

平成 21年 5月 30日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790548  
 研究課題名（和文） 生理活性ペプチドの特異性を生かした新しい循環器疾患治療法の開発  
 研究課題名（英文） Development of the new cardiovascular disease therapy making the most of unique characterization of physiologically active peptides.

研究代表者  
 徳留 健（TOKUDOME TAKESHI）  
 国立循環器病センター研究所 高血圧研究室 室長  
 研究者番号：00443474

研究成果の概要：心筋梗塞モデル動物を用いた検討により、胃から分泌される摂食亢進ホルモンであるグレリンの投与が、心筋梗塞急性期の致死性不整脈の発生を、交感神経活動抑制により顕著に減少させ、死亡率を有意に減少させることに成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,000,000	0	2,000,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計			

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心臓病態学

## 1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞は動脈硬化性疾患のなかでもとくに死亡率が高いが、急性期に救命し得た後も、慢性期における心不全、不整脈の発生により継続的な治療が必要になることも多く、これが国民医療費の増大に繋がっている。

## 2. 研究の目的

グレリンなどの心筋梗塞に対する治療薬としての可能性を検討すること。

## 3. 研究の方法

ウレタン麻酔下でラット冠動脈前下行枝を結紮することにより心筋梗塞モデルを作成し、グレリン（150・g/kg）皮下注射群と生理食塩水注射群にて、心臓交感神経活性、心

拍数、血圧を梗塞作成後5時間までモニターした。なおグレリンの投与は、梗塞作成直後に投与した群と、実際の臨床現場を想定し、梗塞作成後2時間で投与した群をもうけた。

## 4. 研究成果

生理食塩水投与群では13匹中8匹が当日死亡し（死亡率61%）、うち致死性心室性不整脈によるものは6匹であった。一方、グレリンを梗塞直後に投与した群では13匹中3匹が当日死亡し（死亡率23%）、うち致死性心室性不整脈によるものは1匹であった。グレリンを梗塞後2時間で投与した群の死亡率は25%であった。グレリン投与による死亡率改善は統計学的にも有意なものであった。梗塞作成により、心臓交感神経活性は2倍以上に

急上昇したが、グレリンの梗塞直後投与により完全にベースラインに保たれた。また、梗塞後2時間でのグレリン投与においても、投与後約3時間後にはほぼベースラインに戻った。なお、梗塞サイズはグレリン投与群および生理食塩水投与群間で差を認めなかったが、血圧は梗塞2時間後にグレリンを投与した群でわずかだが有意な低下を認めた。

#### 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6件)

1, Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, kangawa K. Cardioprotective effects of natriuretic peptides.

*Nippon Rinsho* 65(Suppl 4):165-169; 2007.

2, Schwenke DO, Tokudome T, Shirai M, Hosoda H, Horio T, Kishimoto I, Kangawa K. Exogenous ghrelin attenuates the progression of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in conscious rats.

*Endocrinology*. 149(1):237-44; 2008.

3, Soeki T, Kishimoto I, Schwenke DO, Tokudome T, Horio T, Yoshida M, Hosoda H, Kangawa K. Ghrelin Suppresses Cardiac Sympathetic Activity and Prevents Early Left

Ventricular Remodeling in Rats With Myocardial Infarction.

*Am J Physiol Heart Circ Physiol*.

294(1):H426-32;2008.

4, Tokudome T, Kishimoto I, Horio T, Arai Y, Schwenke DO, Hino J, Okano I, Kawano Y, Kohno M, Miyazato M, Nakao K, Kangawa K. RGS4 mediates anti-hypertrophic effect of locally secreted natriuretic peptides in the heart. *Circulation*. 117: 2329-2339; 2008.

5, Schwenke DO, Tokudome T, Shirai M, Horio T, Kishimoto I, Klagg P, Kangawa K.

Early ghrelin treatment following myocardial infarction prevents an increase in cardiac sympathetic tone and reduces mortality.

*Endocrinology*. 149: 5127-5176; 2008.

6, Kishimoto I, Tokudome T, Horio T, Soeki T, Chusho H, Nakao K, Kangawa K. C-type natriuretic peptide is a Schwann cell-derived factor for development and function of sensory neurons.

*J Neuroendocrinol*. 20(11):1213-1223

[学会発表] (計1件)

①第11回日本心不全学会 (Y I A口演)

発表者: 徳留 健

演題名: Regulator of G-protein Signaling 4 Mediates Antihypertrophic Effect of Endogenous Natriuretic Peptides in the heart.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

[http://www.ncvc.go.jp/res/byoin/byoinj\\_04.html#c](http://www.ncvc.go.jp/res/byoin/byoinj_04.html#c)

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

徳留 健 (TOKUDOMKE TAKESHI)

研究者番号: 00443474

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: