

機関番号：22701

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590871

研究課題名(和文) 新しいベータアドレナリン受容体シグナル Epac の心不全発症にはたす役割

研究課題名(英文) To examine the role of Epac, a new beta-adrenergic signaling molecule, for the development of heart failure

研究代表者

奥村 敏 (OKUMURA SATOSHI)

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号：60233475

研究成果の概要(和文)：

敗血症性ショック時にインターロイキン6 (IL-6)などの血中サイトカインが有意に亢進する。交感神経の過剰刺激、すなわちカテコラミン刺激による循環動態の改善は Protein kinase A (PKA) を介する心筋収縮力の亢進作用であると考えられている。我々はサイクリックAMPによる新規活性化因子 Epac のIL-6の心筋収縮力の低下に与える影響を検討した。その結果Epacの活性化はIL-6による心筋細胞内のJak-STAT pathway の活性化ならびに、それに続くiNOS発現上昇を抑制して心機能抑制に対して保護的に作用することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：

It is well known that sympathetic and thus catecholamine signal is activated thereafter to compensate cardiac dysfunction. The mechanism of such compensation by catecholamine has been traditionally understood as PKA-mediated enforcement of cardiac contractility. We hypothesized that Epac, a new target of cAMP signal that functions independently from PKA, also plays a key role. Epac1 inhibited the Jak-STAT pathway and iNOS protein in the heart in response via IL-6. Activation of the cAMP/Epac pathway protected the heart against cytokine-induced cardiac dysfunction, suggesting a new role of catecholamine signal in compensating cardiac dysfunction in endotoxemia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：循環器内科学

キーワード：サイクリックAMP、シグナル伝達、循環器・高血圧、心不全、遺伝子改変マウス

1. 研究開始当初の背景

ベータアドレナリン受容体 (β -AR) シグナルの主要な構成成分である アデニル酸シクラーゼ (AC) のうち心臓の主要なサブタイプは 5型 (type5AC) と 6型 (type6AC) である。研究代表者である奥村は type5AC のノックアウトマウス type5AC は心不全発症に対して促進的に作用すると考えられる。いっぽう type6AC は心不全発症に対しては type5AC とは逆に抑制的に作用することが米国の研究グループから報告されている。Type5AC と type6AC が心不全発症に対して相異なる効果を示すことから、AC の下流に心不全発症に対して促進的に作用する経路と抑制的に作用する経路が存在していることが予測される。AC の下流に存在する β -AR シグナルの構成因子として PKA (Protein kinase A) が以前から知られている。PKA は心筋細胞のアポトーシスを誘導して心不全発症を促進することが明らかにされている。

そこで我々は AC の下流に存在する β -AR シグナルの構成因子として近年報告された Epac (exchange protein directly activated by cyclic AMP) に着目した。

2. 研究の目的

Epac の心不全発症にはたす役割についてラット培養心筋細胞を用いた in vitro の解析ならびに心臓特異的 Epac 過剰発現マウスを用いた in vivo の解析を行う。

3. 研究の方法

- 1) ラット胎児培養心筋細胞を用いた解析
各種サイトカイン刺激後の Jak-STAT pathway 活性化における Epac の役割についての解析
- 2) ラット成人培養心筋細胞を用いた解析
細胞内カルシウム濃度測定、収縮能測定
- 3) 新造特異的過剰発現マウスを作製。このマウスモデルを用いて LPS (5mg/kg) 投与を行い敗血症性心不全マウスモデルを解析。

4. 研究成果

Epac ならびにその下流因子の活性化は敗血症による心機能低下の新規治療標的になることが示唆された。

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 9 件)

[2011 年]

1. Kurotani R, Okumura S, Matsubara T, Yokoyama U, Buckley JR, Tomita T, Kezuka

K, Nagao T, Esposito D, Tayler TE, Gillette WK, Ishikawa Y, Abe H, Ward JM, Kimura S: Secretoglobin 3A2 suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis by TGF β signaling down-regulation. *J Biol Chem* **386**; 19682-19692, 2011 (査読有) .

2. Sato M, Yokoyama U, Fujita T, Okumura S, Ishikawa Y: The roles of cytochrome P450 in ischemic heart disease. *Curr Drug Metab* **2011 (April 8)** (査読有) .

3. Sato M, Hiraoka M, Suzuki H, Bai Y, Kurotani R, Yokoyama U, Okumura S, Cismowski MJ, Lanier SM, Ishikawa Y: Identification of transcriptional factor E3 (TFE3) as a receptor-independent activator of G β 16: Gene regulation by nuclear G β subunit and its activator. *J Biol Chem* **286**, 17766-17776, 2011 (査読有) .

