

<Minireview>

心血管系におけるキマーゼ・アンギオテンシン系の役割

(平成11年12月10日受付)

(平成12年4月24日受理)

千葉大学医学部小児科

浜田 洋通 寺井 勝

key words : キマーゼ, 肥満細胞, 組織アンギオテンシン II 産生系, 血管リモデリング

要 旨

キマーゼ及びキマーゼ・アンギオテンシン系の心血管系における役割について, 最近の知見を総括する. アンギオテンシン I 変換酵素(ACE), キマーゼをふくむレニン アンギオテンシン系が心血管系組織に存在することが近年報告されている. 組織局所で産生されたアンギオテンシン II は血管リモデリングに重要な役割を担っている.

キマーゼは, 主として肥満細胞の分泌顆粒内に認められる, 特異的なアンギオテンシン II 産生セリンプロテアーゼである. 心臓内のキマーゼは心筋間質, 上皮細胞, 肥満細胞を始めとする間質細胞内に存在する. キマーゼが心組織で心不全などの病的状態に関与しているかどうかは, 未だ一定の見解を得ていない. 血管組織では, キマーゼは主に中膜, 外膜に存在する. キマーゼは, 傷害血管や粥状硬化血管における内膜肥厚に関与している. 先天性心疾患の肺高血圧初期において肺血管のキマーゼが関与することが示唆されている.

はじめに

レニン アンギオテンシン系は最終生理活性物質であるアンギオテンシン II を産生することで, 血圧・水電解質調節に重要な役割を果たしていることが従来より広く知られている. アンギオテンシン変換酵素(ACE) 阻害薬やアンギオテンシン受容体拮抗薬の開発により, 生体内におけるレニン アンギオテンシン系の役割は近年一層明らかになってきた. アンギオテンシン II は従来知られてきた血管収縮・アルドステロン分泌促進・交感神経機能増強といった作用の他に, 細胞の増殖・肥大・遊走作用あるいは細胞外マトリックス増殖作用といった新しい作用をもっていることがわかってきた. 特に心血管系では, 心筋細胞の肥大, 平滑筋細胞の遊走・増殖, 繊維芽細胞の細胞外マトリックス産生刺激等, 広く細胞機能の調節にアンギオテンシン II が関わっていることが明らかとなり, 現

在ではその機能の多様性が認識されている^{1)~3)}.

このように組織局所においてもアンギオテンシン II の重要性が明らかにされる中で, 組織局所におけるアンギオテンシン II 産生系も次第に明らかにされるようになった⁴⁾⁵⁾. ヒトの組織局所におけるアンギオテンシン II 産生系に関しては, ACE が主体であると長く信じられてきた. しかし近年, ACE 非依存性アンギオテンシン II 産生系の存在もわかってきた. 本稿ではその一つで近年生体内でその病態生理学的意義が報告されている, キマーゼ(Chymase)・アンギオテンシン系を紹介する. ヒトキマーゼについて解説し, その心血管系における病態生理学的意義について最近の知見を総括する.

キマーゼによるアンギオテンシン II 産生系

ラットの血管においては ACE がアンギオテンシン II 産生の主酵素であったが⁶⁾, ヒトでは ACE 阻害薬からアンギオテンシン II がエスケープすることが知られていた. 経皮的冠動脈形成術後再狭窄においては ACE 阻害薬は無効であった⁷⁾⁸⁾. したがってアンギオ

