

平成 22 年 5 月 26 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2006～2009

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

研究成果の概要（和文）：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。TRX(チオレドキシニン・トランスジェニックマウス)⁺ および TRX⁻ マウスで既法に則りミオシン感作、心筋炎・心不全を作成した。同マウスに、それぞれ G-CSF の皮下注射（50 μ g/kg、毎日）および同系マウスの骨髄細胞(5 \times 10⁶) を移注したグループを作成した。TRX⁻ マウスに比し TRX⁺ マウスでの心機能の改善が示された。さらに G-CSF や骨髄細胞移注処置で、それぞれ同系のマウス群に比し心室リモデリングの抑制とより一層の心機能の改善が得られた。以上よりレドックス制御による心筋再生による心不全の治療の可能性が明らかになった。

研究成果の概要（英文）： We investigated the role of myocardial redox system using animal model of myocardial dysfunction. As a result, the important role for myocardial regeneration of redox system was clarified.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2006 年度 | 1,800,000 | 0 | 1,800,000 |
| 2007 年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 2008 年度 | 500,000 | 150,000 | 650,000 |
| 2009 年度 | 500,000 | 150,000 | 650,000 |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,700,000 | 570,000 | 4,270,000 |

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、チオレドキシニン

1. 研究開始当初の背景

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。チオレドキシニン(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

チオレドキシニンの心筋内での overexpression を明らかにした。さらに、チオレドキシニン・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。

2. 研究の目的

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の結果から、

チオレドキシン・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。

3. 研究の方法

確立されたモデルであるマウ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 (50µg/kg, 毎日) 群マウスを作成した。

4. 研究成果

(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 (50µg/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) さらに、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。

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 24 件)

- ① Shimada K, Okabe T, Mikami Y, Hattori M, Fujita M, Kishimoto C, Therapy with granulocyte colony-stimulating factor in the chronic stage, but not in the acute stage, improves experimental autoimmune myocarditis in rats via nitric oxide, *J Moll Cell Cardiol*, 査読有, (in press)
- ② Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T, Fujita M, Kishimoto C, Olmesartan, a novel angiotensin II type I receptor antagonist, reduces severity of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice associated with reducing superoxide production, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease*, 査読有, (in press)
- ③ Xue JH, Yuan Z, Wu Y, Liu Y, Zhao Y, Zhang WP, Tian YL, Liu WM, Liu Y, Kishimoto C, High glucose promotes intracellular lipid accumulation in vascular smooth muscle cells by impairing cholesterol influx and efflux balance, *Cardiovasc Res*, 査読有, (in press)
- ④ Tian Y, Yuan Z, Liu Y, Liu W, Zhang W, Xue J, Shen Y, Liang X, Chen T, Kishimoto C, Pioglitazone modulates the balance of effector and regulatory T cells in apolipoprotein E deficient mice, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease*, 査読有, (in press)
- ⑤ Kishimoto C, Shimada K, Antioxidants reduce the severity of atherosclerosis, *Website of International Atherosclerosis Society, Jan*. 査読有, 8, 2010
- ⑥ Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T, Uzui H, Ueda T, Lee JD, Kishimoto C, N-acetylcysteine reduces the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice via reducing superoxide production, *Circ J*, 査読有, 73, 2009, 1337-1341
- ⑦ Kishimoto C, Ohmae M, Tomioka N, QRS voltages are transiently increased at the superacute stage of experimental myocarditis, *Exp Clin Cardiol*, 査読有, 13, 2008, 15-18
- ⑧ 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*, 査読有, 52, 2008, 445-451
- ⑨ 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*, 査読有, 89, 2008, 382-388
- ⑩ Liu Y, Yuan Z, Liu Y, Zhang J, Yin P, Wang D, Wang Y, Kishimoto C, Ma A, PPAR gamma gene C161T substitution is associated with reduced risk of coronary artery disease and decreased proinflammatory cytokine expression, *Am Heart J*, 査読有, 154, 2007, 718-724
- ⑪ Shimada K, Kishimoto C, Okabe T, Hattori M, Murayama T, Yokode M, Kita T, Exercise training reduces severity of atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice via nitric oxide, *Circ J*, 査読有, 71, 2007, 1147-1151
- ⑫ 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*, 査読有, 74, 2007, 537-545
- ⑬ Kishimoto C, Immunoglobulin therapy, myocardial diseases and atherosclerosis: Recent experimental and clinical studies, *Curr Cardiol Rev*, 査読有, 3, 2007, 15-21
- ⑭ 島田佳奈、岸本千晴、岡部孝明、村山敏典、横出正之、北徹、N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) の投与は運動による動脈硬化抑制効果を阻害する、呼吸と循環、査読有、55、2007、1-5
- ⑮ Okabe T, Kishimoto C, Murayama T, Yokode M, Kita T, Effects of exercise on the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice, *Exp*

