

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590938

研究課題名（和文） p53 を介したミトコンドリアエネルギー代謝バランス制御による心不全治療研究

研究課題名（英文） Research for heart failure by regulating mitochondrial energy metabolism with p53

研究代表者

的場 聖明 (MATOBA SATOAKI)

京都府立医科大学・医学研究科・助教

研究者番号：10305576

研究成果の概要（和文）：私達は、心臓において腫瘍抑制因子 p53 が虚血状態や高血糖状態で誘導され、その下流標的である SCO2 (Synthesis of cytochrome c oxidase 2), TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator)を介して心筋の脂肪酸代謝亢進(Circ Heart Fail 2012)、解糖系代謝抑制(Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010)、ミトファジー抑制による梗塞後リモデリング進行を来すこと (J Mol Cell Cardiol.2012)を証明した。また p53 や TIGAR の欠損したマウスでは、オートファジーが亢進し異常ミトコンドリアの除去により、心筋梗塞後の心不全悪化が認められないことを証明し、SCO2 欠損マウスのヘテロマウスでは、糖尿病による心筋症が認められなかった。これらの成果は、心筋代謝制御による新たな心不全治療の開発に繋がる。

研究成果の概要（英文）： Ischemia or hyperglycemia induced p53 , SCO2 (Synthesis of cytochrome c oxidase 2) and TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator)in the heart . We demonstrated diabetic condition induced SCO2, which promoted cardiac lipotoxicity (Circ Heart Fail. 2012). Ischemia induced p53 and TIGAR, which inhibited glycolysis (Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010) and mitophagy in the myocardium (J Mol Cell Cardiol.2012). We also found that p53/TIGAR-mediated inhibition of myocyte mitophagy was responsible for ventricular remodeling after myocardial infarction. (J Mol Cell Cardiol 2012).SCO2 heterozygote mice were protective against diabetes induced cardiomyopathy. These data indicated that regulating energy metabolism will be a novel therapeutics for heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：循環器内科学

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：p53, 心不全、ミトコンドリア、エネルギー代謝

1. 研究開始当初の背景
心不全は、種々の病因による心臓病の終末像

である。心不全患者の予後は、薬物療法の進歩により改善していたとはいえ、5年生存率

は約 50%である。心臓移植のドナー数の限界や人工心臓の適応限界を考慮すると既存の薬剤による細胞保護メカニズムを上回る積極的治療法が求められている。

2. 研究の目的

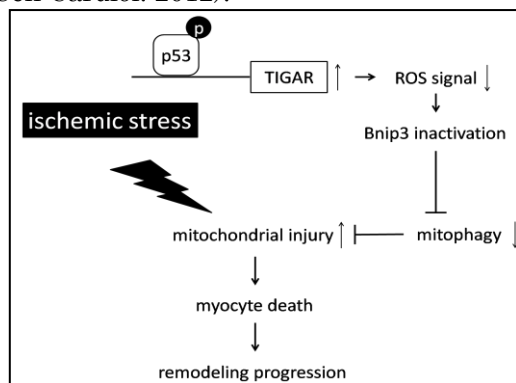
p53 依存性エネルギー代謝調節機序を利用して、新たな心不全治療を開発・応用実現化させることを目的とした。

3. 研究の方法

TIGAR 欠損マウス、心臓特異的 TIGAR 欠損マウスを作製し、SCO2 ヘテロマウスは、コロンビア大学から供与してもらった。p53 抑制薬 (pifithrin- α)、誘導薬 (Nutlin-3,) による発現調節や、siRNA による p53, SCO2, TIGAR のノックダウン、アデノウイルスを用いた p53, SCO2, TIGAR の発現を行い、マウスおよび心筋培養細胞で実験を行った。これらの調節の下に、脂肪酸代謝については [14 C]oleic acid、糖代謝は、 [14 C]glucose を用いて、代謝変化の詳細な検討を行い、クラーク型酸素濃度計を用いた酸素消費量の検討、ミトコンドリア呼吸鎖 (Complex I, II, III, IV) の機能、p53、細胞死関連タンパク発現解析、アポトーシス、オートファジーの変化、電子顕微鏡を用いたミトコンドリア超微形態や細胞内脂質蓄積の検討した。

4. 研究成果

心筋において、p53 の下流にある TIGAR が低酸素負荷時の解糖系を抑制していること、そして TIGAR KO マウスでは、オートファジーを介してミトコンドリアの質を維持し、梗塞後のリモデリング抑制を来すことを見いだした (図)。TIGAR は、エネルギー代謝およびミトファジー介し心筋細胞の恒常性制御を行っていることが判明した。(Kimata et al. Am J Physiol, 2010, Hoshino et al. J Mol Cell Cardiol. 2012).



p53, SCO2 は、糖尿病心筋で誘導され、心筋細胞の CD36 の発現増強と脂肪蓄積から心機能低下を来していることを証明した。(Nakamura et al. Circ Heart Fail 2012)

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 4 件)

① Kimata M, Matoba S, Iwai-Kanai E, Nakamura H, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M, Okawa Y, Mita Y, Okigaki M, Ikeda K, Tatsumi T, Matsubara H. p53 and TIGAR regulate cardiac myocyte energy homeostasis under hypoxic stress. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;299:H1908-1916.

