

## Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;概要&gt;

所 属	横浜市立大学大学院 医学研究科 病態制御内科学
氏 名	涌井 広道
研究テーマ	アンジオテンシン受容体結合分子に着目した認知症の治療戦略

- ・ 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)

**【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。近年、剖検脳の検討から、AT1受容体遮断薬(ARB)服用者ではほかのアルツハイマー病の危険因子とは独立して、アルツハイマー病の原因分子であるアミロイド蛋白の凝集やアルツハイマー病に関連した病理学的変化が抑制されていること、AT1受容体の活性化は神経変性のシグナルカスケードに存在するリン酸化タウを促進すること、AT1受容体遮断によってもたらされるAT2受容体刺激が神経保護作用を示し、認知機能を回復させることなどが相次いで報告されている。したがって、組織局所でのAT1受容体情報伝達系を効率的に抑制することは認知症治療において重要なポイントである可能性がある。ATRAP(AT1 receptor-associated protein)はAT1受容体に直接結合し、AT1受容体の過剰活性を抑制する内在性分子である(Tamura K, et al. Curr Pharm Des. 2013)。我々は、これまでに組織 ATRAP/AT1R 発現比の低下が、心肥大や食塩感受性高血圧発症にかかわることを報告してきた(Shigenaga A, et al. Hypertension 2008, Wakui H, et al. Hypertension 2010, Dejima T, et al. J Hypertens 2011)。しかしながら、中枢神経における ATRAP の病態生理学的意義は不明である。

**【目的】**認知症モデル動物において、中枢における AT1 受容体、ATRAP の発現調節を検討した。

**【方法】**高血圧合併認知症モデルである自然発症高血圧ラット(SHR)および対照ラット(WKY)をもちいて、6週齢および12週齢における脳組織 AT1 受容体および ATRAP の発現分布を比較検討した。また、WKY を認知症促進刺激である AngII 投与群および vehicle 群にわけて飼育し、2週間後に脳組織における AT1 受容体および ATRAP の発現分布を比較検討した。

**【結果】**収縮期血圧は、6週齢において、SHR と WKY で同等であったが、12週齢において SHR は WKY と比較して有意に高値を示した。SHR では WKY と比較して、6週齢、12週齢いずれの時点でも脳弓下器官(SFO)および視床下部室防核(PVN)における酸化ストレスが亢進していた。さらに、SHR では WKY に比べて、6週齢、12週齢いずれの時点でも SFO および PVN における AT1R 発現量が増加し、ATRAP/AT1R 発現比が低下していた。さらに、WKY への慢性持続 AngII 刺激は、血圧上昇および認知機能の低下とともに、SFO および PVN における酸化ストレスの上昇、ATRAP/AT1R 発現比の低下をもたらした。

**【考察】**中枢神経(SFO, PVN)における ATRAP/AT1R 発現比の低下が、酸化ストレスの増大をもたらし、高血圧関連認知機能障害の発症・進展に関わる可能性が示唆された。

**【展望】**レンチウイルスを用いた ATRAP 高発現ベクターの作製に成功した。今後、中枢神経(特に室傍核)における ATRAP 高発現が高血圧関連認知機能障害を改善させるかどうかを明らかにする予定である。

## Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;発表実績/予定一覧&gt;

所 属	横浜市立大学大学院 医学研究科 病態制御内科学
氏 名	涌井 広道

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>掲載年次順(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。</li> <li>著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。</li> <li>国内外雑誌を問わない。</li> <li>印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。</li> <li>欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	Kobayashi R, <u>Wakui H</u> , 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. A critical role of angiotensin II type 1 receptor binding molecule in hypertension in a chronic kidney disease model. <b>Kidney International</b> , in press(査読有)
2	Uneda K, Tamura K, <u>Wakui H</u> , 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. <b>Clin Exp Hypertens</b> , in press. (査読有)
3	Kobayashi R, Tamura K, <u>Wakui H</u> , 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. <b>Clin Exp Hypertens</b> , in press. (査読有)
4	Tamura K, <u>Wakui H</u> , 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. <b>Hypertens Res</b> , 39(6):396-8, 2015 (査読有)
5	Tamura K, Uneda K, Azushima K, <u>Wakui H</u> , Haruhara K. Possible therapeutic impact of the iron chelation on renal fibrosis. <b>Hypertens Res</b> 38(7):455-6, 2015. (査読有)
6	Ohsawa M, Tamura K, <u>Wakui H</u> , 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. <b>Lipids Health Dis</b> 14:161, 2015. (査読有)
7	Azushima K, Tamura K, Haku S, <u>Wakui H</u> , 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). <b>Atherosclerosis</b> 240(1):297-304, 2015. (査読有)
8	<u>Wakui H</u> , Uneda K, Tamura K, Ohsawa M, Azushima K, Kobayashi R, Ohki K, Dejima T, Kanaoka T, Tsurumi-Ikeya Y, Matsuda M, Haruhara K, Nishiyama A, Yabana M, Fujikawa T, Yamashita A, Umemura S. Renal Tubule Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein Promotes Natriuresis and Inhibits Salt-Sensitive Blood Pressure Elevation. <b>J Am Heart Assoc</b> 4(3):e0001594, 2015. (査読有)

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016年9月30日 ～10月2日	第38回日本高血圧学会総会、金口翔、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
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		