

令和 6 年 4 月 25 日現在

機関番号：32607

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20617

研究課題名（和文）中枢と腎臓における真核生物伸長因子2キナーゼの役割解明と高血圧症治療薬の探索

研究課題名（英文）Clarification of the role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in the central nerves and kidney and the exploration for therapeutic agents for hypertension

研究代表者

兒玉 朋子（Kodama, Tomoko）

北里大学・獣医学部・その他

研究者番号：20962939

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：Eukaryotic elongation factor 2 kinase (eEF2K)はタンパク質翻訳を抑制的に制御する。本研究は、中枢と腎臓に着目してeEF2Kによる高血圧病態制御機構を明らかにすることを目的にした。結果、eEF2K選択的阻害薬A484954は本態性高血圧モデルラットにおいて一酸化窒素合成を介してナトリウム利尿を誘導すること、また肥満・2型糖尿病モデルラットにおいてもナトリウム利尿、降圧作用、血糖値低下作用、強心作用を誘導することを初めて明らかにした。また、WistarラットにeEF2K siRNAを脳室内投与したが、全身血圧に影響を及ぼさないことを予備実験で確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病患者は2040年までに4億人から6億人に増加することが予測されており、高血圧は14億人が罹患している。また2型糖尿病患者の85%は高血圧を発症し、高血圧患者の50%が2型糖尿病を発症することから、高血圧と糖尿病は世界的な問題である。よって、新規治療薬の開発は重要な課題である。本研究で明らかにしたeEF2Kによる血管、腎臓、心臓といった多臓器に対する作用を介した高血圧と糖尿病の新たな病態制御機構は、循環器疾患の新規治療薬の開発の礎になる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Eukaryotic elongation factor 2 kinase (eEF2K) repressively regulates protein translation. The aim of this study was to elucidate the mechanisms of eEF2K-mediated regulation of hypertension, focusing on the central nervous system and kidney. I showed for the first time that A484954, a selective eEF2K inhibitor, induces natriuresis via nitric oxide synthesis in a rat model of essential hypertension and also that it induces natriuresis, hypotension, hypoglycemia, and inotropic effects in a rat model of obesity and type 2 diabetes. In the preliminary experiments, I found that intracerebroventricular administration of eEF2K siRNA to Wistar rats had no effect on systemic blood pressure.

研究分野：循環薬理学

キーワード：eEF2K 高血圧 糖尿病 一酸化窒素 SGLT2

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Eukaryotic elongation factor 2 (eEF2) kinase (eEF2K)は特異的基質である eEF2 をリン酸化することでタンパク質翻訳を抑制的に制御するタンパク質キナーゼである。私はこれまで選択的 eEF2K 阻害薬 A484954 が本態性高血圧症モデルラット(spontaneously hypertensive rat: SHR)において血管拡張作用を介して単独で全身血圧を低下させることを明らかにした。全身血圧の制御には心血管の他に腎臓や脳が関与する。SHR において A484954 がナトリウム利尿を誘導することを明らかにした。しかし、腎臓における eEF2K の作用機序の詳細や脳における eEF2K の作用機序も不明なままである。

2. 研究の目的

選択的 eEF2K 阻害薬 A484954 を用いて、高血圧症の病態制御において腎臓及び脳における eEF2K の役割を解明することである。

3. 研究の方法

(本態性高血圧モデルでの解析)

SHR に A484954 又は溶媒のカルボキシメチルセルロースを投与した。作用機序を検討するために、A484954 投与の 30 分前に一酸化窒素(nitric oxide: NO)合成酵素阻害薬 L-NAME 又は溶媒の生理食塩水を投与した。代謝ケージを用いて尿量を、イオン電極法により尿中の Na⁺濃度、超音波検査により腎血流量を測定した。投与後 9 時間後に腎臓を摘出し、リアルタイム PCR や Western blotting により発現解析を行った。

(肥満・2型糖尿病モデルでの解析)

