



## 小林竜院生, 涌井広道助教, 田村功一主任教授ら GR が, 慢性腎臓病 悪化の主役である高血圧発症の鍵となるメカニズムを解明!

### ～慢性腎臓病克服のための新たな高血圧治療の可能性を提唱～

～国際腎臓学会誌『Kidney International』に掲載 (米国 1 月 10 日オンライン)～

横浜市立大学 大学院医学研究科医科学専攻博士課程 4 年の小林 竜医師と、学術院医学群 循環器・腎臓内科学の田村功一主任教授、涌井広道助教、小豆島健護博士、畝田一司助教ら (GR) は、慢性腎臓病で合併の多い高血圧が発症する仕組みを分子レベルで詳細に解明しました。

高血圧を合併した慢性腎臓病は、透析療法や腎移植が必要となる末期腎不全に至るリスクが高く予後不良であることが特徴的です。本研究成果により、この高血圧の発症には、①受容体結合タンパク質 ATRAP/Agtrap<sup>\*1</sup> が減少して 1 型アンジオテンシン受容体 (AT1 受容体) の過剰活性化の抑制が不十分となり、②特定の炎症性サイトカイン系亢進が引き起こされ、③その結果として腎臓尿管で特異的にナトリウム再吸収を行っている上皮性ナトリウムチャンネル (ENaC) が活性化されて循環血液量の増大を招く、という機序が中核的な役割を果たしていることが明らかになりました。国家的重要課題である健康寿命延伸の大きな障壁となっている末期腎不全、さらには脳・心血管疾患の根源ともなる慢性腎臓病における高血圧発症の分子レベルでの詳細な病態が明らかになり、慢性腎臓病克服のあらたな可能性が示されました。

今回の研究成果は、腎臓病学分野の主要国際雑誌「Kidney International (国際腎臓学会誌)」に掲載されました (米国 1 月 10 日オンライン) (掲載論文)。

<sup>\*1</sup> 田村教授らが米国 Harvard 大学との共同研究により発見した、強力な生活習慣病誘発因子 (アンジオテンシン II) に対する受容体への結合性低分子蛋白 (AT1 receptor-associated protein; ATRAP) (文献 2、文献 3、文献 4)

### 研究の背景

現在国内で血液透析治療を受けている末期腎不全患者は 31 万人以上になり、現在も増加傾向にあります。その予備軍とされる慢性腎臓病患者は 1330 万人、成人の 8 人に 1 人にのぼり、新たな国民病と位置づけられています。また、慢性腎臓病患者では末期腎不全に至るリスクのみならず、“心腎連関”という病態連関機序により脳卒中や心筋梗塞などの危険性も増大することがわかっており、世界的な傾向である長寿化にともない実現が求められている健康寿命の延伸にとって大きな障害となっています。したがって慢性腎臓病の克服は重大な国家的・国際的課題の一つですが、最大の問題は進行した慢性腎臓病を改善する治療薬が存在しないことであり、そこに重要なアンメット・メディカル・ニーズがあります。

近年では、慢性糸球体腎炎など腎臓固有の疾患が原因で慢性腎臓病になる患者は減少傾向ですが、糖尿病や高血圧などの生活習慣病が原因で慢性腎臓病になる患者は増加傾向にあります。特に、高血圧と腎臓病との関係は密接で、高血圧は慢性腎臓病の原因となりますが、同時に慢性腎臓病では

