

農学博士稲上 正氏及び農学博士村上和雄氏の

「レニン・アンギオテンシン系に関する生化学ならびに

分子生物学的研究」(共同研究) に対する授賞審査要旨

哺乳動物の血管内には、血圧などの調節に重要な役割を担うとされるレニン(酵素)・アンギオテンシン(ホルモン)系が存在している。稲上氏は、このレニン・アンギオテンシン系の重要な構成要素であるレニンとアンギオテンシンⅡ受容体およびそれらの遺伝子などに関し、分子・細胞・器官・個体レベルにおいて広範に研究を展開し、先駆的な成果を挙げている。

一、分子レベルにおける研究

(i) 稲上氏は、種々の新しい手法を導入して、ヒトを含む各種動物からレニンを単離することに成功し、マウス・レニンの全アミノ酸配列を初めて明らかにした。ついで稲上氏は、ヒト・レニンのcDNAをクローニングすることにより、ヒト・レニン前駆体のcDNAの全塩基配列と、その全アミノ酸配列を、世界に先駆けて明らかにした。さらに稲上氏は、ヒト・レニンのcDNAをチャイニーズ・ハムスターの卵巣細胞中で発現させ、ヒト・レニンを大量に取得することにも成功した。また稲上氏は、レニン前駆体活性化酵素をマウス顎下腺から単離するとともに、

この酵素の cDNA をクローニングして、その全塩基配列とその全アミノ酸配列を決定した。

(ii) 稲上氏は、ウシの副腎皮質培養細胞を用いて、アンギオテンシン II 受容体 (1a 型) の cDNA をクローニングし、その全塩基配列と全アミノ酸配列を明らかにするとともに、1a 型の分子モデルを構成した (図 1)。ついで、内分泌腺に特異的なアンギオテンシン II 受容体 (1b 型) cDNA をクローニングし、これが副腎、脳下垂体などに特異的に発現していることを見いだした。これらの実験結果により、アンギオテンシン II が単に循環器系のみならず、脳、神経内分泌系に関与している事実も明らかになったのである。さらに、全く新しいアンギオテンシン II 受容体 (二型) の cDNA のクローニングにも成功した。

二、細胞・器官レベルにおける研究

稲上氏は、レニン抗体などを用いて、レニンが腎臓に存在するだけでなく、副腎やその培養細胞にも存在することを実証し、さらに、アンギオテンシン II が、神経細胞や脳下垂体のホルモン産生細胞などの中でも産生されていることを明らかにした。これらの結果は、レニンの細胞内作用によるアンギオテンシン II の産生と、そのローカルな作用という新しい概念を提起し、腎臓・血管・神経・睪丸・卵巣などでのアンギオテンシン II の局所的産生、および作用にかかわる研究の先駆けとなった。



図1 アンギオテンシンII受容体(1a型)の側面から見た分子モデル。TMは膜貫通部分(黄色のリボンで表示された螺旋部分)。スペース充填(CPK)モデルはアンギオテンシンII。白:炭素、赤:酸素、青:窒素。

三、個体レベルにおける研究

(i) 稲上氏らは、これまで進めてきた分子・細胞レベルでの研究を基盤として、ヒト・レニン遺伝子またはヒト・アングiotenシノーゲン遺伝子を導入したトランスジェニックマウス（遺伝子導入マウス）を創作することに成功した。そして、両種のトランスジェニックマウスを交配して得られたマウスが最高（収縮期）血圧130 mmHg前後の高血圧値を呈することを見いだした。この高血圧値は、ヒト・レニンを阻害する薬剤の投与により、平常血圧100前後まで低下し、薬剤投与の中止により、元の血圧値にまでもどった。これらの事実は、ヒトのレニン・アングiotenシノーゲン系遺伝子により、このマウスが高血圧を呈したことを示している。

(ii) 稲上氏らは、二種のアングiotenシノーゲン遺伝子の一方、または両方が欠損したマウスを、標的遺伝子欠損法を用いて創作した。これらのマウスの最高血圧値は、コントロール・マウスに比べ、前者ではわずかに低下していたが、後者では34も低下していた。この“低血圧マウス”は、前項の“高血圧マウス”とともに、遺伝子背景の明確な、世界で初めての高血圧関連モデルであるとされている。

さらに稲上氏らは、アングiotenシノーゲン受容体の一型遺伝子を欠損したマウスを創作したところ、このマウスの血圧は、顕著に低下していた。また彼らは、アングiotenシノーゲン受容体の二型遺伝子を欠損したマウスを創作したが、このマウスの血圧は、予想に反し、上昇していた。かくして、アングiotenシノーゲンは、一型受容体を經由して血圧を上昇させる一方、二型受容体を經由して、血圧を降下させるという、きわめて興味ある事実が発見されるに至ったのである。

