

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09131

研究課題名(和文)慢性炎症と心筋障害のイオンメカニズム：炎症応答性Orai3チャネルの役割

研究課題名(英文) Ionic Mechanism of Chronic Inflammation and Myocardial Disorders: The Role of Inflammation Responsive Orai3 Channel

研究代表者

伊藤 宏 (Ito, Hiroshi)

秋田大学・その他部局等・特任教授

研究者番号：10232464

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：炎症は慢性心不全の基盤病態である。近年、アラキドン酸(AA)応答性CaチャネルとしてOrai3が同定され、炎症で誘発するイオンメカニズムの解析が可能となった。本研究は、炎症性心筋細胞障害でのOrai3チャネルの役割および炎症物質による血管内皮機能制御でのOrai3チャネルの関与を明らかにすることを目的とした。ノックアウトマウスを用いた動物実験と、細胞レベルでのCa流入実験によりOrai3シグナルは慢性心不全の病態に関与することが示され、さらに、そのメカニズムにAAおよび炎症制御物質である一酸化窒素(NO)が関わる可能性が示された。今後、心不全の新たな治療法につながる結果と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Inflammation is the base condition of chronic heart failure. Recently, Orai3 was identified as an arachidonic-acid (AA)-responsive Ca channel, which play a role in the ion mechanism of inflammation. This study was aimed to clarify the role of Orai3 in the inflammatory mechanism in heart failure. In the experiment using knockout mice and Ca flow analysis, we showed that Orai3 participate in the condition of heart failure. Further, AA and nitric oxide (NO), which are known to be key signal of inflammation, are related in this mechanism. These data may lead to a development of novel therapy of heart failure in the future.

研究分野：循環器内科学

キーワード：慢性心不全 心筋障害 炎症 Orai

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全は治療法が発達した現在でも非常に予後不良の疾患である。近年、慢性心不全の基盤病態として炎症が重要であることが明らかにされている。一方、アラキドン酸(AA)応答性 Ca チャネルとして Orai1/3 が最近同定され、その制御因子である STIM1 (Stromal interaction molecule 1) とともに、Orai-STIM1 システムの炎症で誘発するイオンメカニズムの解析が可能となった。

2. 研究の目的

本研究では、(1)炎症性心筋細胞障害での Orai1/3 チャネルの役割、(2)炎症物質による血管内皮機能制御での Orai1/3 チャネルの関与、の2点を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)については in vivo 実験を中心に行った。すなわち圧負荷ラットモデルをもちいて、心不全および心肥大発症の機序における Orai1/3 チャネルの関与について検討した。(2)については Ca 流入実験を主に研究を進めた。

4. 研究成果

(1)については in vivo 実験を中心に行った。すなわち圧負荷ラットモデルをもちいて、心不全および心肥大発症の機序における Orai1/3 チャネルの関与について検討した。Orai1/3 チャネルの制御ファクターである STIM1 ヘテロ接合体ノックアウトマウス(STIM1 +/-)に大動脈狭窄による圧負荷をかけ評価した結果、STIM1 +/- マウスの心臓は、圧過負荷に対する適応応答が低下していることが示された。(論文5)

(2)については Ca 流入実験を主に研究を進めた。Orai1 と Orai3 を発現する培養ヒト冠状動脈内皮細胞 (hCAECs) 用いて Ca 流入実験を行った。免疫細胞化学染色では、細胞膜に Orai1/3 の共存が示された。AA は、store-independent Ca²⁺ entry の亢進とそれに伴う NO 生産を誘発した。さらに L-NAME は、AA によって誘発された NO 産生を抑制した。Orai1/3 をノックダウンすると、AA によって誘発された Ca²⁺ entry が大幅に減少した。さらに hCAECs 増殖の抑制ならびに NO 産生が抑制された。結論として、Orai1/3 チャネルが hCAECs 増殖と NO 産生に関与することが示された。Orai1/3 の炎症と内皮機能とさらには心臓全体での心不全における炎症の関連が示唆された。以上により STIM1-Orai1/3 シグナルは慢性心不全の病態に関与し、そのメカニズムに AA とさらに炎症制御物質である NO が関わる可能性が示された(第 81 回

