

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

ヒスタミン受容体アゴニストが心腎連関障害を改善する
- 心腎不全モデルマウスの遺伝情報解析による抗炎症作用の同定 -

研究成果のポイント

1. 認知機能障害やてんかん発作を標的として開発されたヒスタミン受容体のアゴニスト^{注1)}(イメトリジン:Imm^{注2)})が、心腎連関の病態に保護的に作用することがわかりました。
2. 心不全モデルの ANS マウス^{注3)}では、腎臓の機能が障害されており、心腎連関の病態モデルとなることが明らかになりました。
3. ANS マウスの血液中には、アレルギーや炎症反応に関与するヒスタミンが増加していることを発見しました。また、遺伝的にヒスタミンを産生できない ANS マウスでは、心腎障害が悪化しました。
4. 遺伝子発現パターンの網羅的解析から、Imm が抗炎症作用を有することが判明しました。

国立大学法人筑波大学 生存ダイナミクス研究センター(TARA) 深水昭吉教授、医学医療系 山縣邦弘教授らの研究グループは、認知機能障害やてんかん発作を標的として開発された、ヒスタミン H3 受容体アゴニストの Imm^{参考文献 1)}が、心腎連関の病態を改善することを明らかにしました。

「心腎連関」^{参考文献 2)}は、心臓と腎臓それぞれの障害が相互作用し、両臓器の機能が障害されることに由来する概念です(図1)。しかし、腎臓の機能低下が心臓血管病発症リスク増加に寄与する、あるいは心臓血管病患者が高率に腎機能障害を引き起こす機序の詳細は未解明です。本研究グループは、血圧上昇ホルモンであるアンジオテンシン II 投与、片腎摘出、食塩水負荷により心不全を誘導するマウス(ANS マウス)^{参考文献 3)}を用い、ANS マウスが心不全に加え、腎臓の糸球体濾過機能の低下や構造変化、タンパク尿や尿管障害による円柱の形成など、慢性腎臓病様の病態を示すことを見出しました。

また本研究の重要な知見として、ANS マウスの血中で低分子アミンであるヒスタミンが増加していることを明らかにしました。また、ANS マウスへのヒスタミン受容体阻害剤の投与や、遺伝的にヒスタミンを産生できない ANS マウスでは、心腎障害が悪化したのに対し、Imm は ANS マウスの心腎連関障害に保護的に作用することを見出しました。

さらに、RNA シークエンスによる網羅的な解析の結果、ANS マウスの腎臓では、炎症関連遺伝子の発現が有意に亢進しており、ANS マウスで実際に急性期炎症が生じていることを突き止めました。これらの変化は、Imm の投与で軽減したことから、Imm が抗炎症作用を有することが判明しました。

このように、当初の開発対象を超えた効果を有する Imm を活用したアプローチは、心腎連関の発症メカニズムの理解や、炎症性臓器障害を示す他のモデル動物を利用した研究への応用につながることを期待されます。

本研究の成果は、2020年1月27日付「*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*」で公開される予定です。

* 本研究は、日本学術振興会の科学研究費補助金(科研費):基盤研究(A)(25252062:深水昭吉)、基盤研究(C)(17K07131:石田純治、26350957:加香孝一郎)、および、日本医療健康開発機構(17ek0310005h0003:山縣邦弘)によって実施されました。

研究の背景

心不全などの心血管疾患や、慢性腎臓病による腎不全は主要な死因の一つです。「心腎連関」(図1)は、心臓血管病患者では高率に腎機能障害を併発し、心臓血管病患者にとって慢性腎臓病併発が最も強力な予後不良因子であることが疫学的に認められたこと、また慢性腎臓病患者は心不全に代表される心臓血管病を高率に合併することなど、心臓血管病と腎臓病は密接に関与して相互に影響しあうことから認識された概念です。治療へのアプローチや心腎病態のメカニズムを理解する要素として、レニン・アンジオテンシン系、交感神経系、酸化ストレスや炎症などが挙げられていますが、有用な病態モデル動物の開発や創薬標的の検証が進展していなかったため、心腎連関の根底にある分子の仕組みは明らかになっていませんでした。

