

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460931

研究課題名(和文)生活習慣病における血管内皮特異的オートファジー制御機構の解明

研究課題名(英文)Mechanism of vascular endothelial autophagy in metabolic syndrome

研究代表者

林 真一郎 (Hayashi, Shinichiro)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：20396740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病の血管内皮機能変化と、オートファジー制御機構の関連性を探り、血管内皮のオートファジーが動脈硬化や心血管病への進展にどのような役割をもつのか検討した。血管内皮のオートファジー関連分子を探索したところ、内皮機能に関与する新規オートファジー制御分子群を明らかにした。生活習慣病による影響を、酸化ストレスや伸展刺激を加えた培養血管内皮に再現したところ、オートファジー誘導が見られた。高血圧や高インスリン血症のモデル動物においても、血管内皮のオートファジーを確認した。生活習慣病においては、血管内皮のオートファジー制御を伴う内皮の変容が示唆された。将来の研究開発基盤となる重要な基礎データを得た。

研究成果の概要(英文)：The mechanism of endothelial dysfunction in metabolic syndrome, a forerunner of cardiovascular disease and atherosclerosis, still remains uncertain. In this study, we found several endothelial specific molecules whose regulation in the setting of metabolic syndrome could modulate endothelial autophagy. These findings indicate the possibilities that targeting endothelial autophagy would be a novel therapeutic option to prevent up-coming cardiovascular disease and atherosclerosis in patients with metabolic syndrome.

研究分野：血管分子生物学

キーワード：オートファジー 血管内皮細胞 生活習慣病

1. 研究開始当初の背景

高血圧、糖尿病、肥満、高脂血症などの生活習慣病は、動脈硬化や脳心血管疾患の前駆病態として知られている。血管の早期病態変化として血管内皮機能障害が注目されるが、血管内皮において、どのような細胞内構造変化や分子制御機構の異常が見られるのか未だ不明な点が多い。

2. 研究の目的

生活習慣病における血管内皮機能変化と、内皮細胞のオートファジー制御機構の関連性を探り、血管内皮のオートファジーが動脈硬化や心血管病への病態進展にどのような役割をもつのか明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 血管内皮細胞のオートファジー制御に関わる分子を探索する。
- (2) 生活習慣病が、血管内皮のオートファジー制御に及ぼす影響を調べる。
- (3) 生活習慣病を起因とする動脈硬化や脳心血管病に、血管内皮のオートファジーが関与するのか明らかにする。

4. 研究成果

- (1) 血管内皮のオートファジー制御に関わる分子を探索し、細胞内 phosphodiesterase type3、TGF/BMP シグナル調整因子 smad, pim kinase、そして核内レセプター関連分子を選定した。
- (2) これら選定分子の発現調節にて、血管内皮のオートファジー制御が見られ、同時に血管内皮機能が変化することを発見した。
- (3) 生活習慣病、高血圧、動脈硬化による影響を、酸化ストレスや伸展刺激を加えた培養血管内皮細胞にて再現したところ、オートファジー誘導が見られた。
- (4) 生活習慣病モデル動物を用いた検討で、高血圧や高インスリン血症において、血管内皮にオートファジーが誘導されることを発見した。
- (5) 生活習慣病との関連が注目されているアルツハイマー病においても血管内皮のオートファジーについて検討を行った。アルツハイマー病モデルマウスにおいて、海馬微小血管内皮にオートファジーが誘導されていることを確認した。

以上の結果より、生活習慣病において、血管内皮のオートファジー制御に伴う内皮機能変化の可能性が示唆された。生活習慣病の関連疾患として注目されるアルツハイマー病においては、生活習慣病と共通した血管内皮の変容が起きている可能性もある。将来の研究開発基盤となる重要な基礎データを得た。

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 15 件)

- ① Iwashima Y, Hayashi S (他 8 名、4 番目)、 Association between renal function and outcomes after percutaneous transluminal renal angioplasty in hypertensive patients with renal artery stenosis、Journal of Hypertension、査読有、vol. 36、2018、pp. 126~135
DOI:10.1097/HJH.0000000000001499
- ② Iwashima Y, Hayashi S (他 8 名、4 番目)、 Effects of percutaneous transluminal renal angioplasty on office and home blood pressure and home blood pressure variability in hypertensive patients with renal artery stenosis、Hypertension、査読有、vol. 69、2017、pp. 109-117
DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08124
- ③ Ohta Y, Hayashi S (他 7 名、4 番目)、 Effective uric acid-lowering treatment for hypertensive patients with hyperuricemia. Hypertens Res、査読有、vol. 40、2017、pp. 259-263
DOI:10.1038/hr.2016.139
- ④ Ohta Y, Hayashi S (他 4 名、3 番目)、 Effects of cigarettes smoking on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in treated hypertension patients. Clin Exp Hypertens、査読有、vol. 38、2016、pp. 510-513
DOI:10.3109/10641963.2016.1148161
- ⑤ Ohta Y, Hayashi S (他 6 名、5 番目)、 Salt intake and eating habits of school-aged children. Hypertens Res、査読有、vol. 39、2016、pp. 812-817
DOI:10.1038/hr.2016.73
- ⑥ Iwashima Y, Hayashi S (他 8 名、6 番目)、 Incidence and risk factors for restenosis, and its impact on blood pressure control after percutaneous transluminal renal angioplasty in hypertensive patients with renal artery stenosis、J Hypertens、査読有、vol. 34、2016、pp. 1407-1415
DOI:10.1097/HJH.0000000000000928
- ⑦ 林真一郎、高血圧とアルツハイマー病をつなぐ血管内皮のフェノタイプ変化。医療と薬剤、生活習慣病予防の作用メカニズム、薬事日報 2016 秋期 特集号、査読無、vol. 18、2016、11780 号
- ⑧ Ohta Y, Hayashi S (他 6 名、3 番目)、 Effects of a selective aldosterone blocker and thiazide-type diuretic on blood pressure and organ damage in hypertensive patients、Clin Exp Hypertens、査読有、vol. 37、2015、

