

**【目的】** 特異的 AT1 受容体結合蛋白質として世界で初めて単離同定に成功した AT1 receptor-associated protein (ATRAP) は、心血管細胞や脂肪細胞において病的刺激による AT1 受容体情報伝達系の過剰活性化を選択的に抑制する機能があり、慢性的病的刺激下マウスでは組織での ATRAP 発現の変化は血圧を含むベースラインの心血管腎臓機能に影響を及ぼすことなく各種臓器障害の程度に影響するという仮説を立てている。腎臓において ATRAP は腎尿細管に沿って豊富に分布していることから、本研究では遺伝子工学的手法により作製に成功した ATRAP 遺伝子特異的欠損マウス [ATRAP ノックアウト (ATRAPKO) マウス] において、慢性腎臓病 (CKD) の病態が血圧制御や腎ナトリウム代謝に及ぼす影響を検討した。

**【方法】** 以下の 1~3 の検討を行った。1. マウス系統 (C57BL/6, 129/Sv) に依存した、CKD 病態 (5/6 腎摘、RK: Remnant kidney model) における高血圧発症の有無と腎 ATRAP 発現との関連性検討。2. CKD 病態での高血圧抵抗性 C57BL/6 系統における組織 ATRAP 発現低下が CKD 病態での高血圧発症に与える影響と機序検討 [C57BL/6 系統全身性 ATRAP ノックアウトマウス (ATRAPKO) を用いた検討]。3. C57BL/6 系統全身性 ATRAP ノックアウトマウス (ATRAPKO) での CKD 病態における高血圧発症における炎症系の関与についての検討。

**【結果】** 本研究での研究成果として、CKD 病態においては、正常では豊富に存在する腎尿細管 ATRAP が低下することで、AT1 受容体-TNF- $\alpha$ -ENaC を介した経路の過剰活性化が起こり、循環血漿量の増加を介した CKD 合併高血圧を引き起こされ、腎性老化が進行することが明らかになった。すなわち、CKD 病態における、循環血漿量の増加は、腎機能 (GFR) 低下の程度に依存しているというよりも、むしろ、腎 ATRAP 発現の減少を起源とする尿細管での Na<sup>+</sup>再吸収亢進がその本質であり、CKD における腎障害進展と腎機能低下にともなう腎性老化の進行には腎組織における ATRAP 低下が重要である可能性が示された。

ATRAP は慢性腎臓病悪化の主役である高血圧発症の鍵分子である可能性  
 ~ATRAP 減少による CKD 合併高血圧のメカニズム~