- Clin Cardiol, 査読有, 11, 2006, 276-279
- ⑩ Okabe T, Kishimoto C, Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T, Effects of MCI-186 (edaravone), a novel free radical scavenger, upon experimental atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice, *Circ J*, 査読有, 70, 2006, 1216-1219
- ⑪ Kishimoto C, Ohmae M, Tomioka N, Relevance of inflammatory cells infiltrates for complete AV-block in experimental murine myocarditis, *Cardiovasc Pathol*, 査読有, 15, 2006, 139-143
- ⑫ Kishimoto C, Hirata M, Hama K, Tanaka M, Nishimura K, Kubo S, Veda K, Fujioka T, Tamaki S, Carotid intima-media thickness is increased in subjects with ischemic heart disease having a familial incidence, *Exp & Clin Cardiol*, 査読有, 11, 2006, 8-10
- ⑬ Kishimoto C, A novel approach to the suppression of atherosclerosis by Fcγ receptor blockade, (Editorial) *Circ Res*, 査読有, 99, 2006, 1154-1155
- ⑭ Kishimoto C, Shioji K, Yuan Z, Fcγ IIB and cardiovascular inflammatory disease, (Letter) *Circ Res*, 査読有, 98, 2006, e26
- ⑮ 二又正臣, 岸本千晴, 袁祖貽, 塩路圭介, 北徹, 佐野秀人, 許揚, 横出正之, 免疫グロブリンは Fc 部分を介して実験的動脈炎・硬化病変を改善する, *Trend of IVIg*, (3), 査読有, 2006, 11
- ⑯ 岸本千晴, 吉田由紀, 全榮和, 中村玲雄, 伊藤一貴, 心房細・粗動を有する陳旧性心筋梗塞患者のジピリダモール負荷心筋シンチグラフィにみられた規則的 R-R について, *J Cardiol*, 査読有, 48, 2006, 285-288
- ⑰ Shimada K, Kishimoto C, Okabe T, Murayama T, Yokode M, Kita T, Immunoglobulin stabilizes plaque formation in experimental atherosclerosis, *J Cardiol*, 査読有, 47, 2006, 293-297
- ⑱ 島田佳奈, 岸本千晴, 岡部孝明, 村山敏典, 横出正之, 北徹, アポリポプロテイン E ノックアウトマウスにおける後期免疫グロブリン治療は脂肪プラークを安定させ動脈効果を抑制する, 呼吸と循環, 査読有, 54, 2006, 663-667
- [学会発表] (計 43 件)
- ① Kishimoto C, Activation of Cannabinoid-2 receptor ameliorates atherosclerosis associated with suppression of proinflammatory responses, 第 74 回日本循環器学会・学術集会, 2010.3.5-7, 京都
- ② Kishimoto C, Inhibitory Fcγ receptor protects against the development of myocarditis in mice, 第 74 回日本循環器学会・学術集会, 2010.3.5-7, 京都
- ③ Shimada K, Erythromycin treatment suppressed myocardial injury in autoimmune myocarditis, 第 74 回日本循環器学会・学術集会, 2010.3.5-7, 京都
- ④ 島田佳奈, 自己免疫性心筋炎に対する Erythromycin の効果, 第 31 回心筋生検研究会, 2009.11.27-28, 大阪
- ⑤ Kishimoto C, Yuan Z, Shioji K, Nakamura H, Yodoi J, Temocapril treatment ameliorates autoimmune myocarditis associated with enhanced cardiomyocyte thioredoxin expression, The American Heart Association's Scientific Sessions 2009 November 14-18, 2009, Orlando
- ⑥ Kishimoto C, Nimata M, Okabe T, Shioji K, Yuan Z, Olmesartan, an angiotensin II receptor type 1 antagonist, suppresses cytotoxic myocardial injury in autoimmune heart failure, The American Heart Association's Scientific Sessions 2009 November 14-18, 2009, Orlando
- ⑦ 岸本千晴, テモカプリルは抗酸化効果により心筋炎・心不全を改善する, 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 2009.9.18-20, 札幌
- ⑧ 岸本千晴, NO 前駆物質 L-アルギニンのは心筋炎・心不全を改善する, 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 2009.9.18-20, 札幌
- ⑨ 岸本千晴, 心筋炎発症の超急性期には QRS 電位は増加する, 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 2009.9.18-20, 札幌
- ⑩ 岸本千晴, 発症直後に NK-T 細胞の著明な低下を示した心筋炎の一例, 第 57 回日本心臓病学会学術集会, 2009.9.18-20, 札幌
- ⑪ Kishimoto C, Pioglitazone ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice by modulating the balance of effector and regulatory T cells, 第 73 回日本循環器学会・学術集会, 2009.3.20-22, 大阪
- ⑫ Shimada K, Induction of vulnerable plaques by marble-burying behavior and their stabilization by exercise training in experimental atherosclerosis, 第 73 回日本循環器学会・学術集会, 2009.3.20-22, 大阪
- ⑬ Kishimoto C, Naloxone, an opiate receptor antagonist, ameliorates acute heart failure in experimental autoimmune myocarditis by reducing cytotoxic activities, 第 73 回日本循環器学会・学術集会, 2009.3.20-22, 大阪
- ⑭ Kishimoto C, Immunoglobulin treatment ameliorates murine myocarditis associated with reduction of neurohumoral activity and improvement of extracellular matrix change, 第 73 回日本循環器学会・学術集会, 2009.3.20-22, 大阪
- ⑮ 島田佳奈, マウスの動脈硬化に対するガラス玉覆い隠し行動と運動の影響, 第 106 回日本循環器学会・近畿地方会, 2008.11.29, 神戸
- ⑯ 岸本千晴, 下肢咬創による長期の安静臥床により症状が悪化した心不全の一例, 第 106 回日本循環器学会・近畿地方会, 2008.11.29, 神戸
- ⑰ 岸本千晴, 「炎症性心臓・血管病に対する治療戦略」ー特に ARB を中心にー, 藤枝市立総合病院主催・学術講演会, 2008.9.26, 静岡県
- ⑱ 岸本千晴, 家族歴を有する虚血性心疾患患者における頸動脈内中膜肥厚の重要性, 第 56 回日本心臓病学会・学術集会, 2008.9.8-10, 東京
- ⑲ 岸本千晴, カルベジロールは β-遮断効果というよりも抗酸化効果によって自己免疫性心筋炎を改善する, 第 56 回日本心臓病学会・学術

