

Renin-Angiotensin 系は血圧や体液量の調節に重要な役割を担っている。酵素である Renin が血漿中の angiotensinogen に働き Angiotensin I (Ang I) が生成する。Ang I は変換酵素の作用を受けて Ang II となり、血圧上昇作用を示す。この作用には AT₁ 受容体が関与している。体内には Ang II だけでなく Ang III, Ang IV, Ang (1-7) が同定されている。その中の Ang (1-7) は AT₁ 受容体を介して血圧を下げるのが最近わかってきた。ここでは、新しく見いだされた内因性 Angiotensin 関連ペプチド 2 種類と G タンパク質共役受容体の関与しない新規 AT₁ 受容体作動薬を紹介する。

Angiotensin A

Angiotensin A (Ang A) は Jankowski らにより、ヒトの血漿中に見いだされ、質量分析による一次構造分析の結果から、Ang II の 1 位の Asp が Ala と置き換わったペプチドであることがわかった¹⁾。Ang A は AT₁ 受容体に対し、Ang II と同程度の親和力を持つが、AT₂ 受容体に対しては Ang II より強い親和力を持つ。従って、Ang A の昇圧活性は Ang II より弱い。健康な人の Ang A 濃度は Ang II の 20% 以下であるが、終末期の腎疾患患者では Ang A 濃度のほうが Ang II 濃度よりも高い¹⁾。また、ラット Langendorff 標本において Ang II は虚血後の再還流時に不整脈を増加させるが Ang A は心臓のリズムに影響を与えなかった²⁾。

Alamandine

Ang (1-7) の 1 位の Asp が Ang A と同様に Ala と置換されているのが Alamandine であり、血中に見いだされた³⁾。Ang (1-7) が AT₂ 受容体を介して血圧を下げるように、Alamandine はマウスおよびラット大動脈を nM 程度の用量で弛緩させる³⁾。また、無麻酔下の高血圧自然発症ラットにおいて 50 μg/kg, p.o. の用量で血圧低下作用を示した。さらに、アドリナリンβ作動薬による心臓における繊維形成作用を抑制した³⁾。Villela らはこの作用が Mas 受容体や AT₂ 受容体ではなく Mas-related G-protein-coupled receptor, type D (MrgD) を介していると考えている^{3,4)}。Alamandine の生成機序に関しては Angiotensin A から生成される系と Ang (1-7) から脱カルボキシル反応によって生成される系の 2 つが考えられている⁴⁾。

[Sar¹, Ile^{4,8}]-Angiotensin II

[Sar¹, Ile^{4,8}]-Angiotensin II (SII) は典型的な作動薬とは異なり、G 蛋白ではなく β-arrestin 選択的な AT_{1A} 受容体作動薬として紹介された⁵⁾。その後 SII に関する多くの報告がある⁶⁻⁸⁾。その中には SII が Ang II の生理学的な作動薬ではなく、G 蛋白依存性 AT_{1A} 受容体を安定化させるような作動薬であるという提案もあった⁹⁾。いずれにしても、この SII を使用して、Renin-Angiotensin 系の解明がさらに進むと期待されている。

Angiotensin A	Ala-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
Alamandine	Ala-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro
[Sar¹, Ile^{4,8}]-Ang II	Sar-Arg-Val-Ile-Ile-His-Pro-Ile
Angiotensin I	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu
Angiotensin II	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
Angiotensin III	Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
Angiotensin IV	Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
Angiotensin (1-7)	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro

【参考文献】

- 1) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **27**, 297 (2007).
 2) *Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, (2013). (DOI:10.1177/1470320312474856)
 3) *Circ. Res.*, **112**, 1104 (2013).
 4) *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, **23**, 130 (2014).
 5) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **100**, 10782 (2003).
 6) *Mini Rev. Med. Chem.*, **12**, 812 (2012).
 7) *J. Biol. Chem.*, **286**, 19880 (2011).
 8) *J. Biol. Chem.*, **288**, 18872 (2013).
 9) *Nat. Chem. Biol.*, **8**, 622 (2012).

【新製品】

Code	Compound	Package	Price
4474-v	Angiotensin A	0.5 mg	¥3,000
4475-v	Alamandine	0.5 mg	¥3,000
4476-v	[Sar ¹ , Ile ^{4,8}]-Angiotensin II	0.5 mg	¥3,000

この他にも Angiotensin 作動薬 3 種類、Angiotensin 拮抗薬 5 種類があるのでお問い合わせ下さい。

【関連製品】

Code	Compound	Package	Price
4007-v	Angiotensin I	0.5 mg	¥2,900
4001-v	Angiotensin II	0.5 mg	¥2,700
4028-v	Angiotensin III	0.5 mg	¥2,700
4331-v	Angiotensin IV	0.5 mg	¥2,700
4332-v	Angiotensin (1-7)	0.5 mg	¥2,700

〒567-0085 大阪府 茨木市 彩都 あさぎ 7-2-9
 電話:072-643-4480 FAX:072-643-4422
 E-mail: sales@peptide.co.jp
 http://www.peptide.co.jp