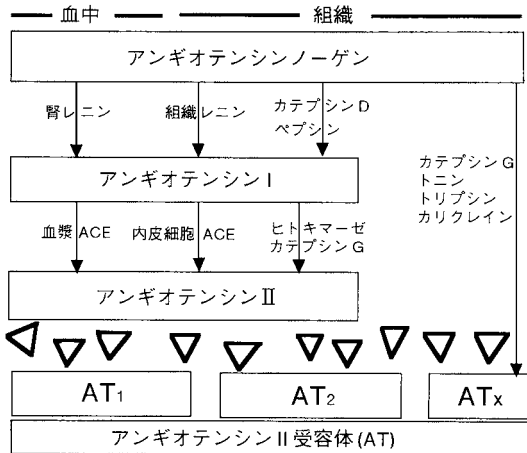


図1 アンギオテンシンII産生系(宮崎,森口¹⁵⁾より引用, 改変)。

テンシンII産生の alternative pathway が存在することが考えられていた。事実トリプシン, カリクレイン⁹⁾, カテプシンG¹⁰⁾, トニン¹¹⁾, キマーゼ¹²⁾といった物質がアンギオテンシンIIを産生することが *in vitro* では確認されていた(図1)。このうち, キマーゼ・アンギオテンシンII産生系が注目されたのは, 生体内でその作動が確認されたからである。

キマーゼは分子量約30kDaのセリンプロテアーゼであり, 主として肥満細胞内に存在することは従来より知られていた。ヒト・サル・イヌの摘出血管において, ACE阻害剤単独ではアンギオテンシンI収縮が30%程度しか抑制されず, セリンプロテアーゼ阻害物質であるキモスタチンとの併用によって完全に抑制されることが明らかにされた¹³⁾。この後, このセリンプロテアーゼは主として肥満細胞が産生するキマーゼと同一のものであることが明らかになった¹⁴⁾。一方, ヒト心室の, アンギオテンシンII産生能を酵素活性でみると, ACE阻害薬により抑制される割合は小さく, むしろその80%はプロテアーゼ阻害物質により抑制されることが報告された¹⁵⁾。Urataらはそのセリンプロテアーゼの抽出, クローニングを行い, それがヒトキマーゼであることを明らかにした¹⁶⁾¹⁷⁾。さらに *in vivo* におけるキマーゼ・アンギオテンシンII産生系の作動が証明された¹⁸⁾。ACEで分解されない, キマーゼに特異的な基質であるアンギオテンシンIの変異体をヒビに静注すると血圧が上昇し, この血圧上昇はACE

阻害剤では抑制されず, アンギオテンシンII受容体拮抗薬の投与で抑制されたのである。

キマーゼのアンギオテンシンII産生寄与率には種差があり, 摘出血管での検討によればヒトでは約70%と最も高いが, サルでは約50%, イヌでは約30%である¹⁴⁾。一方, ウサギやラットの血管壁で産生されるアンギオテンシンIIは100%ACE依存性であり, キマーゼ・アンギオテンシンII産生系は存在しない¹⁹⁾。これは基質アンギオテンシンIに対する本酵素の作用部位が種によって異なるためで, ヒト, サル, イヌのキマーゼはアンギオテンシンIのPhe8-His9の間を切断してアンギオテンシンIIを産生するがラット等のキマーゼはTyr4-Ile5の間を切断してアンギオテンシンIを不活性断片にしてしまう。動脈のバルーン傷害後の新生内膜肥厚に対するACE阻害剤の抑制効果がラットとヒトで異なったのも⁶⁾⁸⁾, アンギオテンシンII産生系の種差が大きく関係していると考えられる。

生体内でのキマーゼの局在と酵素活性

キマーゼは, 血中では常時存在するプロテアーゼ阻害物質のために不活性であり, 組織局所において生理機能を発揮する。興味深いことにキマーゼ様の酵素活性はヒト全身臓器に広く存在するがその活性の強度は臓器によって異なっている²⁰⁾。またキマーゼの主な産生源である肥満細胞にはキマーゼ産生肥満細胞と非産生肥満細胞があり, この2種類の肥満細胞の分布も臓器により大きく異なっている²¹⁾²²⁾(図2)。このような肥満細胞の heterogeneity がなぜあるのか, また各臓器でのキマーゼの役割など未だに不明な点が多い。年齢によって, 肥満細胞のキマーゼ産生能が異なるかについてもまだ不明である。我々は肺血管におけるキマーゼ・アンギオテンシン系の存在について報告したが²³⁾, この研究では, 年齢によるキマーゼの発現に差は見られなかった。またコントロールとして小児から60歳以上の高齢者まで肺組織におけるキマーゼの発現を検討したが, いずれの年齢でも発現は軽度で, 年齢による発現の差異はなかった。

