

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19536

研究課題名(和文) 受容体結合型脳保護分子に着目した認知症の病態解明

研究課題名(英文) analysis of pathogenesis of cognitive impairment focusing on receptor-binding brain protective molecule

研究代表者

涌井 広道 (WAKUI, Hiromichi)

横浜市立大学・医学部・講師

研究者番号：10587330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：高血圧・認知症モデル動物として、SHR (Spontaneously Hypertensive Rats)およびアンジオテンシンII投与Wister Ratsをもちいた。高血圧・認知症の発症・進展における中枢神経ATRAP発現調節を検討した。SHRおよびアンジオテンシンII投与Wister Ratsでは、コントロールに比べて、脳弓下器官(SFO)、室傍核(PVN)における酸化ストレスが亢進し、同部位におけるATRAP/AT1受容体発現比が低下していた。以上の結果より、高血圧・認知症の発症・進展にSFOおよびPVNにおけるATRAP/AT1受容体発現比の低下が関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We used Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) and angiotensin II-infused Wister Rats as hypertension/cognitive impairment model animals. We examined the regulation of central nerve ATRAP expression in the onset and development of hypertension and cognitive impairment. Compared with control rats, SHR and angiotensin II-infused rats exhibited the increase in oxidative stress in SFO and PVN, concomitant with a decrease in ATRAP/AT1 receptor ratio. These results indicate that down-regulation of ATRAP/AT1 receptor in SFO and PVN is involved in the onset and development of hypertension and cognitive impairment.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：認知症 高血圧

1. 研究開始当初の背景

我が国では現在 450 万人以上の認知症患者が存在し、高齢化の進展とともに 10 年後には倍増することが予測され、高齢者の QOL のみならず、介護という観点からも社会的に重要な課題である。認知症の主な原因として、アルツハイマー病や脳血管性認知症があげられるが、近年、糖尿病や高血圧などの生活習慣病を有する人は認知機能の低下を招きやすいことが明らかにされている。したがって、心血管系疾患の発症・進展に関わるレニン-アンジオテンシン系(R-A系)は認知機能障害にも深く関与していると考えられるが、その機序は不明な点が多い。

2. 研究の目的

1型アンジオテンシンII(Ang II)受容体(AT1受容体)結合性低分子蛋白(AT1 receptor-associated protein; ATRAP)は、『AT1受容体情報伝達系の病的刺激による過剰活性化に拮抗する内在性抑制分子』である可能性がある。本研究では、「脳局所での ATRAP の発現あるいは活性が、認知症の発症・進展に関与し、ATRAP の発現制御により認知症を制御できる」との仮説をたて、認知症モデル動物をもちいて ATRAP と認知症との関連について多面的な検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 高血圧認知症モデル動物として SHR (Spontaneously Hypertensive Rats)、コントロールとして WKY (Wistar Kyoto Rats) をもちいて、高血圧・認知症の発症・進展とともに、中枢神経における ATRAP と AT1 受容体の発現調節を検討した。

(2) Wistar Rat に対して認知症促進刺激として Ang II を慢性持続投与し、中枢神経における ATRAP と AT1 受容体発現に与える影響を検討した。

4. 研究成果

(1) 6週齢において、SHR と WKY の血圧は同等であったが、12週齢において SHR は WKY と比較して認知機能の低下とともに血圧の上昇を認めた。SHR では WKY に比べて、6週齢、12週齢いずれの時点でも脳弓下器官(SFO)、室傍核(PVN)における酸化ストレスが亢進し、同部位における ATRAP/AT1 受容体発現比が低下していた。

(2) Wistar Rat への AngII 慢性持続投与は、認知機能低下および血圧上昇とともに、PVN において酸化ストレスを増大させ、ATRAP/AT1 受容体発現比の低下を伴っていた。以上より、中枢神経における ATRAP/AT1 受容体発現比の低下が、酸化ストレスの増大とともに、高血圧関連認知機能障害に関わる可能性が示唆された。

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11件)

1. Ohki K, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Ohsawa M, Maeda A, Minegishi S, Ishigami T, Toya Y, Yamashita A, Umemura S, Tamura K. ATRAP Expression in Brown Adipose Tissue Does Not Influence the Development of Diet-Induced Metabolic Disorders in Mice. International journal of molecular sciences. 18(3): E676, 2017. 査読有.
2. Azushima K, Ohki K, Wakui H, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Maeda A, Toya Y, Yamashita A, Umemura S, Tamura K. Adipocyte-Specific Enhancement of Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein Ameliorates Diet-Induced Visceral Obesity and Insulin Resistance. Journal of the American Heart Association. 6(3): e004488, 2017. 査読有.
3. Kobayashi R, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Haku S, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Ohsawa M, Toya Y, Nishiyama A, Yamashita A, Tanabe K, Maeshima Y, Umemura S, Tamura K. An angiotensin II type 1 receptor binding molecule has a critical role in hypertension in a chronic kidney disease model. Kidney International. 91(5):1115-1125, 2017. 査読有.
4. Uneda K, Tamura K, Wakui H, Azushima K, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Ohsawa M, Fujikawa T, Umemura S. Comparison of Direct Renin inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker on Clinic and Ambulatory Blood Pressure Profiles in Hypertension with Chronic Kidney Disease. Clinical and experimental hypertension. 38(8):738-743, 2016. 査読有.
5. Kobayashi R, Tamura K, Wakui H, Ohsawa M, Azushima K, Haku S, Uneda K, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Umemura S. Effect of Single-pill Irbesartan/Amlodipine Combination-Based Therapy on Clinic and Home Blood Pressure Profiles in Hypertension with Chronic Kidney Disease. Clinical and experimental hypertension. 38(8):744-750, 2016.

