

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 3月 31日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590815

研究課題名（和文）新規心臓線維化メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of novel mechanism in cardiac fibrosis

研究代表者

岩永 善高（IWANAGA YOSHITAKA）

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号：80360816

研究成果の概要（和文）：本研究は、「心筋リモデリングにおける新規線維化のメカニズムの解明を試みる。特に心筋線維芽細胞の機能・動態に着目し、心筋リモデリングにおけるその病態生理学的関与を明らかにすることにより、その点を標的としたより有効で新しい心不全の予防、治療法を開発する」ことを目的とし、主として2点の新たな心臓線維化メカニズムの解明を行った。癌転移関連タンパク S100A4 が、心臓線維芽細胞にて p53 の機能抑制を介して、心臓線維化促進に関与すること、ストレス、心不全等にて活性化される神経体液性因子バズプレッシンが心筋局所にて V1aR 受容体を介し線維化に関与し、その遮断は線維化を抑制し心不全発症も抑制することの2点を新たに解明することができた。今後、両因子の制御による新たな心不全の予防・治療法への応用を検討する必要がある。

研究成果の概要（英文）：We elucidated two novel mechanism in cardiac fibrosis. First, we have shown that metastasis-associated protein, S100A4 mediates pathological cardiac fibrosis through the modulation of p53 in cardiac fibroblast. Second, we have shown that the activation of vasopressin type 1a receptor contributes to the profibrotic effect of angiotensin II in the heart as well as the fibrosis and onset of heart failure seen in pressure-overloaded LV for the first time. In the future, we will investigate whether the modulation of these two factors may offer therapeutic benefits in heart failure.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：分子心臓病態学

1. 研究開始当初の背景

心不全の予防・治療に対して様々なアプローチがされているが、その限界も認識されている。一旦リモデリングが進行し破綻した心筋が回復するのは困難を極める。この点において再生医学的なアプローチの可能性は大きいですが、ここ数年その明らかな臨床進展がないのも現実である。研究者らは、心筋リモデリングの進展・破綻のメカニズムのなかで、心筋細胞を取り巻く環境、つまり細胞外マトリックスの変容の重要性を認識してきた。その変容は、例えば、拡張期心不全という形で直接心機能一臨床病態に結びつくだけでなく、ダイナミックなプロセスとして心筋細胞と相互連関を行っており、その制御は、リモデリングの過程に大きな影響を与えると考えられる。

2. 研究の目的

心筋リモデリングにおける新規線維化のメカニズムの解明を試みる。特により上流に位置する心筋線維芽細胞の機能・動態に着目し、心筋リモデリングにおけるその病態生理学的関与を明らかにすることにより、その点を標的としたより有効で新しい心不全の予防、治療法を開発する。

3. 研究の方法

【課題①】心筋線維芽細胞における S100A4 蛋白の役割と心筋リモデリングに対する影響【課題②】心筋線維化におけるバゾプレッシン (vasopressin) 系の役割【課題③】内皮一間葉転換 (EndMT) の制御と心不全治療への応用

以上の3点において、ノックアウトマウスを用いた *in vivo* の検討と培養心筋線維芽細胞を用いた *in vitro* の検討をそれぞれに組み合わせを行い、心筋リモデリングー心不全に対する新しいアプローチの解明を試みた。

4. 研究成果

主として2点の新たな心筋線維化メカニズムの解明を行った。

まず癌転移関連タンパク S100A4 が、心筋線維芽細胞にて p53 の機能抑制を介して、心筋線維化促進に関与することを明らかにした。S100A4 ノックアウトマウスに大動脈縮窄やアンジオテンシン投与によりストレスをかけたとき、心筋の線維化が抑制が認められ、cDNA マイクロアレイにおいては p53 関連遺伝子発現の変容が伴っていた (図 1: J Mol Cell Cardiol. 57:72-81, 2013)。

