脳, 中隔, 橋-延髄, 嗅脳などで産生される。特に, 体液量調節に重要と考えられる第3脳室前腹側部に多い。また, 下垂体の前葉・後葉にも存在する。3種のナトリウム利尿ペプチドの中では, 循環器系と中枢神経系の両方に分布するペプチドである^{3) 4)}。

発現・産生調節 心房では心房壁の張力増加が最も大きな分泌刺激で, 生理的には静脈血量の増加による静脈圧の上昇が主たる刺激となる。この他, 心拍数の増加, エンドセリン, カテコールアミン (特に α アドレナリン), バソプレシンなども分泌を促進する。ANPは胎児の心房, 心室の両方で発現しているが, 生後は心室での発現が減少する。しかし, 心肥大や心不全の病態になると, 心室での発現・産生量が大きく増加する^{3) 5) 15) 16)}。

血中濃度・疾患 健常者の α -ANP血中濃度は数~10 fmol/mLである。高血圧症, 心疾患, 腎不全などで血中濃度は上昇するが, 心疾患の場合に顕著である^{3) 5) 15) 17)}。特に心不全では心房での産生が上昇するとともに, 心室での発現・産生が大きく増加する。重症度に従い血中濃度は上昇し, NYHA分類のIV群では, 平均でも健常者の数十倍に上昇し, 数百fmol/mLに達する場合も多い。急性心筋梗塞でも急性期に一過性の上昇が認められるほか, 弁膜症, 狭心症, 頰脈などでも血中濃度は上昇する。

医薬品への応用 注射液 (名称: カルベリチド) として心不全治療薬に使われ, 心不全などの急性期に極めて有効である。最近の研究では急性心筋梗塞の急性期にカルベリチドを投与すると梗塞サイズが減少することも示された¹⁸⁾。IRMA法の高感度の測定キットが市販され, 心不全, 特に左室機能低下の指標となっているが, 現在はBNPがより選択的な高感度診断薬として使用されている^{3) 5) 15) 17)}。 γ -ANPのN末端ペプチド (N-terminal proANP) も, 活性がないが血中濃度がモル比で約30倍高いため, 診断薬として使用されている¹⁹⁾。

立体構造など NMR法などにより, 活性型と不活性型誘導体で溶液構造に違いのあることが示唆されている。最近, NPR-A受容体の細胞外ドメインとANP複合体のX線構造解析が明らかにされた^{20) 21)}。受容体は二量体として塩素イオンを含んだ2回対称性の複合体を形成し, 1分子の α -ANPが二量体対称軸部の中央に結合し, 複合体にねじれを誘導し, 細胞内の酵素を活性化することが示され, 今後の受容体制御による創薬への応用が期待される。

その他 哺乳類では齧歯類以外でアミノ酸配列は共通, 齧歯類では12位のMetがIleに置換している。

発見の経緯 1984年, 寒川, 松尾はヒト心房組織よりヒヨコ直腸弛緩活性を指標として α -ANPを精製, 構造決定し, さらに内在性活性型ペプチドであることを確認した¹⁾。

参照項目 γ -ANP, β -ANP, ウロディラチン, BNP, CNP

参考文献

- 1) Kangawa K, Matsuo H: Biochem Biophys Res Commun 118, 131-139, 1984.
- 2) Oikawa S, et al: Nature 309, 724-726, 1984.
- 3) 中尾一和, 寒川賢治編: ナトリウム利尿ペプチドファミリー, 講談社サイエンティフィック, 1995.
- 4) 日本臨床増刊号 62(9), 5-175, 2004.
- 5) Levin ER, et al: N Engl J Med 339, 321-328, 1998.
- 6) Wu F, et al: J Biol Chem 277, 16900-16905, 2002.
- 7) Koller KJ, et al: Science 252, 120-123, 1991.
- 8) Bennett BD, et al: J Biol Chem 266, 23060-23068, 1991.
- 9) Suga S, et al: Endocrinology 130, 229-239, 1992.
- 10) Rose RA, et al: J Physiol 15, 353-366, 2008.
- 11) Matsuo H: Can J Physiol Pharmacol 79, 736-740,

II. 心血管系ペプチド2

- 12) Melo LG, et al : *Physiol Genomics* 3, 45-58, 2000.
- 13) Morita R, et al : *J Immunol* 170, 5869-5875, 2003.
- 14) Lafontan M, et al : *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 2032-2042, 2005.
- 15) Ruskoaho H : *Endocr Rev* 24, 341-356, 2003.
- 16) Yoshimura M, et al : *Can J Physiol Pharmacol* 79, 730-735, 2001.
- 17) Nishikimi T, et al : *Cardiovasc Res* 69, 318-328, 2006.
- 18) Kitakaze M, et al : *Lancet* 370, 1483-1493, 2007.
- 19) Numata Y, et al : *Clin Chem* 44, 1008-1013, 1998.
- 20) Misono KS, et al : *Peptides* 26, 957-968, 2005.
- 21) He XL, et al : *J Mol Biol* 361, 698-714, 2006.

南野直人, 錦見俊雄