

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 5 月 17 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22790199

研究課題名（和文） 心肥大形成メカニズムにおける新規カルシウム流入経路の解明

研究課題名（英文） New Ca²⁺ entry pathway in the development of cardiac hypertrophy

研究代表者

大場 貴喜 (TAKAYOSHI OHBA)

秋田大学大学院医学系研究科・助教

研究者番号：80431625

研究成果の概要（和文）：心肥大は心不全の本態であり、その形成機序を解明することは重要である。これまでに私は、細胞レベルの肥大形成にとって重要なCa²⁺流入に関するTRPC1とSTIM1という2つの分子の重要性について報告してきた。今回STIM1の蛋白量が少ないノックアウトマウス（STIM1+/-）を対象に大動脈縮窄手術により心肥大モデルを作製した。野生型では心肥大が形成されたのに対し、STIM1+/-では心肥大を認めなかった。またSTIM1+/-では有意に線維化も抑制されていた。以上からSTIM1+/-には圧負荷に対する心筋リモデリングがおきにくい性質があると考えられ、STIM1を標的とした心肥大治療の可能性を見出すに至った。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research is clarifying the new molecular mechanism of cardiac hypertrophy. I analyzed the phenotype and the mechanism of cardiac hypertrophy for STIM1 knockout mouse. The cardiac hypertrophy induced by transverse aortic constriction (TAC) was significantly inhibited in the STIM1+/- mice. Moreover, STIM1+/- TAC exhibited significant decrease in fibrosis and significant increase in survival rate compared with wild-type TAC. In conclusion, these results provide definitive evidence that STIM1 is crucial for cardiac hypertrophy and fibrosis induced by pressure overload in adult mice in vivo. This STIM1 signaling is an interesting target for treatment of cardiac hypertrophy and 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	600,000	180,000	780,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・生理学一般

キーワード：受容体・細胞内シグナル伝達

1. 研究開始当初の背景

これまで私は、心筋肥大の形成におけるCa²⁺流入経路としてtransient receptor potential (TRP) channelsの関与を報告してきた。STIM1はTRP channelsから構成されるCa²⁺流入経路の活性化因子として知られている。そこで今回、個体レベルにおけるSTIM1の心肥大への関与を研究した。

2. 研究の目的

STIM1の心肥大への関与をマウス個体レベルで証明し、心肥大形成の新規分子メカニズムを解明すること。

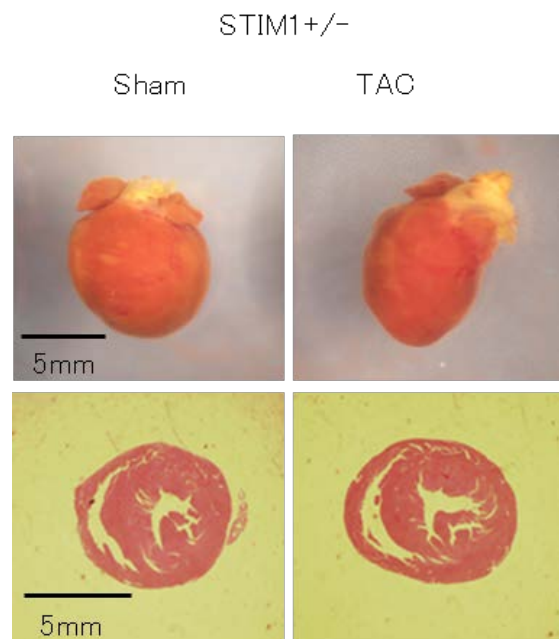
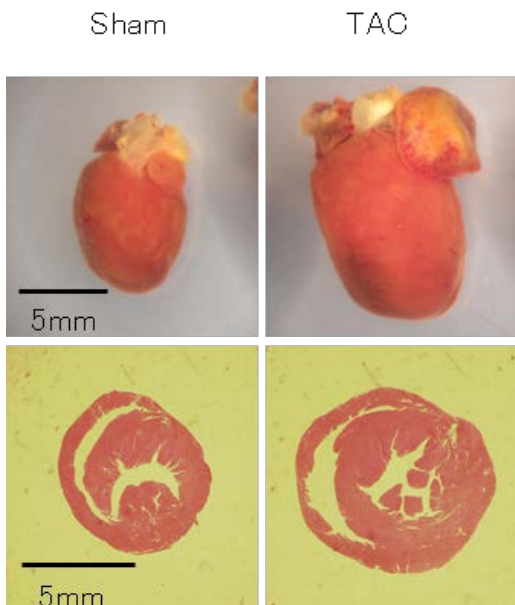
3. 研究の方法