査読有 .

6. Tamura K, Kishio N, Haruhara K, Uneda K, Azushima K, Wakui H. Potential beneficial impact of angiotensin receptor blockers on arterial stiffness in hypertension. *Journal of thoracic disease*. 8(7): E564-6, 2016. 査読有
7. Tamura K, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Umemura S. Circadian blood pressure rhythm as a possible key target of SGLT2 inhibitors used for the treatment of Type 2 diabetes. *Hypertension research*. 39(6): 396-398, 2016. 査読有 .
8. Tamura K, Kobayashi R, Haku S, Azushima K, Wakui H. Dual inhibitory action on aldosterone by combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Hypertension research*. 39(11): 753-755, 2016. 査読有 .
9. Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Toya Y, Umemura S. Effects of pitavastatin add-on therapy on chronic kidney disease with albuminuria and dyslipidemia. *Lipids in health and disease*. 14(1): 161, 2015. 査読有 .
10. Azushima K, Tamura K, Haku S, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, Uneda K, Kobayashi R, Ohki K, Dejima T, Maeda A, Hashimoto T, Oshikawa J, Kobayashi Y, Nomura K, Azushima C, Takeshita Y, Fujino R, Uchida K, Shibuya K, Ando D, Tokita Y, Fujikawa T, Toya Y, Umemura S. Effects of the oriental herbal medicine Bofu-tsusho-san in obesity hypertension: a multicenter, randomized, parallel-group controlled trial (ATH-D-14-01021.R2). *Atherosclerosis*. 240(1): 297-304, 2015. 査読有 .
11. Tamura K, Uneda K, Azushima K, Wakui H, Haruhara K. Possible therapeutic impact of the iron chelation on renal fibrosis. *Hypertension research*. 38(7): 455-456, 2015.

〔学会発表〕(計 15 件)

1. 小豆島 健護, 涌井 広道, 畝田 一司, 白 善雅, 小林 竜, 大城 光二, 春原 浩太郎, 金口 翔, 戸谷 義幸, 山下 暁郎, 田村 功一 .脂肪組織におけるアンジオテ

ンシン受容体結合因子(ATRAP/Agtrap)の高発現は食餌性肥満およびインスリン抵抗性の増悪を抑制する .第 39 回日本高血圧学会総会 . 2016 年 9 月 30 日 ~10 月 2 日 . 仙台国際センター (宮城県仙台市)

2. 大城 光二, 涌井 広道, 小豆島 健護, 白 善雅, 畝田 一司, 小林 竜, 春原 浩太郎, 金口 翔, 大澤 正人, 前田 晃延, 梅村 敏, 田村 功一 . 脂肪組織における 1 型アンジオテンシン II 受容体結合因子 (ATRAP/Agtrap) の機能的意義の検討 . 2016 年 9 月 30 日 ~10 月 2 日 . 仙台国際センター (宮城県仙台市)
3. 岸尾 望, 涌井 広道, 大澤 正人, 小豆島 健護, 白 善雅, 畝田 一司, 小林 竜, 大城 光二, 金口 翔, 前田 晃延, 梅村 敏, 田村 功一 . C57BL/6 野生型マウスにおけるアンジオテンシン II 刺激によるインスリン抵抗性の検討および 1 型アンジオテンシン II 受容体結合因子 (ATRAP) の脂肪組織特異的高発現マウスの作成 . 2016 年 9 月 30 日 ~10 月 2 日 . 仙台国際センター (宮城県仙台市)
4. 畝田 一司, 涌井 広道, 前田 晃延, 小豆島 健護, 白 善雅, 小林 竜, 大城 光二, 春原 浩太郎, 金口 翔, 戸谷 義幸, 跡部 好敏, 山下 暁郎, 田村 功一 . アンジオテンシン受容体結合因子 ATRAP が加齢に伴う臓器障害に及ぼす影響についての検討 . 2016 年 9 月 30 日 ~10 月 2 日 . 仙台国際センター (宮城県仙台市)
5. 金口 翔, 涌井 広道, 小豆島 健護, 畝田 一司, 白 善雅, 小林 竜, 春原 浩太郎, 大城 光二, 梅村 敏, 田村 功一 . 中枢神経における ATRAP/AT1R 発現比の低下は本態性高血圧の発症・進展にかかわる . 2016 年 9 月 30 日 ~10 月 2 日 . 仙台国際センター (宮城県仙台市)
6. 春原 浩太郎, 田村 功一, 涌井 広道, 大澤 正人, 小豆島 健護, 白 善雅, 小林 竜, 大城 光二, 金口 翔, 松田 みゆき, 山下 暁郎, 坪井 伸夫, 横尾 隆, 梅村 敏 . AT1 受容体直接結合因子 ATRAP のヒト末梢白血球における遺伝子発現と臨床指標との関連 . 2016 年 9 月 30 日 ~10 月 2 日 . 仙台国際センター (宮城県仙台市)
7. 畝田 一司, 田村 功一, 涌井 広道, 前田 晃延, 小豆島 健護, 白 善雅, 小林 竜, 大城 光二, 金口 翔, 跡部 好敏, 山下 暁郎, 梅村 敏 . アンジオテンシン II 受容体結合因子 ATRAP の欠損は加齢に伴う腎障害を増悪させる . 第 59 回日本腎臓学会学術総会 . 2016 年 6 月 17 日 ~19