- pp. 569-573
DOI:10.3109/10641963.2015.1026041
- ⑨ Yoshihara F, Hayashi S (他 8 名、5 番目)、Related factors for worsening renal function following percutaneous transluminal renal angioplasty (PTR) in patients with atherosclerotic renal artery stenosis、*Clin Exp Hypertens*、査読有、vol.37、2015、pp.526-530
DOI:10.3109/10641963.2015.1013125
- ⑩ Ohta Y, Hayashi S (他 7 名、4 番目)、Trends in the awareness of salt restriction and actual salt intake in hypertensive patients at a hypertension clinic and general clinic: A one-year follow-up study、*Clin Exp Hypertens*、査読有、vol.37、2015、pp.454-458
DOI:10.3109/10641963.2015.1057835
- ⑪ Ohta Y, Hayashi S (他 5 名、5 番目)、Effects of daily walking on office, home and 24-h blood pressure in hypertensive patients、*Clin Exp Hypertens*、査読有、vol.37、2015、pp.433-437
DOI:10.3109/10641963.2015.1013115
- ⑫ Ohta Y, Hayashi S (他 7 名、4 番目)、Awareness of salt restriction and actual salt intake in hypertensive patients at a hypertension clinic and general clinic、*Clin Exp Hypertens*、査読有、vol.37、2015、pp.172-175
DOI:10.3109/10641963.2014.933965.
- ⑬ Tawada M, Hayashi S (他 3 名、2 番目)、Possible involvement of tumor-producing VEGF-A in the recruitment of lymphatic endothelial progenitor cells from bone marrow、*Oncol Rep*、査読有、vol.32、2014、2359-2364
DOI:10.3892/or.2014.3499
- ⑭ Yamasaki T, Hayashi S (他 6 名、5 番目)、Comparison of efficacy of intensive versus mild pitavastatin therapy on lipid and inflammation biomarkers in hypertensive patients with dyslipidemia、*Plos One*、査読有、vol.19、2014、e89057
DOI:10.1371/journal.pone.0089057
- ⑮ Ohta Y, Hayashi S (他 6 名、3 番目)、Trend of office and home blood pressure control in treated hypertension patients: changes in antihypertensive medication and salt intake、*Clin Exp Hypertens*、査読有、vol.36、2014、pp.103-107
DOI:10.3109/10641963.2014.892118

[学会発表] (計 10 件)

- ① Hayashi S、Androgen receptor associated molecule, ARA70, modulates

- postnatal neovascularization、*American Heart Association Scientific Sessions 2017*、2017 年 11 月 13 日、Anaheim、USA
- ② Hayashi S、Hypertension interacts with Alzheimer's disease via autophagy-related phenotypic changes of endothelial cells、*Veterans Affairs Palo Alto Health Care System (Invited Lecture)*、2017 年 8 月 14 日、Palo Alto、USA
- ③ 林真一郎、アンドロゲンレセプター関連分子 ARA70 の血管内皮における働き、第 40 回日本高血圧学会総会(シンポジウム)、2017 年 10 月 22 日、松山
- ④ 林真一郎、里直行、脳血管内皮のフェノタイプ変化とアルツハイマー病、第 42 回日本脳卒中学会学術集会、2017 年 03 月 17 日、大阪
- ⑤ 林真一郎、Autopsy imaging (Ai)により腹部大動脈瘤ステントグラフト近位端の破裂が明らかになった透析の一症例、第 61 回日本透析医学会学術集会総会、2016 年 06 月 12 日、大阪
- ⑥ Hayashi S、NCOA4 transcriptional coactivator regulates vascular endothelial function and neovascularization、*American Heart Association Scientific Sessions 2015*、2015 年 11 月 10 日、Orland、USA
- ⑦ Hayashi S、Vascular endothelial growth factor-A and bone-marrow derived lymphatic endothelial precursor cells contribute to postnatal lymphangiogenesis in experimental models with human gastrointestinal adenocarcinoma、*American Colleague of Gastroenterology*、2015 年 10 月 18 日、Honolulu、USA
- ⑧ 林真一郎、高血圧とアルツハイマー病をつなぐ血管内皮細胞のフェノタイプ変化、第 38 回日本高血圧学会(招待講演)、2015 年 10 月 10 日、松山
- ⑨ Hayashi S、Autophagy in vascular endothelium and diseases、*Stanford University School of Medicine (Invited Lecture)*、2014 年 11 月 5 日、Palo Alto、USA
- ⑩ 林真一郎、Reversal of impaired endothelial function in a patient with malignant hypertension、第 37 回日本高血圧学会総会、2104 年 10 月 19 日、横浜

[図書] (計 1 件)

- ① 林真一郎 他、メデイカ出版、血管診療テキスト (Vascular Lab 別冊)、2015、382

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 真一郎 (HAYASHI Shinichiro)
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師
研究者番号：20396740

(2) 研究分担者

里 直行 (SATO Naoyuki)
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・分子基盤研究部・部長
研究者番号：70372612

(3) 連携研究者

山本章嗣 (YAMAMOTO Akitsugu)
長浜バイオ大学バイオサイエンス研究科・教授
研究者番号：30174775