血管壁においては, キマーゼ活性は外膜に最も多く, 内膜に局在するACE活性とは対照的である¹⁴⁾。キマーゼを産生する肥満細胞も血管外膜および周囲の結合組織に分布している。傷害血管において外膜の再構築と新生内膜増殖との間に密接な関係のあることが報告されており²⁴⁾, キマーゼとACEが血管トーンスの調節あるいは血管リモデリングに際して機能分担して

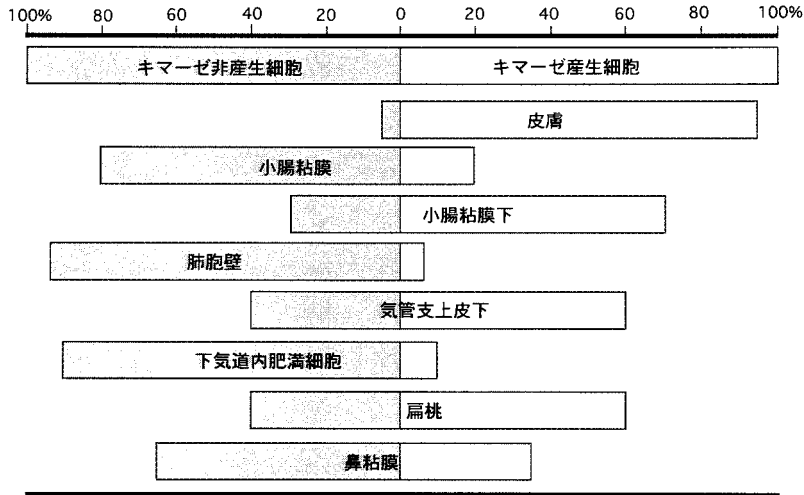


図2 ヒト各組織におけるキマーゼ産生肥満細胞とキマーゼ非産生肥満細胞の割合 (Schwartz LB²²より引用, 改変)

いると考えられている。

心臓においては、キマーゼは肥満細胞・血管内皮細胞・間質細胞などで合成される。心筋細胞にはキマーゼ活性は認められていない²⁵⁾。産生されたキマーゼはこれら細胞内で分泌顆粒内に貯えられ、細胞外へ放出されるが、キマーゼはヘパリンやヘパラン硫酸プロテオグリカンに結合して安定化し、心筋の間質に位置して酵素活性を発揮すると考えられている²⁵⁾⁻²⁷⁾。放出されたキマーゼの酵素活性が実際に *in vivo* の心臓・血管内でアンギオテンシン II 産生に寄与しているかどうか、近年再び議論されている。一方では、生体内で ACE がアンギオテンシン II 産生系の主役なのだとする見解がある²⁸⁾²⁹⁾。ヒト冠動脈に基質であるアンギオテンシン I を投与してヒト心臓組織でのアンギオテンシン II 産生量を測定する実験系で、ACE 阻害剤を投与すると心臓でのアンギオテンシン II 産生能力が約 90% の低下がみられた²⁸⁾。また、プロテアーゼ阻害物質のない環境ではヒト心臓から抽出したキマーゼはアンギオテンシン II 産生能力があったが、プロテアーゼ阻害物質存在下では産生能力がなかった²⁹⁾。プロテアーゼ阻害物質は生体内に常時存在するため、この結果から生体内ではキマーゼは不活性であるとされた。他方、キマーゼ・アンギオテンシン II 産生系の関与を支持するデータもでている。ヒト動脈組織由来のキマーゼは、そのままでは生体内のプロテアーゼ阻害物

質でアンギオテンシン II 産生が抑制されたが、ヘパリンゲルに結合させると抑制されなかった。従って、ヘパリンやヘパラン硫酸プロテオグリカンに結合して存在する生体内のキマーゼは、アンギオテンシン II 産生能力があると反論している³⁰⁾。

