

「妊娠時心肥大の遺伝情報解析」

妊娠高血圧 (Pregnancy-Associated Hypertensive: PAH) マウスは、妊娠後期に 100% 高血圧を発症する、我々が確立した世界で初めての遺伝子改変マウスであり、出産前には母獣の心肥大とタンパク尿の出現が観察される。PAH マウスの妊娠後期の高血圧の発症はアンジオテンシン II 受容体 (AT1) を介していることや、胎盤構造の脆弱性や酸化ストレスとの関連や、本モデルマウスで観察される組織障害がレニン-アンジオテンシン (RA) 系阻害剤によって軽減されること、また睡眠障害を伴っていることなど、ヒトの症状に類似した興味深い知見が蓄積されてきた。しかし、妊娠高血圧時の心臓の遺伝情報の変化については不明であった。

心肥大は妊娠高血圧症候群の重要なリスクファクターであるが、妊娠中の心肥大の進行は不明である。そこで我々は、心肥大の進行に関与する因子を明らかにするために、PAH マウスの心臓における遺伝子発現の変化を網羅的に解析し、コントロールマウスと比較した。その結果、PAH マウスの心臓では α -1A アドレナリン受容体 (Adra1a) の mRNA 量が有意に減少していることが判明した。さらに、Adra1a を欠損した PAH マウスでは、PAH マウスよりも重度の心肥大を示すことが明らかになった。このことから、Adra1a の発現量は妊娠の進行に伴い増加するアンジオテンシン II によって制御されており、Adra1a の発現量の変化が PAH マウスの進行性心肥大に関与していることが示唆された。

Pregnancy-associated Hypertensive (PAH) mice are the genetically engineered mice that we have established to develop 100% hypertension in late gestation, with maternal cardiomegaly and the appearance of proteinuria observed before delivery. Unexpected findings have accumulated, including that the onset of hypertension in PAH mice in late pregnancy is mediated by the angiotensin II receptor (AT1), that it is associated with fragile placental structures and oxidative stress, and that the tissue damages observed in this mouse model is reduced by renin-angiotensin (RA) system inhibitors, and is accompanied by sleep disturbances. However, changes in genetics information in the heart during gestational hypertension were unknown.

Although cardiac hypertrophy is an important risk factor for gestational hypertension, how cardiac hypertrophy is progressed during pregnancy is still open question. Therefore, we comprehensively analyzed changes in gene expression in the hearts of PAH mice and compared them to control mice in order to identify factors involved in the progression of cardiac hypertrophy. The results showed that α -1A adrenergic receptor (Adra1a) mRNA levels were significantly reduced in the hearts of PAH mice. Furthermore, PAH mice lacking Adra1a exhibit more severe cardiac hypertrophy than PAH mice. This suggests that Adra1a expression is regulated by angiotensin II, which increases with progression of pregnancy, and that changes in Adra1a expression are responsible for the progressive cardiac hypertrophy in PAH mice.

プロジェクトメンバー

教授

深水 昭吉

講師

石田 純治

大徳 浩照

加香 孝一郎 (生命環境系)

助教

田島 達也

客員准教授 金 俊達

博士研究員

本村 香織

韓 松伊

非常勤研究員

野口 和之

人間総合科学研究群

(ヒューマンバイオロジー学位プログラム)

姚 遠

(医学学位プログラム)

秋山 知希

(フロンティア医科学学位プログラム)

松田 紘奈

生命地球研究群

(生命農学学位プログラム・社会人選抜)

岡村 浩

井上 栄二

高野 美里

(生命農学学位プログラム)

林 岳宏

室町 直人

笠井 郁也

(生物資源科学学位プログラム)

張 文瑜

植竹 徹

関口 直希

生物資源学類

丸橋 春介

平野 寛大

池田 音緒

陳 科屹



技術補佐員
加藤 薫
熊谷 佳絵

秘書
飯島 美穂
川崎 結子
末永 美佐子

研究概要

1) 妊娠高血圧症候群

2005 年以前は妊娠中毒症と呼ばれていた妊娠高血圧症候群（Hypertensive Disorder of pregnancy: HDP）は、妊産婦の 20 人に 1 人が発症する母体・胎児・新生児への健康に大きなリスクとなる病気の一つである。現在は、妊娠中に起こる高血圧症疾患群として、妊娠高血圧症、妊娠高血圧腎症、加重型妊娠高血圧腎症や高血圧合併症などに分類されている。分娩とともにこれら病態が消失することから、「胎盤」の存在が深く関わっているとされ、妊娠高血圧症の胎盤では物質輸送能や代謝機能といった正常妊娠に必須の胎盤機能が破綻していると考えられる。しかしながら病態の発症・進展メカニズムは、倫理的、技術的に解析が非常に困難であることから未だ不明である。

