

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31日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：平成23年4月1日～平成25年3月31日

課題番号：23790867

研究課題名（和文）慢性心不全に対する新たな治療戦略—PDE3A 過剰発現マウスによる検討—

研究課題名（英文）Investigation of cardio-protective effects of PDE3A on chronic heart failure

研究代表者：及川 雅啓（OIKAWA MASAYOSHI）

福島県立医科大学医学部 循環器・血液内科学講座 助教

研究者番号：30457775

研究成果の概要（和文）：PDE3A が、虚血再灌流障害による心筋梗塞領域を縮小し、アンジオテンシン II 負荷による心リモデリングを抑制することを、PDE3A 過剰発現マウスモデルも用いて証明した。

研究成果の概要（英文）：I revealed a novel mechanisms of PDE3A for preventing hearts from ischemia/reperfusion injury and angiotensin II-induced cardiac remodeling using cardiospecific PDE3A overexpression mice.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2012年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：分子心臓病学

1. 研究開始当初の背景

細胞内セカンドメッセンジャーであるcAMP および cGMP は、その分解を司る phosphodiesterase(以下 PDE)により制御されている。心筋細胞において、PDE3A はβ受容体への刺激により生じる cAMP の分解を司り、PKA の活性を介した強心作用を調節していることが知られている。そのため、急性心不全治療においては、PDE3 阻害薬が、有効な治療手段となり成果を挙げている。しかし、PDE3 阻害薬の長期使用は、心不全患者の予後を悪化させることが知られており、そのメカニズムとして、cAMP の増加による PKA の活性化が、ICER の発現を維持、上昇させ、ICER

が Bcl-2 などの抗アポトーシス効果を持つ蛋白質の発現を抑制すること、また、ICER の発現は、PDE3A の発現も抑えてしまい、更なるcAMPの増加を引き起こすというポジティブフィードバックが生じることで、アポトーシスを亢進させる機序が報告されており、慢性心不全患者の心筋組織でも PDE3Aの発現が低下していることが報告されている。そのため、急性心不全とは逆に、慢性心不全状態においては、PDE3A の発現を維持することが、心不全患者の予後改善に役立つことが予想される。

2. 研究の目的

PDE3A の発現維持により、各種心不全モデ

ルにおいて心機能維持が可能かどうか検討すること。

3. 研究の方法

心臓特異的 PDE3A 過剰発現マウスを用いて、心筋虚血再灌流モデル、アンジオテンシン II 負荷モデルを用いて、心不全モデルを作成する。心エコーを用いた心機能計測、タンパク、RNA 解析を行うことで、分子生物学的メカニズムの解明を行う。以上の項目を野生型マウスと比較することで、PDE3A が持つ心保護機能を明らかにする。

4. 研究成果

虚血再灌流モデルにおいて、PDE3A 過剰発現マウスでは、心筋梗塞領域の著明な縮小効果を認めた。その機序として、野生型マウスにおいては、cAMP の上昇から ICER の発現が亢進し、心筋アポトーシスを引き起こしたが、PDE3A 過剰発現マウスにおいては、ICER の上昇は認められず、アポトーシス細胞数の減少を認めた。そのため、PDE3A の持つ抗アポトーシス効果により、梗塞サイズの減少が得られたと考えられた。また、アンジオテンシン II 負荷モデルにおいては、心筋細胞肥大、心筋線維化の両者が PDE3A マウスにおいて抑制されており、その機序として、野生型マウスでは、アンジオテンシン II により増加している TGF β が PDE3A マウスでは抑制されており、PDE3A はアンジオテンシン II-TGF β 系に対して影響を与え、心筋リモデリング抑制に寄与していると考えられた。

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 4 件)

1. Miller C, Cai Y, Oikawa M, Thomas T, Dostmann W, Zaccolo M, Fujiwara K, Yan C: Cyclic nucleotide phosphodiesterase 1A: a key regulator of cardiac fibroblast activation and extracellular matrix remodeling in the heart. *Basic Res Cardiol* 106 (6), 1023-1039, 2011
2. Satoh K, Nigro P, Zeidan A, Soe N, Jaffré F, Oikawa M, O' Dell M, Cui Z, Menon P, Lu Y, Mohan A, Yan C, Blaxall B, Berk B: Cyclophilin A promotes cardiac hypertrophy in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscl Throm Vas* 31 (5), 1116-1123, 2011
3. Le N, Takei Y, Shishido T, Woo C, Chang E, Heo K, Lee H, Lu Y, Morrell C, Oikawa M, McClain C, Wang X, Tournier C, Molina C, Taunton J, Yan C, Fujiwara K, Patterson C, Yang J, Abe J: p90RSK targets the ERK5-CHIP ubiquitin E3 ligase activity in diabetic hearts and promotes cardiac apoptosis and dysfunction. *Circ Res* 110 (4),