キマーゼ・アンギオテンシン II 産生系の 心血管領域での病態生理学的意義

キマーゼは ACE と共に傷害血管での組織リモデリングに関与している。ヒト型キマーゼをもつイヌの動脈をバルーンで傷害すると、典型的な内膜肥厚とともに外膜の繊維化・著明な血管新生がおこり、外膜の肥満細胞数も増加した。傷害血管では ACE 活性と共により顕著なキマーゼ活性の上昇が認められた³¹⁾。さらに、肥満細胞の活性化を抑制する目的で抗アレルギー剤であるトラニラスト (リザベン) をあらかじめイヌに経口投与すると、傷害血管にて増強するべきはずのキマーゼ・アンギオテンシン II 産生系が抑制され、新生内膜の増殖が抑えられた³²⁾。

血管粥状硬化においてもキマーゼ・アンギオテンシン II 産生系の関与が示されている。サル³³⁾の粥状硬化動脈病変では、対照に比しキマーゼ mRNA レベルが約 3 倍上昇していた³³⁾。活性化した肥満細胞がヒトの粥状硬化血管に増加しており、これら肥満細胞の多くはキマーゼ陽性であることも指摘されている³⁴⁾⁻³⁶⁾。しかし、キマーゼ由来のアンギオテンシン II の発現や、キ

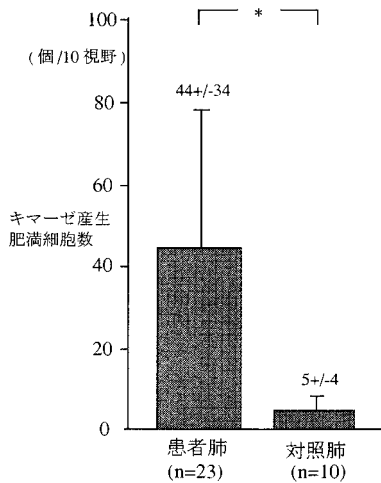


図3 高肺血流型先天性心疾患患者の手術時生検肺 (対象: VSD, ASD, ECD 22例)における, 強拡大10視野のキマーゼ産生肥満細胞数. 数字は $m \pm SD$. 患者群と対照群の間に有意な差がみられた. * $p < 0.001$.

マーゼあるいは産生されたアンギオテンシンIIの粥状硬化への作用機序は検討されておらず, 今後の研究を待つ必要がある.

キマーゼの肺血管への関与についても報告されている. 我々は先天性心疾患の肺血管病変の進行に, キマーゼの関与を示唆する所見を得た²³⁾. 高肺血流型先天性心疾患に伴う2次性肺高血圧症の患者では, キマーゼは肺血管中膜・外膜及び周囲の間質の肥満細胞内に顆粒状に発現しており, 組織アンギオテンシンIIはキマーゼの存在する領域に発現していた. 対照肺ではキマーゼ産生肥満細胞はほとんど存在しなかったが, 患者肺ではキマーゼ産生肥満細胞数は有意に増加していた(図3). また肺血管抵抗値と, キマーゼ産生肥満細胞数との間に正の相関がみられた. 同患者肺組織のACEの発現も検討したが, 肺高血圧の程度とは相関を認めなかった. 原発性肺高血圧症及び動脈管開存による2次性肺高血圧症の肺組織にキマーゼが発現していることが症例報告されている³⁷⁾. 慢性肺気腫患者においても, 肺動脈壁径と肺血管周囲の肥満細胞数との間に正の相関がみられている³⁸⁾. 高地適応動物といわれるナキウサギの肺組織では, 肥満細胞及び肥満細胞由来のキマーゼやトリプターゼは観察されず, 肺動脈壁肥厚及び右室肥大も認めない³⁹⁾. これらの結果は肺血管

リモデリングに肥満細胞および肥満細胞キマーゼが関与している可能性を示唆している.

