

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04155

研究課題名(和文)血管内皮Non-Coding RNAに着目した高血圧-認知症関連メカニズムの解明

研究課題名(英文)Vascular endothelial Non-coding RNA modulates molecular and pathological interaction of hypertension with Alzheimer disease

研究代表者

林 真一郎 (Hayashi, Shinichiro)

大阪大学・医学系研究科・特任准教授

研究者番号：20396740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、高血圧と認知症の病態関連の鍵となる、血管内皮細胞由来の非翻訳性 Non-Coding RNA (ncRNA) を明らかにし、その中から認知症の進展予防に有効なncRNAを選定することで、早期病態診断方法や分子治療薬の創出につながることを目的とする。培養細胞実験から得られた結果と、モデル動物実験での結果から、候補分子となるncRNAの絞り込みを行い、さらにバイオバンク検体のDatabaseとの相互解析を進めている。これら実験系の解析から、共通の発現変化を示し、アルツハイマー病の進展予防が期待されるncRNAを複数確認できた。認知症や高血圧の新しい分子治療薬創出につながる手がかりを得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症は、生活習慣病とともに増加傾向にあり、社会国民に重大な影響を与えている。そのため、新しい治療方法や早期診断方法の開発は健康長寿社会の実現ために急務となっている。本研究で明らかになった、血管内皮細胞由来のNon-Coding RNA (ncRNA) を手がかりに、認知症の分子治療薬や早期病態診断方法の開発、さらには生活習慣病、脳心血管病、癌などの新しい治療薬開発につながる事が期待される。選定されたncRNAは、細胞内リサイクリングシステムに関与するものもあり、新たな細胞機能制御のメカニズム発見も期待される。

研究成果の概要(英文)：The cause and progression of Alzheimer disease (AD) still remain uncertain, while pathological interaction of AD with lifestyle diseases, including hypertension and diabetes, has been suggested in clinical settings. Our present findings indicate that several vascular endothelial specific Non-coding RNA might be responsible for the molecular and pathological interaction of AD with hypertension, and thereby will be new therapeutic targets against AD as well as lifestyle diseases.

研究分野：内科学一般、血管分子生物学

キーワード：血管内皮 Non-coding RNA 高血圧 認知症

## 1. 研究開始当初の背景

認知症の主な原因である、アルツハイマー病 (AD: Alzheimer Disease) は世界中で増加しており、病態解明と有効な治療の開発が急務となっている。

ADは、進行性の痴呆、記憶障害などの臨床症状に加えて、脳内 アミロイド(A ) の沈着、そして脳神経組織の傷害を特徴とし、アミロイド仮説 (A が脳神経傷害の誘因となる) に沿った研究が世界中で進められている。しかし、その病態には不明な点が多く、有効な治療方法は確立されていない。

臨床研究においては、高血圧とAD発症との関連性が示唆されているが、分子レベルのつながりは不明である。

申請者らは、高血圧とADに共通する血管内皮細胞の機能低下とオートファジーを特徴とする細胞内小器官の変化を発見している。その一方で、細胞内の新しい情報伝達分子として、タンパクに翻訳されずに機能するNon-Coding RNA (ncRNA) が注目されている。オートファジー制御分子としてのncRNAも報告されている。これらの先行的発見より、血管内皮由来の未知の分子、ncRNA、が高血圧-AD関連メカニズムに関与すると考え、本研究を立案した。

## 2. 研究の目的

高血圧-認知症病態関連メカニズムの鍵となる、血管内皮細胞由来のncRNAを明らかにし、その中から認知症の進展予防に有効なncRNAを選定することで、早期病態診断方法や分子治療薬創出につなげることを主目標とする。

## 3. 研究の方法

(1) 高血圧とADの病態に関与する血管内皮細胞由来のncRNAをヒト培養血管内皮にて同定する。

(2) 高血圧とADモデル動物の脳血管内皮にて、共通の発現変化を示すncRNAを明らかにする。

(3) 培養細胞とモデル動物の解析より、候補分子となるncRNAを絞り込み、その発現調節を行うことで、ADの進展予防が可能か実験モデルにて確認する。

(4) バイオバンク Database を活用し、臨床応用が期待できる ncRNA の選定を行う。

## 4. 研究成果

(1) ヒト培養血管内皮細胞に、メカニカルストレス、酸化ストレス、A を添加し、*in vitro*病態モデル(高血圧、AD)を作成した。血管内皮細胞の細胞内形態変化や機能変化に関与する ncRNA を、マイクロアレイ解析・網羅的発現解析にて同定し、Database の構築を行った。

(2) 高血圧とADの病態モデル動物を準備し、脳組織ホモジネートより、脳血管内皮細胞を磁気ビーズにて分離・収集を行った。両病態モデルの脳血管内皮にて、共通の発現変化を示すncRNAを網羅的発現解析にて同定し、*in vivo* Databaseの構築を行った。