536-550, 2012

4. Kitazume S, Yoshihisa A, Yamaki T, Oikawa M, Tachida Y, Ogawa K, Imamaki R, Hagiwara Y, Kinoshita N, Takeishi Y, Furukawa K, Tomita N, Arai H, Iwata N, Saido T, Yamamoto N, Taniguchi N: Soluble amyloid precursor protein 770 is released from inflamed endothelial cells and activated platelets: a novel biomarker for acute coronary syndrome. *J Biol Chem* 287 (48), 40817-40825, 2012

[学会発表] (計 11 件)

1. Iwai-Takano M, Kobayashi A, Oikawa M, Sugimoto K, Takeishi Y: Diagnosis of ischemia by strain rate in 3D adenosine-stress echocardiography: Which index is the most useful to identify adenosine-induced ischemia?. 第 75 回日本循環器学会学術集会, August 2011
2. Oikawa M, Lim S, Jeon K, Knight W, Miller C, Cai Y, Blaxall B, Abe J, Takeishi Y, Yan C: Overexpressed phosphodiesterase 3A regulates cardiac function and protects hearts from ischemia/reperfusion injury. Scientific Sessions of American Heart Association 2011, Orlando, Florida USA, November 2011
3. Oikawa M, Lim S, Knight W, Miller C, Cai Y, Abe J, Takeishi Y, Yan C: Overexpressed phosphodiesterase 3A regulates cardiac function and protects hearts from ischemia/reperfusion injur. 第 76 回日本循環器学会学術集会, 福岡, March 2012
4. Oikawa M, Lim S, Yan C, Takeishi Y: Effects of overexpressed phosphodiesterase 3A on cardiac remodeling and cardioprotection against ischemia/reperfusion injury. The 29th Annual Meeting of the International Society for Heart Research (ISHR) Japanese Section, Fukuoka, Japan, October 2012
5. Oikawa M, Iwaya S, Yan C, Takeishi Y: Overexpressed phosphodiesterase 3A1 protects the heart against angiotensin II-induced cardiac injury via regulating interaction between β -adrenergic and angiotensin II signaling pathways. Scientific Sessions of American Heart Association 2012, Los Angeles, California, USA, November 2012
6. Miyata M, Yoshihisa A, Yamaki T, Iwaya S, Owada T, Suzuki S, Oikawa M, Sugimoto K, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y: Plasma carnitine level in heart failure patients with sleep disordered

breathing. Scientific Sessions of American Heart Association 2012, Los Angeles, California, USA, November 2012

7. Yamaki T, Yoshihisa A, Miyata M, Suzuki S, Oikawa M, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Kitazume S, Takeishi Y: Soluble amyloid precursor protein 770 is a novel marker for diagnosis of acute coronary syndrome. Scientific Sessions of American Heart Association 2012, Los Angeles, California, USA, November 2012
8. Yoshihisa A, Yamaki T, Kitazume S, Mizukami H, Oikawa M, Sakamoto N, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y: Soluble amyloid precursor protein 770 is a novel marker for acute coronary syndrome. 第77回日本循環器学会学術集会, 横浜, March 2013
9. Yamaki T, Oikawa M, Yoshihisa A, Kitazume S, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y: Soluble amyloid precursor protein 770 is an early marker for diagnosis of acute coronary syndrome. 第77回日本循環器学会学術集会, 横浜, March 2013
10. Iwaya S, Oikawa M, Owada T, Takeishi Y: Phosphodiesterase 3A1 protects the heart against angiotensin II - induced cardiac injury via regulating interaction between β -adrenergic and angiotensin II pathways. 第77回日本循環器学会学術集会, 横浜, March 2013
11. Oikawa M, Owada T, Yamauchi H, Takeishi Y: The differential roles of pericardial and abdominal adipose tissues in coronary plaque burden and calcification assessed by computed tomography. 第77回日本循環器学会学術集会, 横浜, March 2013

[図書] (計1件)

1. 及川雅啓, 斎藤修一, 竹石恭知, EBM 循環器疾患の治療 2012-2013, C.慢性心不全の治療 11.鉄欠乏状態の慢性心不全患者において、鉄欠乏性貧血治療薬 ferric carboxymaltose の静注は症状を改善するか?, 小室一成, 横井宏佳, 山下武志, 楽木宏実 編, 中外医学社, 東京, 219-222, 2012

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :

番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計0件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等
福島県立医科大学循環器・血液内科ホームページにおいて、研究成果を報告している。

6. 研究組織

(1) 研究代表者 ()

研究者番号 :

(2) 研究分担者 ()

研究者番号 :

(3) 連携研究者 ()

研究者番号 :