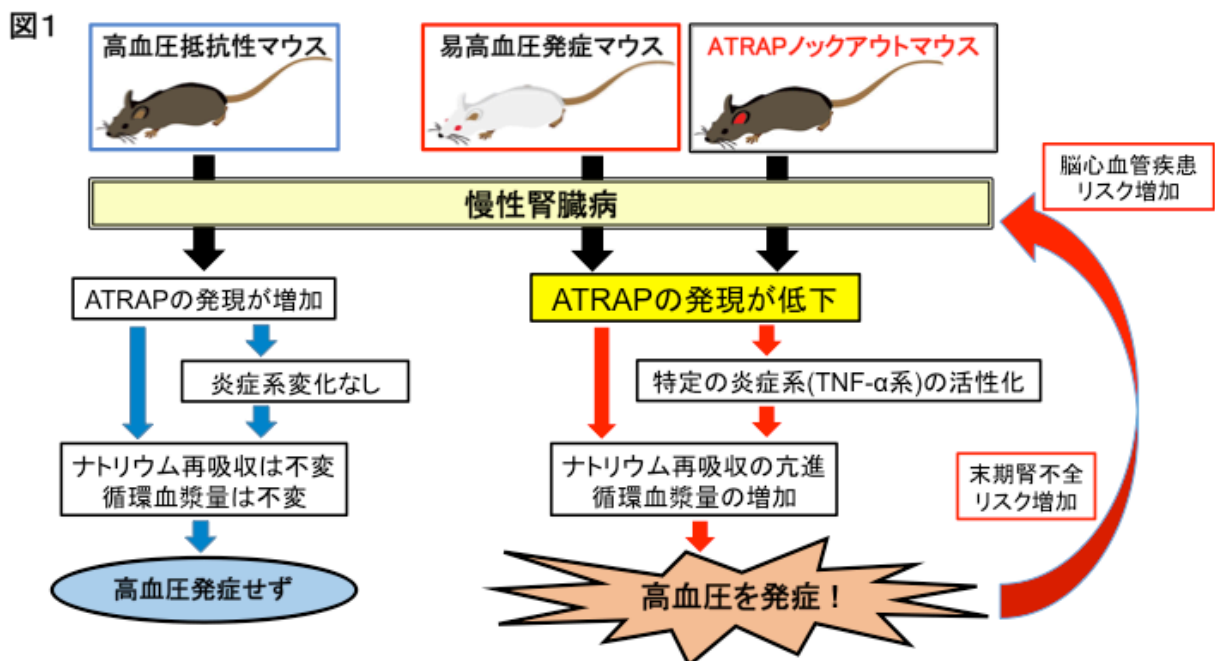
高血圧になりやすく、かつ高血圧の合併は予後不良の慢性腎臓病を特徴づけるとされ、悪循環が形成されます。したがって、慢性腎臓病において高血圧を抑えることはとても重要な課題です。慢性腎臓病患者で血圧が上がる理由として、レニン-アンジオテンシン系の活性化、交感神経活性の亢進、内皮依存性血管拡張物質の減少、糸球体濾過量の低下による循環血液量の増加などが指摘されていましたが、その詳しい原因は今までわかっていませんでした。

## 研究の内容

マウスで腎臓の容積を 1/6 に減らし慢性腎臓病の状態を作製すると、腎機能の低下とともに血圧の上がるマウス種 (C57BL/6 マウス、高血圧抵抗性マウス) と上がらないマウス種 (129/Sv マウス、易高血圧発症マウス) がいることは以前から知られていましたが、原因は不明でした。本研究では、その種による違いに ATRAP が関与していることを明らかにしました。慢性腎臓病の状態、高血圧が発症する易高血圧発症マウスでは腎臓での ATRAP の発現が低下しており、一方、高血圧を発症しない高血圧抵抗性マウスでは、腎臓での ATRAP の発現が増加していました。つまり、腎機能が低下した時に、ATRAP が減少してしまい AT1 受容体の過剰活性化の抑制が不十分となることが高血圧発症の原因であると考えられました。

そこで次に、慢性腎臓病でも血圧の上がる高血圧抵抗性マウスを背景に、遺伝子工学的に ATRAP を欠損させた ATRAP ノックアウトマウス (ATRAP-KO マウス) を作製すると、もとは高血圧抵抗性マウスであっても慢性腎臓病の状態では高血圧が発症しました。そのメカニズムについて詳細に検討した結果、ATRAP-KO マウスでは慢性腎臓病の状態では循環血液量の増加が認められました。興味深いことに、循環血液量の増加は腎機能の低下の程度とは無関係であり、腎でのナトリウムの再吸収の亢進、そして特定の炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ <sup>\*2</sup>) の増加がみられました。さらに検討を進めた結果、腎でのナトリウムの再吸収の亢進は、腎臓尿細管で特異的にナトリウム再吸収を行っている上皮性ナトリウムチャンネル (ENaC) の活性化が関与し、また、特異的 TNF- $\alpha$  阻害薬を用いると、ATRAP-KO マウスでの慢性腎臓病による高血圧発症を抑制できることがわかりました。

(図 1) 受容体結合タンパク質 ATRAP が減少してうまく働かず、特定の炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ ) 系が刺激され、その結果腎臓尿細管の上皮性ナトリウムチャンネル (ENaC) が活性化されてナトリウム再吸収が亢進し、循環血液量の増大をもたらすことで高血圧を発症する。



