

令和元年5月21日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09514

研究課題名(和文) レニンアンジオテンシン系を標的としたワクチンの開発

研究課題名(英文) Vaccine development for renin angiotensin system

研究代表者

勝谷 友宏 (Katsuya, Tomohiro)

大阪大学・医学系研究科・招聘教授

研究者番号：30311757

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年プロレニン受容体を介した炎症を惹起するシグナル経路が報告されている。糖尿病患者においてプロレニン濃度は高く、その阻害が糖尿病性網膜症、腎症に対して有効であることが報告されている。本研究ではワクチンを用いたプロレニン抑制治療を試みた。Prosegment配列領域で抗原を設計し野生型マウスに投与したところ、レニンには反応しないプロレニン特異的なワクチンの構築に成功した。薬効評価として2型糖尿病モデル(db/db)マウスをプロレニンワクチンで3回免疫し抗体価は上昇を示したが、体重、随時血糖には影響はなかった。しかし、網膜電図を用いた網膜神経機能の評価ではワクチン群では有意な改善が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢者社会を迎えた我が国では、高血圧症の治療に複数の降圧薬を用いても降圧が不十分な症例も多く、多大な医療費を要している現状がある。年に1～2回程度ワクチンを投与することによって必要な降圧薬を減量や中止することができたら、アドヒランス向上による治療効果の改善や医療費の削減効果などの効果が期待できる。プロレニンはレニン・アンジオテンシンの上流に位置する分子であるが、糖尿病性網膜症の患者では血中濃度が高く、重症度と比例するなどの報告もある。プロレニン受容体が臓器に発現していることから、プロレニンがレニン・アンジオテンシン系非依存的に作用している可能性も示唆されており、今後の応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Recently, the signal pathway through a prorenin receptor is reported, leading to a tissue inflammation. Prorenin level is known to be high in a diabetic patient, and that the direct inhibition of prorenin may be effective to the diabetic retinopathy and a nephropathy. In this study, prorenin suppressive treatment using a vaccine was tried. The prorenin vaccine was designed in prosegment region, which doesn't react to renin. Three times injection of the prorenin vaccine in a type 2 diabetes model (db/db) mouse showed an increase in antibody titer. However, it didn't influence blood sugar or body weight. In the evaluation of the retina nervous function, the significant improvement was observed by a vaccine group assessed by electroretinogram (ERG).

研究分野：高血圧

キーワード：レニン・アンジオテンシン ワクチン

1. 研究開始当初の背景

超高齢者社会を迎えた我が国では、高血圧症の治療にカルシウム拮抗薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬などの複数の降圧薬を用いても降圧が不十分な症例も多く、多大な医療費を要している現状がある。そこで次世代高血圧治療として、年に1～2回程度ワクチンを投与することによって必要な降圧薬を減量や中止することができたら、アドヒランス向上による治療効果の改善や医療費の削減効果などの有益な効果がもたらされると考えられる。我々はこれまでにアンジオテンシン II DNA ワクチンを作製し、高血圧ラットモデルでその有効性と安全性を確認しており、治療ワクチンの基盤技術を確立している。

プロレニンとはレニン・アンジオテンシンの上流に位置する分子であるが、糖尿病性網膜症の患者では血中のプロレニン濃度が高く、重症度と比例するなどの報告もある。プロレニン受容体が臓器に発現していることから、プロレニンがレニン・アンジオテンシン系非依存的に作用している可能性も示唆されているが、その生理学的意義は明らかでない。