STIM1ノックアウトマウス (STIM1^{+/-}) に対し、transverse aortic constriction (TAC)手術をおこない、圧負荷による心不全モデルを作製した。4週間後に4群 (野生型 sham, 野生型 TAC, STIM1^{+/-} sham, STIM1^{+/-} TAC) から心臓を取り出し、左心室自由壁の組織を用いてRT-PCR解析、DNAマイクロアレイ解析、Western blot解析をおこなった。

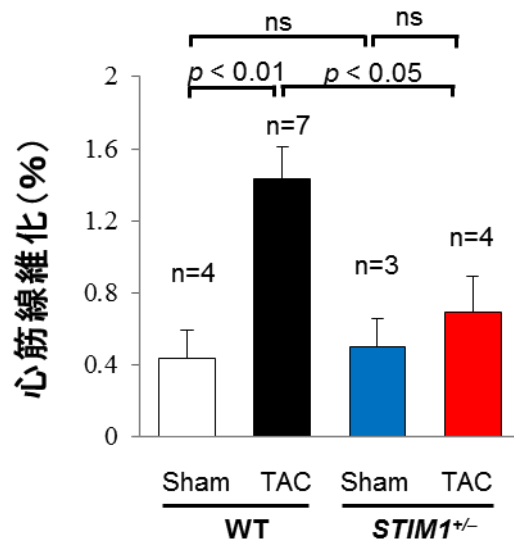
4. 研究成果

野生型では、TACによって心体重比 (mg/g) が平均4.0から5.9まで増加したのに対し、STIM1ノックアウトマウスでは平均4.6から4.7とほぼ増加を認めなかった。心肥大の指標であるBNP発現量、ANF発現量においても同様の傾向を認めた。

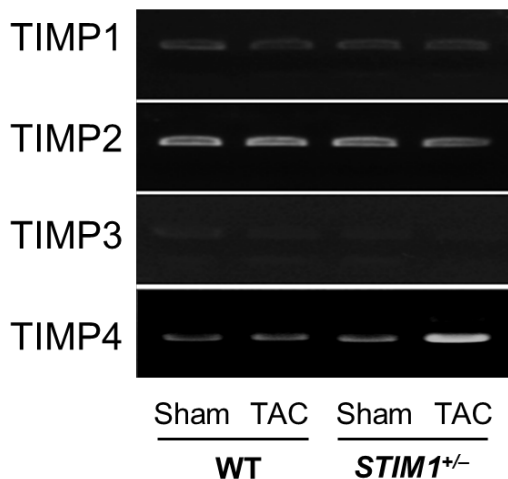
野生型



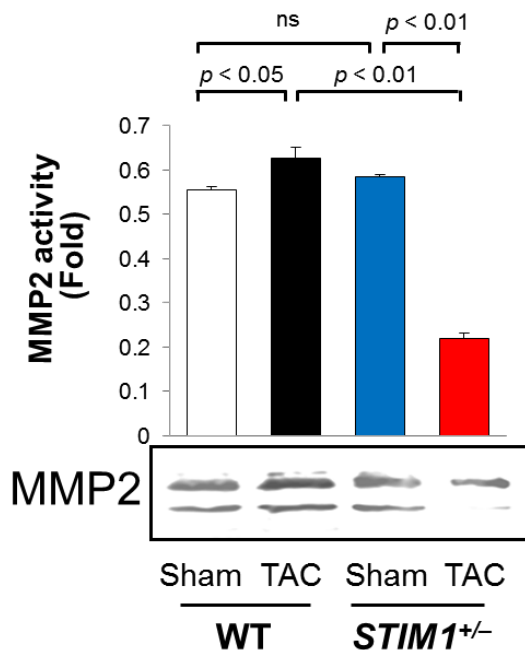
心筋線維化の程度をマッソン染色にて検討したところSTIM1ノックアウトマウスでは有意に線維化が抑制されていた。