研究内容と成果

本研究ではまず、アンジオテンシン II(血圧上昇ホルモン)投与、片腎摘出、食塩水負荷によって心機能低下や心肥大といった心不全を呈するマウス(ANS マウス)について、腎臓の機能変化について解析しました。その結果、ANS マウスには心不全に加え、腎尿細管障害(図2)や糸球体の構造異常(図3)が認められ、タンパク尿(図4a)を伴う慢性腎臓病の所見を示したことから、ANS マウスが心腎連関病態を解析する上で有用なモデルであることを明らかにしました。

次いで、ANS マウスの血中成分を質量分析で解析したところ、有意な増加を示した低分子アミンとしてヒスタミンを同定しました。ヒスタミンはアレルギーや炎症反応に関与することで知られていますが、心腎連関での役割は未解明です。そこで、ANS マウスへのヒスタミン受容体の阻害剤投与や、遺伝的にヒスタミンを合成できないノックアウトマウスを利用して ANS モデルを作出したところ、心腎病態が悪化することが分かりました。一方で、ヒスタミン H3 受容体のアゴニスト(Imm)の投与で心臓と腎臓(図4b)の病態が改善したことから、Imm が ANS マウスの心臓と腎臓の機能障害に保護的に作用することを見出しました。

さらに、次世代シーケンサーを用いた腎臓の網羅的遺伝子発現解析から、ANS マウスで炎症関連遺伝子群の発現亢進を認め、実際に ANS マウスの血液中で炎症マーカータンパク質が増加していることを確認しました。それらは Imm で抑制されたことから(図5)、Imm は ANS マウスに対して抗炎症作用を発揮することが明らかになりました。ANS マウスと Imm を用いた本研究の結果は、心腎連関仲介因子としてのヒスタミンの役割や、Imm の抗炎症作用による心腎病態改善の可能性を示しています。

今後の展開

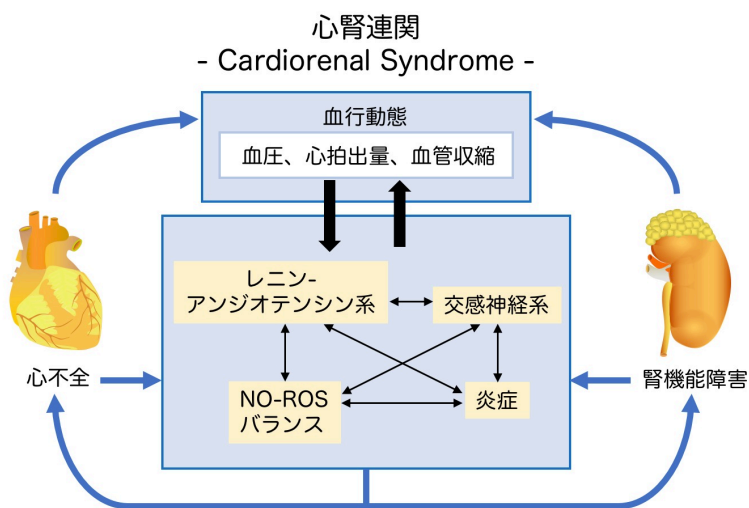
心腎病態の悪化は、虚血性心疾患や脳梗塞、腎不全などの疾患リスクを高めますが、心腎連関の詳細な発症・制御機構の解明は途上です。①病態モデル動物の作製と評価、②生理活性物質の分析探索、および ③遺伝情報解析 を組合せる本研究のアプローチにより、

* 炎症性臓器障害を示す他のモデル動物への Imm 改善効果の検証

* 抗炎症作用をもつ薬剤の心腎連関モデル動物への応用 など、

心腎連関の発症メカニズムの理解や、それに基づく薬剤の開発につながる波及効果が期待されます。

参考図



「心腎連関」とは、心臓と腎臓のそれぞれの障害が相互作用し、両臓器の機能が障害されることに由来する概念です。腎機能障害に代表される慢性腎臓病では、心血管病(狭心症・心筋梗塞・心不全・脳卒中など)の発症リスクが極めて高いことや、心血管病患者では高頻度に慢性腎臓病を併発して有意に生命予後が不良であることが明らかとなっていますが、心腎連関病態の形成メカニズムの詳細は不明です。