(3) 上記研究結果(1)(2)の Database より、クラスター解析を行い、候補分子となる ncRNA の絞り込みを行った。

(4) 候補分子となる ncRNA の発現調節を実験モデルに再現し、AD 進展予防が期待で

きる ncRNA を選定した。バイオバンク検体の Database との相互解析も行なっている。

以上の結果より、高血圧と AD において共通の発現変化を示し、AD の進展予防が期待される非翻訳性 ncRNA を複数確認できている。認知症や、関連する生活習慣病の新しい分子治療薬創出につながる手がかりを得た。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 13件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Iwashima Yoshio、Hayashi Shin ichiro他	4. 巻 11
2. 論文標題 Impact of Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty on Autonomic Nervous System and Natriuresis in Hypertensive Patients With Renal Artery Stenosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e023655
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.121.023655	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Kusunoki Hiroshi、Hayashi Shin-ichiro他	4. 巻 34
2. 論文標題 Associations Between Arterial Stiffness Indices and Chronic Kidney Disease Categories in Essential Hypertensive Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 484 ~ 493
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ajh/hpaa163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hayashi Shin-ichiro他	4. 巻 9
2. 論文標題 Insight into the Role of Angiopoietins in Ageing-Associated Diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2636
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells9122636	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Iwashima Yoshio、Hayashi Shin-ichiro他	4. 巻 33
2. 論文標題 Impact of Percutaneous Revascularization on Left Ventricular Mass and Its Relationship to Outcome in Hypertensive Patients With Renal Artery Stenosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 570 ~ 580
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ajh/hpaa036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kusunoki Hiroshi、Hayashi Shin-ichiro他	4. 巻 32
2. 論文標題 Association Between Circadian Hemodynamic Characteristics and Target Organ Damage in Patients With Essential Hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 742 ~ 751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpz088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi Shin-ichiro, Sato N他	4. 巻 50 suppl1
2. 論文標題 Hypertension Interacts With Alzheimer'S Disease via Autophagy-related Phenotypic Changes in Vascular Endothelial Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 STROKE	6. 最初と最後の頁 AWP532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kusunoki H, Hayashi S他	4. 巻 36
2. 論文標題 Circadian hemodynamic characteristics in hypertensive patients with primary aldosteronism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 2260 ~ 2268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001800	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwashima Y, Hayashi S他	4. 巻 36
2. 論文標題 Association between renal function and outcomes after percutaneous transluminal renal angioplasty in hypertensive patients with renal artery stenosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 126 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001499	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwashima Y, Hayashi S 他	4. 巻 36
2. 論文標題 Association between renal function and outcomes after percutaneous transluminal renal angioplasty in hypertensive patients with renal artery stenosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Hypertension	6. 最初と最後の頁 126 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001499	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi S他	4. 巻 138
2. 論文標題 Phosphodiesterase-3 inhibitor regulates endothelial autophagy and re-endothelialization in experimental models of a first-generation mTOR inhibitor eluting-stent.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 A15390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwashima Y, Hayashi S 他	4. 巻 69
2. 論文標題 Effects of Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty on Office and Home Blood Pressure and Home Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients With Renal Artery Stenosis Novelty and Significance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 109 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Otha Y, Hayashi S 他	4. 巻 40
2. 論文標題 Effective uric acid-lowering treatment for hypertensive patients with hyperuricemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 259 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hr.2016.139	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hayashi S, Ito Y他	4. 巻 136
2. 論文標題 Androgen receptor associated molecule, ARA70, modulates postnatal neovascularization.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 19241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Iwashima Y, Hayashi S他
2. 発表標題 Impact of percutaneous transluminal renal angioplasty of left ventricular mass and its relationship to cardiovascular outcome in hypertensive patients with renal artery stenosis
3. 学会等名 ESH-ISH 2021 (ON AIR) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林真一郎他
2. 発表標題 高血圧と血管内皮のオートファジー制御
3. 学会等名 第51回腎臓学会西部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hayashi S, Sato N他
2. 発表標題 Hypertension Interacts With Alzheimer'S Disease via Autophagy-related Phenotypic Changes in Vascular Endothelial Cells
3. 学会等名 International Stroke Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 楠博、林真一郎他
2. 発表標題 Hemodynamic Characteristics in Essential Hypertension Patients with Target Organ Damage
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi S他
2. 発表標題 Phosphodiesterase-3 inhibitor regulates endothelial autophagy and re-endothelialization in experimental models of a first-generation mTOR inhibitor eluting-stent.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iwashima Y, Hayashi S他
2. 発表標題 Hemodynamic characteristics in essential hypertensive patients with target organ damage.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hayashi S他
2. 発表標題 Hypertension interacts with Alzheimer ' s disease via autophagy-related phenotypic changes in vascular endothelial cells.
3. 学会等名 International Stroke Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年



1. 発表者名 吉原史樹、林真一郎他
2. 発表標題 脳心血管疾患合併患者の透析実施時の血圧管理. シンポジウム、第7回臨床高血圧フォーラム
3. 学会等名 第7回臨床高血圧フォーラム, 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hayashi S, Ito H 他
2. 発表標題 Androgen receptor associated molecule, ARA70, modulates postnatal neovascularization.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hayashi S.
2. 発表標題 Hypertension interacts with Alzheimer ' s disease via autophagy-related phenotypic changes of endothelial cells.
3. 学会等名 Veterans Affairs Palo Alto Health Care System (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林真一郎, 伊藤義晃 他
2. 発表標題 アンドロゲンレセプター関連分子ARA70の血管内皮における働き
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩嶋義雄、林真一郎 他
2. 発表標題 動脈硬化性の腎血管性高血圧患者における腎機能と経皮的腎血管形成術（PTR）後の心血管・腎予後との関連
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 楠博、林真一郎 他
2. 発表標題 血圧日内変動性と腎障害との関連：上腕血圧と中心血圧の同時測定による検討
3. 学会等名 第40回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 楠博、林真一郎 他
2. 発表標題 上腕血圧と中心血圧の日内変動性と腎障害との関連
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	伊藤 義晃  (Ito Yoshiaki)  (50511044)	東京医科歯科大学・統合研究機構・助教    (12602)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	里 直行  (Sato Naoyuki)  (70372612)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・認知症先進医療開発センター・部長     (83903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関