- 日・パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
8. 春原 浩太郎, 田村 功一, 涌井 広道, 大澤 正人, 小豆島 健護, 畝田 一司, 小林 竜, 大城 光二, 金口 翔, 坪井 伸夫, 横尾 隆, 梅村 敏. AT1 受容体直接結合因子 ATRAP のヒト白血球における発現と臨床指標との関連. 第 59 回日本腎臓学会学術総会 2016年6月17日~19日. パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
 9. 小林 竜, 田村 功一, 涌井 広道, 小豆島 健護, 白 善雅, 畝田 一司, 春原 浩太郎, 大城 光二, 金口 翔, 梅村 敏. AT1 受容体結合因子 ATRAP の欠損は、慢性腎臓病下で高血圧を悪化させる. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 2016年6月17日~19日. パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
 10. 小豆島 健護, 田村 功一, 涌井 広道, 大澤 正人, 畝田 一司, 白 善雅, 小林 竜, 大城 光二, 金口 翔, 春原 浩太郎, 藤川 哲也, 戸谷 義幸, 梅村 敏. 保存期慢性腎臓病(CKD)患者における診察室内血圧変動性の意義. 第 59 回日本腎臓学会学術総会. 2016年6月17日~19日. パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）
 11. 涌井広道. 食塩感受性高血圧発症におけるアンジオテンシン受容体結合蛋白の関与の解明. 第 23 回日本血管生物医学学会学術集会 2015年12月10日~12月12日. 神戸国際会議場（兵庫県神戸市）
 12. Kobayashi R, Tamura K, Wakui H, Azushima K, Haku S, Uneda K, Haruhara K, Ohki K, Kinguchi S, Ohsawa M, Toya Y, Umemura S. Effect of Deficiency of Angiotensin Receptor-binding Molecule on Blood Pressure Regulation in Chronic Kidney Disease. American Society of Nephrology (ASN) kidney Week 2015. 2015年11月3日~11月8日. San Diego (米国).
 13. Uneda K, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Azushima K, Haku S, Kobayashi R, Toya Y, Umemura S. Effects of Systemic Deletion of Angiotensin Receptor-binding Molecule on the Aging Kidney. American Society of Nephrology (ASN) kidney Week 2015. 2015年11月3日~8日. San Diego (米国).
 14. 畝田 一司, 田村 功一, 涌井 広道, 小豆島 健護, 白 善雅, 小林 竜, 大城 光二, 春原 浩太郎, 金口 翔, 大澤 正人, 金岡 知彦, 前田 晃延, 藤川 哲也, 梅村 敏. 直接的レニン阻害薬およびアンジ

オテンシン II 受容体拮抗薬がCKD 合併高血圧患者の診察室血圧、自由行動下血圧へ与える効果に関する検討. 第 38 回日本高血圧学会総会. 2015年10月9日~11日. ひめぎんホール（愛媛県松山市）

15. 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. 2015年10月9日~11日. ひめぎんホール(愛媛県松山市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称：寿命短縮化モデル非ヒト哺乳動物
 発明者：田村功一，涌井広道，畝田一司，前田晃延
 権利者：公立大学法人 横浜市立大学
 番号：特願 2015-103747
 出願年月日：平成 27 年 5 月 21 日
 国内外の別： 国内

取得状況(計0件)

〔その他〕
 ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者
 涌井 広道 (WAKUI, Hiromichi)
 横浜市立大学・医学部・講師
 研究者番号：10587330

(2)研究分担者
 なし

(3)連携研究者
 なし

(4)研究協力者
 田村 功一 (TAMURA, Kouichi)
 横浜市立大学・医学部・教授
 研究者番号：40285143