

研究助成 2016—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	九州大学 循環器内科学
氏 名	篠原啓介
研究テーマ	新規レニンアイソフォーム・脳内細胞内レニンによる高血圧および心不全の病態制御機構の解明

- ・ 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)

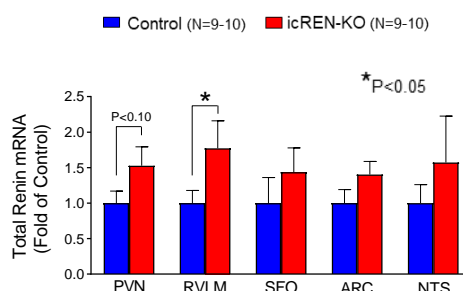
【目的】脳内レニンアイソフォームの発現調節異常が高血圧・心不全病態に関与しているかを解明する

脳内レニン・アンジオテンシン系(RAS)の活性化は、交感神経活動の亢進を介して高血圧および心不全の病態に大きく関与している。RASの律速酵素であるレニンには細胞外に分泌される分泌型レニンと、新規発見された細胞内に留まる細胞内レニンの2種のアイソフォームがあり、脳内においては細胞内レニンが優位に発現している。我々は細胞内レニンノックアウトマウスを作成し、同マウスが脳内RASの活性化および血圧上昇を呈することを見出した。そこで、脳内レニン発現調節異常(分泌型レニン増加、細胞内レニン減少)による脳内RAS活性化を介した交感神経活動亢進機序が、未だ解明が不十分な高血圧および心不全の病態・進展に関与するという仮説に至った。

【方法・結果】

(1)細胞内レニンノックアウトマウスにおける脳内レニンの解析

細胞内レニンノックアウトマウス(右図 icREN-KO)を用いて、循環調節に関わる脳神経核におけるレニン発現を定量PCRにより解析した。交感神経活動を最終的に規定する頭側延髄腹外側野(RVLM)において、細胞内レニンノックアウトにより分泌型レニンの発現が大きく増加していた。レニン阻害薬アリスキレンの脳室内投与により、細胞内レニンノックアウトマウスの血圧は低下した。



(2)高血圧モデル SHRSP における脳内レニンアイソフォーム発現の解析

循環調節に重要な脳弓下器官(SFO)、視床下部室傍核(PVN)、延髄孤束核(NTS)、RVLMでのレニンアイソフォームの発現を解析した。WKYと比しSHRSPのSFO、PVNで分泌型レニンが増加し、SFO、PVN、NTS、RVLMで細胞内レニンが増加していた。

(3)心筋梗塞後心不全ラットにおける脳内レニンアイソフォーム発現の解析

SDラットに冠動脈結紮術を行い、心筋梗塞後心不全モデルを作成し、PVNおよびRVLMでのレニンアイソフォームの発現を解析した。shamラットに比し心不全ラット(右図 MI-CHF)のRVLMで分泌型レニンが増加していた。細胞内レニンの発現に有意差はなかった。

【考察】

細胞内レニンノックアウトマウスを用いた研究結果からは、「細胞内レニンは分泌型レニンの発現に対して抑制的に働き、脳内RASの抑制(分泌型レニンによる細胞外におけるアンジオテンシンI産生の抑制)を介して血圧上昇を負に制御している」(*)可能性が考えられた。しかし、高血圧・心不全の病態モデルラットにおいて、脳内細胞内レニンの減少はみられず(SHRSPではむしろ増加していた)、分泌型レニンの増加を認めた。よって、高血圧や心不全の病態において、前述(*)の機序により脳内RASが制御されているという仮説を修正する必要があると考えられた。今後は、培養神経細胞を用いてレニンアイソフォーム発現の制御機構を解明していくことを計画している。

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	2018年9月	第41回日本高血圧学会総会 篠原啓介 脳内細胞内レニン-アンジオテンシン系を介して血圧上昇を抑制する
2	2017年10月	第40回日本高血圧学会総会 篠原啓介 脳内レニン-アンジオテンシン系による血圧調節 ～脳内レニンの重要性～
3	2017年6月	第38回日本循環制御医学会総会・学術集会 篠原啓介 脳内レニン-アンジオテンシン系による循環調節
4	2016年11月	American Heart Association 2016 Shinohara K Selective Deletion of brain-specific renin isoform causes hypertension and elevated sympathetic nerve activity.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		