

In vivo molecular studies on
cardio-renal remodeling
生体系を用いた心・腎疾患の進行機序の解明

プロジェクトリーダー 市 川 家 國
東海大学 医学部 教授



1. 研究の目的

心臓病や脳血管障害などの循環器疾患は、日本人の死因の3分の1を占める重大な病気です。また腎臓の働きが失われて、透析などの治療が必要な数は、約20万人にもなり、さらにその数は毎年8千人ずつ増加していて、医療経済上大きな問題となっています。これら循環器腎臓疾患の進展には、高血圧やアンジオテンシン等の血管作動性物質の異常が関与していることが断片的に理解されていますが、その他の要因も複雑にからみあっていて、全貌は明らかではありません。

病気をはじめとする生命現象のなかには、試験管の中で再現することが比較的容易なものがあります。これに対して、循環器疾患や腎臓病進展の研究を試験管内で行うのは大きな制約がありました。例えば、血液循環のポンプという本来の仕事を全くしていない、試験管の中で培養された心臓の細胞から得られた知見は、心臓病のある1つの側面を反映しているかもしれませんが、それらの知見を、寄せ集めても心臓病の全体像を捉える事は困難でした。従って、これらの研究には、全生体を用いた動物実験が不可欠です。しかし一方では、動物に薬剤を投与してその効果を見ようという実験では、特定の細胞で、特定の期間に、特定の要因に1つ1つ焦点を当てた研究を行うことは困難であり、おおまかな解析しかできませんでした。

このプロジェクトの目的は、特定の血管作動性物質の機能を、最新の遺伝子技術を用いて操作することによって、循環器腎臓疾患の進展にどのような影響があるかを、全生体において研究する事です。これにより、循環器腎臓疾患の進展の機構の総括的な全体像の理解が可能で、より効果的かつ特異的な治療・予防法の開発につながると考えられます。



2. 研究の内容

(1) アンジオテンシン組織局所作用の解明。

アンジオテンシンは血圧を調節する最も重要なホルモンです。アンジオテンシンの働きを阻害するような薬剤は、高血圧治療の目的に広く使用されています。その上、これらの薬剤は、他の高血圧治療剤に比べて、循環器腎臓疾患の進展をゆるやかにすることが知られています。したがって、アンジオテンシンは、血圧を上昇させる以外の経路で、心臓病や腎臓病を悪化させると考えられています。様々な説が提唱されていますが、循環器腎臓疾患進展の機序に関しては、未だに明確な答えが出ていません。

アンジオテンシンがどのような機序で循環器腎臓疾患に関わっているかを解明すれば、より特異的で有効な治療法の開発ができると考え、我々はアンジオテンシンの受容体を欠損した細胞と欠損しない細胞から構成されるキメラマウスを開発しました。同一のキメラマウス内では、両者の細胞は同一の全身環境にさらされるため、2種の細胞の差異を解析することにより、アンジオテンシンの組織局所での作用を観察することができます。また両細胞に共通して認められる現象は、アンジオテンシンによる全身環境（例えば、血圧）の変化を介した、2次的な現象を反映すると考えられます。このシステムを用いることにより、我々は、心臓の繊維化、血管平滑筋細胞の増殖、アルドステロンの合成調節、腎病変の進展に関して精力的に研究をすすめています。このシステムを、アンジオテンシン産生に関連する遺伝子、他の血管作動性物質、アンジオテンシンにより調節をうける増殖因子等にも応用し、循環器腎臓疾患進展機構を包括的に理解していきます。

(2) アンジオテンシンの欠損により活性化される循環器腎臓疾患進展機構の解明。

血圧を含む生体の恒常性は数多くの因子によって調整を受けています。アンジオテンシンの働きを止めても、他の因子が相補的に活性化して、元の状態に戻そうと働きます。その顕著な例を我々は、アルドステロンの分泌調節に見い出しました。アルドステロンは血圧を上昇させ塩分を保持する働きをもつホルモンで、その合成刺激にはアンジオテンシンが最も重要であると理解されてきました。したがって、アンジオテンシンを欠損したマウスでは、アルドステロンの分泌は当然低下しているものと予想されましたが、実際には正常マウスと変わりありませんでした。このマウスでは、カリウムが増加しており、カリウムによりアルドステロンの分泌が刺激されていることが判明しました。これを契機に、我々は塩分摂取の際のアルドステロン合成調節においては、カリウムが重要であることを発見することができました。動物に、アンジオテンシンの働きを阻害する薬剤で治療すると、血管平滑筋の肥厚や心臓の肥厚、繊維化は極めて有効に阻止されます。しかし、生来アンジオテンシンを欠損しているマウスは、アンジオテンシンが存在する場合と全く同様に、血管心臓病変を結局は成立させてしまいます。さらにアンジオテンシン欠損マウスの腎臓には、あたかも高血圧による病変を思わせるかのような動脈壁の肥厚や、糸球体の硬化が認められます。我々は、これらの現象は、アンジオテンシンの欠損により活性化された因子に起因すると考えております。現在のところ、これらの因子の本体は不明ですが、我々は、アンジオテンシン阻害剤により循環器腎臓疾患進展を不完全にしか阻止できないこと機構が関与しているのではないかと考えており、それらの同定を目指しています。

3. 研究の体制

期 間：1998年7月～2003年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名。コアメンバー4名。研究協力者4名。

実施場所：東海大学医学部小児科学教室。

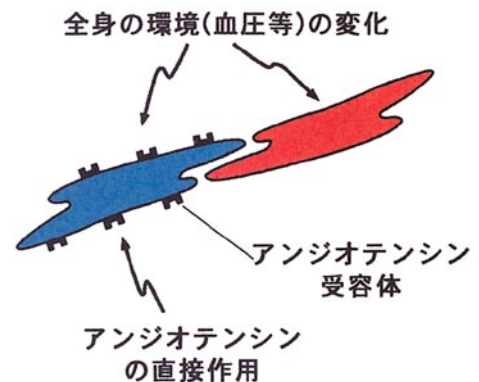


図1：アンジオテンシンの受容体を欠損した細胞と欠損しない細胞から構成されるキメラマウスを解析することにより、アンジオテンシンの直接作用が明らかになります。

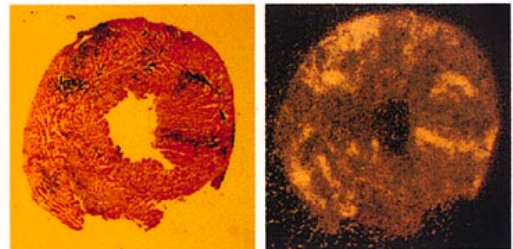


図2：アンジオテンシンの受容体欠損・非欠損キメラマウスの心臓。左は、非欠損心筋細胞に発現するlacZ標識遺伝子の染色（青）。右はアンジオテンシンの結合（白）。

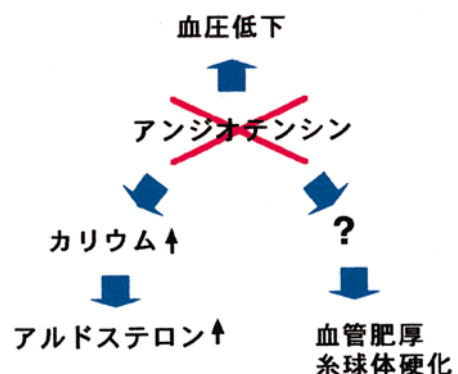


図3：アンジオテンシンの欠損により、予想される結果（上）と、予想されない結果（下）が得られました。後者には、アンジオテンシンの欠損により活性化される因子が関与しているものと考えられます。