心臓では未だキマーゼ・アンギオテンシンII産生系の役割について一定の見解を得ていない. イヌの僧房弁閉鎖不全モデルで, 健康イヌに比較して心臓のACEとキマーゼの活性が有意に増加していることが報告されている. しかし, ACE活性のみが左室の壁厚と相関しており, キマーゼでは生理学的パラメーターとの相関はみられていない⁴⁰⁾. ハムスターはヒト型キマーゼをもつことが知られているが⁴¹⁾, 高血圧ハムスターの慢性圧負荷心でキマーゼの活性が有意に増加していることが報告されている⁴¹⁾. また心筋症ハムスター(BiO 14.6ハムスター)で心筋病変が生じる時期の心臓でキマーゼmRNA及び活性の増加が認められた⁴²⁾. しかし一方でヒト不全心でキマーゼmRNAは不変であるとの報告もある^{25, 33)}. イヌの右心不全モデルではACE, アンギオテンシンIIタイプ2受容体のmRNAは増加したが, キマーゼ, アンギオテンシンIIタイプ1受容体のmRNAは減少したと報告されている⁴⁴⁾.

おわりに

ヒトの心血管リモデリングに重要な役割を果たしているアンギオテンシンIIの心血管局所での産生機構において, ACEではなくキマーゼを介した経路が注目されている最近の研究成果を紹介した. この2つのアンギオテンシンII産生系の働きには種差が大きく, また同一種においても病態により作動する経路が異なるようである.

アンギオテンシンIIの機能の制御に, 従来のACE阻害薬に加えてアンギオテンシンII受容体拮抗薬が登場した. アンギオテンシンII産生機構の解析がより詳細に行われ, それぞれの病態に対応した適切な薬物療法が確立されることを期待したい.

文 献

- 1) Geisterfer AAT, Peach MJ, Owens GK: Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 1988; 62: 749-756
- 2) Gibbons GH, Pratt RE, Dzau VJ: Vascular smooth muscle cell hypertrophy vs. hyperplasia: Autocrine transforming growth factor-beta 1 expression determines growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 1992; 90: 456-461
- 3) Berk BC, Corson MA: Angiotensin II signal transduction in vascular smooth muscle. *Circ Res*

