

平成 21 年 5 月 24 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590835

研究課題名（和文） 心筋内アディポネクチン発現誘導による心筋再生治療

研究課題名（英文） Cardiac remodeling therapy due to induced expression by cardiac adiponectin

研究代表者

神田 享勉（KANDA TUGIYASU）

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：40261838

研究成果の概要： アディポネクチンは脂肪細胞から分泌され、抗動脈硬化作用、抗炎症作用を持つサイトカインである。心筋傷害に伴う線維化が心筋内アディポネクチン発現増強に伴い減少している結果をマウス心筋炎モデルで見出した。

さらに、心不全マウスモデルで、傷害心筋のアディポネクチン発現亢進を認めた。心不全や心肥大で抑制された心筋内アディポネクチンの発現を誘導することが、心筋再生治療の効果を高めることが明らかとなった。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床学、循環器内科学

キーワード：サイトカイン、心不全、再生医療、心筋炎

## 1. 研究開始当初の背景

アディポネクチンは脂肪細胞から分泌され、抗動脈硬化作用、抗炎症作用を持つサイトカインである。その分子構造は N 末端に IV 型コラーゲン様のドメインと C 末端に補体様のドメインを有し炎症性サイトカインで心収縮抑制作用をもつ TNF- $\alpha$  類似の立体構造を有している。生体では単量体より 3 量体や 6 量体で存在し糖や脂肪酸合成を制御している。我々は、このアディポネクチンが、心筋傷害

時に心筋内に多量に発現し、かつ発現の誘導と共に心筋肥大抑制や線維化抑制作用を示す結果を見出した。糖尿病の心筋では、アディポネクチン発現が抑制されていることも明らかとなった。アディポネクチンは、糖代謝や脂肪酸代謝を改善することから、心筋リモデリング改善作用を示すことが期待される。

アディポネクチンは、TNF- $\alpha$  との拮抗作用を有しているため、コラーゲン増生や補体結合とも拮抗する可能性がある。

我々は心筋傷害に伴う線維化が心筋内アディポネクチン発現増強に伴い減少している結果をマウス心筋炎モデルで見い出している。

## 2. 研究の目的

研究する目的は3つである。(1)アディポネクチン発現は心筋傷害の原因による違いはあるのか。例えば、心筋虚血、炎症、代謝異常および心毒性薬剤による心筋傷害ではどうか、また高血圧性心肥大では発現誘導されるか。受容体発現の誘導はおこるか。(2)アディポネクチン発現の誘導活性因子は何か。従来の転写因子である PPAR $\cdot$  や C/EBP $\cdot$  か。また、抑制因子は何か。(3)心筋修復の治療としてアディポネクチン発現誘導が有効かである。具体的に、アディポネクチンが心筋内での糖、脂肪酸代謝での効果、心筋リモデリングでの心筋肥大抑制と繊維化抑制のメカニズムを解明する。また心筋傷害の原因による違い、心筋虚血、炎症、代謝異常および心毒性薬剤による心筋傷害、また高血圧性心肥大では発現誘導されるかという疑問を解決したい。また心筋内での発現における誘導因子はなにか、その際の転写活性はなにか、発現を抑制する因子は何かを明らかにし、心筋リモデリングの治療を開発したい。

## 3. 研究の方法

Encephalomyocarditis (EMC) ウイス誘発心筋炎モデルでの解析  
アディポネクチン(1-50 $\cdot$ g/day)を14日連日腹腔投与し、仮説としての心筋内 TNF $\cdot$  発現抑制、Foxo1 発現誘導からの抗炎症作用を、組織内遺伝子発現、免疫組織染色、In Situ Hybridization にて確認する。転写因子 PPAR $\alpha$  と C/EBP $\cdot$  の誘導と炎症サイトカイン転写因子の NF $\cdot$  B の抑制効果を心筋内、および免疫担当組織で明らかにする。

## 4. 研究成果

心不全マウスモデルで、傷害心筋のアディポネクチン発現亢進を認めた。アディポネクチン発現が、心筋肥大の抑制や線維化の減少を促進した。肥満で糖尿病のObマウスで、アディポネクチン心筋内

発現が低下し、心筋傷害や線維化の程度も増悪していた(Kanda T, Int J Cardiol, 2006)。(d)アディポネクチンの転写因子 PPAR $\gamma$  と C/EBP $\beta$  は心筋内で異なる発現誘導があり心肥大抑制に異なる作用をした。アディポネクチンの転写因子は単一でないことが判明した。アンギオテンシンII受容体阻害剤で C/EBP $\cdot$ 、アディポネクチンの発現亢進と TNF- $\alpha$  の発現抑制を認めた。

## 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 5件)

①Zeng L, Chen R, Liang F, Tsuchiya H, Murai H, Nakahashi T, Iwai K, Takahashi T, Kanda T, Morimoto S. Silent information regulator, Sirtuin 1, and age-related diseases. Geriatr Gerontol Int. 2009 Mar;9(1):7-15.

査読有

②Chen R, Liang FX, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, Takahashi T.]Chronic fatigue syndrome and the central nervous system. J Int Med Res. 2008 Sep-Oct;36(5):867-74.

査読有

③Iwai K, Takahashi T, Nakahashi T, Nomura K, Atsumi M, Zeng L, Ishigami K, Kanda T, Yamaguchi N, Morimoto S. Immobilization stress inhibits intimal fibromuscular proliferation in the process of arterial remodeling in rats. Hypertens Res. 2008 May;31(5):977-86. 査読有

④Chen R, Moriya J, Yamakawa JI, Takahashi T, Li Q, Morimoto S, Iwai K, Sumino H, Yamaguchi N, Kanda T. Brain

Atrophy in a Murine Model of Chronic Fatigue Syndrome and Beneficial Effect of Hochu-ekki-to (TJ-41). Neurochem Res. 2008 Mar 4; 33(9) : 1759-67

査読有

⑤Chen R, Moriya J, Yamakawa JI, Takahashi T, Kanda T. Traditional Chinese Medicine for Chronic Fatigue Syndrome. Evid Based Complement Alternat Med. 2008 Feb 27. [Epub ahead of print]

査読有

[学会発表] (計 1件)

①T K a n d a,

発表標題; Candesartan regulates polarization of Th1 and Th2 cytokines in lymphoid organs of obese mice with acute myocarditis

発表学会; アメリカ心臓病学会 基礎心血管科学カンファランス

発表年月日; 2008年7月21日

発表場所; アメリカ合衆国コロラド州 キーストーン

研究組織

(1)研究代表者

神田 享勉 (KANDA TUGIYASU)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号: 40261838

(2)研究分担者

竹田 健史 (TAKEDA KENJI)

金沢医科大学・医学部・助教

研究者番号: 90340009