

遺伝子機能解析及び生活習慣病治療のためのウイルスベクター開発と遺伝子治療への展開
—血管作動性物質による血管収縮・弛緩機構の解明—

氏名 屋山 勝俊
岡本 博
所属 薬学部 生命薬学部門
循環器薬理学教室

1. 研究の背景

高血圧は本邦において推定患者数3,000万人以上と、最も頻度の高い生活習慣病である。男女共加齢と共に増加するため、急速な勢いで高齢者社会を迎えようとしている本邦においてはその対策の重要性が増してきている。心臓病や脳卒中の重要な危険因子であることから、高血圧管理の目標は、脳・心・腎を中心とした高血圧性臓器障害の予防に尽きる。とりわけ、本邦においては発症頻度の高い脳卒中と、虚血性心疾患の予防が重要となる。本研究室では、血管作動性物質、特にアンジオテンシンならびにキニンによる血管収縮、弛緩作用の機構の解明を進めている。

2. これまでの研究の概略

本研究室では、血管収縮性物質アンジオテンシンⅡの受容体に関する研究を進めてきた。アンジオテンシンⅡはアンジオテンシントイプ1 (AT1)受容体に作用し、血管を収縮させることは古くから知られていた。近年、分子生物学的手法の進歩により、アンジオテンシン受容体にはAT1受容体以外にも複数種存在していることが明らかにされた。その中でも、アンジオテンシントイプ2 (AT2)受容体は、ほとんどの臓器において生後その発現が認められなくなるが、血管や心臓などでは高血圧、心肥大の進行に伴ってその発現が再び増加する。本研究室のこれまでの研究により、血管AT2受容体を介したシグナルはキニンの産生亢進、プロテインキナーゼAを介したeNOSのリン酸化による持続的NOの産生を介し、血管を弛緩させる方向に働くことを明らかにしてきた。



非観血式血圧計



マグヌス装置



ポリグラフ

3. モデル動物の開発

研究を進める過程において、高血圧モデル動物の作製が必要となった。そこで、ラット2-kidney, 1-clip 高血圧モデルを改良しマウスに応用することで、マウス2-kidney, 1-clip 高血圧モデルの作製を行った。また、高血圧負荷を受けた血管を得るために、ラットの腹部大動脈の左右腎動脈間に狭窄部位を作製する心肥大モデルを応用し、胸部動脈に高血圧負荷を受けた血管を得ることができた。また、このモデルを応用し、マウスにおいても圧負荷を受けた血管を得ることが可能となった。

4. 高血圧モデルと血圧、血管収縮及び弛緩能の測定

ラットでは、既にいくつかの高血圧モデルが存在する。本研究室では、それを応用し、マウス2-kidney, 1-clip 高血圧モデル、マウスBandingモデル、薬物投与による高血圧マウスモデルが作成可能である。(ラットでも可能である。)また、**血圧測定**(非観血式、tail-cuff法)は、体温を37度に暖めることなしに生後4週齢のマウスから可能である。また、頸動脈圧の測定も可能である。さらに、**マグヌス装置**を用い、**大動脈、腸管動脈(抵抗血管)**の収縮能及び弛緩能の測定が可能である。

5..適用分野

血管弛緩物質の探索が可能です。今のところ、血管弛緩に働くAT2受容体のアゴニストは見つかっていません。

氏名 屋山 勝俊、岡本 博

所属 薬学部・生命薬学部門・循環器薬理学

これまでの研究内容

- ・腎炎発症過程におけるレニン-アンジオテンシン系の役割
- ・循環器疾患におけるカリクレイン-キニン系の関与
- ・アデノウイルスによるカリクレイン遺伝子強制発現を介した血圧降下作用
- ・アデノウイルスによるカリクレイン遺伝子強制発現を介した心肥大抑制作用
- ・高血圧モデルマウスの作製
- ・アンジオテンシンタイプ2受容体の役割に関する研究

◇専門分野

専門分野

循環器薬理(高血圧)

糖尿病

◇代表的な研究論文

- ・ Yayama K, Okamoto H.
Angiotensin II-induced vasodilation via type 2 receptor: role of bradykinin and nitric oxide. *Int Immunopharmacol.* 2008; 8(2): 312-8. review)
- ・ Tsujikawa K, Yayama K, Hayashi T, Matsushita H, Yamaguchi T, Shigeno T, et. al.
Hypertension and dysregulated proinflammatory cytokine production in receptor activity-modifying protein 1-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 104(42): 16702-7.
- ・ Yayama K, Hiyoshi H, Imazu D, Okamoto H.
Angiotensin II stimulates endothelial NO synthase phosphorylation in thoracic aorta of mice with abdominal aortic banding via type 2 receptor. *Hypertension.* 2006 48(5): 958-64.
- ・ Hiyoshi H, Yayama K, Takano M, Okamoto H.
Angiotensin type 2 receptor-mediated phosphorylation of eNOS in the aortas of mice with 2-kidney, 1-clip hypertension. *Hypertension.* 2005;45(5): 967-73.
- ・ Hiyoshi H, Yayama K, Takano M, Okamoto H.
Stimulation of cyclic GMP production via AT2 and B2 receptors in the pressure-overloaded aorta after banding. *Hypertension.* 2004 43(6): 1258-63.
- ・ Yayama K, Horii M, Hiyoshi H, Takano M, Okamoto H, Kagota S, Kunitomo M.
Up-regulation of angiotensin II type 2 receptor in rat thoracic aorta by pressure-overload. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 308(2): 736-43.

興味ある共同研究分野

☆血管弛緩性物質の探索と作用機序

☆アンジオテンシンタイプ2受容体アゴニストの探索

☆血管内皮細胞障害と高血圧発症の関係

連絡先: 神戸学院大学ライフサイエンス産学連携研究センター事務局 松浦
TEL 078-974-4606 FAX 078-974-4661 E-mail lsc@pharm.kobegakuin.ac.jp