- 1997 ; 80 : 607 616
- 4) Dzau VJ : Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 1986 ; 8 : 553 559
 - 5) Lindpaintner K, Ganten D : The cardiac renin-angiotensin system : An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res* 1991 ; 68 : 905 921
 - 6) Powel JS, Clozel JP, Muller RK, Kuhn H, Hefti F, Hosang M, Baumgartner HR : Inhibitors of angiotensin-converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989 ; 245 : 186 188
 - 7) The Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) study group : Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous coronal angioplasty? *Circulation* 1992 ; 86 : 100 110
 - 8) Faxon DP : on behalf of the Multicenter American Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR) study group : Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis : Final results of the MARCATOR study, a multicenter double-blind, placebocontrolled trial of cilazapril. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 25 : 362 369
 - 9) Arakawa K, Maruta H : Ability of kallikrein to generate angiotensin II-like pressor substance and a proposed kinin-tensin enzyme system. *Nature* 1980 ; 288 : 705 706
 - 10) Wintroub BU, Goetzi EJ, Austen KF : A neutrophil-dependent pathway for the generation of a neutral peptide mediator : Partial characterization of components and control by alpha-1-antitrypsin. *J Exp Med* 1974 ; 140 : 812 824
 - 11) Boucher R, Assein J, Genest J : A new enzyme leading to the direct formation of angiotensin II. *Circ Res* 1974 ; 34&35 (suppl I) : I 203 I 212
 - 12) Reilly CF, Tewksbury DA, Schechter NM, Travis J : Rapid conversion of angiotensin I to angiotensin II by neutrophil and mast cell proteinases. *J Biol Chem* 1982 ; 257 : 8619 8622
 - 13) Okunishi H, Miyazaki M, Toda N : Evidence for a putatively new angiotensin II generating enzyme in the vascular wall. *J Hypertens* 1984 ; 2 : 277 289
 - 14) Okunishi H, Miyazaki M, Okamura T, Toda N : Different distribution of two types of of angiotensin II generating enzymes in the aortic wall. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987 ; 149 : 1186 1192
 - 15) Urata H, Healy B, Stewart RW, Bumpus FM, Husain A : Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human heart. *Circ Res* 1990 ; 66 : 883 890
 - 16) Urata H, Kinoshita A, Misono KS, Bumpus FM, Husain A : Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 22348 22357
 - 17) Urata H, Kinoshita A, Perez DM, Misono KS, Bumpus FM, Graham RM, Husain A : Cloning of the gene and cDNA for human heart chymase. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 17173 17179
 - 18) Hoit BD, Shao Y, Kinoshita A, Gabel M, Husain A, Walsh RA : Effects of angiotensin converting enzyme-independent pathway on left ventricular performance in the conscious baboon. *J Clin Invest* 1995 ; 95 : 1519 1527
 - 19) Okunishi H, Oka Y, Shiota N, Kawamoto T, Song K, Miyazaki M : Marked species-difference in the vascular angiotensin II-forming pathways : Humans versus rodents. *Jpn J Pharmacol* 1993 ; 62 : 207 210
 - 20) Urata H, Strobel F, Ganten D : Widespread tissue distribution of human chymase. *J Hypertens* 1994 ; 12 (suppl 9) : S 17 S 22
 - 21) Irani AA, Schechter NM, Craig SS, DeBlois G, Schwartz LB : Two types of human mast cells that have distinct neutral protease compositions. *Proc Natl Acad Sci* 1986 ; 83 : 4464 4468
 - 22) Schwartz LB : Heterogeneity of mast cells in humans. in Galli SJ, Austen KF (ed) : *Mast cell and Basophil differentiation and function in health and disease.* New York, Raven Press, 1989, pp 93 105
 - 23) Hamada H, Terai M, Kimura H, Hirano K, Oana S, Niimi H : Increased expression of mast cell chymase in the lungs of patients with congenital heart disease associated with early pulmonary vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 1303 1308
 - 24) Shi Y, O'Brien JE, Fard A, Mannion JD, Wang D, Zalewski A : Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. *Circulation* 1996 ; 94 : 1655 1664
 - 25) Urata H, Boehm KD, Philip A, Kinoshita A, Gabrovsek J, Bumpus FM, Husain A : Cellular localization and regional distribution of a major angiotensin II-forming chymase in the heart. *J Clin Invest* 1993 ; 91 : 1269 1281