更には、ストレス、心不全等にて活性化される神経体液性因子バゾプレッシンが心筋局所にて V1a 受容体を介し線維化に関与し、

その遮断は線維化を抑制し心不全発症も抑制すること (図 2: manuscript in submission) も新たに解明することができた。

今後、両因子の修飾による心筋線維芽細胞の機能制御を、新たな心不全の予防・治療法へと応用する点を検討していく必要がある。

図 1A: S100A4 ノックアウトマウスでは大動脈縮窄後の心筋線維化が抑制されている

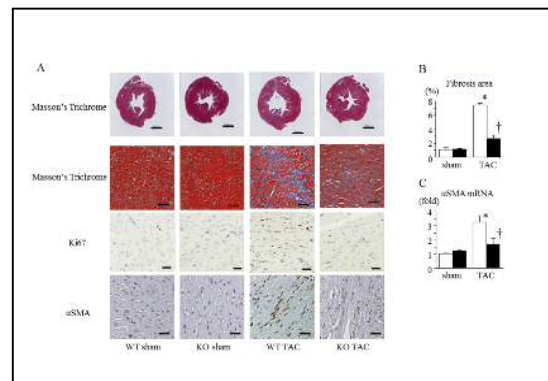


図 1B: 心筋線維芽細胞における S100A4 のノックアウトによりその機能抑制がみられる

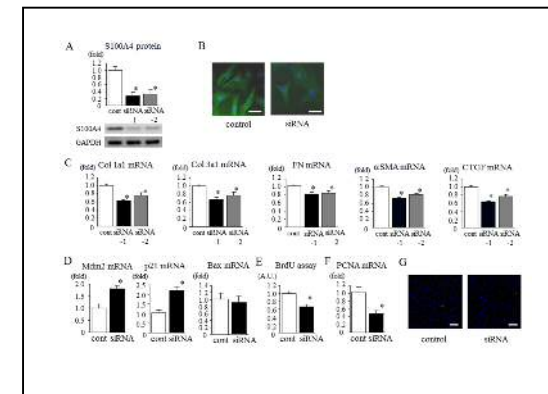


図 1C: 心筋線維芽細胞における S100A4 と p53 の関係を介した線維化メカニズム

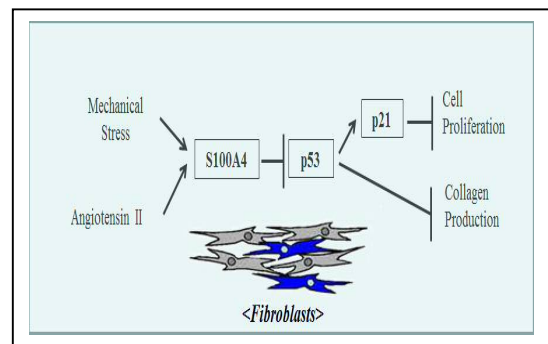
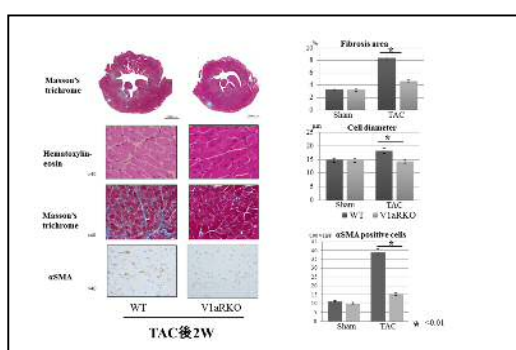
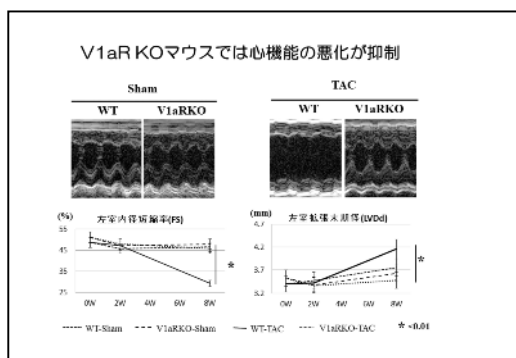


図 2 : V1a 受容体ノックアウトマウスにおける心臓線維化抑制と心不全発症抑制



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 2 件)

- ①. Yodo Tamaki, Yoshitaka Iwanaga (Corresponding Author), Shinichiro Niizuma, Tsuneaki Kawashima, Takao Kato, Yasutaka Inuzuka, Takahiro Horie, Hanako Morooka, Toru Takase, Yasumitsu Akahashi, Kazuhiro Kobuke, Koh Ono, Tetsuo Shioi, Søren P Sheikh, Noona Ambartsumian, Eugene Lukanidin, Taka-aki Koshimizu, Shunichi Miyazaki, Takeshi Kimura. Metastasis-associated protein, S100A4 mediates cardiac fibrosis potentially through the modulation of p53 in cardiac fibroblasts. *J Mol Cell Cardiol.* 57:72-81, 2013.
- ②. Hanako Morooka, Yoshitaka Iwanaga (Corresponding Author), Yodo Tamaki, Toru Takase, Yasumitsu Akahoshi, Yasumasa Nakano, Hiroyuki Fujiki,

Shunichi Miyazaki. Chronic Administration of Oral Vasopressin Type 2 Receptor Antagonist, Tolvaptan Exerts Both Myocardial and Renal Protective Effects in Rats with Hypertensive Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 5:484-492, 2012.

〔学会発表〕 (計 4 件)

- ① Tomoyuki Ikeda, Yoshitaka Iwanaga, et al. Does vasopressin type 2 receptor antagonist exert beneficial effects or additive effects to type 2 receptor antagonist, tolvaptan in heart failure animals? 第 75 回日本循環器学会総会, Yokohama, Japan, 2013.
- ② Yodo Tamaki, Yoshitaka Iwanaga, et al. Interaction of S100A4 with p53 in fibroblasts modulates cardiac fibrosis through two distinct mechanisms. ESC Congress 2012, Munich, Germany, 2012.
- ③ Hanako Morooka, Yoshitaka Iwanaga, et al. Chronic administration of oral vasopressin type 2 receptor blocker, tolvaptan exerts both myocardial and renal protective effects in rats with hypertensive heart failure. 85th AHA (American Heart Association) Scientific Sessions, Orland, USA 2011.
- ④ Toru Takase, Yoshitaka Iwanaga et al. Vasopressin type 1a receptor deficiency prevents the onset of heart failure: possible link with myocardial fibrosis. 84th AHA (American Heart Association) Scientific Sessions, Chicago, USA, 2010.

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩永 善高 (IWANAGA YOSHITAKA)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号：80360816

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

尾野 亘 (ONO KOH)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：00359275

興水 崇鏡 (KOSHIMIZU TAKA-AKI)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20392491