

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19790537

研究課題名（和文） 動脈硬化症増悪因子としての APJ 受容体の解析

研究課題名（英文） Analysis of APJ receptor in Atherosclerosis

研究代表者

橋本 達夫 (HASHIMOTO TATSUO)

横浜市立大学附属病院 指導診療医

研究者番号：20363806

研究成果の概要：

機能未同定である apelin-APJ 系が、血管平滑筋において直接的な酸化ストレス作用を持ち、動脈硬化症増悪因子となりうることをマウス個体で明らかにした。本研究は新たな動脈硬化症増悪因子を同定し、それは新たな治療ターゲットの開発へとつながる可能性を示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	0	1,600,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,500,000	270,000	2,770,000

研究分野：血管生物学

科研費の分科・細目：循環器内科学

キーワード：動脈硬化症、APJ、apelin、血管

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化症は、わが国の粗死亡率の第2位および第3位である心疾患、脳血管疾患の原因である。研究代表者は、I型アンジオテンシン受容体と相同性を有する APJ 受容体に注目し、APJ 受容体遺伝子欠損マウス (APJ^{-/-}) の作製・解析を行ってきた。研究代表者は、apelin-APJ 受容体系が動脈硬化促進因子として作用しているとの仮説を立て、この仮説を検証することにより、動脈硬化症の発症と進展メカニズムの解明、ならびに新たな治療法の開発に寄与するとの着想に至った。

2. 研究の目的

本研究は、昨日未同定である APJ 受容体の動脈硬化症への関与を明らかにすることで、まったく新しい動脈硬化症治療法を確立することである。

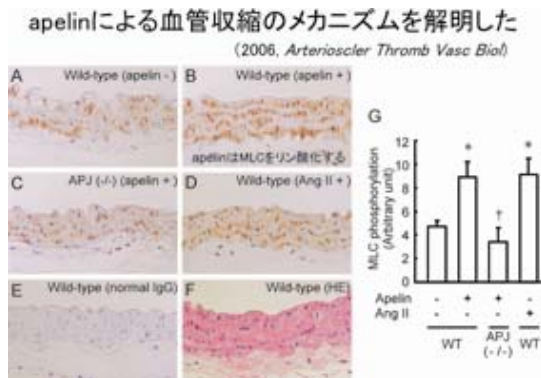
3. 研究の方法

APJ^{-/-} と ApoE^{-/-} との交配による APJ^{-/-}ApoE^{-/-} の作製を行い、動脈硬化病変の評価およびメカニズムの解明を行い、さらに培養血管平滑筋細胞を用いた詳細なメカニズムの解明を行った。

4. 研究成果

(1)培養血管平滑筋細胞および単離大動脈を用いた解析

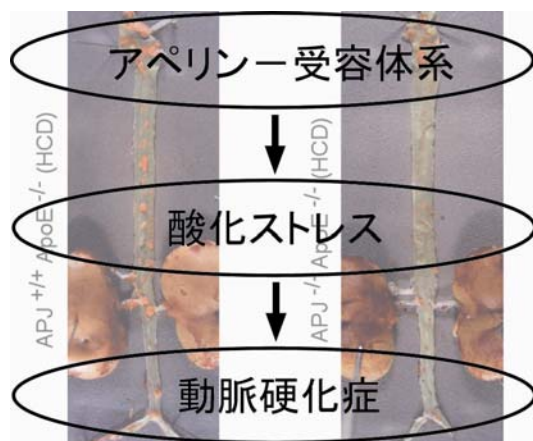
Apelinによる血管収縮のメカニズムを初めて明らかにした(*Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006)。さらに apelin 刺激は、酸化ストレスマーカーの遺伝子発現を増加させ、apelin 刺激による VSMC 増殖は、酸化ストレス抑制薬によって抑制された(*Am J Pathol*, 2007)。