日本循環器学会学術集会[2017年3月・金沢]にて発表)。これらの結果は、将来、新たな心不全治療法の開発につながる可能性があると考えられる。

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6件)すべて査読あり

1. Yamazaki T, Suzuki T, Sato T, Takahashi A, Watanabe H, Kadowaki A, Natsui M, Inagaki H, Arakawa S, Nakaoka S, Koizumi Y, Seki S, Adachi S, Fukao A, Fujiwara T, Natsume T, Kimura A, Komatsu M, Shimizu S, Ito H, Suzuki Y, Penninger JM, Yamamoto T, Imai Y, Kuba K. The CCR4-NOT deadenylase complex controls Atg7-dependent cell death and heart function. **Science Signaling**. 2018, vol 11; DOI: 10.1126/scisignal.aan3638
2. Sato T, Sato C, Kadowaki A, Watanabe H, Lena Ho, Ishida J, Yamaguchi T, Kimura A, Fukamizu A, Josef M. Penninger, Bruno Reversade, Ito H, Imai Y, Kuba K. ELABELA- APJ axis protects from pressure overload heart failure and Angiotensin II-induced cardiac damage. **Cardiovasc Res** 2017, 113(7):760-769
3. Ohba T, Watanabe H, Murakamai M, Iino K, Adachi T, Kurosaki T, Ono K, Ito H. Stromal interaction molecule 1 haploinsufficiency causes maladaptive response to pressure overload. **PLoS One**. 2017 Nov 16;12(11):<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187950>
4. Kimura H, Eguchi S, Sasaki J, Kuba K, Nakanishi H, Takasuga S, Yamazaki M, Goto A, Watanabe H, Ito H, Imai Y, Suzuki A, Mizushima N, Sasaki T. Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy. **JCI insight**.

- 2017 ; 2(1): doi: [10.1172/jci.insight.89462](https://doi.org/10.1172/jci.insight.89462)
5. Shimbo M, Watanabe H, Oguma Y, Yamamoto H, Ito H. Rapidly growing intraventricular mass in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. **European Heart Journal -Cardiovascular Imaging**. 2016;18: 423.
 6. Sato W, Watanabe H, Nara I, Ito H. Inflammatory Aneurysm of Ileocolic Artery Discovered on FDG-PET/CT. **J Vasc Surg**. 2017;66(5):1574-1575.

〔学会発表〕(計 10 件)

第 1 回日本循環器学会基礎研究フォーラム (2018 年 1 月 東京)

1. Sato T, Watanabe H, Yamaguchi T, Ito H, Kuba K: ELABELA, a novel APJ ligand, protects against pressure overload or Angiotensin II-induced cardiac remodeling.

第 82 回日本循環器学会学術集会 (2018 年 3 月 大阪)

2. Sato T : A Novel APJ Ligand, ELABELA, Protects from Pathological Cardiac Remodeling Induced by Pressure Overload and Angiotensin II.
3. Iino T : Impact of the Renal Transplantation on Cardiovascular Sympathetic Nerve Activity.

European Society of Cardiology Congress(2017 年 8 月 Barcelona)

4. Iino T, Watanabe H, Sato W, Iino K, Ito H. Impact of renal transplantation on left ventricular remodeling in patients with end-stage renal disease.
5. Sato W, Watanabe H, Iino T, Ito H. Impact of carotid artery revascularization on cardiovascular profiles in patients with carotid artery stenosis.
6. Sato T, Sato C, Kadowaki A, Watanabe H, Ho L, Ishida J, Yamaguchi T, Kimura A, Fukamizu A, Penninger J, Reversade B, Ito H, Imai Y, Kuba K. A novel APJ ligand, ELABELA/Apela/Toddler, protects from pressure overload- and Angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis.

第 81 回日本循環器学会学術集会 (2017 年 3 月 金沢)

7. Iino T : The Difference of Blood Pressure Profile between Renal Transplantation Recipients and Hemodialysis Patients.
8. Makabe S : Association between Eicosapentaenoic Acid to Arachidonic Acid Ratio and Peri-strut Low Intensity Areas in Post PCI Patients.

9. Sato W : Carotid Artery
Revascularization can Improve
the Blood Pressure Profile and
Cardiac Sympathetic Nerve
Activity in Patients with
Carotid Artery Stenosis.
10. Shinbo M : Orai1/Orai3 Serves as
a Molecular Link between
Inflammation and Endothelial
Function.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

5 . 研究組織

(1)研究代表者

伊藤 宏 (Hiroshi Ito)
秋田大学・特任教授(副学長)
研究者番号 : 10232464

(2)研究分担者

渡邊 博之 (Hiroyuki Watanabe)
秋田大学大学院医学系研究科・循環器内科学・教授
研究者番号 : 80323145

飯野 健二 (Kenji Iino)
秋田大学大学院医学系研究科・循環器内科学・講師
研究者番号 : 30400485