四、結語

稲上氏および村上氏は、過去四半世紀にわたり、それぞれの時点において、お互いに協力して生化学的および分子生物学的に最新の手法を駆使しつつ精力的に研究を展開し、以下のような先駆的な研究成果を収めた。①レニン・アンギオテンシン系の主要構成要素であるレニンとアンギオテンシンⅡ受容体の分子的基盤を解明した。②個体レベルにおいて、レニン・アンギオテンシン系の主要な生理的作用が、心臓・血管系の血圧調節作用であることを証明した。即ち、これらの研究結果により、レニン・アンギオテンシン系の生物体内における究極的な存在意義と、その作用機構が、はじめて実体的に解明されるに至ったのである。

これらの研究業績に関連して、稲上氏は西ドイツ・フンボルト協会から、Senior U. S. Scientist Award (一九八一年)、アメリカの高血圧学会から Ciba Award (一九八五年) など数々の国際賞を、また村上氏はドイツ・フンボルト財団からマックスプランク賞 (一九九〇年) などを受賞しており、両氏の画期的な研究成果は、国の内外できわめて高く評価されている。

主要な発表論文目録

I レニン・アンギオテンシン系の分子レベルの研究

A レニン

1. T. Inagami and K. Murakami: Pure renin; Isolation from hog kidney and characterization. *J. Biol. Chem.*,

他四九編

C アンギオテンシンII受容体

1. K. Sasaki, Y. Yamano, S. Bardhan, N. Iwai, J.J. Murray, N. Hasegawa and T. Inagami: Expression and cloning of an angiotensin II receptor gene from bovine adrenocortical cells. *Nature*, 351, 230-232 (1991)
2. Y. Yamano, K. Ohyama, M. Kikyo, T. Sano, Y. Nakagomi, Y. Inoue, N. Nakamura, I. Morishima, D.F. Guo, T. Hamakubo and T. Inagami: Mutagenesis and the molecular modeling of the rat angiotensin II receptor (AT₁). *J. Biol. Chem.*, 270, 14024-14030 (1995)

他五七編

II アンギオテンシン系の細胞・器管レベルの研究

1. K.N. Pandey and T. Inagami: Regulation of renin-angiotensins by gonadotopic hormones in cultured Leydig tumor cells: release of angiotensin but not renin. *J. Biol. Chem.*, 261, 3934-3938 (1986)
2. K. Mizuno, L.H. Hoffman, J.C. McKenzie and T. Inagami: The presence of renin-secretory granules in rat adrenal gland: Biochemical, Immunohistochemical and biological evidence. *J. Clin. Invest.*, 82, 1007-1016 (1988)

他八三編

III アンギオテンシン系の個体レベルの研究

1. A. Fukamizu, K. Sugimura, E. Takimoto, F. Sugiyama, M.S. Seo, S. Takahashi, T. Hatte, N. Kajiwara, K. Yagami and K. Murakami: Chimeric renin-angiotensin system demonstrates sustained increase in blood

- pressure of transgenic mice carrying both human renin and human angiotensinogen genes. *J. Biol. Chem.*, 268, 11617-11621 (1993)
2. K. Murakami and A. Fukamizu: Tsukuba hypertensive mice: Transgenic mice carrying both human renin and human angiotensinogen genes. *Proc. Japan Acad.*, 69(B), 129-133 (1993)
 3. K. Tanimoto, F. Sugiyama, Y. Goto, J. Ishida, E. Takimoto, K. Yagami, A. Fukamizu and K. Murakami: Angiotensinogen-deficient mice with hypotension. *J. Biol. Chem.*, 269, 31334-31337 (1994)
 4. T. Sugaya, S. Nishimatsu, K. Tanimoto, E. Takimoto, T. Yamagishi, K. Imamura, K. Imazumi, S. Goto, Y. Hisada, A. Otsuka, H. Uchida, M. Sugiura, K. Fukuta, A. Fukamizu and K. Murakami: Angiotensin II type 1a receptor-deficient mice with hypotension and hyperreninemia. *J. Biol. Chem.*, 270, 18719-18722 (1995)
 5. T. Ichiki, P.A. Labosky, C. Shiota, S. Okuyama, Y. Imagawa, A. Fogo, F. Nimura, I. Ichikawa, B.L.M. Hogan and T. Inagami: Increased blood pressure and reduced exploratory behavior in mice lacking angiotensin II type 2 receptor. *Nature*, 377, 748-750 (1995)