

甲状腺ホルモンとレニン・アンジオテンシン系

市来 俊弘 砂川 賢二

要 旨：甲状腺ホルモン(T3)は血管を弛緩させ、血管抵抗を低下させる。また一般に血中のレニン・アンジオテンシン系を亢進させることが知られている。甲状腺機能低下症は、動脈硬化形成を促進するレニン・アンジオテンシン系が抑制されているにもかかわらず、動脈硬化の危険因子と考えられている。これは甲状腺機能低下時に酸化低比重リポタンパクなどが増加するためと考えられてきた。ところが最近では、このような脂質プロファイルの変化とは独立して甲状腺機能低下が動脈硬化のリスク因子と報告されており、T3が血管へ直接作用している可能性が示唆されている。本稿では、T3が心血管に及ぼす作用と、Ang II受容体の発現やシグナル伝達経路に及ぼす影響についてのわれわれの知見を概説した。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 661-665)

Key words: thyroid hormone, angiotensin II receptor, cAMP response element binding protein, atherosclerosis

はじめに

アンジオテンシンII(Ang II)は血管収縮に加え、血管平滑筋の肥大や過形成を引き起こし、心臓では心筋細胞の肥大や間質の線維化を促進する。また種々のサイトカインや増殖因子の発現を誘導する。われわれは、Ang II刺激により血管平滑筋細胞において、炎症性サイトカインであるインターロイキン6の発現が増加し、その発現誘導にcyclic AMP response element binding protein(CREB)と呼ばれる転写因子が重要な役割を果たしていることを報告している¹⁾。

多くの大規模臨床試験により、Ang IIの産生を阻害するアンジオテンシン変換酵素阻害薬や受容体拮抗薬が高血圧のみならず、心不全、心筋梗塞後、あるいは糖尿病性腎症などを有する患者の治療に有効であることが明らかとなってきた。Ang IIタイプ1受容体(AT1R)の拮抗薬やノックアウトマウスを用いた研究は、心血管病変の形成には主にAT1Rの活性化が重要な役割を果たしていることを報告している。したがって、AT1Rの発現調節機構やシグナル伝達系の解明は心血管病の形成機序を解明するためにも重要な課題と考えられる。

甲状腺ホルモン(T3)は心筋の収縮力を増強し、刺激

伝導系を刺激する²⁾。末梢血管に対しては血管を弛緩させ、血管抵抗を下げる。心筋細胞においてT3が発現を制御する遺伝子は多く報告されている。甲状腺機能低下症は動脈硬化や虚血性心臓病の危険因子と考えられているが、血管系の細胞においてT3がどの遺伝子をターゲットとしているのかについてはまだあまり研究がなされていない^{3,4)}。また、T3とAng IIのシグナル伝達レベルにおける関係も明らかではない。

甲状腺ホルモンが全身の レニン・アンジオテンシン系へ及ぼす影響

T3はレニンの合成と分泌を促進することが報告されている⁵⁾。したがって、甲状腺機能亢進状態ではレニン活性が高まり、低下状態ではレニン活性も低下する。レニン分泌には β アドレナリン受容体刺激も重要であり、甲状腺機能亢進状態では交感神経系も活性化されているので、両方の効果が影響すると考えられている。またT3により肝臓におけるアンジオテンシノーゲンの産生と副腎からのアルドステロンの産生も増加すると報告されている。しかし、血中のアンジオテンシノーゲン濃度は変化しないという報告もなされており議論が分かれている。これらのレニン・アンジオテンシ

Table 1 Target genes of thyroid hormone in the heart

Upregulation	Downregulation
α -myosin heavy chain	β -myosin heavy chain
Sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase	Phospholamban
β_1 -adrenergic receptor	Adenylyl cyclase types V, VI
Na^+/K^+ -ATPase	Thyroid hormone receptor α_1
Voltage-gated K channels	$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger
AT_2R	AT_1R

Based on reference 6.