[2010 年]

4. Suzuki S, Yokoyama U, Abe T, Kiyonari H, Yamashita N, Kato Y, Kurotani R, Sato M, Okumura S, Ishikawa Y: Differential roles of Epac in regulating cell death in neuronal and myocardial cells. *J Biol Chem*, *J Biol Chem*; 24248-24259, 2010 (査読有)

5. Yokoyama U, Minamisawa S, Katayama A, Tang T, Suzuki S, Iwatsubo K, Iwasaki S, Kurotani R, Okumura S, Sato M, Yokota S, Hammond HK, Ishikawa Y: Differential regulation of vascular tone and remodeling via stimulation of type 2 and type 6 adenylyl cyclases in the ductus arteriosus. *Circ Res* , **106**; 1882-1892, 2010 (査読有)

6. Otsu K, Toya Y, Oshikawa J, Kurotani R, Yazawa T, Sato M, Yokoyama U, Umemura S, Minamisawa S, Okumura S, Ishikawa Y: Caveolin gene transfer improves glucose

metabolism in diabetic mice. *Am J Physiol Cell Physiol*, 298; C442-C445, 2010 (査読有)

[2009年]

7. Okumura S, Suzuki S, Ishikawa Y: New aspects for the treatment of cardiac diseases based on diversity of functional controls on cardiac muscles: effects of targeted disruption of the type 5 adenylyl cyclase gene (Review). *J Phramacol Sci*, 109; 354-359, 2009 (査読有)

8. Sato M, Jiao Q, Honda T, Kurotani R, Toyota E, Okumura S, Takeya T, Minamisawa S, Lanier SM, *Ishikawa Y: Activator of G protein signaling 8 (AGS8) is required for hypoxia-induced apoptosis of cardiomyocytes: role of G \cdot and connexin 43 (CX43). *J Biol Chem*, 284; 31431-31440, 2009

[2008年]

9. Okumura S, Tsunematsu T, Bai Y, Jiao Q, Ono S, Suzuki S, Kurotani R, Sato M, Umemura S, Minamisawa S, Ishikawa Y: Type 5 adenylyl cyclase plays a major role in stabilizing heart rate in response to microgravity induced by parabolic flight. *J Apply Physiol*, 105; 173-179, 2008 (査読有)

[学会発表] (計7件)

1) Fumika Kawamata, Satoshi Okumura, Utako Yokoyama, Yoshihiro Ishikawa
Activation of Epac Signaling Protects Cardiac Myocyte from Cytokine-mediated Cardiac Dysfunction through the Inhibition of Proinflammatory Cytokine Signaling

第88回 日本生理学会大会 (2011年3月誌上開催)

2) Motohiko Sato, Masaharu Hiraoka, Hiroko Suzuki, Bay Yunzhe, Satoshi Okumura, Mary J. Cismowski, Stephen M. Lanier and Yoshihiro Ishikawa

Novel transcription regulation in the hypertrophied myocardium via nuclear G \cdot 16 subunit and activator of G-protein signaling (AGS)

American Heart Association Scientific Sessions 2010, 11 Chicago

3) Satoshi Okumura, Yunzhe Bai, Takashi Tsunematsu, Meihua Jin, Qibin Jiao, Sayaka Suzuki, Reiko Kurotani, Utako Yokoyama, Motohiko Sato, Kousaku Iwatsubo, Yoshihiro Ishikawa

Pharmacological activation of type 5 adenylyl cyclase stabilizes heart rate under microgravity induced by parabolic flight

第74回日本循環器学会学術集会 2010, 3月京都

4) Meihua Jin, Satoshi Okumura, Wenqian Cai, Yuko Hidaka, Reiko Kurotani, Utako Yokoyama, Motohiko Sato, Yoshihiro Ishikawa

Disruption of Epac1 Gene Preserves Cardiac Function against Pressure Overload and Chronic Catecholamine Stress

第87回 日本生理学会大会 (2010年5月岩手)

5) Satoshi Okumura, Meihua Jin, Yunzhe Bai, Sayaka Suzuki, Xuezhe Xuan, Wenqian Cai, Yuko Hidaka, Reiko Kurotani, Utako Yokoyama, Yoshihiro Ishikawa: Epac1 Protects Heart From

Lipopolysaccharide-induced Cardiac Dysfunction By Inhibiting The Toll-like

Receptor 4 Signaling Pathway

American Heart Association Scientific Sessions 2009, 11 Orlando

6) Satoshi Okumura, Sayaka Suzuki, Yunzhe Bai, Meihua Jin, Reiko Kurotani, Yoshihiro Ishikawa

Activation of Epacl-specific signaling protects heart from cytokine-mediated cardiac dysfunction through the inhibition of proinflammatory cytokine signaling

第 73 回日本循環器学会学術集会 2009, 3 大阪

7) Satoshi Okumura, Sayaka Suzuki S, Yunzhe Bai, Meihua J, in, Reiko Kurotani, Yoshihiro Ishikawa Activation of Epacl-specific Signaling Protects Heart from Cytokine-Mediated Cardiac Dysfunction through the inhibition of Proinflammatory Cytokine Signaling.

American Heart Association Scientific Sessions 2008, 11 New Orleans

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：アデニル酸シクラーゼの活性調節剤
発明者：石川義弘、奥村 敏、星野雄二郎、井上誠一

権利者：横浜市立大学 (60%)，横浜国立大学 (40%)

種類：特許願

番号：特願 2010-240301

出願年月日：2010 年 10 月 27 日

国内外の別：国内

[その他]

横浜市立大学循環制御医学ホームページ
www-user.yokohama-cu.ac.jp/~seiril/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

奥村 敏 (OKUMURA SATOSHI)

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号：60233475

(2) 研究分担者

佐藤元彦 (SATO MOTOHIKO)

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号：40292122

黒谷玲子 (KUROTANI REIKO)

横浜市立大学・医学研究科・特任助教

研究者番号：00453043

(3) 連携研究者

()

研究者番号：