HDP の病態の特徴としては、高血圧を主体とする症候群であることや、全身各臓器に多様な病変をきたすこと、高血圧の遺伝的素因の家系に多く発症することなどが挙げられる。さらに、胎児においても子宮内胎児発育遅延を併発することが知られており、重篤の場合は母子ともに死に至る。本疾患の病態形成には、胎盤の血管内皮細胞の障害が注目されており、血管収縮能や血管透過性の亢進など炎症による血管内皮細胞の機能異常が本病態の原因と考えられている。しかし、本症における発症機序に関する研究は、妊産婦を対象とするため、倫理的・技術的な困難を伴うことや、胎児発育への副作用を考慮し、有効な薬剤的治療方法の開発も含め、進んでいないのが現状である。

2) レニン・アンジオテンシン系（Renin-Angiotensin System : RAS）と妊娠高血圧マウス（pregnancy-associated hypertensive mice: PAH）

HDP における病態発症の成因として、血圧調節において代表的な昇圧系である RAS の関与が古くから考えられてきた。RAS では、基質であるアンジオテンシノーゲン（AG）が酵素レニン（RN）による特異的分解を受けアンジオテンシン I（AI）が生成され、AI は

さらにアンジオテンシン変換酵素（**angiotensin converting enzyme : ACE**）による切断を受け、アンジオテンシン II（A II）へと変換される。A II は代表的な昇圧ホルモンであり、特異的受容体であるアンジオテンシン 1 型受容体（AT1）を介して、血管平滑筋収縮作用やナトリウムの貯留作用などにより血圧を上昇させる。

当研究室で開発してきた妊娠高血圧（PAH）マウスは、ヒトの HDP と類似した病態を呈するモデルであり、妊娠母獣におけるアンジオテンシン II の過剰産生により、AT1 シグナルが亢進し、妊娠後期の著しい高血圧や胎盤の組織傷害といった病態が観察される。

3) PAH マウス心臓の遺伝情報解析

野生型（WT）妊娠マウスと、PAH マウスの出産前日における心臓のトランスクリプトーム解析を行い、PAH 肥大心臓において $\alpha 1A$ -アドレナリン受容体（AR）の mRNA 発現が低下していることを見出した。さらに、昇圧ホルモンとして知られるアンジオテンシン II（Ang II）を投与した WT 妊娠マウスでも同様に、 $\alpha 1A$ -AR mRNA の発現が低下していることを確認した。そこで、この発現低下が心肥大進展にどのような役割を果たすのかを解明するために、当研究室が以前に確率していた $\alpha 1A$ -AR KO マウスを活用することで、新たに PAH/ $\alpha 1A$ -AR KO マウスを樹立した。その結果、PAH/ $\alpha 1A$ -AR KO マウスは PAH と比較して、心収縮能や血圧、心筋細胞の繊維化レベルに変化は認められないものの、心重量が増加し、心筋細胞の面積が拡大することを明らかになった。さらに、Ang II を投与した非妊娠 $\alpha 1A$ -AR KO マウスにおいても、Ang II 誘導性の心肥大が増悪することを明らかにした。以上の結果より、PAH マウスの心臓では、Ang II の増加によって、 $\alpha 1A$ -AR の発現が低下し、この $\alpha 1A$ -AR 発現の低下が心肥大の進展に関与することが示唆された。（*J. Biol. Chem.* 299, 102964, 2023）

4) マウスモデルを活用した妊娠高血圧研究の動向と今後の展望

以前から、単一性遺伝病研究の重要性を再確認することが必要であることを述べている。酵素-シグナル伝達系ネットワークによって構築されている RA 系を研究することは、高血圧病態を中心とした単一遺伝子研究としても、また、多因子ネットワーク研究としても極めて貴重な機会である。“遺伝子”（導入または欠損）は究極の『微分』であり、結果として表れてくる表現型は『積分』と考えられる。このような考え方のもと、より複雑な妊娠時における病態解明について、PAH マウスの遺伝情報解析をより詳細に進めることで今まで未解決な課題である治療戦略に対する新たな知見を得ることを期待したい。

2022 年度研究業績

原著論文（全て査読あり）

Tokudome T, Otani K, Mao Y, Jensen LJ, Arai Y, Miyazaki T, Sonobe T, Pearson JT, Osaki T, Minamino N, Ishida J, Fukamizu A, Kawakami H, Onozuka D, Nishimura K, Miyazato M, and Nishimura H.

