

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

| | |
|--------------|------------------------------|
| 所 属 | 香川大学医学部薬理学 |
| 氏 名 | 北田研人 |
| 研究テーマ | 夏眠反応の誘導メカニズム解明：生活習慣病の克服を目指して |

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 (図表、写真などの貼付を含む)

研究目的および研究手法の概要

- 我々は、体液喪失下のヒトや齧歯類などの陸上高等動物は、肺魚やカエルなどの生物が行う夏眠反応の特徴と類似した「多臓器連携による全身性の体液保持機構(夏眠様反応)」活性化が生じることを見出した (*J Clin Invest* 2017;127:1932-1943, *J Clin Invest* 2017;127:1944-1959, *Nat Rev Nephrol* 2021;17:65-77, 他)。
- 夏眠様反応の特徴としては、①肝臓や筋肉における浸透圧物質産生・蓄積亢進(エネルギー消費亢進)、②浸透圧物質産生に必要なエネルギー確保のための心拍数・交感神経活動抑制(エネルギー消費抑制)、③皮膚や腎臓における体液喪失抑制などがあげられる。一方、エネルギーの過剰摂取、高い心拍数や交感神経系の活性化は、肥満、糖尿病、高血圧などの生活習慣病や、それに伴う脳・心血管・腎疾患のリスク因子である。よって、代謝臓器のエネルギー消費亢進を促進し、かつ心拍数・交感神経活動を抑制する夏眠様反応をコントロールできるようになれば、様々な現代病を克服し、ヒトの健康寿命を延長できる可能性がある。
- 本研究では、予備検討にて関与が疑われる免疫細胞および浸透圧応答性エンハンサー結合蛋白質(TonEBP)に焦点を当て、体液喪失に伴う夏眠様反応誘導メカニズムを解明することを目的とした。また、夏眠様反応の制御法開発の基盤研究や、同反応が生活習慣病の創薬ターゲットとなるかについても検証を開始した。具体的には、浸透圧応答特異的な TonEBP 活性を測定できるレポーターシステム(培養細胞および遺伝子改変マウス)を作製し、TonEBP 活性制御を介して夏眠様反応を制御する手法の開発に着手した。また、体液喪失を誘導した際に対照マウスで認められる夏眠様反応の特徴が、各種免疫細胞特異的 TonEBP 欠損マウスで消失するかを検証した。

主な研究成果の概要

- 先ず、浸透圧応答特異的に活性化される TonEBP の遺伝子応答配列を同定し(osmotic response sequence: ORS)、その活性をルシフェラーゼ発光(ELuc)によりリアルタイムで可視化・測定できる ORS-ELuc 細胞およびマウスを作製した。本レポーター細胞を用いて、天然化合物ライブラリーや阻害剤ライブラリーによるスクリーニングを実施し、TonEBP 活性を制御しうる複数の化合物の同定に成功した。また、ORS-ELuc マウスを用いた実験により、体液喪失に伴う夏眠様反応誘導の際に、各種組織で TonEBP 活性化が生じていることも証明した。
- 対照マウス、マクロファージ特異的、T 細胞特異的および B 細胞細胞特異的 TonEBP 欠損マウスに体液喪失(高食塩摂取)を誘導し、各種遺伝子改変マウスにおける夏眠様反応の特徴を解析した。その結果、TonEBP 活性化を介してマクロファージは筋肉や皮膚の体液保持機構を、T 細胞は腎臓や心血管・神経系の体液保持機構を制御している可能性を示す知見が得られた。B 細胞/TonEBP に関しては、体液喪失下における体内の電解質含量、体液量、血圧の異常などの表現型は得られているが、現在詳細を解析中である。これらの知見より、体液喪失に伴う組織浸透圧の上昇と免疫細胞の TonEBP 活性化が、夏眠様反応誘導の重要な因子である可能性が示唆された。

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

| | | |
|---|---|------------|
| 所 | 属 | 香川大学医学部薬理学 |
| 氏 | 名 | 北田研人 |

1. 論文発表実績

- 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。
- 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。
- 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。
- 国内外雑誌を問わない。
- 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。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

