

## 海外留学助成 2018 – 生活習慣病領域 – 成果報告書 <概要>

<b>施設・所属</b>	テンプル大学 医学部 心臓血管生物学教室
<b>氏名</b>	鳥本 桂一
<b>研究テーマ</b>	高血圧性血管リモデリングにおけるアンジオテンシン II タイプ 1A 受容体の役割

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください
3. A 4 1 ページでまとめてください（図表・写真などの添付を含む、日本語）

〈研究目的〉

Ang II（アンジオテンシン II）タイプ 1（AT<sub>1</sub>）受容体は、高血圧などの心血管疾患に重要な役割を担っている。ネズミには 2 種類の AT<sub>1</sub> 受容体（AT<sub>1A</sub> と AT<sub>1B</sub>）があり、Tagln を介した平滑筋 AT<sub>1A</sub> のノックインにより Ang II 誘発高血圧が抑制される。Ang II 投与マウスでは、高血圧と同時に臓器障害の大きな原因となる血管リモデリングが起こるが、このプロセスにおける平滑筋 AT<sub>1A</sub> の寄与は未解明であった。そこで、高血圧の有無にかかわらず、平滑筋 AT<sub>1A</sub> 受容体が内膜肥厚と外膜線維化の両方に独立して寄与しているとの仮説を立てた。

〈研究手法〉

高血圧性心血管系リモデリングの評価のため、2 種類の AT<sub>1A</sub> 受容体サイレンシングマウス、①ノックイン Tagln を介した平滑筋 AT<sub>1A</sub> 受容体サイレンシングマウス、②Myh11 を介した時期特異的平滑筋 AT<sub>1A</sub> とグローバル AT<sub>1B</sub> サイレncingマウスに 1µg/kg/min の Ang II を 2 週間注入し評価した。

〈研究成果〉

大動脈の内膜厚、外膜コラーゲン沈着、免疫細胞浸潤は、コントロールマウスでは増加したが、平滑筋 AT<sub>1A</sub> 受容体をサイレンスしたいずれのマウスとも増加しなかった(Figure1 と Figure2)。Ang II 注入に反応した冠動脈血管周囲線維化も、両 AT<sub>1A</sub> 受容体サイレンシングマウスで抑制された。ノックイン Tagln を介した平滑筋 AT<sub>1A</sub> 受容体サイレンシングマウスでは、Ang II による心肥大が抑制された。しかし、誘導性平滑筋 AT<sub>1A</sub> 受容体サイレンシングマウスでは、Ang II による心肥大と高血圧は変化しなかった。

〈結論〉

平滑筋 AT<sub>1A</sub> 受容体は、高血圧の有無にかかわらず、大動脈の内膜肥厚や炎症性血管周囲線維化を含む Ang II 誘発血管リモデリングを介在する。我々のデータは、Ang II に応答する血圧上昇と高血圧性血管リモデリングの独立した病因を示唆している。

Figure1

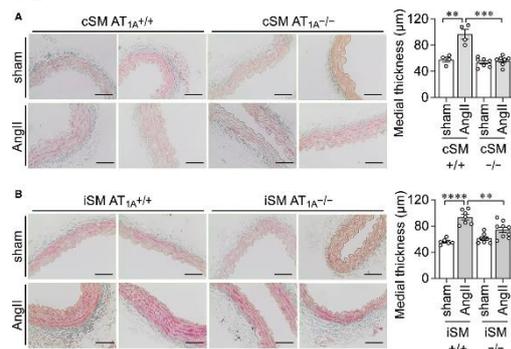


Figure2

