

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 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：2014～2015

課題番号：26893218

研究課題名(和文)腎障害の進展における受容体結合型腎保護分子の病態生理学的意義の検討

研究課題名(英文) Pathophysiological significance of Angiotensin Receptor-binding Molecule in progression of renal dysfunction

研究代表者

大澤 正人(OHSAWA, masato)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・客員研究員

研究者番号：60733433

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：ATRAPIは、AT1受容体情報伝達系に対して抑制的に作用し、高血圧および腎障害を抑制する可能性がある。本検討では腎障害進展に伴う、腎ATRAPおよびAT1受容体の発現調節および炎症性サイトカイン、線維化関連因子の発現、腎間質線維化について定量し、検討した。

その結果、腎障害モデルにおいて、野生型マウスを用いた検討ではATRAP発現量およびATRAP/AT1受容体の相対比が変化することが確認された。さらに全身性ATRAP欠損マウスを用いて検討した結果、ATRAP欠損と慢性腎不全モデルにおける、高血圧の進展や炎症性サイトカイン遺伝子の発現等との関連について重要な知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：The renin-angiotensin system plays a key role in the maintenance of cardiovascular and renal homeostasis. We previously identified an AT1R-associated protein (ATRAP), which is a molecule directly interacting with the AT1R. The present study was performed to investigate pathophysiological significance of ATRAP in mice model of CKD by employing systemic ATRAP-KO mice. ATRAP-KO mice and their WT mice were subjected to unilateral ureteral obstruction (UUO) or 5/6 nephrectomy (Nx) as CKD model. To examine the effect of ATRAP deficiency, parameters of renal function and fibrosis, proinflammatory cytokine, blood pressure were measured in ATRAP-KO mice and WT mice after UUO or 5/6 Nx. Expression of endogenous ATRAP and proinflammatory cytokine were changed in WT mice after UUO or 5/6 Nx. Accumulating results indicate that ATRAP possibly exerts inhibitory effects on exacerbated AT1R activation in response to pathological stimuli in CKD model.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：腎障害 レニン・アンジオテンシン系 尿細管 腎臓 高血圧

1. 研究開始当初の背景

組織局所での RA 系の AT1 受容体情報伝達系の過剰活性化は腎障害や心血管系障害の進展に重要な役割を果たしている。一方 AT1 受容体に直接結合する低分子蛋白(AT1 receptor-associated protein; ATRAP)は、AT1 受容体情報伝達系に対して抑制的に作用し、高血圧および高血圧関連生活習慣病の発症・進展とそれともなう心血管系障害、腎障害を防ぐ可能性がある。

2. 研究の目的

本検討では、腎障害モデル動物である片側尿管結紮マウス(腎線維化モデル)や 5/6 腎臓摘出マウス(慢性腎不全モデル)において、糸球体硬化、マクロファージ浸潤および間質の線維化などの進展に伴う、腎での ATRAP および AT1 受容体の発現調節を、RT-PCR 法、Western blot 法、および免疫組織法などにより検討し、腎障害における ATRAP の病態制御学的意義について解明することを目的とした。

3. 研究の方法

まず野生型マウスに対し、片側尿管結紮術ないし sham 手術を施行し、腎臓における RAS コンポーネント、炎症性サイトカイン及び線維化関連因子の発現量を qRT-PCR 法にて評価し、Masson 染色、Picro Sirius Red 染色、コラーゲン免疫染色、フィブロネクチン免疫染色などにより間質の線維化を定量比較した。

4. 研究成果

片側尿管結紮マウスの腎臓における ATRAP の mRNA 発現量は sham 手術マウスと比較して有意に減少しており、腎線維化の進展において ATRAP の発現低下が関与している可能性が示唆された。また 5/6 腎臓摘出モデルにおいて、野生型マウスを用いた検討では ATRAP 発現量および ATRAP/AT1 受容体の発現量の相対比が変化することが確認された。さらに全身性 ATRAP 欠損マウスに 5/6 腎臓摘出術を施行し、野生型マウスと比較検討した結果、ATRAP 欠損と慢性腎不全モデルにおける高血圧の進展や炎症性サイトカイン遺伝子の発現等との関連について、重要な知見が得られた。

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2件)

Tamura K, Kanaoka T, Kobayashi R, Ohki K, Ohsawa M.; TLR4 as a possible key regulator of pathological vascular remodeling by Ang II receptor

activation. Hypertens Res. 2015

Oct;38(10):642-3. doi:

10.1038/hr.2015.65.

Wakui H, Uneda K, Tamura K, Ohsawa M., Azushima K, Kobayashi R, Ohki K, Dejima T, Kanaoka T, Tsurumi-Ikeya Y, Matsuda M, Haruhara K, Nishiyama A, Yabana M, Fujikawa T, Yamashita A, Umemura S.; Renal tubule angiotensin II type 1 receptor-associated protein promotes natriuresis and inhibits salt-sensitive blood pressure elevation. J Am Heart Assoc. 2015 Mar 19;4(3):e001594. doi:10.1161/JAHA.114.001594.