| | |
|---|--|
| 1 | Nishiyama A, <u>Kitada K</u> . Possible renoprotective mechanisms of SGLT2 inhibitors. <i>Front Med (Lausanne)</i> , in press, 2023. 査読有 |
| 2 | Ogura T, <u>Kitada K*</u> , Morisawa N, Fujisawa Y, Kidoguchi S, Nakano D, Kobara H, Masaki T, Titze J, Nishiyama A. Contributions of renal water loss and skin water conservation to blood pressure elevation in spontaneously hypertensive rats. <i>Hypertens Res</i> 46:32-39, 2023. 査読有, *責任著者 |
| 3 | Nishiyama A, <u>Kitada K</u> , Suzuki M. Blood pressure adaptation in vertebrates: Comparative biology. <i>Kidney Int</i> 102:242-246, 2022, in press. 査読有 |
| 4 | Kidoguchi S, <u>Kitada K*</u> , Fujisawa Y, Nakano D, Yokoo T, Titze J, Nishiyama A. Tolvaptan induces body fluid loss and subsequent water conservation in normal rats. <i>J Pharmacol Sci</i> 149:115-123, 2022. 査読有, *責任著者 |
| 5 | Kidoguchi S, <u>Kitada K*</u> , Nakajima K, Nakano D, Ohsaki H, Kittikulsuth W, Kobara H, Masaki T, Yokoo T, Takahashi K, Titze J, Nishiyama A. Hepatocellular carcinoma induces body mass loss in parallel with osmolyte and water retention in rats. <i>Life Sci</i> 289:120192, 2022. 査読有, *責任著者 |
| 6 | <u>Kitada K*</u> , Kidoguchi S, Nakano D, Nishiyama A. Sodium/glucose cotransporter 2 and renoprotection: From the perspective of energy regulation and water conservation. <i>J Pharmacol Sci</i> 147:245-250, 2021. 査読有, *責任著者 |
| 7 | Mullins L, Ivy J, Ward M, Tenstad O, Wiig H, <u>Kitada K</u> , Manning J, Rakova N, Muller D, Mullins J. Abnormal neonatal sodium handling in skin precedes hypertension in the SAME rat. <i>Pflugers Arch</i> 473:897-910, 2021. 査読有 |
| 8 | Zhang A, Nakano D, Morisawa N, <u>Kitada K</u> , Kittikulsuth W, Rahman A, Morikawa T, Konishi Y, Nishiyama A. Effects of molidustat, a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, on sodium dynamics in hypertensive subtotally |
| 9 | Rahman A, Sawano T, Sen A, Hossain A, Jahan N, Kobara H, Masaki T, Kosaka S, <u>Kitada K</u> , Nakano D, Imamura T, Ohsaki H, Nishiyama A. Cardioprotective Effects of a Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Blocker, Esaxerenone, in Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats. <i>Int J Mol Sci</i> 22:2069, 2021. 査読有 |

| | |
|----|--|
| 10 | <p>Wild J, Jung R, Knopp T, Efentakis P, Benaki D, Grill A, Wegner J, Molitor M, Garlapati V, Rakova N, Markó L, Marton A, Mikros E, Münzel T, Kossmann S, Rauh M, Nakano D, Kitada K, Luft F, Waisman A, Wenzel P, Titze J, Karbach S. Aestivation motifs explain hypertension and muscle mass loss in mice with psoriatic skin barrier defect. <i>Acta Physiol (Oxf)</i> 232:e13628, 2021. 查読有</p> |
| 11 | <p>Kovarik JJ, Morisawa N, Wild J, Marton A, Takase-Minegishi K, Minegishi S, Daub S, Sands JM, Klein JD, Bailey JL, Kovalik JP, Rauh M, Karbach S, Hilgers KF, Luft F, Nishiyama A, Nakano D, Kitada K*, Titze J. Adaptive physiological water conservation explains hypertension and muscle catabolism in experimental chronic renal failure. <i>Acta Physiol (Oxf)</i> 232:e13629, 2021. 查読有, *共同筆頭著者&共同責任著者</p> |

| 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 | 2022年12月 | 第96回日本薬理学会年会、 <u>北田 研人</u> 、中野 大介、西山 成、マウスに対するグルココルチコイド投与は、先ず尿中ナトリウム排泄量と尿量を増加させ、皮膚のナトリウムと水分喪失を惹起する |
| 2 | 2022年11月 | 第52回日本腎臓学会西部学術大会、 <u>北田研人</u> 、臓器連関から捉える生体の塩調節機構（シンポジウム） |
| 3 | 2022年11月 | 第95回日本生化学会大会、 <u>北田研人</u> 、Salt and fluid handling in multiple organs（シンポジウム） |
| 4 | 2022年10月 | 第26回日本心不全学会学術会議、 <u>北田研人</u> 、多臓器による体液制御の視点からみるSGLT2阻害薬（シンポジウム） |
| 5 | 2022年10月 | 第26回日本心血管内分泌代謝学会学術総会、 <u>北田研人</u> 、Rethinking of body fluid and electrolyte regulation from the perspective of fluid loss and dehydration stress response（シンポジウム） |
| 6 | 2022年6月 | 第65回日本腎臓学会学術総会、 <u>北田研人</u> 、腎臓と皮膚から捉える体液制御と高血圧（シンポジウム） |
| 7 | 2022年3月 | 第95回日本薬理学会年会、 <u>北田研人</u> 、木戸口 慧、中野大介、西山成、肝細胞がんラットは、組織ナトリウム・体液貯留を伴う体質量の減少を示す |
| 8 | 2021年10月 | 第43回日本高血圧学会総会、 <u>北田研人</u> 、高血圧学におけるモデル動物の再考：ワンポイント測定のとし穴（シンポジウム） |
| 9 | 2021年6月 | 第64回日本腎臓学会学術総会、 <u>北田研人</u> 、Water conservation system：多臓器に制御される水・ナトリウム代謝（シンポジウム） |
| 10 | 2021年3月 | 第94回薬理学会年会、 <u>北田 研人</u> 、森澤 紀彦、中野 大介、Jens Titze、西山 成、デキサメタゾン皮膚のナトリウム・水分含量を減少させる |
| 3. 投稿、発表予定 | | |
| | 投稿/発表時期 | 雑誌名、学会名等 |
| | | |
| | | |