NO:一酸化窒素
ROS:活性酸素種

図1:心腎連関の概念図

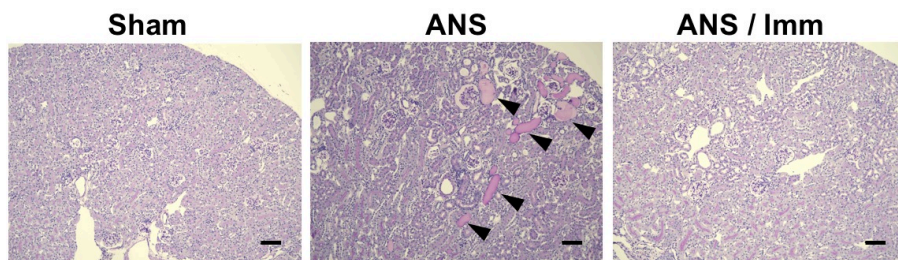


図2:ANS マウスの腎臓尿細管障害(腎臓のPAS 染色像。掲載論文から引用)

ANS マウスの腎臓皮質では、糸球体の拡大と、尿細管障害の指標であるタンパク円柱(矢頭)が観察され(中央)、これらは、Imm 投与で改善しました(右)。左(Sham)はコントロール群。スケールバー: 200 μ m。

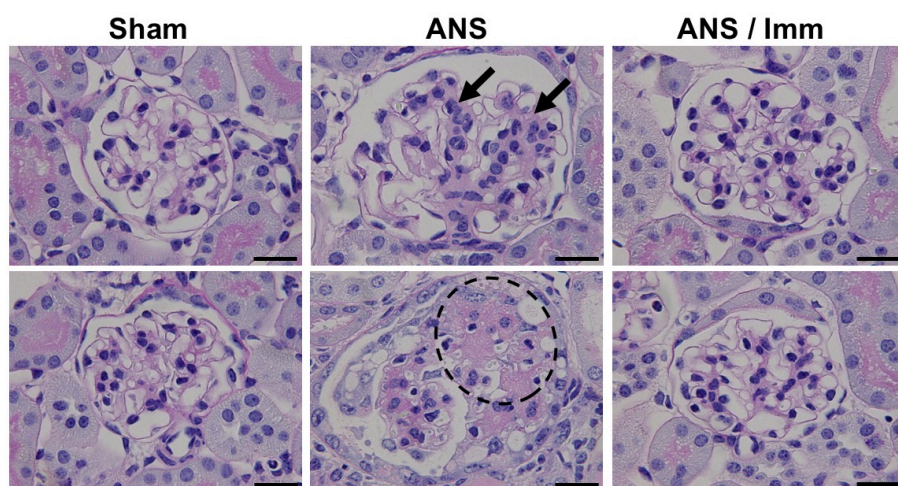
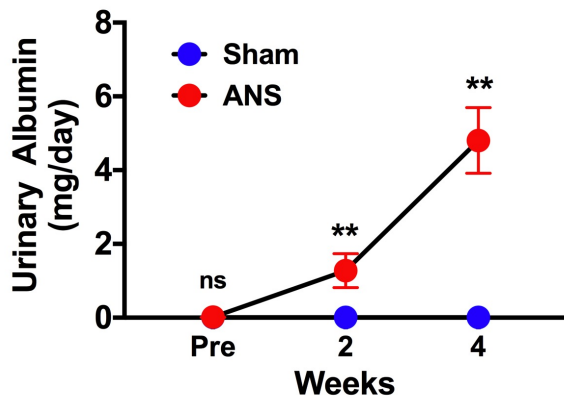


図3:ANS マウスの腎臓糸球体病態(掲載論文から引用)

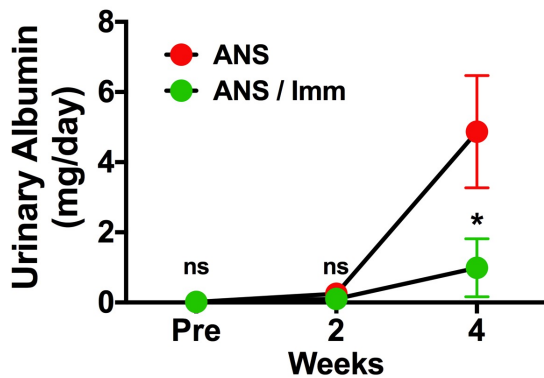
【上段】ANS マウスの糸球体では、糸球体障害の指標であるメサンギウム細胞のびまん性増生(矢印)を認め、Imm 投与により改善しました。スケールバー: 50 μ m。