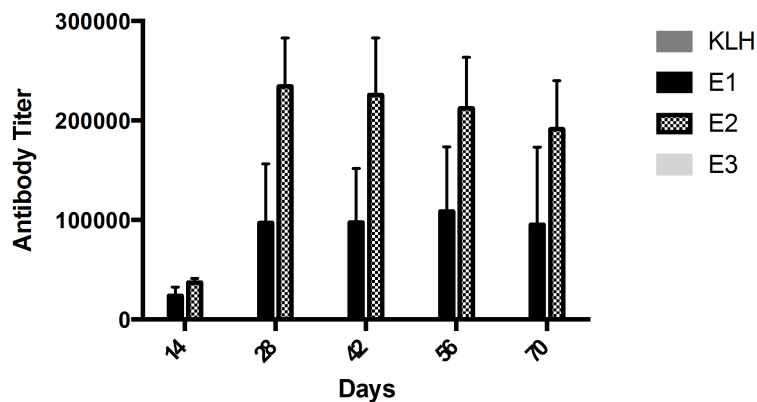
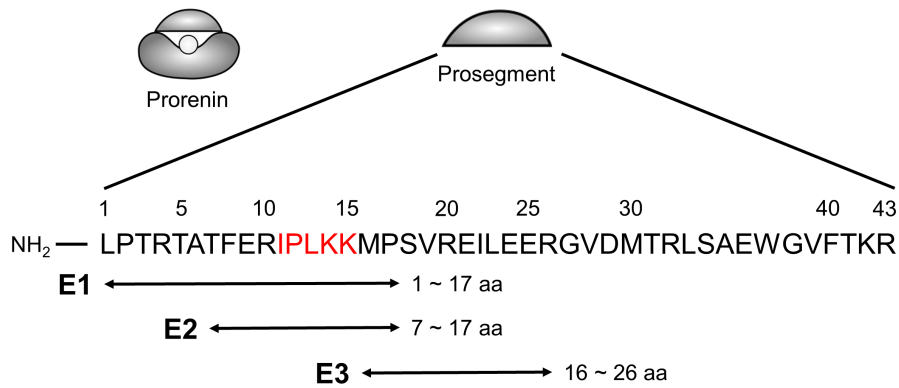
2. 研究の目的

本研究は、レニン・アンジオテンシン系の構成因子であるプロレニンに対するワクチンを作製し、その有効性を確認すること、またこれらのワクチンの更なる有効性の向上のために詳細な作用機序を解明することを目的とする。

プロレニンはアンジオテンシン II 非依存的な組織 RAS 系の活性化に関わっている。糖尿病網膜症の患者では血清中のプロレニンが高値であることが報告されており、これまでにプロレニン受容体への結合を阻害するペプチドによる網膜症の抑制効果などが検討されたが、その結果は報告ごとに様々で、ペプチド自体の毒性の影響も考えられ、プロレニン受容体シグナルの生理的意義は未だ完全には解明されていない。そこでプロレニンに対するワクチンを作製し、糖尿病網膜症モデルマウスに投与することで、網膜症が軽快するか否かを確認する。これにより、阻害ペプチドで認められた組織傷害が、ペプチドの毒性によるものか、プロレニン受容体シグナルを阻害したことそのものによるものかを明らかにすることができる。

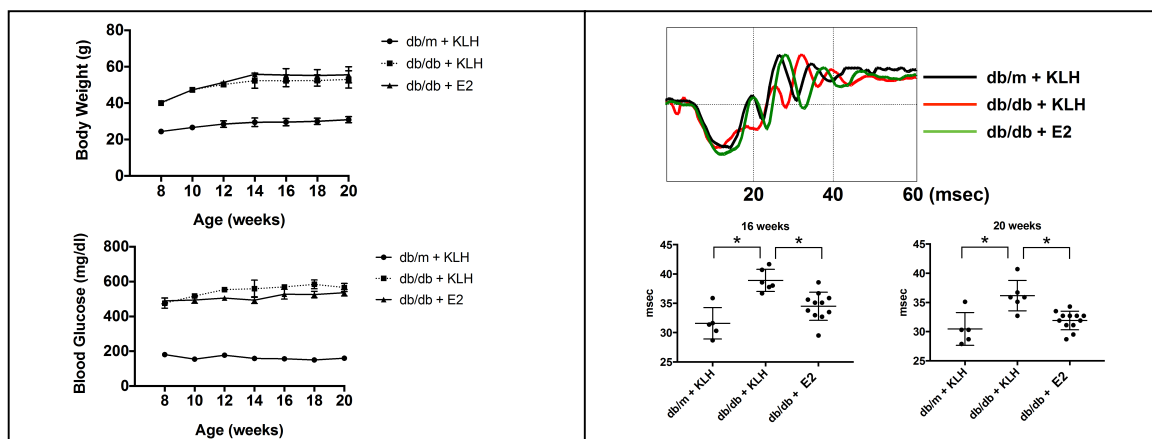
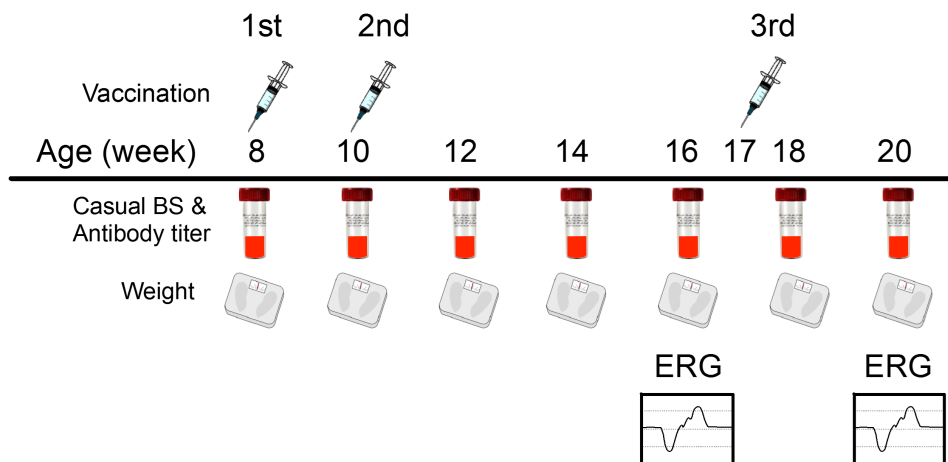
3. 研究の方法