[学会発表](計10件)

Ryu Kobayashi, Kouichi Tamura, Hiromichi Wakui, Kengo Azushima, Sona Haku, Kazushi Uneda, Kotaro Haruhara, Kohji Ohki, Sho Kinguchi, Masato Ohsawa, Yoshiyuki Toya, Satoshi Umemura.: Effects of deficiency of angiotensin receptor-binding molecule on blood pressure regulation in chronic kidney disease. American Society of Nephrology Kidney Week 2015, San Diego (USA), 2015.11.6
Kazushi Uneda, Kouichi Tamura, Hiromichi Wakui, Akinobu Maeda, Kengo Azushima, Sona Haku, Ryu Kobayashi, Masato Ohsawa, Yoshiyuki Toya, Satoshi Umemura.: Effects of systemic deletion of angiotensin receptor-binding molecule on the aging kidney. American Society of Nephrology Kidney Week 2015, San Diego (USA), 2015.11.6
Hiromichi Wakui, Kouichi Tamura, Ryu Kobayashi, Kazushi Uneda, Masato Ohsawa, Toru Dejima, Akinobu Maeda, Yoshiyuki Toya, Kotaro Haruhara,

Satoshi Umemura.: The role of renal AT1 receptor-associated protein in salt-sensitive blood pressure regulation. American Society of Nephrology Kidney Week 2015, San Diego (USA), 2015.11.6

小林 竜, 田村 功一, 涌井 広道, 大澤 正人, 小豆島 健護, 白 善雅, 畝田 一司, 春原 浩太郎, 大城 光二, 金口 翔, 戸谷 義幸, 梅村 敏. 慢性腎臓病合併高血圧に対するイルベサルタン/アムロジピン配合薬の家庭血圧、血圧変動性と血管機能に与える影響に関する検討.

第 38 回日本高血圧学会総会, 愛媛県県民文化会館 (愛媛県松山市) 2015.10.10

大友 優太, 涌井 広道, 田村 功一, 大澤 正人, 小豆島 健護, 畝田 一司, 小林 竜, 大城 光二, 戸谷 義幸, 山下 暁朗, 田邊 克幸, 前島 洋平, 榎野 博史, 梅村 敏.; 腎線維化における AT1 受容体結合因子 ATRAP の発現調節についての検討. Regulation of AT1

Receptor-Associated Protein (ATRAP) Expression in Renal Fibrosis. 第 37 回日本高血圧学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 2014.10.19

涌井 広道, 前田 晃延, 田村 功一, 大城 光二, 小林 竜, 畝田 一司, 小豆島 健護, 大澤 正人, 出島 徹, 増田 真一郎, 戸谷 義幸, 山下 暁朗, 矢花 眞知子, 梅村 敏.; イルベサルタンは, 脂肪組織における Leptin-炎症性サイトカインを抑制し, 抗肥満作用を発揮する. Irbesartan Exerts an

Anti-Obesity Effect through the Suppression of Adipose Leptin-Proinflammatory Cytokine Pathway. 第 37 回日本高血圧学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 2014.10.19

大澤 正人: Deletion of the angiotensin II type 1 receptor-associated protein enhances renal sodium reabsorption and exacerbates angiotensin II-mediated hypertension. Young Investigator Award 発表会, 第 37 回日本高血圧学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 2014.10.18

大城 光二, 田村 功一, 涌井 広道, 大澤 正人, 小豆島 健護, 畝田 一司, 小林 竜, 前田 晃延, 出島 徹, 松田 みゆき, 山下 暁朗, 戸谷 義幸, 梅村 敏.; アンジオテンシン受容体結合因子 (ATRAP/Agtrap) の内臓脂肪型肥満-生活習慣病における病態生理学的意義についての検討 The Effect of Angiotensin Receptor-Binding Protein ATRAP/Agtrap on Metabolic Dysfunction with Visceral Obesity. 第 37 回日本高血圧学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 2014.10.17

小豆島 健護, 田村 功一, 畝田 一司, 涌井 広道, 大澤 正人, 小林 竜, 大城 光二, 出島 徹, 金岡 知彦, 前田 晃延, 戸谷 義幸, 梅村 敏.; 慢性腎臓病合併高血圧に対するアムロジピン/アトルバスタチン配合錠を用いた厳格な血圧および脂質管理の及ぼす影響に関する検討. Effects of Strict Control Therapy on Blood Pressure and Lipid Metabolism in Hypertensive Patients with Chronic Kidney Disease. 第 37 回日本高血圧学会総会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 2014.10.17

畝田 一司, 田村 功一, 涌井 広道, 出島 徹, 大澤 正人, 小豆島 健護, 小林 竜, 大城 光二, 白 善雅, 金岡 知彦, 前田 晃延, 松田 みゆき, 戸谷 義幸, 山下 暁朗, 梅村 敏.; マウス尿細管での ATRAP 発現増強が高塩分食負荷

時の血圧に及ぼす影響についての検討.

Effects of an Enhancement of ATRAP in
Renal Tubule on Blood Pressure

Regulation in Response to Dietary High
Salt Loading. 第37回日本高血圧学会総
会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市),
2014.10.17

〔図書〕(計1件)

田村功一, 春原浩太郎, 大澤正人, 涌井
広道: AT1 受容体結合因子の機能と役割
特集: RAS の new player をひもとく,
Journal of Angiotensin Research
Vol.12, No2, P95-101, 先端医学社,
2015.4

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大澤 正人 (OHSAWA, Masato)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号: 60733433