Endothelial Natriuretic Peptide Receptor 1 Play Crucial Role for Acute and Chronic Blood Pressure Regulation by Atrial Natriuretic Peptide

Hypertension 79, 14091422 (2022)

Hashimoto M, Takeichi K, Murata K, Kozakai A, Yagi A, Ishikawa K, Suzuki-Nakagawa C, Kasuya Y, Fukamizu A, and Nakagawa T.

Regulation of neural stem cell proliferation and survival by protein arginine methyltransferase 1

Front. Neurosci. 16, 948517 (2022)

Daiki Yamada, Yudai Kojima, Akinori Hosoya, Masahiro Suzuki, Taro Watabe, Tadahiko

Inoue, Naoya Tsugawa, Takehito Asakawa, Yuki Yonemoto, Michio Onizawa, Yasuhiro

Nemoto, Shigeru Oshima, Motoyuki Shimonaka, Keiji Kuba, Junji Ishida, Akiyoshi

Fukamizu, Josef M Penninger, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto, and Takashi Nagaishi.

Apelin expression is downregulated in T cells in a murine model of chronic colitis

Biochem. Biophys. Res. Commun. 647, 72-79 (2023)

Jun-Dal Kim, Chulwon Kwon, Kanako Nakamura, Naoto Muromachi, Haruka Mori, Shin-Ichi Muroi, Yasunari Yamada, Hodaka Saito, Yoshimi Nakagawa, and Akiyoshi Fukamizu.

Increased angiotensin II coupled with decreased Adra1a expression enhances cardiac hypertrophy in pregnancy-associated hypertensive mice

J Biol Chem. 299, 102964 (2023)

学会発表等

口頭・ポスター発表

田島達也、大徳浩照、加香孝一郎、張文瑜、平野寛太、池田音緒、深水昭吉

“線虫の雄性生殖細胞におけるアルギニンモノメチル化酵素 PRMT-9 の機能的役割の解明”

2022 年度日本生化学会関東支部例会. 2022.6.18. (千葉)

林岳宏、大徳浩照、加香孝一郎、加藤薫、丸橋春介、深水昭吉

“LC-MS/MS を用いたアミノ酸解析によるヒストンヒスチジンメチル化修飾の検証”

2022 年度日本生化学会関東支部例会. 2022.6.18. (千葉)

関口直希、大徳浩照、加香孝一郎、深水昭吉
ヒスチジンメチル化酵素 METTL9 の N 結合型糖鎖修飾とその役割の検討
2022 年度日本生化学会関東支部例会. 2022.6.18. (千葉)

Yao Yuan、Jun-Dal Kim、Hiroaki Daitoku、Naoto Muromachi、Koichiro Kako、Junji Ishida、
Kowit Hengphasatporn、Yasuteru Shigeta and Akiyoshi Fukamizu
“Integrated experimental-theoretical approaches to decipher how H179Y substitution affects
the biological functions of PRMT1”
2022 年度日本生化学会関東支部例会. 2022.6.18. (千葉)

笠井郁也、加香孝一郎、植竹徹、深水昭吉
“マウス組織における新規ヒスチジンメチル化タンパク質の同定”
第 95 回日本生化学会大会. 2022.11.9. (名古屋)

関口直希、大徳浩照、池田音緒、加香孝一郎、深水昭吉
“ヒスチジンメチル化酵素 METTL9 の N 結合型糖鎖修飾と細胞外分泌の解析”
第 95 回日本生化学会大会. 2022.11.9. (名古屋)

林岳宏、大徳浩照、加香孝一郎、深水昭吉
“ウシ胸腺ヒストンを用いたヒスチジンメチル化修飾の解析”
第 95 回日本生化学会大会. 2022.11.9. (名古屋)

姚遠、加香孝一郎、Kowit Hengphasatporn、重田育照、本村香織、金俊達、深水昭吉
“ヒト型アルギニンメチル化酵素 PRMT1 遺伝子改変マウスの作出とその解析”
第 95 回日本生化学会大会. 2022.11.9. (名古屋)

ポスター発表

丸橋春介、加香孝一郎、加藤薫、室町直人、石田純治、深水昭吉
“マウス血漿中の遊離メチルアルギニン分析法の確立”
第 95 回日本生化学会大会. 2022.11.9. (名古屋)

