

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22890150

研究課題名（和文）慢性腎臓病，メタボリック症候群におけるアンジオテンシン受容体結合蛋白の機能的意義

研究課題名（英文）The functional role of angiotensin receptor-binding molecule in chronic kidney disease and metabolic disorders.

研究代表者

涌井 広道(WAKUI HIROMICHI)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：10587330

研究成果の概要（和文）：ATRAP は AT1 受容体(AT1R)の C 末端に特異的に結合する分子である。本研究で我々は，腎臓特異的な ATRAP 発現と AT1R 発現のバランスが局所での AT1R 情報伝達系の制御に関与し，高血圧や腎臓病の病因に関わることを明らかにした。さらに AT1R 遮断薬である ARB は，腎 ATRAP 発現量を持続的に増加させ，高血圧や腎障害を抑制することを明らかにした。すなわち，ATRAP は慢性腎臓病の新たな治療標的となりうる。

研究成果の概要（英文）：The AT1 receptor (AT1R)-associated protein (ATRAP) is a molecule specifically interacting with the carboxyl-terminal domain of AT1R. In the present study, we demonstrated that a kidney-specific regulatory balancing of ATRAP and AT1R expression may be involved in the modulation of AT1R signaling at local tissue sites and also in the pathophysiology of hypertension and its associated renal injury. Furthermore, we showed that AT1R blockade, ARB, attenuated hypertension and renal injury concomitant with the sustained recovery of renal ATRAP expression. These results suggest that ATRAP can be a novel therapeutic target in chronic kidney disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,230,000	369,000	1,599,000
2011年度	1,130,000	339,000	1,469,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,360,000	708,000	3,068,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：レニン-アンジオテンシン系，受容体，慢性腎臓病，高血圧

1. 研究開始当初の背景

レニン-アンジオテンシン系の生理活性物質

アンジオテンシンIIは主要な受容体であるAT1受容体に作用して下流の情報伝達系を活性化することにより、高血圧、心不全、動脈硬化などの心血管系疾患の発症・進展に深くかかわっている。また、2002年に米国より提唱された新しい概念である慢性腎臓病の発症・進展においてもAT1受容体情報伝達系活性化の関与が指摘されている。本研究課題であるATRAP(AT1 receptor-associated protein)は世界で最初にクローニングされたAT1受容体結合性機能制御分子である。

2. 研究の目的

ATRAPについて、慢性腎臓病に焦点をあてて、『組織ATRAP発現量/AT1受容体発現量の低下→組織局所でのATRAP発現低下によるAT1受容体情報伝達系活性の増加→慢性腎臓病の発症・進展』という仮説のもとに、慢性腎臓病におけるATRAPの病態生理学的意義を生体レベルで解明することを目的とする。

3. 研究の方法

マウスにアンジオテンシンII (Ang II) 刺激,あるいは片側尿管結紮を行い、腎臓でのATRAP発現量に与える影響を検討した。また、Dahl食塩感受性ラットをもちいて、食塩感受性高血圧および腎障害の進展における腎ATRAP発現調節を検討した。さらに、アンジオテンシン受容体拮抗薬であるARBが腎ATRAP発現およびAT1R発現に与える影響を検討し、腎臓ATRAP過剰発現マウスをもちいて、腎でのATRAP発現量増加がAT1Rのインターナリゼーションに与える影響を検討した。

4. 研究成果

マウスへAng II刺激,あるいは片側尿管結紮を行うことで、腎臓でのATRAP発現量は有意に減少した。また、Dahl食塩感受性ラット

では、高食塩負荷により腎ATRAP発現の低下とともに、血圧の上昇、腎線維化・炎症マーカーの増加などがみられた。さらに、ARB投与によって、ATRAP発現量は対照群と同等レベルにまで回復し、同時に高食塩負荷による血圧上昇や腎障害が抑制された。さらに、腎臓ATRAP高発現トランスジェニックマウスを用いた検討結果から、ベースラインをこえた腎におけるATRAP高発現がAT1受容体のインターナリゼーションを促進し、AngII刺激によるアンジオテンシノーゲン発現の増加を抑制することを明らかにした。これらの結果から、組織ATRAP発現量/AT1受容体発現量の低下によって、組織局所におけるAT1受容体情報伝達系活性が相対的に亢進し、高血圧や腎障害などの発症・進展が惹起される可能性が明らかにされた。また、食塩感受性高血圧や腎障害などに対するARBの抑制効果には、組織ATRAPの持続的な発現回復効果が関与している可能性が明らかにされた。さらに、ベースラインをこえたATRAP発現量の増加は、AT1Rのインターナリゼーションを促進するというARBとは異なる機序でAT1R情報伝達系を抑制し、高血圧や慢性腎臓病を抑制する可能性も示された。

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5件)

- ① Dejima T, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Haku S, Kengo A, Masuda SI, Shigenaga AI, Azuma K, Matsuda M, Yabana M, Hirose T, Uchino K, Kimura K, Nagashima Y, Umemura S. Prepubertal angiotensin blockade exerts long-term therapeutic effect

through sustained ATRAP activation in salt-sensitive hypertensive rats.

