

令和元年6月3日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06523

研究課題名（和文）レニン・アンギオテンシン系因子関連性脳萎縮：認知症発症予測モデルの構築

研究課題名（英文）Contribution of the renin-angiotensin-aldosterone system to brain morphology and function

研究代表者

中川 学（Nakagawa, Manabu）

東北大学・加齢医学研究所・分野研究員

研究者番号：40800983

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では先行研究で脳萎縮との相関関係が見出されているレニン・アンギオテンシン系（RAAS）の新規構成因子であるプロレニン受容体（PRR）に着目し、PRRの脳機能への寄与を検討した。PRR遺伝子の一塩基多型（SNP）rs6609080は成人女性において両側基底核領域の灰白質体積への影響、流動的知性への影響が示唆される結果が得られた。本結果はRAASが血圧調整としての従来の役割だけでなく、脳発達へ関与していることを示す新規の知見である。RAASの脳発達・認知機能への関連性を明らかにしていくことが、認知症をはじめとする脳疾患予防・治療戦略の基盤を構築する上で重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

レニン・アンギオテンシン系（RAAS）は体内で血圧調整や体液量調整を行なうホルモン系であるが、この古典的役割に加えて本研究ではこの新規構成因子であるプロレニン受容体（PRR）の一遺伝子多型が人の流動的知性や脳の基底核の灰白質体積に影響を与えることが示された。PRRは脳萎縮との相関関係が見出されており、RAAS因子の脳萎縮への関与とその作用機序を検討することでPRRによる認知症をはじめとする脳疾患予防・治療戦略の構築が期待される。

研究成果の概要（英文）：The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) has been suggested to have a novel role in the brain, apart from its classical role of regulating the blood pressure. We demonstrated that (pro)renin receptor (PRR) gene polymorphism +1513A>G (rs6609080) contributes to human basal ganglia gray matter volume and fluid intelligence in women. Our result implies the developmental and biological importance of RAAS in brain function.

研究分野：放射線医学

キーワード：プロレニン レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系 脳発達 老化 放射線

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本の高齢化率は平成 28 年度には 27% を超え、これに伴う認知症の有病率の増加が懸念されている。認知症においては脳萎縮を呈し、脳萎縮部位に対応する認知機能の低下が見られる。認知症の是正可能な発症リスクとしては高血圧、糖尿病や肥満などの生活習慣病が挙げられており、これら因子への介入により認知症発症予防が期待されるが、認知症における発症予測モデルは構築されていない。

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) の新規構成因子であるプロレニン受容体 (PRR)<sup>1)</sup> は先行研究で脳萎縮との相関関係が見出されており<sup>2)</sup>、その作用機序の検討により認知症をはじめとする脳疾患予防・治療戦略の基盤を構築が期待される。

### 2. 研究の目的

PRR に着目し、RAAS 因子の脳萎縮への関与とその作用機序を検討することで RAAS 因子による脳萎縮という観点に立脚した認知症をはじめとする脳疾患予防・治療戦略の基盤を構築することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### 1) 健常者における脳萎縮度と生活習慣および RAAS 因子の相関解析

PRR 関連性脳萎縮の先行研究である大迫研究において脳 MRI 画像撮像をされている被験者を対象とし、被験者の脳萎縮度を VBM 法により解析を行う。これによりコホートで得られている生活習慣因子に関連した脳萎縮部位の局所の特徴を明らかにし、採血データを有する被験者においては血中可溶性プロレニン受容体 (sPRR) 濃度と脳萎縮度の関係性を検討する。

#### 2) PRR 遺伝子一塩基多型と脳形態・認知機能の関連性を検討

PRR と脳発達との関連性を検討するために PRR 遺伝子一塩基多型 (SNP) と脳形態・認知機能に与える影響を検討した。健常成人被験者を対象とし、唾液より抽出された DNA を用いて PRR 一遺伝子多型 +1513A>G (rs6609080) を測定した。脳形態は撮像された MRI 画像を Voxel-based morphometry (VBM) 法を用いて解析を行った。認知機能は知性や性格特性をはじめとする各種の心理検査調査紙により測定、解析を行った。

### 4. 研究成果

1) 研究協力を得ている大迫研究データベースの被験者の脳 MRI 画像データを MO より抽出し、解析可能な DICOM フォーマットへの変換を行った。処理に難航したため、現在画像解析を進行している段階である。

2) 解析結果より、日本の健常成人女性において PRR SNP rs6609080 の遺伝子型間で両側基底核領域の灰白質体積および流動的知性に有意差が見られた。+1513AG の遺伝子型の被験者は AA 遺伝子型の被験者よりも両側基底核領域で有意に大きいことが示された。また、流動的知性を測定する Raven's Advanced Progressive Matrices (RAPM) においては +1513GG 遺伝子型の被験者が AA 遺伝子型の被験者より良い成績を示した。PRR は X 染色体上に位置しているため男女において遺伝子型が異なり、男性においては +1513A あるいは G の遺伝子型を示す。男性被験者の解析においては A/G の遺伝子型間で脳灰白質体積、心理検査において遺伝子型間で有意差は見られなかった。PRR SNP による表現型への影響は血圧などで男女差があることが他研究からも示唆されており<sup>3) 4)</sup>、脳形態・認知機能においても影響に男女差がみられると考えられた。本研究における RAAS 因子が脳形態、認知機能に影響を与えるという結果は新規の知見である。RAAS が従来の血圧調整系としての役割だけでなく、脳機能と発達に

において重要な役割を担うことが示唆された。

さらに PRR 遺伝子の異なる一塩基多型 rs2968915 においても脳体積、認知心理検査への影響を検討中である。また、PRR 遺伝子多型により両側基底核の灰白質体積に差が生じることからドパミン神経系への関与を疑い、こちらも新規に検討中である。

研究の継続が RAAS 因子の脳発達・認知機能への関連性を明らかにし、認知症をはじめとする脳疾患予防・治療戦略の基盤を構築する上で重要と考えられる。

#### < 引用文献 >

- 1) Nguyen G. et al. J Clin Invest.2002;109:1417
- 2) Hirose T et al. Association of soluble (Pro)renin receptor with brain atrophy in a general population: the Ohasama study, ESH poster (2016)
- 3) Hirose, T., et al. Association of (pro)renin receptor gene polymorphisms with lacunar infarction and left ventricular hypertrophy in Japanese women: the Ohasama study. Hypertens. Res., 34, 530–535 (2011)
- 4) Hirose, T., et al. Association of (pro)renin receptor gene polymorphism with blood pressure in Japanese men: the Ohasama study. Am. J. Hypertens., 22, 294–299 (2009)

#### 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

- 1) Tomoko Totsune, Kazuhito Totsune, Manabu Nakagawa, Hikaru Takeuchi, Hiroaki Tomita, Ryuta Kawashima, Yasuyuki Taki, Effects of the (Pro)renin receptor gene polymorphism on brain structure and cognitive function. Organization for Human Brain Mapping 2018 Annual Meeting, June 17-21, 2018, Singapore.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等:なし

## 6. 研究組織

(1)研究分担者  
なし

(2)研究協力者  
なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。