DNAマイクロアレイを用いたゲノムワイドスクリーニングにより、圧負荷のあるSTIM1ノックアウトマウスの心筋においてTIMP4 (tissue inhibitor of metalloproteinase 4) 遺伝子の発現量が増加していることを見出した。TIMP1~4についてさらにRT-PCRにより解析をおこなったところ、TIMP1~3には変化がなくかつTIMP4のみが圧負荷のあるSTIM1ノックアウトマウス心筋で有意に増加していた。



さらに TIMP4 の下流シグナルである MMP2 および MMP9 の活性度を Western blot にて解析したところ、TIMP4 が増加している心筋では MMP2 の活性が低下していた。



以上から心肥大および心筋リモデリングの形成過程において STIM1 が重要な働きをしていることが考えられた。STIM1 を標的とした心肥大治療の可能性を見出した。

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 3 件)

①大場貴喜、渡邊博之、尾野恭一、伊藤宏、心肥大形成機序におけるCa²⁺流入の役割、Ca²⁺ Entry and the mechanism of cardiac hypertrophy、血管、査読無、35、2012、85-91

②Okamoto Y, Takano M, Ohba T, Ono K, Arrhythmogenic Coupling Between Na⁺-Ca²⁺ Exchanger and Inositol 1,4,5-triphosphate Receptor in Rat Pulmonary Vein Cardiomyocytes, J. Mol. Cell. Cardiol., 査読有、52、2012、988-997

③Nakagawa Y, Yoshioka M, Abe Y, Uchinami H, Ohba T, Ono K, Yamamoto Y. Enhancement of Liver Regeneration by Adenosine Triphosphate-Sensitive K⁺ Channel Opener (Diazoxide) After Partial Hepatectomy. Transplantation, 査読有、93、2012、1094-1100

〔学会発表〕(計 11 件)

①大場貴喜
圧負荷による心肥大および心筋線維化における STIM1 の役割
第 90 回日本生理学会大会、2013、3/29、東京

②大場貴喜
Stromal Interaction Molecule1 (STIM1) mediates MMP/TIMP Pathway in the Cardiac Fibrosis
第 77 回日本循環器学会学術集会、2013、3/17、横浜

③大場貴喜
Stromal interaction molecule 1 (STIM1) governs cardiac hypertrophy and fibrosis in response to increased afterload
第 29 回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会総会、2012、10/26-27、福岡

④大場貴喜
STIM1KO マウスにおける心肥大抑制効果
第 49 回日本臨床分子医学会学術集会、2012、4/14、京都

⑤大場貴喜
STIM1 ノックアウトマウスにおける心肥大抑制効果

第 89 回日本生理学会大会、2012、3/30、松本

研究者番号：

⑥大場貴喜

Stromal interaction molecule1 (STIM1) together with TRP channels plays a crucial role for cardiac hypertrophy

第 76 回日本循環器学会学術集会、2012、3/18、福岡

⑦大場貴喜

心肥大形成における STIM1 の役割

第 41 回日本心脈管作動物質学会、2012、2/10、秋田

⑧大場貴喜

TRPC1 の発現亢進は心肥大を促進する

第 41 回日本心脈管作動物質学会、2012、2/10、秋田

⑨Takayoshi Ohba

STIM1 ノックアウトマウスにおける心肥大抑制効果

第 28 回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会 2011、12/3、東京

⑩Takayoshi Ohba

Facilitative Role of Stromal Interaction Molecule 1 in the Cardiomyocyte Hypertrophy

第 75 回日本循環器学会総会・学術集会、2011、8/3-4、横浜

⑪Takayoshi Ohba

Essential Role of Stromal Interaction Molecule 1 in the Neonatal Rat

Cardiomyocyte Hypertrophy 新生仔ラット心筋細胞の肥大形成における STIM1 の役割

第 84 回日本薬理学会年会、2011、3/22-24、震災のため誌上開催のみ、横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大場 貴喜 (OHBA TAKAYOSHI)

秋田大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：80431625

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()