ン系の変化は、甲状腺機能亢進状態で血漿量が増加する、あるいは甲状腺機能低下症で減少することとも関連していると考えられる。しかし、どちらが原因か結果かは明らかではなく、両方の可能性とも考えられる。

甲状腺ホルモンが心臓へ及ぼす影響

T3は末梢組織における酸素消費量を増加させることによる間接効果と、直接の心臓刺激作用によって収縮能を増加させる。T3は、血漿量を増加させるため前負荷を増大させ、さらに末梢の抵抗血管を拡張させ後負荷を減少させるため、甲状腺機能亢進症ではさらに心拍出量が増加することになる。T3は心筋の甲状腺ホルモン受容体(thyroid hormone receptor: TR)に結合し、**Table 1**にあるような遺伝子群の発現を調節している⁶⁾。 α ミオシン重鎖、筋小胞体 Ca^{2+} -ATPaseや β_1 アドレナリン受容体などの発現は増加する。これらの遺伝子発現の変化は心臓の交感神経に対する感受性が亢進する方向へ働く。一方、 β ミオシン重鎖やフォスフォランパン、アデニルサイクラーゼVやVIなどは減少する。

T3は心筋のカリウムやカルシウムチャネルの活性を増加させることも知られている。これは遺伝子発現を介さないnon-genomic effectと考えられている。心筋細胞内のカリウムやカルシウム濃度の増加は心筋に対して陽性変力作用を及ぼし、心筋の収縮力が高まると考えられる。つまりT3は遺伝子発現を介したいわゆるgenomicな効果とこれらのイオンを介したnon-genomicな効果の両方により心筋の収縮力を増加させる方向に作用する。

T3投与によりイヌの左室心筋のAng II受容体が増加すると報告されている。ラットではT3投与により、血中のレニン活性とアンジオテンシノーゲン濃度の上昇

が生じると報告されている⁷⁾。このラットでは、左心室のAng IIタイプ2受容体(AT_2R)の発現が著明に増加するとともに、 AT_1R の発現の減少が認められたと報告されている。 AT_1R の発現はAng IIによりダウンレギュレーションを受けることが知られており、増加したAng IIにより AT_1R の発現が低下した可能性も考えられる。

甲状腺ホルモンが血管へ及ぼす影響

T3が血管平滑筋を弛緩させ、血管抵抗を低下させることは以前より知られている。一般的にはT3による血管の弛緩は遺伝子発現を介さないnon-genomic effectと考えられているが、その機序は十分には解明されていない。Taddeiらは甲状腺機能低下状態において、一酸化窒素(nitric oxide: NO)の産生と血管内皮機能が低下していると報告している⁸⁾。逆にNapoliらは甲状腺機能亢進状態では内皮からのNOの過剰産生により血管が拡張すると同時にノルエピネフリンに対する収縮反応も亢進していると報告している⁹⁾。いずれの研究も内皮非依存性の血管弛緩物質であるsodium nitroprussideに対する弛緩反応は正常対照と甲状腺疾患患者(亢進あるいは低下)との間で差を認めていない。これらの研究はT3による血管弛緩が内皮依存性であることを支持している。

一方、OjamaaらはT3が平滑筋を直接弛緩させることを報告している¹⁰⁾。これは非常に早期に生じることからnon-genomic effectと考えられる。またcAMPやNOを介さない効果であると報告されている。

血管平滑筋細胞にはT4をT3へ変換し活性化させる脱ヨード酵素や、4種類(α_1 , α_2 , β_1 , β_2)のTRが発現することも報告されており、甲状腺ホルモンが平滑筋細胞の遺伝子発現や機能に重要な役目を果たすと考えら

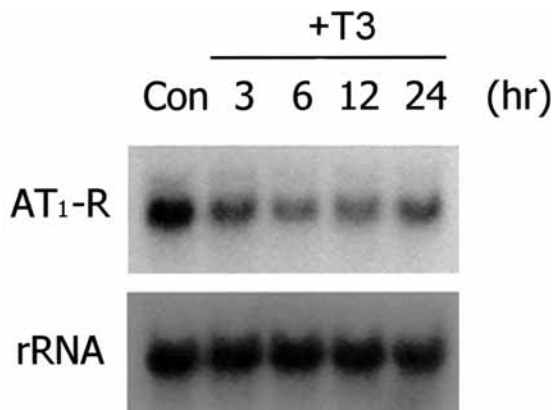


Figure 1 Downregulation of AT₁R expression by T₃. Time-dependent downregulation of AT₁R mRNA expression in vascular smooth muscle cells stimulated with T₃ (1 μ M) is shown.

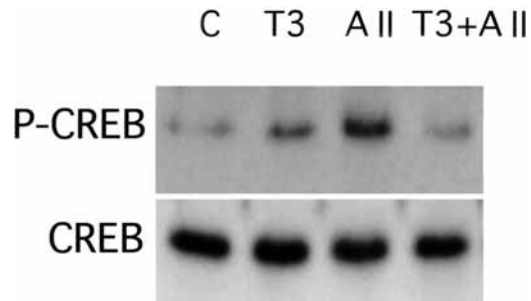


Figure 2 Inhibition of cyclic AMP response element binding protein (CREB) phosphorylation by T₃. Vascular smooth muscle cells were stimulated with angiotensin II (100 nM) for 5 minutes after preincubation with T₃ (1 μ M) for 30 minutes. Phosphorylation of CREB was detected by Western blot analysis with an antibody against phospho-specific CREB antibody.