- 26) Sayama S, Lozzo RV, Lazarus GS, Schechter NM : Human skin chymotrypsin-like proteinase chymase : Subcellular localization to mast cell granules and interaction with heparin and other glycosaminoglycans. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 6808 6815
- 27) Schwartz LB, Riedel C, Caulfield JP, Wasserman SI, Austen KF : Cell association of complexes of chymase, heparin proteoglycan and protein after degranulation by rat mast cells. *J Immunol* 1981 ; 126 : 2071 2078
- 28) Ziemann LS, Abraham WT, Meixell GE, Vamvakias BN, Quaife RA, Lowers BD, Roden RL, Peacock SJ, Groves BM, Reynolds MV, Bristow MR, Perryman MB : Angiotensin II formation in the intact heart. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 1490 1498
- 29) Kokkonen JO, Saarinen J, Kovanen PT : Regulation of local angiotensin II formation in the human heart in the presence of intestinal fluid. *Circulation* 1997 ; 96 : 1455 1463
- 30) Takai S, Jin D, Sakaguchi M, Miyazaki M : Chymase-dependent angiotensin II formation in human vascular tissue. *Circulation* 1999 ; 100 : 654 658
- 31) Shiota N, Okunishi H, Fukamizu A, Sakonjo H, Kikumori M, Nishimura T, Nakagawa T, Murakami K, Miyazaki M : Activation of two angiotensin-generating systems in the balloon injury artery. *FEBS Lett* 1993 ; 323 : 239 242
- 32) Shiota N, Okunishi H, Takai S, Mikoshima I, Sakonjo H, Shibata N, Miyazaki M : Tranilast suppresses vascular chymase expression and neointima formation in balloon-injured dog carotid artery. *Circulation* 1999 ; 99 : 1084 1090
- 33) Takai S, Shiota N, Kobayashi S, Matsumura E, Miyazaki M : Induction of chymase that forms angiotensin II in the monkey atherosclerotic aorta. *FEBS Lett* 1997 ; 412 : 86 90
- 34) Laine P, Kaartinen M, Penttila A, Panula P, Paavonen T, Kovanen PT : Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999 ; 99 : 361 369
- 35) Kovanen PT, Kaartinen MK, Paavonen T : Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atherosclerotic erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995 ; 92 : 1084 1088
- 36) Kaartinen M, Penttila A, Kovanen PT : Accumulation of activated mast cells in the shoulder region of human coronary atheroma, the predilection site of atherosclerotic rupture. *Circulation* 1994 ; 90 : 1669 1678
- 37) Mitani Y, Ueda M, Maruyama K, Shimpo H, Kojima A, Matsumura M, Aoki K, Sakurai M : Mast cell chymase in pulmonary hypertension. *Thorax* 1999 ; 54 : 88 90
- 38) 小泉知展, 久保恵嗣, 小林俊夫 : 高地性環境下における肺循環調節とその異常 . 血管と内皮 1999 ; 9 : 501 507
- 39) Ge Ri-Ki, Kubo K, Kobayashi T, Sekiguchi M, Honda T : Blunted hypoxic pulmonary vasoconstrictive response in the rodent *Ochotona curzoniae* (pika) at high altitude. *Am J Physiol* 1998 ; 274 : H 1792 H 1799
- 40) Dell'Italia L, Meng QC, Barcells E, Straeter-Knowlen IM, Hanks GH, Dillon R, Cartee RE, Orr R, Bishop SP, Oparil S, Elton TS : Increased ACE and chymase-like activity in cardiac tissue of dogs with chronic mitral regurgitation. *Am J Physiol* 1995 ; 269 : H 2065 H 2073
- 41) Shiota N, Jin D, Takai S, Kawamura T, Koyama M, Nakamura N, Miyazaki M : Chymase is activated in the hamster heart following ventricular fibrosis during the chronic stage of hypertension. *FEBS Lett* 1997 ; 406 : 301 304
- 42) Shiota N, Fukamizu A, Takai S, Okunishi H, Murakami K, Miyazaki M : Activation of angiotensin II-forming chymase in the cardiomyopathic hamster heart. *J Hypertens* 1997 ; 15 : 431 440
- 43) Studer R, Reinecke H, Muller B, Holtz J, Just H, Drexler H : Increased angiotensin I-converting enzyme gene expression in the failing human heart. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 301 310
- 44) Lee YA, Liang CS, Lee MA, Lindpaintner K : Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system in vivo : A comprehensive study of all its components in the dog. *Proc Natl Acad Sci* 1996 ; 93 : 11035 11040
- 45) 宮崎瑞夫, 森口知則 : アンギオテンシン II の変換酵素 ACE とキマーゼ . 日和田邦男, 猿田享男, 荻原俊男 (編) : アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 . 大阪, 医薬ジャーナル社, 1996, pp 11 22

Role of chymase-dependent angiotensin II forming system in cardiovascular tissues

Hiromichi Hamada and Masaru Terai

Department of Pediatrics, Chiba University School of Medicine

This paper reviews the knowledge about the chymase and chymase-dependent angiotensin II formation in cardiovascular tissues. Recent studies have provided evidence that human cardiovascular tissues contain components of the renin angiotensin system including both angiotensin I converting enzyme (ACE) and chymase. Locally produced angiotensin II plays an important role in the remodeling of the heart and vasculature in pathological conditions.

Chymase is a potent specific angiotensin II-forming serine proteinase found mainly in the secretory granules of mast cells. Heart chymase is present in cardiac interstitium, endothelial cells, and interstitial cells including mast cells. It is still controversial whether chymase plays a major role in pathophysiological conditions such as heart failure in human heart. In vascular tissues, chymase distributes predominantly in media and adventitia. Vascular chymase plays a role in intimal hypertrophy after vascular injury and atherosclerotic changes. In congenital heart disease, contribution of lung vascular chymase to early pulmonary vascular disease is suggested.