② Seno T, Hamaguchi M, Ashihara E, Kohno M, Ishino H, Yamamoto A, Kadoya M, Nakamura K, Murakami K, Matoba S, Maekawa T, Kawahito Y. 15-deoxy- δ prostaglandin j(2) reduces the formation of atherosclerotic lesions in apolipoprotein e knockout mice. PLoS One. 2011;6(10):e25541

③ Hoshino A, Matoba S, Iwai-Kanai E, Nakamura H, Kimata M, Nakaoka M, Katamura M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, Ikeda K, Ueyama T, Okigaki M, Matsubara H. p53-TIGAR axis attenuates mitophagy to exacerbate cardiac damage after ischemia. J Mol Cell Cardiol. 2012;52:175-184

④ Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, Kimata M, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, Ikeda K, Okigaki M, Tanaka H, Takamatsu T, Matsubara H. p53 promotes cardiac dysfunction in diabetic mellitus due to excessive mitochondrial respiration-mediated ROS generation and lipid accumulation. Circ Heart Fail. 2012;5:106-115

[学会発表] (計 29 件)

① Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, Kimata M, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M, Tatsumi T, Matsubara H. p53 Promotes Heart Failure With Lipid Accumulation in Diabetes. American Heart Association (米国心臓病学会) 2009 Nov17, Orlando, USA

② Nakaoka M, Iwai-Kanai E, Matoba S, Kimata M, Nakamura H, Hoshino A, Katamura M, Hiraumi Y, Matsubara H. Differential Roles of Akt and Extracellular Signal-Regulated Kinase Signaling Pathways on Autophagy During Alpha1-Adrenergic Agonist-Mediated Cardioprotection. American Heart Association (米国心臓病学会) 2009 Nov14-18, Orlando, USA.

③ Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, Kimata M, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M,

Tatsumi T, Matsubara H. p53 and SCO2 (Synthesis of Cytochrome c Oxidase 2) Augment the Progression of Diabetic Cardiomyopathy. 第73回日本循環器学会 2009年3月 大阪

④ Kimata M, Matoba S, Iwai-Kanai E, Nakamura H, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M, Tatsumi T, Matsubara H. Hypoxia-Induced p53 Deteriorates Cardiac Energetics and Apoptotic Cell Death via TIGAR (TP53-Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator) 第73回日本循環器学会 2009年3月 大阪

⑤星野 温、的場聖明、金井恵理、中岡幹彦、木股正樹、中村英夫、片村真紀、松原弘明
p53 発現抑制におけるオートファジーを介した虚血心筋保護効果
第18回 日本 cell death 学会 2009年8月 長崎

⑥中岡幹彦、金井恵理、的場聖明、木股正樹、中村英夫、星野 温、片村真紀、松原弘明
交感神経刺激による心筋アポトーシス、オートファジーの制御
第18回 日本 cell death 学会 2009年8月 長崎

⑦中岡幹彦、金井恵理、的場聖明、木股正樹、中村英夫、星野 温、片村真紀、松原弘明
交感神経の亢進による心筋オートファジーの誘導
第32回日本高血圧学会総会 2009年10月 大津

⑧木股正樹、的場聖明、金井恵理、中村英夫、星野 温、中岡幹彦、平海良美、片村真紀、辰巳哲也、松原弘明
p53による解糖系調節とアポトーシス制御
第32回日本高血圧学会総会 2009年10月 大津

⑨ Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, Kimata M, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M, Okawa Y, Mita Y, Tatsumi T, Matsubara H. p53-mediated acceleration of mitochondrial oxygen consumption promotes lipotoxicity via SCO2 in diabetic mice. American Heart Association (米国心臓病学会) 2010 Nov 13-17, Chicago, USA

⑩Hoshino A, Matoba S, Iwai-Kanai E, Kimata M, Nakamura H, Nakaoka M, Katamura M, Okawa Y, Mita Y, Tatsumi T, Matsubara H. p53-mediated decrease in ROS signal reduces mitophagy via inactivation of Bnip3 to aggravate

cardiac damage after ischemic injury. American Heart Association (米国心臓病学会) 2010 Nov 13-17, Chicago, USA.