- 集会、2008.9.8-10、東京
- ⑳ Kishimoto C, Immunoglobulin treatment suppresses oxidative stress-mediated myocardial injury, 第 72 回日本循環器学会・学術集会, 2008.3.28-30, 福岡
- ㉑ 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, 2008.3.28-30, 福岡
- ㉒ Kishimoto C, Therapy with immunoglobulin prevents acute death in patients with fulminant myocarditis, 第 72 回日本循環器学会・学術集会, 2008.3.28-30, 福岡
- ㉓ Kishimoto C, Swimming reduces the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice by antioxidant effects, 第 72 回日本循環器学会・学術集会, 2008.3.28-30, 福岡
- ㉔ 岸本千晴、平田美紀、濱香織、田中雅美、久保茂、藤岡達雄、田巻俊一、家族歴を有する虚血性心疾患患者における頸動脈内膜中膜肥厚の重要性、第 56 回日本心臓病学会・学術集会、2008.9.8-10、東京
- ㉕ 島田佳奈、三神優、岡部孝明、藤田正俊、岸本千晴、実験的自己免疫性心筋炎に対する G-CSF の効果、第 29 回心筋生検研究会、2007.11.30-12.1、名古屋
- ㉖ 岸本千晴、袁祖胎、塩路圭介、北徹、PPAR- γ リガンドは自己免疫性心筋炎を改善する、第 55 回日本心臓病学会学術集会、2007.9.10-12、千葉
- ㉗ 岸本千晴、岡部孝明、塩路圭介、島田佳奈、北徹、新規 AT1 拮抗剤オルメサルタンは自己免疫性心筋炎を改善する、第 55 回日本心臓病学会学術集会、2007.9.10-12、千葉
- ㉘ 岸本千晴、塩路圭介、袁祖胎、北徹、低用量のベネディピンは急性自己免疫性心筋炎を改善する、第 55 回日本心臓病学会学術集会、2007.9.10-12、千葉
- ㉙ 岸本千晴、岡部孝明、服部美樹、島田佳奈、袁祖胎、塩路圭介、フリーラジカル・スカベンジャー、MCI-186 (エダラボン) は自己免疫性心筋炎を改善する、第 55 回日本心臓病学会学術集会、2007.9.10-12、千葉
- ㊳ 島田佳奈、岸本千晴、岡部孝明、村山敏典、横出正之、北徹、水泳トレーニングは抗酸化効果により動脈硬化の進展を阻止する、第 55 回日本心臓病学会学術集会、2007.9.10-12、千葉
- ㊴ Shimada K, Kishimoto C, Yuan Z, Sano H, Shioji K, Xu Y, Yokode M, Kita T, Immunoglobulin suppresses experimental atherosclerosis via the Fc portion independent of hypercholesterolemia, 第 71 回日本循環器学会・学術集会, 2007.3.15-17, 神戸
- ㊵ Shimada K, Kishimoto C, Okabe T, Murayama T, Yokode M, Kita T, Effects of MCI-186 (edaravone), a novel free radical scavenger, upon experimental atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice, 第 71 回日本循環器学会・学術集会, 2007.3.15-17, 神戸
- ㊶ Kishimoto C, Shioji K, Yuan Z, Antibody-mediated infections enhancement via Fc receptors in murine coxsackievirus B3 myocarditis, 第 71 回日本循環器学会・学術集会, 2007.3.15-17, 神戸
- ㊷ Kishimoto C, Nimata M, Yuan Z, An experimental model of in vitro autoimmune-mediated myocardial damage in myocarditis, 第 71 回日本循環器学会・学術集会, 2007.3.15-17, 神戸