以上より、透析療法や腎移植が必要となる末期腎不全に至るリスクが高い予後不良の慢性腎臓病を特徴づける高血圧は、ATRAP が減少して AT1 受容体の過剰活性化の抑制が不十分となり、腎臓での特異的な炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ ) 系亢進によって腎臓尿細管の上皮性ナトリウムチャンネル (ENaC) が活性化されて生じる循環血液量の増加する機序が中核的な役割を果たしていることが明らかになりました。

\*2 腫瘍壊死因子アルファ (Tumor necrosis factor- $\alpha$  ; TNF- $\alpha$ )

## 今後の展開

本研究成果の最大の意義は、慢性腎臓病の状態において ATRAP が減少して AT1 受容体の過剰活性化の抑制が不十分となることが高血圧発症の決定的な原因であることを明らかにした点にあります。田村教授、涌井助教らは今までに、実際にヒトの慢性腎臓病患者の腎組織では ATRAP が減少していくことも明らかにしています (文献 5)。したがって、末期腎不全、そして、脳・心血管疾患の根源ともなる慢性腎臓病における高血圧発症の分子レベルでの詳細な病態が明らかになったことにより、慢性腎臓病克服のあらたな可能性が示されたと言えます。今後、開発が期待される ATRAP 活性化治療により、慢性腎臓病における高血圧を効率的に改善して透析療法や腎移植が必要となる末期腎不全に至るリスクと予後不良を軽減できる可能性があり、新規治療標的として安全で効果的な新薬治療開発に大きく貢献できると考えます。

## References

(掲載論文, Web: [http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(16\)30650-0/fulltext](http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(16)30650-0/fulltext))

Kobayashi R, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Haku S, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Ohsawa M, Toya Y, Nishiyama A, Yamashita A, Tanabe K, Maeshima Y, Umemura S, Tamura K. An angiotensin II type 1 receptor binding molecule has a critical role in hypertension in a chronic kidney disease model. **Kidney Int.** in press.

(文献 2)

Maeda A, Tamura K, Wakui H, Dejima T, Ohsawa M, Azushima K, Kanaoka T, Uneda K, Matsuda M, Yamashita A, Miyazaki N, Yatsu K, Hirawa N, Toya Y, Umemura S. Angiotensin receptor-binding protein ATRAP/*Agtrap* inhibits metabolic dysfunction with visceral obesity. **J Am Heart Assoc.** 2013 Jul 31;2(4):e000312. doi: 10.1161/JAHA.113.000312.

(文献 3)

Wakui H, Dejima T, Tamura K, Uneda K, Azuma K, Maeda A, Ohsawa M, Kanaoka T, Azushima K, Kobayashi R, Matsuda M, Yamashita A, Umemura S. Activation of angiotensin II type 1 receptor-associated protein exerts an inhibitory effect on vascular hypertrophy and oxidative stress in angiotensin II-mediated hypertension. **Cardiovasc Res.** 2013 Dec 1;100(3):511-9. doi: 10.1093/cvr/cvt225.

(文献 4)

Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Tsurumi-Ikeya Y, Kobayashi R, Matsuda M, Uchida S, Toya Y, Kobori H, Nishiyama A, Yamashita A, Ishikawa Y, Umemura S. Deletion of the angiotensin II type 1 receptor-associated protein enhances renal sodium reabsorption and exacerbates angiotensin II-mediated hypertension. **Kidney Int.** 2014 Sep;86(3):570-81. doi: 10.1038/ki.2014.95.

(文献 5)

Masuda S, Tamura K, Wakui H, Maeda A, Dejima T, Hirose T, Toyoda M, Azuma K, Ohsawa M, Kanaoka T, Yanagi M, Yoshida S, Mitsuhashi H, Matsuda M, Ishigami T, Toya Y, Suzuki D, Nagashima Y, Umemura S. Expression of angiotensin II type 1 receptor-interacting molecule in normal human

kidney and IgA nephropathy. **Am J Physiol Renal Physiol**. 2010 Oct;299(4):F720-31. doi: 10.1152/ajprenal.00667.2009.

プレスリリース :

<http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/d0md7n0000000569-att/wakui20170110a.pdf>

研究概要（横浜市立大学先端医科学研究センター） :

[http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/2017011\\_wakui.html](http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/2017011_wakui.html)

## 横浜市立大学先端医科学研究センター

「がん」や「生活習慣病」などの疾患克服に向けて平成 18 年に開設され、今年 10 周年を迎える大学の研究施設です。基礎研究の成果を少しでも早く診療の場や市民の方々に還元するための、「橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）」に取り組み、最先端の医科学研究を行う研究開発プロジェクトを推進しています。

<http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/index.html>

