

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 生活習慣病の高血圧／臓器障害における 糖質・鉱質コルチコイドの役割と新規治療探索

東京大学・先端科学技術研究センター・名誉教授/特任研究員

ふじた としろう
藤田 敏郎

研究課題番号： 15H05788 研究者番号：10114125

研究分野： 医歯薬学

キーワード： 腎臓学、高血圧学

【研究の背景・目的】

わたしたちはこれまで、生活習慣病にともなう臓器障害について様々な観点から研究をしてきた。副腎皮質ホルモンのアルドステロンとコルチゾールが過剰に分泌されると高血圧と腎障害を引き起こす。古典的には、ホルモンの血中濃度が障害の程度を規定すると考えられていた。しかし、わたしたちは、その受容体の MR と GR の活性化が、ホルモンの血中濃度とは独立して重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。低分子 GTP 結合タンパク質 Rac1 は MR の活性化を介して(1)、またヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)8 の低下は GR の活性化を介して(2)、高血圧と腎障害の発症に関わることを示した。

本研究では、これまで得られた結果に基づき MR・GR 活性化機構の解明を以下の3点について進め、高血圧・腎障害に対する新規治療開発を目指す。① Rac1-MR 系の病態における役割解明を進める。腎臓の Rac1-MR 系の活性化により、糸球体障害と高血圧がみられるが、その原因となっている責任部位を明らかにする。また、心臓拡張機能障害での Rac1-MR 系の役割について解明を進める。②新たな MR・GR 下流分子を解明する。腎臓特異的 MR・GR 欠損マウスに高血圧・腎障害を惹起し、野生型と比較して MR・GR に制御される新たな疾患責任遺伝子を同定する。③部位特異的な MR・GR 活性化に関わる機構を、②で同定される下流遺伝子発現を標的に、受容体修飾・エピジェネティックな観点から解明する。

【研究の方法】

腎臓 Rac1-MR 系の検討は組織内(糸球体、尿細管)特異的遺伝子改変マウスを作成して行い、心臓 Rac1-MR 系の病的意義は心臓特異的 Rac1 ヘテロ欠損および MR 欠損マウスを用いて解析する。新たな血圧調節因子 Pendrin の病的役割と MR による活性化調節機構を遺伝子改変動物を用いて明らかにする。

さらに新規 MR・GR 標的遺伝子を、部位特異的 MR および GR 欠損マウスを用いて明らかにする。得られた新規 MR・GR 標的遺伝子について、ChIP sequencing などの手法を用いてプロモーター領域の MR・GR、転写因子、クロマチン状態変化の情報獲得を進めて、MR・GR 活性化のスイッチ機構を明らかにする。動物で得られた成果について腎生検サンプルを用いてヒトでの証明を行う。具体的には以下の項目の検討を行う。

1. 腎臓内組織特異的 Rac1-MR 活性化の病的意義の検討
2. Rac1-MR 活性化の心臓での病的意義の検討
3. 新規 MR 下流分子 Pendrin の病的意義解明
4. 新規 MR・GR 標的遺伝子の探索
5. MR・GR 活性化のスイッチ機構の解明
6. ヒト腎臓での MR・GR 活性化の証明

【期待される成果と意義】

本研究により新たな MR・GR 活性化機構ならびに標的遺伝子を同定する。本研究で解明される分子は Rac1 とともに新たな治療ターゲットとなる。エピジェネティック機構の関与を明らかにできれば、不可逆性の病態を予防あるいはリバースする治療の開発に結び付く。現在我が国では多種多様な降圧薬、血糖低下薬の頻用にもかかわらず、高齢化、肥満、CKD の増加により末期腎不全と心不全患者は増加の一途を辿っている。本研究による新たな治療ターゲットの解明は、喫緊の課題である新たな腎臓保護薬および高血圧・心不全改善薬の開発につながるものと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- 1) Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, Miyoshi J, Takai Y, Fujita T. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. Nat Med. 2008;14:1370-6
- 2) Mu S, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F, Marumo T, Yatomi Y, Geller DS, Tanaka H, Fujita T. Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. Nat Med. 2011;17:573-80
- 3) Fujita T. Mechanism of Salt-Sensitive Hypertension: Focus on Adrenal and Sympathetic Nervous Systems. J Am Soc Nephrol. 2014;25:1148-55

【研究期間と研究経費】

平成 27 年度－平成 31 年度 153,800 千円

【ホームページ等】

<http://www.c-epi.rcast.u-tokyo.ac.jp/index.html>