

Title	心血管リスク管理における腸管ミネラルコルチコイド受容体の意義の解明
Sub Title	Role of intestinal mineralocorticoid receptor in cardiovascular morbidity.
Author	栗原, 勲(Kurihara, Isao)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	ミネラルコルチコイド受容体(以下, MR)は, 腎臓におけるNa再吸収を介して食塩感受性の血圧上昇に寄与することが古くから知られている。MRは, 腸管においても高発現を認めるが, その詳細な機能については未知であり, 本研究では, 腸管上皮特異的MR欠損マウス(以下, 腸MRKO)を作出し, その表現型解析を行った。腸MRKOでは, DOCA/salt負荷により誘発される血圧上昇が抑制され, 一方, 低塩分負荷下ではcontrolと比して著明な低血圧を呈したことから, 体内におけるNa動態の調節に腸MRが重要な役割を果たしていることが明らかとなった(Nakamura et al. J Am Heart Assoc, in press)。RALES試験など数々の大規模臨床研究で心血管リスク管理におけるMR拮抗薬の有益性が示された背景を受け, 近年全身のMR機能に注目が集まる中, 本研究の成果は, 腸管MRという新たな視点から心血管リスク管理の開発を目指す起点になると考えている。 我々はこれまで, MR拮抗薬が有効性を示す高血圧性病態を「MR関連高血圧」という新しい概念として提唱し, その病態におけるMR感受性亢進の分子機序の解明を並行して目指して来たが, この点においても今年度プロGRESSがあった。糖尿病においてMR関連高血圧を呈する機序として, PKC経路の関与を明らかにし(Hayashi et al. Int Heart J, 2017), またPKCと異なる膜受容体シグナルであるEGFR/ERK経路のMR活性調節への新たな関与も, 詳細なin vitro解析およびミネラルコルチコイド高血圧のin vivoモデルを用いて示し, 報告した(Mitsuishi et al. Mol Cell Endocrinol, 2018)。我々が新たに見出したこれらのMR活性調節機構は, 腸管MR機能にも大きな影響を及ぼし得るものであり, 心血管リスク管理における腸管MRの意義を検討する上で, 非常に重要な知見と考えている。 We generated intestinal epithelial cell-specific mineralocorticoid receptor knockout mice (IEC-MRKO) and analyzed the phenotype of this model. IEC-MRKO exhibited the attenuation in blood pressure increase under DOCA/salt treatment. IEC-MRKO also exhibited marked hypotension due to salt wasting in gut. These findings indicated that intestinal MR would have a pivotal role in the regulation in salt storage and the blood pressure control. As for the underlying molecular mechanism in "MR-associated hypertension", which we proposed recently as a disease status where MR antagonists are beneficial to gain favorable clinical outcomes, we newly identified two membrane receptor signals which could alter MR sensitivity in certain contexts. One is PKC pathway and another is EGF/ERK pathway. These signals could be ubiquitously valid therefore supposedly important in the regulation of intestinal MR activity as well as renal MR activity.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170007

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	1,000（特A）千円
	氏名	栗原 勲	氏名（英語）	Isao Kurihara		
研究課題（日本語）						
心血管リスク管理における腸管ミネラルコルチコイド受容体の意義の解明						
研究課題（英訳）						
Role of intestinal mineralocorticoid receptor in cardiovascular morbidity.						
1. 研究成果実績の概要						
ミネラルコルチコイド受容体（以下、MR）は、腎臓におけるNa再吸収を介して食塩感受性の血圧上昇に寄与することが古くから知られている。MRは、腸管においても高発現を認めるが、その詳細な機能については未知であり、本研究では、腸管上皮特異的MR欠損マウス（以下、腸MRKO）を作出し、その表現型解析を行った。腸MRKOでは、DOCA/salt負荷により誘発される血圧上昇が抑制され、一方、低塩分負荷下ではcontrolと比して著明な低血圧を呈したことから、体内におけるNa動態の調節に腸MRが重要な役割を果たしていることが明らかとなった（Nakamura et al. J Am Heart Assoc, in press）。RALES試験など数々の大規模臨床研究で心血管リスク管理におけるMR拮抗薬の有益性が示された背景を受け、近年全身のMR機能に注目が集まる中、本研究の成果は、腸管MRという新たな視点から心血管リスク管理の開発を目指す起点になると考えている。 我々はこれまで、MR拮抗薬が有効性を示す高血圧性病態を「MR関連高血圧」という新しい概念として提唱し、その病態におけるMR感受性亢進の分子機序の解明を並行して目指して来たが、この点においても今年度プログレスがあった。糖尿病においてMR関連高血圧を呈する機序として、PKC経路の関与を明らかにし（Hayashi et al. Int Heart J, 2017）、またPKCと異なる膜受容体シグナルであるEGFR/ERK経路のMR活性調節への新たな関与も、詳細なin vitro解析およびミネラルコルチコイド高血圧のin vivoモデルを用いて示し、報告した（Mitsuishi et al. Mol Cell Endocrinol, 2018）。我々が新たに見出したこれらのMR活性調節機構は、腸管MR機能にも大きな影響を及ぼし得るものであり、心血管リスク管理における腸管MRの意義を検討する上で、非常に重要な知見と考えている。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
We generated intestinal epithelial cell-specific mineralocorticoid receptor knockout mice (IEC-MRKO) and analyzed the phenotype of this model. IEC-MRKO exhibited the attenuation in blood pressure increase under DOCA/salt treatment. IEC-MRKO also exhibited marked hypotension due to salt wasting in gut. These findings indicated that intestinal MR would have a pivotal role in the regulation in salt storage and the blood pressure control. As for the underlying molecular mechanism in “MR-associated hypertension”, which we proposed recently as a disease status where MR antagonists are beneficial to gain favorable clinical outcomes, we newly identified two membrane receptor signals which could alter MR sensitivity in certain contexts. One is PKC pathway and another is EGF/ERK pathway. These signals could be ubiquitously valid therefore supposedly important in the regulation of intestinal MR activity as well as renal MR activity.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			
Toshifumi Nakamura, Isao Kurihara, Sakiko Kobayashi, Kenichi Yokota, Ayano Murai-Takeda, Yuko Mitsuishi, Mitsuha Morisaki, Nao Kohata, Yosuke Oshima, Yukiko Minami, Hirohisa Shibata, Hiroshi Itoh	Intestinal Mineralocorticoid Receptor Contributes to ENaC-Mediated Intestinal Sodium Absorption and Blood Pressure Regulation.	J Am Heart Assoc	in press			
Mitsuishi Y, Shibata H, Kurihara I, Kobayashi S, Yokota K, Murai-Takeda A, Hayashi T, Jo R, Nakamura T, Morisaki M, Itoh H	Epidermal growth factor receptor/extracellular signal-regulated kinase pathway enhances mineralocorticoid receptor transcriptional activity through protein stabilization.	Mol Cell Endocrinol	2018 Jan			
Hayashi T, Shibata H, Kurihara I, Yokota K, Mitsuishi Y, Ohashi K, Murai-Takeda A, Jo R, Ohshima T, Sakamoto M, Tojo K, Tajima N, Utsunomiya K, Itoh H	High Glucose Stimulates Mineralocorticoid Receptor Transcriptional Activity Through the Protein Kinase C β Signaling.	Int Heart J	2017 Oct			