れる¹¹⁾。最近、T₃が血管平滑筋細胞に作用して、血管の石灰化を抑制するmatrix Gla蛋白の発現を誘導することが報告されている。この結果はT₃が動脈硬化巣に認められる石灰化を抑制する可能性を示唆する¹²⁾。

われわれは、血管平滑筋細胞(**Fig. 1**)およびラット大動脈においてT₃投与がAT₁Rの発現を抑制することを報告している¹³⁾。培養平滑筋細胞を用いた実験から、T₃はAT₁R遺伝子のプロモーター活性を低下させるとともに、mRNAの分解の亢進を介してAT₁Rの発現を抑制すると考えられた。平滑筋細胞をT₃で30分間インキュベーションしてもAng IIに対する細胞内Ca²⁺濃度の上昇には影響を生じない。しかしAT₁Rの発現が低下するインキュベーション12時間後では、Ang IIによる細胞内Ca²⁺濃度の上昇が抑制されることから、AT₁Rの発現低下がAng IIの作用を減弱させたと考えられる。

最近、TRが転写因子のCREBと相互作用し、T₃がCREBの活性化を抑制することが報告された。そこで、Ang IIによるCREBの活性化に対するT₃の影響を検討した。予想どおりにT₃はAng IIによるCREBのリン酸化を抑制した(**Fig. 2**)。Ang IIによるCREBのリン酸化はERK(extracellular signal-regulated kinase)とp38MAPKに依存しているが¹⁴⁾、T₃はこれらの活性化には影響を与えなかった。そして、以前報告されているように、TRとCREBの直接の蛋白-蛋白相互作用によりCREBのリン酸化が抑制されていることが示唆された。ラット頸動脈をバルーンで傷害した後にT₃を腹腔内投与した

ところ、新生内膜におけるAT₁Rの発現が低下するとともに内膜形成の程度も抑制された。したがって、甲状腺機能亢進状態ではレニン活性やアンジオテンシノーゲン濃度は上昇するが、細胞のAT₁R受容体レベルでは発現が低下し、シグナル伝達系が阻害されると考えられる。甲状腺機能亢進状態では、血中のAng II濃度も増加するため、AT₁Rはさらに発現がダウンレギュレーションを受け、Ang IIのシグナル伝達が抑制される可能性も考えられる。バルーン傷害後の新生内膜形成においてAT₁Rが重要な役割を果たすことが報告されており、T₃はAT₁Rの発現低下とCREBの機能阻害を介して新生内膜形成を抑制することが示唆された。

甲状腺機能低下と動脈硬化

甲状腺機能低下症は高コレステロール血症や高血圧を生じ動脈硬化の危険因子となることが報告されている。甲状腺機能低下状態では全身の代謝が低下するために、LDLコレステロールの半減期が延長することが報告されている。またラットにプロピルチウラシルを投与して作製した甲状腺機能低下モデルでは肝臓のLDL受容体mRNAの発現が減少するためコレステロールの取込みが低下すると報告されている¹⁵⁾。したがってLDLの取込みと分解の低下が高コレステロール血症の機序の少なくとも一部と考えられる。また甲状腺機能低下状態ではLDLの酸化が亢進し、酸化LDLが増加することも報告されている。甲状腺機能低下では、T₃

による血管弛緩が減弱することと、血中ノルアドレナリン濃度の上昇による血管抵抗の増大により、拡張期圧および収縮期圧ともに上昇することが報告されている。

甲状腺機能低下症と動脈硬化に関するやや古い観察研究では、thyroid stimulating hormoneレベルが4.0mU/L以上の男女において、甲状腺機能が正常群と比べ冠動脈疾患の合併が多かったと報告されている¹⁶⁾。安定狭心症患者における、甲状腺機能と動脈硬化の進展との関連について研究がなされている。そのなかで、2年間の経過中に血中T3濃度が低い患者では、冠動脈の動脈硬化性病変の形成がより進展していたと報告されている¹⁷⁾。前述のように、甲状腺機能低下状態では、酸化LDLの増加など動脈硬化促進的な脂質プロファイルとなることが知られている。しかし、Rotterdam Study¹⁸⁾では高齢の女性において甲状腺機能低下症そのものが血清脂質とは独立した心筋梗塞のリスクファクターとなることが示されている。これらの研究から、甲状腺ホルモンが動脈硬化病変の形成に対して保護的に作用すると考えられる。前述のようにヒト血管平滑筋細胞においてT4をT3に変換する脱ヨード酵素の発現が報告されている。血管平滑筋において、局所的にT4からT3へと変換され、作用を発揮する可能性が考えられる。血管局所で産生されたT3はAT₁Rの発現を抑制し、CREBの機能を減弱することにより抗動脈硬化的に働いている可能性も考えられる。またT3が平滑筋を弛緩させ末梢血管抵抗を低下させる機序の一部にAT₁Rの発現抑制が関与している可能性も示唆される。