(2)APJ 受容体遺伝子欠損マウスの解析

APJ^{-/-}では apelin 投与後の血圧低下が観察されず、angiotensinII 感受性が亢進していた(*J Biol Chem*, 2004)。さらに *APJ*^{-/-}*ApoE*^{-/-}を作製して動脈硬化病変について検討した。*APJ*^{-/-}*ApoE*^{-/-}では *ApoE*^{-/-}に比して動脈硬化病変が小さく、酸化ストレスも減弱していた(*Am J Pathol*, 2007)。

以上、(1)(2)により、Apelin-APJ 刺激は、直接的な酸化ストレス刺激作用を持ち、動脈硬化促進作用を持つことが判明した。



(3)平滑筋特異的 APJ 受容体遺伝子過剰発現マウスの作製

平滑筋特異的プロモーター(smooth muscle α -actin promoter)と APJ 受容体とを融合した遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作製した。本マウスでは apelin 投与によって一過性に血圧上昇が認められ

た(未発表)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

Yoshida S, Hashimoto T, Kihara M, Imai N, Yasuzaki H, Nomura K, Kiuchi Y, Tamura K, Ishigami T, Hirawa N, Toya Y, Kitamura H, Umemura S: Urinary Oxidative Stress Markers Closely Reflect the Efficacy of Candesartan Treatment for Diabetic Nephropathy. *Nephron Exp Nephrol*, 111, e20-e30, 2009 査読有

Hashimoto T, Kihara M, Imai N, Yoshida S, Shimoyamada H, Yasuzaki H, Ishida J, Toya Y, Kiuchi Y, Hirawa N, Tamura K, Yazawa T, Kitamura H, Fukamizu A, Umemura S, Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis. *Am J Pathol*, 171, 1705-1712, 2007 査読有

Imai N, Hashimoto T, Kihara M, Yoshida S, Kawana I, Yazawa T, Kitamura H, Umemura S, Role for host and tumor angiotensin II type 1 receptor in tumor growth and tumor-associated angiogenesis. *Lab Invest*, 87, 189-198, 2007 査読有

Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, Imai N, Yoshida S, Toya Y, Fukamizu A, Kitamura H, Umemura S, Apelin Stimulates Myosin Light Chain Phosphorylation in Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26, 1267-1272, 2006 査読有

[学会発表] (計 14 件)

橋本達夫, 吉田伸一郎, 木原実, 今井のぞみ, 下山田博明, 石田純治, 木内吉寛, 一原直昭, 宮本研, 戸谷義幸, 平和伸仁, 田村功一, 矢澤卓也, 北村均, 深水昭吉, 梅村敏, アペリン-APJ 系は新たな動脈硬化症増悪因子である, 第 31 回日本高血圧学会総会(札幌) (2008, 10) (Young Investigator's Awards 受賞)

吉田伸一郎, 橋本達夫, 木原実, 野村幸一郎, 安崎弘晃, 今井のぞみ, 宮本研, 一原直昭, 小林雄祐, 田村功一, 石上友章, 平和伸仁, 戸谷義幸, 梅村敏, 新規動脈硬化症増悪因子である APJ 受容体の酸化ストレスによる発現制御, 第 31 回日本高血圧学会総会(札幌) (2008, 10)

今井のぞみ, 橋本達夫, 木原実, 吉田伸一郎,

川名一朗、矢澤卓也、北村均、梅村敏、悪性腫瘍進展における apelin の役割、第 31 回日本高血圧学会総会(札幌) (2008, 10)

Hashimoto T, Kihara M, Imai N, Yoshida S, Shimoyamada H, Yasuzaki H, Ishida J, Toya Y, Kiuchi Y, Hirawa N, Tamura K, Yazawa T, Kitamura H, Fukamizu A, Umemura S, Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis, The 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Berlin) (2008,6) (**Travel Grant 受賞**)

Imai N, Hashimoto T, Kihara M, Yoshida S, Kawana I, Yazawa T, Kitamura H, Umemura S, Roles for tumor renin-angiotensin system in tumor growth, The 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Berlin, (Berlin) (2008,6)