そこで我々はプロレニン特異的なワクチンを設計し、糖尿病網膜症モデルでその作用を検討した。プロレニンからレニンになる際に切断される領域 (Prosegment 配列) に抗原を設定し、プロレニン特異的な配列抗原を用いたワクチンを設計することにより、プロレニン特異的なワクチンを複数設計し、マウスに2週おきに3回投与して抗体価の上昇を確認した。結果、抗体価の上昇が最も高いワクチンを候補ワクチンとして選定し、薬効試験に用いることとした。



4 . 研究成果

我々は Prosegment 配列から 3 種類のワクチンを設計しマウス (C57BL/6J) に免疫したところ、Handle 領域を含む配列で免疫したマウスで高い抗体価を示した。さらに血清中抗体の特異性を検討したところ、レニンには反応せずプロレニンにのみ特異的に反応しプロレニン特異的なワクチンの構築に成功した。さらに薬効評価として 2 型糖尿病モデル (db/db) マウスをプロレニンワクチンまたはコントロールで 3 回免疫し (8 週齢、10 週齢、17 週齢)、抗体価はワクチン群にて 1 2 週齢より上昇を示したが、コントロール群と比較して体重、随時血糖には影響は見られなかった。しかしながら網膜電図を用いて網膜神経機能の評価を行ったところ、網膜神経障害はワクチン群では有意な改善が認められた (16 週齢、20 週齢)。さらに糖尿病性腎障害を組織染色にて病理的評価を実施したところ、コントロール群で認められた腎系球体肥大などはワクチン群において改善していることがわかった (20 週齢)。これによりプロレニンワクチンの糖尿病に対して改善効果があることがわかった。



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, Uchiyama K, Nijima Y, Katsuya T, Urata H, Osuga JI, Fujiwara T, Yamazaki S, Tomitani N, Kanegae H. 24-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of an SGLT-2 Inhibitor in Patients with Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results from the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study Circulation 2019 (in press) (査読有)

Bentley AR, Sung YJ, Katsuya T, et al. Multi-ancestry genome-wide gene-smoking interaction study of 387,272 individuals identifies new loci associated with serum lipids. Nature Genetics 2019;51(4):636-648 (査読有)

Takeuchi F, Akiyama M, Matoba N, Katsuya T, et al. Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent Nat Commun. 2018 ;9(1):5052. (査読有)

Feitosa MF, Kraja AT, Katsuya T, et al. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries. PLoS One. 2018 ;13(6):e0198166. (査読有)

〔学会発表〕(計 3 件)

Hironori Nakagami 「Development of therapeutic vaccines for cardiovascular diseases」 International Society for Vaccines 2018 Annual Congress、2018.10.29、アトランタ<シンポジウム>

中神 啓徳「循環器疾患を標的とした新規免疫療法としての治療ワクチン」第41回日本高血圧学会総会、2018.9.15、旭川<口演>

中神 啓徳、林 宏樹「プロレニンワクチンの動物モデルでの基礎的検討」第41回日本高血圧学会総会、2018.9.15、旭川<口演>

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：中神 啓徳

ローマ字氏名：HIRONORI NAKAGAMI

所属研究機関名：国立大学法人大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：寄附講座教授

研究者番号(8桁)：20325369

研究分担者氏名：郡山 弘

ローマ字氏名：HIROSHI KORIYAMA

所属研究機関名：国立大学法人大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：助教

研究者番号(8桁)：60710093

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。