血糖値の上昇に伴い、全身血圧が上昇する肥満・2型糖尿病モデルラット Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)ラットに A484954 又はカルボキシメチルセルロースを投与し、酵素電極法により血糖値及び尿糖値を、テイルカフ法により収縮期血圧を、代謝ケージを用いて尿量を、イオン電極法により尿中 Na⁺濃度を、マグヌス法により血管反応性を、Western blotting により発現解析を行った。

(脳に関する解析)

正常血圧である Wistar ラットに eEF2K siRNA を脳室内投与し、テイルカフ法を用いて収縮期血圧を測定した。

4. 研究成果

(本態性高血圧モデルでの成果)

SHR における A484954 による利尿作用は NO 合成酵素阻害薬 L-NAME 前投与により、有意に抑制された。また、A484954 による尿中 Na⁺排泄増加作用も L-NAME 前投与により抑制された。加えて、SHR の腎臓組織において A484954 投与は Na⁺再吸収を阻害することで利尿作用を誘導するアンジオテンシン II タイプ 2 受容体 mRNA 発現を増加させ、これを L-NAME 前投与が解除した。よって A484954 は SHR においてアンジオテンシン II タイプ 2 受容体及び NO 経路を介して尿中 Na⁺排泄を増加させることで利尿作用を誘導することが明らかになった。

(肥満・2型糖尿病モデルでの成果)

OLETF ラットにおいて A484954 投与は、随時及び空腹時血糖値を低下させ、尿中グルコース排泄を増加させた。グルコースの主要な再取り込み機構である sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2)発現を A484954 が減少させた。A484954 投与は NO を介した血管拡張作用及びナトリウム利尿を誘導することで収縮期血圧が低下させた。また A484954 投与は左室駆出率や左室内径短縮率を亢進し、強心作用も有することが明らかになった。

(脳に関する解析)

正常血圧である Wistar ラットに eEF2K siRNA を脳室内投与したが、Wistar ラットの血圧に影響を及ぼさなかった。

(インパクト)

2 型糖尿病患者は 2040 年までに 4 億人から 6 億人に増加することが予測されており、高血圧は 14 億人が罹患している。また 2 型糖尿病患者の 85% は高血圧を発症し、高血圧患者の 50% が 2 型糖尿病を発症することから、高血圧と糖尿病は世界的な問題である。よって、新規治療薬の開発は重要な課題である。A484954 による eEF2K 活性阻害が血糖値低下作用と降圧作用、強心作用の 3 つを誘導することから、eEF2K が糖尿病と合併症の循環器疾患の新規治療標的となりうることを示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 KODAMA Tomoko, OTANI Kosuke, OKADA Muneyoshi, YAMAWAKI Hideyuki	4. 巻 85
2. 論文標題 Eukaryotic elongation factor 2 kinase inhibitor, A484954 induced diuresis via nitric oxide production in spontaneously hypertensive rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1314 ~ 1318
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1292/jvms.23-0306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 兒玉 朋子、大谷 紘資、岡田 宗善、山脇 英之
2. 発表標題 eEF2K阻害薬A484954は自然発症高血圧ラットにおいて一酸化窒素産生を介して利尿作用を誘導する
3. 学会等名 第32回日本循環薬理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 兒玉 朋子、亀島 聡、大谷 紘資、岡田 宗善、山脇 英之
2. 発表標題 Eukaryotic elongation factor 2 kinase (eEF2K)阻害薬A484954が2型糖尿病モデルラットの病態に及ぼす影響
3. 学会等名 第166回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 兒玉 朋子、亀島 聡、大谷 紘資、岡田 宗善、山脇 英之
2. 発表標題 eEF2K阻害薬A484954が2型糖尿病モデルラットにおいて高血糖及び高血圧に及ぼす影響
3. 学会等名 第33回日本循環薬理学会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北里大学獣医学部獣医薬理学研究室ホームページ
<http://www.vmas.kitasato-u.ac.jp/pharmacology/index.html>
researchmap
<https://researchmap.jp/tomokodama>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------