Ichihara N, Minamisawa S, Hashimoto T, Uchino K, Fukamizu A, Ishikawa Y, Umemura S, Apelin-APJ system plays important role in preventing catecholamine-induced cardiac hypertrophy, The 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Berlin) (2008, 6)

橋本達夫、木原実、吉田伸一郎、今井のぞみ、下山田博明、石田純治、木内吉寛、一原直昭、宮本研、田村功一、平和伸仁、戸谷義幸、北村均、深水昭吉、梅村敏、アペリン-APJ 系の血管における機能解析、第 29 回日本循環制御医学会総会(横浜) (2008, 5)

一原直昭、橋本達夫、内野和顕、深水昭吉、南沢享、石川義弘、梅村敏、Apelin-APJ 系はカテコラミン誘発性心肥大を防止する上で重要な役割を持つ、第 29 回日本循環制御医学会総会(横浜) (2008, 4) (優秀演題賞受賞)

橋本達夫、木原実、吉田伸一郎、今井のぞみ、下山田博明、一原直昭、戸谷義幸、北村均、深水昭吉、梅村敏、apelin-APJ 系による新たな動脈硬化症増悪メカニズムの解明、第 105 回日本内科学会総会(東京) (2008, 4)

橋本達夫、apelin-APJ 系による新たな動脈硬化症増悪メカニズムの解明、第 5 回日本心臓財団「動脈硬化 Update」研究助成 (**優秀賞受賞**) (2007, 9)

橋本達夫、木原実、石田純治、今井のぞみ、

吉田伸一郎、野村幸一郎、押川仁、池谷裕子、宮本研、柳麻衣、吉田衝未、田村功一、石上友章、平和伸仁、戸谷義幸、北村均、深水昭吉、梅村敏、apelin-APJ 系の血管平滑筋における機能解析、第 30 回日本高血圧学会総会(沖縄) (2007, 10)

吉田伸一郎、橋本達夫、木原実、今井のぞみ、安崎弘晃、野村幸一郎、木内吉寛、田村功一、石上友章、平和伸仁、戸谷義幸、梅村敏、尿中酸化ストレスマーカーは db/db マウスの糸球体酸化ストレスと相関し、candesartan 治療による腎保護効果の指標として有用である、第 30 回日本高血圧学会総会(沖縄) (2007, 10)

今井のぞみ、橋本達夫、木原実、吉田伸一郎、川名一朗、矢澤卓也、北村均、梅村敏、悪性腫瘍進展における腫瘍細胞のアンジオテンシン応答性、第 30 回日本高血圧学会総会(沖縄) (2007, 10)

野村幸一郎、吉田伸一郎、今井のぞみ、橋本達夫、木原実、田村功一、石上友章、戸谷義幸、内野和顕、梅村敏、アンジオテンシン II は培養血管平滑筋細胞において酸化ストレス関連物質および Apelin、APJ 受容体の遺伝子発現を亢進させる、第 30 回日本高血圧学会総会(沖縄) (2007, 10)

[その他]

(1) 研究代表者は本課題に関連して以下の賞を受賞した。

Young Investigator's Awards 優秀賞、第 31 回日本高血圧学会総会(札幌) (2008, 10) 「アペリン-APJ 系は新たな動脈硬化症増悪因子である」

Travel Grant, The 22nd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, (Berlin) (2008, 6) “Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis”

優秀賞、第 5 回日本心臓財団「動脈硬化 Update」研究助成 (2007, 9) 「apelin-APJ 系による新たな動脈硬化症増悪メカニズムの解明」

(2) また、本課題に関する成果は、横浜市立大学ホームページでも 2 度にわたり紹介された。

<http://www.yokohama-cu.ac.jp/res/research>

er/info/081225_hashimoto_jusyou.html

http://www.yokohama-cu.ac.jp/res/researcher/info/071009_hashimoto.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 達夫 (HASHIMOTO TATSUO)
横浜市立大学附属病院 指導診療医
研究者番号：20363806

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし