平成28年度　日本大学総合科学研究所個人研究費　研究実績報告書

所属：総合科学研究所
資格：教授
氏名：　福田　昇

研究課題		補体C3による組織レニン・アンジオテンシン系の活性化から高血圧病態形成
報告の概要	研究目的及び研究概要	我々は高血圧モデル(SHR)の心血管腎臓系は補体C3を過剰発現し、KLF-5とTGF-βを介して間葉系組織を合成型形質変換、上皮組織を間葉化し、組織レニン・アンジオテンシン(RA)系を活性化している事を見出し、平成26年度までに科研費（基盤C24591242）にてジンクフィンガーヌレアーゼ(ZFN)法でC3遺伝子をノックアウトしたSHR（C3 KO SHR/Izm)を作成した。そこで、今回の研究内容は組織RA系の活性化から高血圧病態形成に補体C3が関与する機序を明らかにする目的で、C3遺伝子に対するZFN mRNAをSHR/Izm受精卵にインジェクションし、C3 KO SHR/Izmを系統樹立した。WKY、SHR、C3 KO SHRを正塩および高塩食とし、血圧をTail cuff法およびテレメトリー法でモニタリングした。生直後、8、20週齢の大動脈、心臓、腎臓を取り出し組織学的評価、SMemb、レニン、KLF-5、E-カドヘリン発現を評価した。In vitroでWKY、SHR及びC3 KO SHR由来腎メサンジウム細胞(MC)の増殖能、合成型形質マーカーオステオポンチン発現を評価した。
	研究成果	C3 KO SHRのSBPは、SHRより約20 mmHg低く、Tail cuff法およびテレメトリー法とも塩分負荷で観られたSHRお血圧の上昇がC3 KO SHRでは抑制されていた。生直後の腎髄質SMemb発現はSHRで亢進し、C3 KO SHRで抑制されていた。SHRの腎髄質でレニン、KLF-5発現が亢進し、C3 KO SHRでは低下していた。またSHRの腎髄質ではE-カドヘリン発現が低下し、EMTが起こっていたが、C3 KO SHRでは抑制されていた。SHR由来メサンジウム細胞の細胞増殖はWKYに比し亢進し、C3 KO SHRのMCでは増殖が抑制されていた。In vitroではSHR由来腎メサンジウム細胞では増殖が亢進し、オステオポンチンmRNA発現は亢進していたが、C3 KO SHR由来メサンジウム細胞では抑制されていた。補体C3はSHRで間葉系組織を合成型形質に変換し、またEMTにより腎内RA系を亢進し、塩分感受性高血圧に関与している事が示され、SHRの高血圧の発症、病態の一義的因子であると考えられた。
研究活動 ・雑誌論文 著者名・論文標題・雑誌名 査読の有無・巻・発行年 ページ数		Saito K, Asai T, Fujiwara K, Sahara J, Koguchi H, Fukuda N, Suzuki-Karasaki M, So 査読有・7・2016 19910-19927,
・学会発表 発表者名・発表標題 学会名・発表年月日・場所		根岸英理子、福田　昇、上野高浩、遠藤守人、岡田一義、阿部雅紀、相馬正義. 補体 第39回　日本高血圧学会総会、2016. 9.　仙台
・図書 著者名・出版社名・書名 発行年・総ページ		