

平成 21 年 4 月 20 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2010

課題番号：18590772

研究課題名 (和文) レドックス制御による心筋炎・心不全での心筋再生治療に関する研究

研究課題名 (英文) Myocardial regeneration by redox regulation in myocarditis with heart failure

研究代表者

岸本 千晴 (KISHIMOTO CHIHARU)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70169845

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科学臨床医学・循環器内科学

キーワード：レドックス、心不全、心筋再生療法、酸化ストレス、チオレドキシ

1. 研究計画の概要

循環器疾患の末期像である心不全は、心ポンプ機能の破綻・心肥大の結果、心臓の収縮力や拡張力の低下をきたし、身体の組織に十分な血液を送れない状態である。心筋炎・心筋症はその有力な原因疾患である。チオレドキシ (thioredoxin) は、還元作用や抗酸化作用を示す酸化/還元 (レドックス) 制御蛋白のひとつである。既に申請者らは、ラットでの自己免疫性心筋炎モデルで、活性酸素の過剰産生と反応性のチオレドキシの心筋内での overexpression を明らかにした。さらに、チオレドキシ・トランスジェニックマウス心筋炎での治療過程での骨髄由来の再生心筋の存在と、その再生心筋が心機能保持に働いていることが明らかになりつつある。今回我々は、レドックス制御系が心筋再生に関与しているとの予備的結果から、チオレドキシ・トランスジェニックマウスを用い、心筋炎・心不全に対するレドックス制御を介した心筋再生療法の可能性を検討した。

2. 研究の進捗状況

(1) 心筋炎における心筋細胞再生治療有効性を検討した。マウスやラットでの心筋梗塞モデルで骨髄細胞や間葉系幹細胞移注による心筋再生療法の有効性は既に多く報告されているが、ここでは、非虚血性モデルである急性心筋炎で心筋再生療法の有効性を検討した。確立されたモデルであるマウス (メス) のミオシン感作型心筋炎を作成・用意した。G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) 皮下注 (50 μ g/kg, 毎日) 群マウスを作成した。G-CSF 群で心筋炎の程度の軽減と心機能

の保持、さらには骨髄由来細胞の心筋内への homing が証明された。本検討により、骨髄由来の再生心筋による急性心筋炎マウスでの心機能改善が証明された。

(2) レドックス制御系が心筋炎・心不全モデルでの心筋再生におよぼす影響を検討した。

(3) レドックス制御系が心不全 (拡張型心筋症) におよぼす影響を検討した。

3. 現在までの達成度

- ② おおむね順調に進展している。
心筋炎・心不全での骨髄由来細胞の証明まで行った。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 骨髄細胞由来の心筋前駆細胞が *in vivo* で心筋炎組織に生着することまで判明した。今後は、生着した骨髄由来の細胞がレドックス制限系を通して心機能に与える影響を解析する予定である。

5. 代表的な研究成果

(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 Kishimoto C, Okabe T, Hattori M, Yuan Z: Naloxone, an opiate receptor antagonist, ameliorates acute experimental autoimmune myocarditis by reducing cytotoxic activities, *J Cardiovasc Pharmacol*, 52, 445-451, 2008,

有

② Okabe T, Hattori M, Yuan Z, Kishimoto C: L-arginine ameliorates experimental autoimmune myocarditis by maintaining extracellular matrix and reducing cytotoxic activity of lymphocytes, Int J Exp Path, 89, 382-388, 2008, 有

③ Okabe T, Shimada K, Hattori M, Murayama T, Yokode M, Kita T, Kishimoto C: Swimming reduces the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice by antioxidant effects, Cardiovasc Res, 74, 537-545, 2007, 有

〔学会発表〕（計 1 件）

① Kishimoto C, Post-myocarditic G-CSF therapy improves the severity of the disease in experimental autoimmune myocarditis in rats, 第 72 回日本循環器学会・学術集会, 2008 年 3 月 28-30 日、福岡

〔図書〕（計 1 件）

① 岸本千晴、文光堂、「わかりやすい内科学」、2008、pp202-206

〔産業財産権〕

○出願状況（計 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 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〕