室町直人、石田純治、野口和之、深水昭吉
“心腎連関モデルマウスの初期病態に対するヒスタミン H3 アゴニストの検討”
第 95 回日本生化学会大会. 2022.11.9. (名古屋)

植竹徹、加香孝一郎、有本光江、春木陽香理、大徳浩照、深水昭吉
“線虫リボソームタンパク質 RPL-3 のヒスチジンメチル化部位の決定”
第 95 回日本生化学会大会. 2022.11.9. (名古屋)

田島達也、大徳浩照、加香孝一郎、張文瑜、平野寛太、池田音緒、深水昭吉

“線虫の生殖におけるアルギニンモノメチル化制御機構の解明”
第 95 回日本生化学会大会, 2022.11.9. (名古屋)

受賞

姚 遠
2022 年度日本生化学会関東支部例会 優秀発表賞

笠井 郁也
2022 年度日本生化学会大会 若手優秀発表賞

深水 昭吉
2022 年度日本生化学会 第 17 回柿内三郎記念賞

アウトリーチ

深水 昭吉
“SAM synthesis and its function in *C.elegans*”
東北大学生物化学分野セミナー 2022.6.9.(Web.)

深水 昭吉
“タンパク質メチル化修飾の恒常性機能”
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 2022.11.8. (大阪)

深水 昭吉
“タンパク質アルギニンメチル化の恒常性機能に関する研究”
第 95 回日本生化学会会 2022 年度 柿内三郎記念賞受賞講演, 2022.11.10. (名古屋)

深水 昭吉
“タンパク質メチル化修飾の生体恒常性機能に関する分子メカニズム”
Diabetes Scientific Meeting 2022 2022.11.21. (東京)

深水 昭吉
“生活環境と関係する健康と遺伝子”
第 3 回新小山市市民病院予防医学センター市民公開講座 2022.11.26. (栃木)

学会および社会的活動

深水 昭吉
日本生化学会・常務理事

日本心血管内分泌代謝学会・理事

日本高血圧学会・評議員

日本妊娠高血圧学会・代議員

東北大学 学際科学フロンティア研究所（運営協議会委員）

東北大学 学際科学フロンティア研究所（学際融合グローバル研究者育成東北イニシアティブ（TI-FRIS）アドバイザーボード委員）

愛媛大学 プロテオインタラクトーム解析共同研究拠点（運営委員会委員）

筑波大学 医学医療系トランスボーダー医学研究センター（評価委員会委員）

国立研究開発法人 科学技術振興機構（JST）「創発的研究支援事業」（水島パネル）アドバイザー

国立研究開発法人 科学技術振興機構（JST）さきがけ「ERATO 鈴木 RNA 修飾生命機能プロジェクト」運営・評価委員会分科会委員

日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発事業「根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明」プログラムオフィサー（PO）

日本医療研究開発機構（AMED）「研究開発課題評価に関する規則に基づく研究開発課題の評価」課題評価委員

公益財団法人 日本応用酵素協会（選考委員）

公益財団法人 住友財団（選考委員）

公益財団法人 中外創薬科学財団（選考委員）

公益財団法人 国際科学振興財団（兼任研究員）

一般社団法人 キャノン財団研究助成（選考委員）

Swiss National Science Foundation (SNSF, Swiss) Grant Scientific Evaluation

科学研究費補助金・外部資金獲得状況

深水 昭吉

研究種目名：研究助成（武田科学振興財団：特定研究助成）

研究課題名：遺伝情報の定量解析から捉える心腎ネットワークの基盤的研究

研究期間：2020年度～2023年度

研究種目名：AMED-CREST「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」

研究課題名：不可逆的タンパク質メチル化を介した進行性および加齢性心腎障害の分子基盤

研究期間：2021年度～2026年度

石田 純治

研究種目名：基盤研究（C）

研究課題名：遺伝子-生理情報の定量解析から紐解く心腎連関の病態形成ネットワーク

課題番号：21K05986

研究期間：2021 年度～2023 年度

大徳 浩照

研究種目名：基盤研究（B）

研究課題名：ヒスチジンメチル化酵素 METLL9 の活性制御機構と生物学的意義の解明

課題番号：20H02947

研究期間：2020 年度～2023 年度

研究種目名：奨励金・研究助成（ニチリョー）

研究課題名：細胞応答機能に関する研究

研究期間：2018 年度～2022 年度

田島 達也

研究種目名：若手研究

研究課題名：線虫の精子特異的なタンパク質のアルギニンメチル化による制御機構の解析

課題番号：20K15799

研究期間：2020 年度～2022 年度