【下段】ANS マウスの糸球体では、分節性糸球体硬化(点線囲い)が観察され、Imm 投与で改善しました。スケールバー: 50 μ m。



ANS マウスでは、コントロール群(Sham)と比較して、ANS 処置後2週間より尿中へのアルブミン排泄量が有意に増加し、著しいタンパク尿を呈しました。

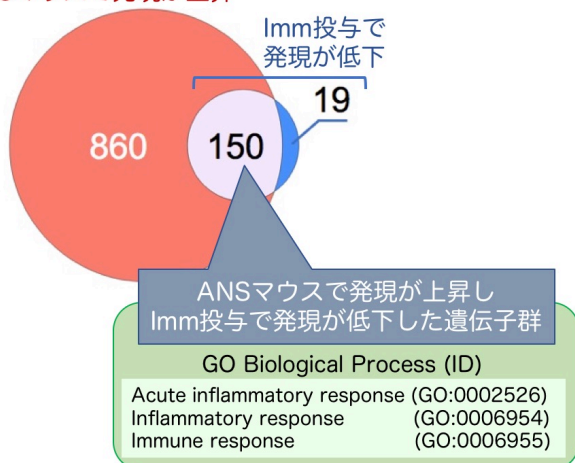
図4a: ANS マウスの腎臓機能障害: タンパク尿の出現 (掲載論文に使用したものを一部改変)



ANS マウスへの Imm 投与により、ANS 処置後4週間での尿中アルブミン排泄量が有意に低下し、タンパク尿が改善しました。

図4b: Imm 投与による ANS マウスのタンパク尿の改善 (掲載論文に使用したものを一部改変)

Shamマウスと比較して
ANSマウスで発現が上昇



ANS マウスの腎臓を用いた網羅的遺伝子発現解析から、ANS マウスの腎臓で発現上昇した遺伝子群(赤大円:1010 遺伝子)を同定しました。これらの中で、150の遺伝子(重複領域)がヒスタミン H3 受容体アゴニストである Imm の投与による発現低下を認めました。これら Imm 投与で発現抑制された 150 遺伝子に対する遺伝子オントロジー解析から、炎症関連の経路が同定されたことから、Imm は抗炎症作用をもち、ANS マウスの心腎病態に対して保護的に作用していることを明らかにしました。

ANSマウスで発現上昇した炎症関連遺伝子群がImmの投与で抑制

図5: ANS マウス腎臓のトランスクリプトーム解析による、Imm の抗炎症作用の同定

用語解説

注1) アゴニスト

受容体と結合して、ホルモンや神経伝達物質と同様に、細胞を活性化させる作用を有する物質です。

注2) イメトリジン (Immethridine dihydrobromide: Imm)

イメトリジンは、主に神経細胞で発現しているヒスタミン H3 受容体に対する、高親和性・高選択的なアゴニストです。認知機能障害やてんかん発作への作用を期待されて開発されました。

注3) ANS マウス

血圧上昇ホルモン・アンジオテンシン II (Ang) の投与 (A)、片腎摘出 (N)、食塩水負荷 (S) により、心機能低下や心肥大といった心不全を呈するマウスです。本研究では、ANS マウスが心不全に加えて、蛋白尿や腎機能低下など慢性腎臓病様の病態も呈することを見出しました。

参考文献

- 1) Kitbunnadaj, R., *et al.* J. Med. Chem. 47: 2414–2417 (2004)
- 2) Bongartz, L. G. *et al.* Hypertens. 43: e14 (2004)
- 3) Tsukamoto, Y. *et al.* Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 305: H1658–667 (2013)

掲載論文

- 【題名】 Histamine receptor agonist alleviates severe cardiorenal damages by eliciting anti-inflammatory programming
(ヒスタミン受容体アゴニストは抗炎症プログラミングを誘導して心腎連関を緩和する)
- 【著者名】 Kazuyuki Noguchi, Junji Ishida, Jun-Dal Kim, Naoto Muromachi, Koichiro Kako, Hayase Mizukami, Weizhe Lu, Tomohiro Ishimaru, Shohei Kawasaki, Shuzo Kaneko, Joichi Usui, Hiroshi Ohtsu, Kunihiro Yamagata, and Akiyoshi Fukamizu
- 【掲載誌】 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
(DOI: 10.1073/pnas.1909124117)

問合わせ先

深水 昭吉 (ふかみず あきよし)

筑波大学生存ダイナミクス研究センター (TARA) 教授