

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	国立大学法人九州大学
氏 名	岸 拓弥
研究テーマ	脳内 AT ₁ 受容体・アストロサイトを標的とする交感神経抑制を介した新たな動脈硬化治療

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

研究目的

動脈硬化は循環器疾患の主たる原因であり、動脈硬化危険因子に対する治療として多くの薬物・非薬物療法が存在するが、治療が完全とは言えない状況にあることもまた事実である。動脈硬化の病態・治療における血管のレニン・アンジオテンシン系研究は循環器研究の主体である一方で、交感神経と動脈硬化については十分に解明されているとはいえない。特に、交感神経が動脈硬化の治療標的であるというコンセプトは全く存在しない。しかし、動脈硬化危険因子と交感神経活性化には密接な関係があり、交感神経を規定するのは「脳」である。したがって、脳は交感神経のみならず動脈硬化の治療ターゲットであると考えた。脳延髄の頭側延髄腹外側野(rostral ventrolateral medulla; RVLM)の神経細胞活動が直接脊髄に出力され交感神経活動となるが、RVLMのangiotensin II type1(AT₁)受容体を介した酸化ストレスが、神経細胞を保護するアストロサイトのアポトーシスを誘導し神経細胞の脱抑制異常発火が交感神経を活性化する。すなわち、「脳内 AT₁ 受容体によるアストロサイトのアポトーシスが交感神経を活性化し動脈硬化を増悪させ、脳内 AT₁ 受容体やアストロサイトは動脈硬化治療の新規ターゲット」であるという仮説の検証が本研究の目的である。

研究手法

次の3つの実験を行った。

実験1: 動脈硬化モデルの脳内アストロサイト評価

実験2: 動脈硬化モデルに AT₁ 受容体阻害薬(ARB)を脳室内投与

実験3: GFAP-Cre mice と AT₁ receptor-LoxP mice を用いて Cre-LoxP system によるアストロサイト選択的 AT₁ 受容体 knock down マウスに angiotensin II+高脂肪食負荷

研究成果

実験1: 動脈硬化モデルの脳内アストロサイト評価

高脂肪食を負荷した ApoE ノックアウトマウスの脳内アストロサイトを GFAP に対する免疫染色および western blotting 法で解析したが、予想と反してコントロール群と比較しても有意差は認められなかった。

実験2: 動脈硬化モデルに AT₁ 受容体阻害薬(ARB)を脳室内投与

高脂肪食を負荷した ApoE ノックアウトマウスの脳室内に losartan を持続投与し、アストロサイト・交感神経活動評価・動脈硬化病変評価を行ったが、予想と反していずれも変化は認められなかった。

実験3: GFAP-Cre mice と AT₁ receptor-LoxP mice を用いて Cre-LoxP system によるアストロサイト選択的 AT₁ 受容体 knock down マウスに angiotensin II+高脂肪食負荷

Cre-LoxP system によるアストロサイト選択的 AT₁ 受容体 knock down マウスの作成に成功し、アストロサイト以外の AT₁ 受容体には変化がないことも確認した。このマウスに angiotensin II+高脂肪食負荷を開始したところ、実験1・2の結果とは異なり、アストロサイトが増加・交感神経活動が低下した。しかしながら、動脈硬化病変の改善は得られなかった。

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014年4月	Experimental Biology 2014 (SanDiego, U.S.A.) Isegawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K Astrocyte-specific angiotensin II type 1 receptor knockout by using cre-loxp system attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction.
2	2013年3月	第90回日本生理学会(東京) 岸 拓弥 Abnormal Sympathoexcitation Associated with “Brain-Heart Interaction” Causes Cardiovascular Diseases.
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		なし
2		
3		
4		