おわりに

甲状腺ホルモンは血行動態や、心血管の機能維持に重要な役割を果たすとともに動脈硬化を抑制する作用があると考えられる。甲状腺ホルモンの抗動脈硬化作用の一部にAT₁Rの発現抑制やCREBの活性化抑制が関与する可能性が示唆される。甲状腺ホルモンの心血管病に果たす役割を考える際にはAng II受容体の発現や機能に対する影響を考慮する必要があると考えられる。

文 献

1) Funakoshi Y, Ichiki T, Ito K et al: Induction of interleukin-6 expression by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 1999, **34**: 118–125.

2) Danzi S, Klein I: Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*, 2003, **5**: 513–520.
 3) Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone: targeting the vascular smooth muscle cell. *Circ Res*, 2001, **88**: 260–261.
 4) Cappola AR, Ladenson PW: Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**: 2438–2444.
 5) Resnick LM, Laragh JH: Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci*, 1982, **30**: 585–586.
 6) Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 2001, **344**: 501–509.
 7) Marchant C, Brown L, Sernia C: Renin-angiotensin system in thyroid dysfunction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, **22**: 449–455.
 8) Taddei S, Caraccio N, Virdis A et al: Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, **88**: 3731–3737.
 9) Napoli R, Biondi B, Guardasole V et al: Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation*, 2001, **104**: 3076–3080.
 10) Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I: Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid*, 1996, **6**: 505–512.
 11) Mizuma H, Murakami M, Mori M et al: Thyroid hormone activation in human vascular smooth muscle cells: expression of type II iodothyronine deiodinase. *Circ Res*, 2001, **88**: 313–318.
 12) Sato Y, Nakamura R, Satoh M et al: Thyroid hormone targets matrix Gla protein gene associated with vascular smooth muscle calcification. *Circ Res*, 2005, **97**: 550–557.
 13) Fukuyama K, Ichiki T, Takeda K et al: Downregulation of vascular angiotensin II type 1 receptor by thyroid hormone. *Hypertension*, 2003, **41**: 598–603.
 14) Funakoshi Y, Ichiki T, Takeda K et al: Critical role of cAMP response element-binding protein for angiotensin II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 18710–18717.
 15) Staels B, Van Tol A, Chan L et al: Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase, and low density lipoprotein receptor in rats. *Endocrinology*, 1990, **127**: 1144–1152.
 16) Tieche M, Lupi GA, Gutzwiller F et al: Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease? *Br Heart J*, 1981, **46**: 202–206.

- 17) Barth JD, Jansen H, Kromhout D et al: Progression and regression of human coronary atherosclerosis. The role of lipoproteins, lipases and thyroid hormones in coronary lesion growth. *Atherosclerosis*, 1987, **68**: 51–58.
- 18) Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al: Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*, 2000, **132**: 270–278.

Thyroid Hormone and the Renin Angiotensin System

Toshihiro Ichiki and Kenji Sunagawa

Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka, Japan

Key words: thyroid hormone, angiotensin II receptor, cAMP response element binding protein, atherosclerosis

Thyroid hormone (T3) induces relaxation of blood vessel resulting in a reduction in vascular resistance. T3 increases serum levels of renin activity and angiotensinogen concentration. Although the activity of the renin angiotensin system that accelerates atherogenesis is suppressed in hypothyroidism, hypothyroid state is proved to be a risk factor for coronary artery diseases. This is probably due to an increase in the level of oxidized low density lipoprotein (LDL). However, recent studies have suggested that hypothyroidism is a risk factor for coronary artery diseases independently of the increased oxidized LDL and the change in lipid profile. This indicates the possibility of direct inhibitory effect of T3 on atherogenesis. In this review, the effects of T3 on the cardiovascular system, in particular focusing on the effect of T3 on the gene expression, are summarized. The roles of T3 on the expression and signal transduction of the angiotensin II receptor are also briefly discussed.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 661–665)