- ㊸ 島田佳奈、岸本千晴、岡部孝明、村山敏典、横出正之、北徹、 N^G -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) の投与は運動による動脈硬化抑制を阻害する、第 28 回心筋生検研究会、2006.11.24-25、高槻
- ㊹ 岸本千晴、二又正臣、袁祖胎、心筋炎標本サンプルよりのリンパ球培養の試み、第 54 回日本心臓病学術集会、2006.9.25-27、鹿児島
- ㊺ 岸本千晴、塩路圭介、橋本哲男、田巻俊一、河合忠一、安田聡、野々木宏、李鍾大、加藤茂、平光伸也、森本紳一郎、急性心筋炎に対する免疫グロブリン療法：多施設共同研究と血中のサイトカイン分析、第 54 回日本心臓病学術集会、2006.9.25-27、鹿児島
- ㊻ Kishimoto C, Shioji K, Tamaki S, Hashimoto T, Systemic oxidative stress is increased in patients with heart failure, 第 54 回日本心臓病学術集会, 2006.9.25-27, 鹿児島
- ㊼ Kishimoto C, Ohmae M, Tomioka N, Inflammatory cell infiltrates and edema in the conduction system cause complete AV block in experimental murine myocarditis, 第 54 回日本心臓病学術集会, 2006.9.25-27, 鹿児島
- ㊽ 吉田由紀、岸本千晴、全栄和、中村玲雄、伊藤一貫、心房細動を合併した心筋梗塞患者でのジピリダモール負荷心筋シンチ時にみられた興味ある心拍変動について、第 101 回日本循環器学会近畿地方会、2006.6.24、神戸
- ㊾ Kishimoto C, Shioji K, Nimata M, Nakamura H, Yodoi J, Tamaki S, Hashimoto T, Kawai C, Systemic oxidative stress is increased in patients with heart failure, The American Heart Association's Scientific Sessions 2006 November 13-16, 2006, Chicago
- ㊿ Kishimoto C, Yuan Z, Shioji K, Peroxisome proliferation-activated receptor-gamma ligands ameliorate experimental autoimmune myocarditis, The American Heart Association's Scientific Sessions 2006 November 13-16, 2006, Chicago
- ① Shimada K, Kishimoto C, Okabe T, Murayama T, Yokode M, Kita T, Supplementation of L-NAME restores suppressive effects of exercise upon experimental murine atherosclerosis, 2nd Congress of International Academy of Cardiovascular Sciences, July14-16, 2006, Sapporo

〔図書〕（計2件）

① 岸本千晴、文光堂、
心筋炎、井村裕夫編集主幹、
「わかりやすい内科学」、2008、202-206

② 岸本千晴、医歯薬出版株式会社、
心筋炎における酸化ストレス、
酸化ストレス Ver.2 フリーラジカル医学生物
学の最前線、ed by 吉川敏一、医学のあゆみ
（別冊）、2006、275-278

〔その他〕

ホームページ等

<http://kyoto-u-cardio.jp/>

6. 研究組織

(1) 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

(H18→H20)