

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007-2008

課題番号：19590266

研究課題名（和文） 低分子ストレスタンパク質を用いた新規心筋症治療法開発

研究課題名（英文） Development of new therapeutic strategy for rescuing cardiomyopathy using small heat shock proteins

研究代表者 三部篤（SANBE ATSUSHI）

国立成育医療センター（研究所）・薬剤治療研究部実験薬理研究室・室長

研究者番号：30425706

研究成果の概要：

アミロイドオリゴマーの形成を阻害することにより、デスミン心筋症の治療が可能か否かを検討した。ストレスタンパク質（HSP）発現誘導剤（ガラニルガラニルアセトン）の長期投与は、デスミン心筋症モデルマウスの心筋のアミロイドオリゴマー量を低下させ、デスミン心筋症病態を軽減した。HSP の発現誘導によりデスミン心筋症治療が可能と考えられる。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
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：基礎医学・薬理学一般

キーワード：循環

1. 研究開始当初の背景

低分子ストレスタンパク質（HSP）ファミリーに属する HSPB5 「別名 α - β -クリスタリン（CryAB）」の 120 番目アルギニン→グリシン点変異（R120G）はデスミン心筋症の原因である。この疾患は、細胞内にデスミンおよび HSPB5 を含む不溶性凝集体を形成する特徴を持ち、HSPB5 R120G タンパクを心臓で過剰発現しているマウスで病態が再現される。我々は、すでにこの細胞内凝集体が細胞核周辺に蓄積し、アグレゾームを形成すること、およびそのアグレゾームは可溶性アミロイドオリゴマーを含んでいる事を示している。これらの結果は、デスミン心筋症がアグレゾーム

疾患であり、アミロイド関連疾患であることを示唆する。従って、アミロイドオリゴマーの形成を阻害することが出来れば、デスミン心筋症を含むアミロイド関連疾患に対する新しい治療法を確立することが出来ると考えられる。

2. 研究の目的

ストレスタンパク質発現誘導剤として知られているガラニルガラニルアセトン（GGA）の処置により、低分子 HSP ファミリーの一つである HSPB8 および HSPB1 を発現誘導させ、これら誘導された HSP 群の効果によって、デスミン心筋症が治療可能か否かを検討した。

3. 研究の方法

心筋特異的トランスジェニック (TG) マウス
本研究では、心筋特異的に HSPB5 R120G を
発現している TG を使用した。また、対照群
として、ノントランスジェニックマウス
(NTG) および野生型 HSPB5 を発現してい
る TG マウスを用いた。GGA は餌中に混ぜ、
生後 4 週目より投与した。

4. 研究成果

グレニルグレニルアセトン (GGA) は、現
在消化器系疾患の医療薬として臨床で用い
られている。我々は、この GGA がマウス心
筋で HSPB8 および HSPB1 の発現誘導を亢
進させるか否かを検討した。GGA は生後 4
週目から 5 ヶ月間混餌投与した (1% およ
び 2%)。その結果、2 % GGA は心筋症マウ
スの心筋で強力に HSPB8 および HSPB1 の
発現誘導を亢進した。さらに、2 % GGA 処
置の結果、心肥大や心筋線維症などの心筋
症病態が軽減し、心筋症による死亡率の
低下も抑制された。この結果は、GGA が
HSPB8 や HSPB1 などの低分子ストレス
タンパク質の発現誘導を亢進し、心筋症
病態を軽減していることを示唆する。

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 1 件)

1) Sanbe A., Daicho T, Mizutani R, Endo T,
Miyachi N, Yamauchi J, Tanonaka K, Glabe C
and Tanoue A. Protective effect of
geranylgeranylacetone via enhancement of
HSPB8 induction in desmin-related
cardiomyopathy. *PloS One* 4:e5351, 2009

[学会発表] (計 2 件)

1) Sanbe A., Daicho T, Mizutani R, Endo T,
Miyachi N, Yamauchi J, Tanonaka K, Glabe C
and Tanoue A. Induction of small heat shock
protein by geranylgeranylacetone is protective
against CryAB R120G cardiomyopathy P 107
*International Society for Heart Research
(ISHR) North American Section meeting,
Cincinnati, OH, USA, 2008*

2) Sanbe A., Daicho T, Mizutani R, Endo T,
Miyachi N, Yamauchi J, Tanonaka K, Glabe C
and Tanoue A. Enhancement of HSP22 induction
by geranylgeranylacetone (GGA) in
desmin-related cardiomyopathy. *The 80th
Scientific Sessions of American Heart
Association. New Orleans, USA.
Circulation* 118:S_323, 2008

[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]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三部 篤 国立成育医療センター (研究所)

薬剤治療研究部 実験薬理研究室・室長

研究者番号: 30425706

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし