Genetic Function of Molecular Network on Blood Pressure Regulation

血圧調節系遺伝子ネットワークの機能発現とその制御

プロジェクトリーダー　深　水　昭　吉
筑波大学
応用生物化学系　教授

１．研究の目的

高齢化社会を迎えると共に、私達のライフスタイルの欧米化により、高血圧、動脈硬化や糖尿病等によって脳・心臓・腎臓などの循環器に致死的血管病が引き起こされる割合が増加し、それらが国民的死亡原因の上位を占めるようになっています。心臓と血管は、従来血液を送り出すポンプとそのパイプ役としての認識しかありませんでしたが、それらがホルモンのような多彩な生理活性物質や感知器（受容体）を産生していることが少しづつ分かってきました。そして、そのような分子は、血液を全身に供給するために安定した血圧・血行動態を維持する生命機構の中枢的な役割を担っているのではと考えられるようになってきています。しかしながら、その科学的本質は未だ理解されていません。

本プロジェクトは、成人病や妊娠時における胎児・母体系の病態発生におけるホルモン作用の分子機構を明らかにしようとするものです。血管・血圧の維持作用メカニズムは、多様な細胞や分子が関与しているため大変複雑です。しかし私達は、そこには構成される遺伝子発現の階層性とプログラムされた関連遺伝子の機能的カスケードが存在しネットワークを形成していることを想定しており、そのベールを一枚一枚剥がしていこうと考えています。このような方向性から生まれてくる研究結果は、成人病において複数の病態を合併しうる原因ともなる血管病変発症の分子メカニズムを理解する上で、極めて重要な基盤的知見を与えてくれるものと期待されます。

2．研究の内容

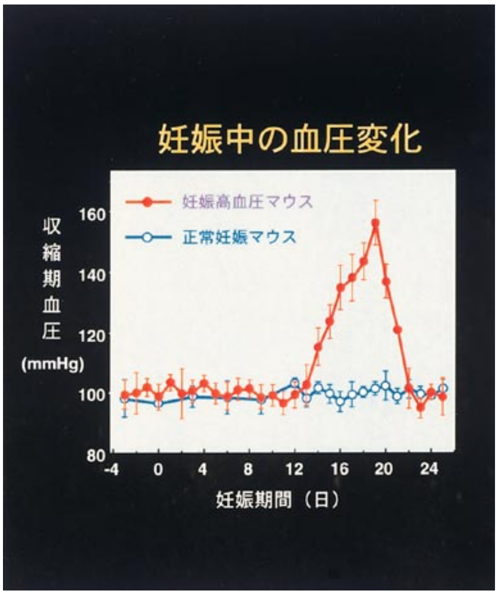
血管は、毛細血管を含めると全長約10万キロメートルに達し、重さは1キログラムにもなると言われています。心臓から送り出された血液は、脳を含めた身体の隅々まで血管を通って運ばれます。正しく制御された血管機能は、我々生体の恒常性を維持するために必須であると考えられます。そして、この機能維持には、ホルモン作用が中核的な責任の一端を担っています。

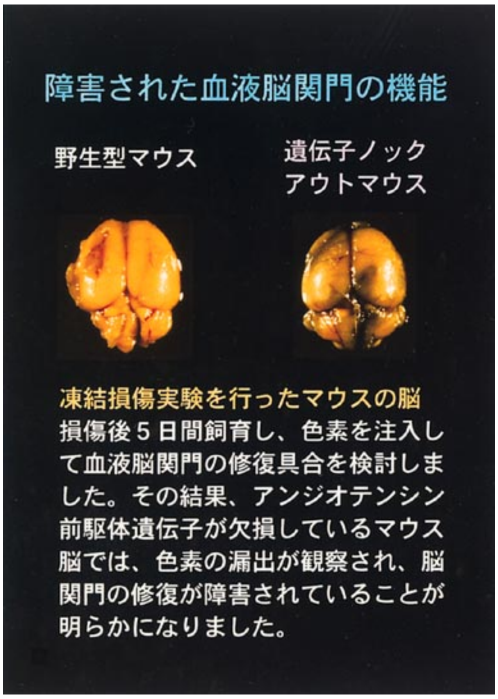
(1) 時限的病態発生における酵素・ホルモン・受容体情報伝達系の役割の解明

妊娠に伴い、ホルモンや体液バランスは非妊時に比べ大きく変動します。ヒトでは、妊娠に伴う母体の内的環境の劇的な変化にも巧みに順応し、致命的な障害を受けずに妊娠･分娩を行うことができるよう恒常性維持機構が備わっています。ところが、妊娠という負荷に母体が対応できず、適応不全が原因となって“妊娠中毒症”が発生すると考えられています。現在も尚、妊娠中毒症は周産期死亡や母体死亡の主要原因の一つとなっていますが､妊娠時における高血圧、タンパク尿や浮腫を伴う、最も重篤な場合には痙攣発作を伴う本症発症の仕組みは未だ理解されていません。ごく最近私達の研究グループでは、妊娠時期に特異的に高血圧を発症して妊娠中毒症に類似する症状を呈するヒトのホルモン･アンジオテンシン産生系遺伝子を持つトランスジェニックマウスの作製に成功しました。このホルモン産生系は、レニン・アンジオテンシン系と呼ばれ、複雑な分子ネットワークから構成される酵素･ホルモン・受容体情報伝達系であり、高血圧の発症・維持に深く関与していると考えられています。私達は、この重症母体から生まれた新生児は明らかに小さく、死産が多いことも突き止めつつあります。この時限的モデル動物を利用すれば、ヒト妊娠高血圧発症のメカニズムの一部を分子レベルで明らかにできることが期待でき､現在その詳細を解明しようとさらなる検討を続けています。

(2) 脳血管の機能破綻からの回復におけるアンジオテンシン産生系の役割の解明

また私達は、アンジオテンシンの前駆体遺伝子・アンジオテンシノーゲン（Agtと略します）のノックアウト（KO）マウスの作製・解析を手掛けてきました。その結果、ノックアウトマウスは顕著な低血圧を示すと共に腎臓の形態･機能異常が観察されて、レニン・アンジオテンシン系が循環調節に極めて重要であることを明らかにしてきました｡循環中はもちろんのこと､脳にも血管が張り巡らされており､中枢神経系の機能に不可欠であります｡脳の毛細血管は､脳実質内部環境を正常に保つために血液から選択的に必要な物質のみを透過させる血液脳関門と呼ばれる機能的“関所”を備えており、内皮細胞（タイトジャンクションとよばれる部分）が中心的役割を果たしていると考えられています。しかし、高血圧、炎症、腫瘍や虚血などの病的障害時に血液脳関門が破綻すると､脳内に不必要な物質が進入し浮腫を引き起こします｡この傷害刺激に毛細血管を構造的に支持しているアストロサイトという細胞がいち早く反応して損傷回復を担いますが､私達はAgt-KOマウスに実験的に凍結脳損傷を施した場合には血液脳関門の損傷回復が著しく障害されていることを明らかにしました｡この結果は､アンジオテンシンというホルモンが血液脳関門の損傷回復に関与することを示しており､現在､この損傷回復にアンジオテンシンがどのように関わっているのかを調べています。循環調節への重要性に加えて､将来的には脳機能の維持･回復にもホルモン･受容体情報伝達系の観点からの創薬のアイデアが生まれることが期待できます。





3．研究の体制等

期　　間：1997年8月～2002年3月
構　　成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー2名、研究協力者20名から構成されており、協力して研究を進めています。
実施場所：筑波大学応用生物化学系を中心に研究を行っています。