J Hypertens. 29:1919-29, 2011. 査読有.

- ② Kanaoka T, Tamura K, Moriya T, Tanaka K, Konno Y, Kondoh S, Toyoda M, Umezono T, Fujikawa T, Ohsawa M, Dejima T, Maeda A, Wakui H, Haku S, Yanagi M, Mitsuhashi H, Ozawa M, Okano Y, Ogana N, Yamakawa T, Mizushima S, Suzuki D, Umemura S.

Effects of multiple factorial intervention on ambulatory BP profile and renal function in hypertensive type 2 diabetic patients with overt nephropathy- a pilot study.

Clin Exp Hypertens. 33:255-263, 2011. 査読有.

- ③ Matsuda M, Tamura K, Wakui H, Dejima T, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Haku S, Azushima K, Yamasaki H, Saito D, Hirose T, Maeshima Y, Nagashima Y, Umemura S. Involvement of Runx3 in the basal transcriptional activation of the mouse angiotensin II type 1 receptor-associated protein gene.

Physiol Genomics. 43:884-94, 2011. 査読有.

- ④ Wakui H, Tamura K, Matsuda M, Bai Y, Dejima T, Shigenaga A, Masuda S, Azuma K, Maeda A, Hirose T, Ishigami T, Toya Y, Yabana M, Minamisawa S, Umemura S. Intrarenal suppression of angiotensin II type 1 receptor binding molecule in angiotensin II-infused mice.

Am J Physiol Renal Physiol. 299:F991-F1003, 2010. 査読有.

- ⑤ Masuda S, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Hirose T, Toyoda M, Azuma K,

Ohsawa M, Kanaoka T, Yanagi M, Yoshida S, Mitsuhashi H, Matsuda M, Ishigami T, Toya Y, Suzuki D, Nagashima Y, Umemura S.

Expression of angiotensin II type 1 receptor-interacting molecule in normal human kidney and IgA nephropathy.

Am J Physiol Renal Physiol. 299:F720-31, 2010. 査読有.

[学会発表] (計6件)

- ① 涌井広道: 食塩感受性高血圧におけるアンジオテンシン受容体結合因子の病態生理学的意義について. 第9回腎と高血圧 Update, 2011年12月6日, 品川プリンスホテル, 東京(優秀賞受賞).
- ② 涌井広道: Renal AT1 receptor-associated protein plays a role in the salt-sensitive blood pressure regulation. The 4th International Aldosterone Forum in Japan. 2011年5月14日, ロイヤルパークホテル東京, 東京.
- ③ 涌井広道: Intrarenal suppression of angiotensin II type 1 receptor binding molecule in angiotensin II-infused mice. 第16回アンジオテンシンカンファレンス. 2011年2月5日, 東京.
- ④ 涌井広道: Intrarenal suppression of angiotensin II type 1 receptor binding molecule in angiotensin II-infused mice. *Kidney frontier* 2010. 2010年12月18日, 第一ホテル東京, 東京(研究奨励賞受賞).
- ⑤ 涌井広道: 慢性持続アンジオテンシン II 投与により腎 ATRAP 発現量は減少する. 第53回日本腎臓学会学術総会. 2010年6月13日~15日, 神戸国際会議場, 兵庫.

- ⑥ 涌井広道：尿細管特異的 ATRAP 発現量の増加は食塩感受性高血圧を抑制する。
第 53 回日本腎臓学会学術総会. 2010 年 6 月 13 日～15 日, 神戸国際会議場, 兵庫.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

涌井 広道 (WAKUI HIROMICHI)
横浜市立大学・附属病院・助教
研究者番号：10587330

(4) 研究協力者

田村 功一 (TAMURA KOUICHI)
横浜市立大学・医学部・准教授
研究者番号：40285143

梅村 敏 (UMEMURA SATOSHI)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号：00128589