⑪Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, Kimata M, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M, Matsubara H. p53 accelerates cardiac damage in diabetes. International Society of Heart Research 2010 May 14 Kyoto

⑫Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, Kimata M, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M, Matsubara H. p53 promotes heart failure in diabetic mice. The 11th US-Japan-Asia Dialogue 2010 Aug 21 Tokyo

⑬Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, Kimata M, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M, Tatsumi T, Matsubara H. p53 promotes heart failure in diabetic cardiomyopathy. 第74回日本循環器学会 2010年3月 京都

⑭ Kimata M, Matoba S, Iwai-Kanai E, Nakamura H, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M, Tatsumi T, Matsubara H. p53/TIGAR System Inhibits Glucose Metabolism and Augments Myocyte Apoptosis in Ischemic heart. 第74回日本循環器学会 2010年3月 京都

⑮Hoshino A, Matoba S, Iwai-Kanai E, Kimata M, Nakamura H, Nakaoka M, Katamura M, Tatsumi T, Matsubara H. p53 inhibits autophagy and accelerates apoptotic cell death through mitochondrial redox signal in ischemic myocardium. 第74回日本循環器学会 2010年3月 京都

⑯星野温、的場聖明、金井恵理、中岡幹彦、木股正樹、中村英夫、片村真紀、大川義文、三田雄一郎、松原弘明
心筋虚血においてp53はミトファジーを抑制し心筋障害を増大する
第19回 日本 cell death 学会 2010年8月 名古屋

⑰中村英夫、的場聖明、金井恵理、木股正樹、星野 温、中岡幹彦、片村真紀、大川善文、三田雄一郎 松原弘明
糖尿病性心筋障害において、p53の活性化は脂肪毒性を亢進する
第33回日本高血圧学会総会 2010年10月 福岡

⑱Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, Kimata M, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M,

Okawa Y, Mita Y, Ariyoshi M, Ikeda K, Okigaki M, Matsubara H. p53 promotes cardiac dysfunction in diabetes mellitus by excessive mitochondrial respiration and Fat/CD36 upregulation. (米国心臓病学会) 2011 Orlando, USA

①9 Hoshino A, **Matoba S, Iwai-Kanai E**, Katamura M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, Matsubara H. p53-Tigar Axis Attenuates Mitophagy Tt Exacerbate Cardiac Damage After Ischemia. American Heart Association (米国心臓病学会) 2011 Orlando, USA

②0 Hoshino A, **Matoba S, Iwai-Kanai E**, Katamura M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, Matsubara H. p53 promotes cardiac aging through the inhibition of parkin mediated mitochondrial quality control. American Heart Association (米国心臓病学会) 2011 Orlando, USA

Hoshino A, **Matoba S, Iwai-Kanai E**, Katamura M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, Matsubara H. p53 activation provokes mitochondrial compromise and cardiac aging. NHLBI Mitochondrial biology symposium Orlando, 2011 USA

Hoshino A, **Matoba S, Iwai-Kanai E**, Katamura M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, Matsubara H. p53 mediated inactivation of Bnip3 reduces mitophagy to aggravate cardiac damage after ischemic injury. 第 75 回日本循環器病学会 2012 横浜

Matoba S. p53 Promotes Cardiac Dysfunction in Diabetes Mellitus by Excessive Mitochondrial Respiration and Fat/CD36 Upregulation. 第 76 回日本循環器病学会 2012 福岡

Mita Y, **Iwai-Kanai E, Matoba S**, Hoshino A, Nakaoka M, Katamura M, Okawa Y, Ariyoshi M, Adachi S, Matsubara H. Granulocyte colony-stimulating Factor (G-CSF) Protects Cardiac Myocytes Against Doxorubicin Induced Injury Via the Stabilization of MDM2. 第 76 回日本循環器病学会 2012 福岡

Nakaoka M, **Iwai-Kanai E, Matoba S**, Mita Y, Kimata M, Nakamura H, Hoshino

A, Katamura M, Okawa Y, Ariyoshi M, Adachi S, Matsubara H. Curcumin Protect Mice Heart against Doxorubicin Induced Cardiomyopathy through the Induction of Autophagy. 第 76 回日本循環器病学会 2012 福岡

Katamura M, **Matoba S, Iwai-Kanai E**, Hoshino A, Nakaoka M, Okawa Y, Ariyoshi M, Mita Y, Matsubara H. Curcumin Protect Mice Heart against Doxorubicin Induced Cardiomyopathy through the Induction of Autophagy 第 76 回日本循環器病学会 2012 福岡

三田雄一郎、**的場聖明**、星野温、中岡幹彦、片村真紀、大川善文、有吉真、足立壮一、松原弘明、**金井恵理** G-CSF による心筋保護効果と抗癌作用への影響 第 20 回 cell death 学会 2011 東京

片村真紀、**的場聖明**、星野温、中岡幹彦、大川善文、有吉真、三田雄一郎、足立壮一、松原弘明、**金井恵理** クルクミンはドキシソルビシンによる心筋障害に対し保護的に働く 第 20 回 cell death 学会 2011 東京

的場聖明、星野温、**金井恵理**、中村英夫、中岡幹彦、片村真紀、大川善文、有吉真、三田雄一郎、松原弘明 p53 発現抑制によるオートファジー亢進 を介した心筋保護効果 第 34 回日本高血圧学会 総会 2011 年 宇都宮

[その他]

ホームページ等

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/med2/group/cardio/kenkyu-01.html>

にて研究内容を説明。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

的場 聖明 (MATOBA SATOAKI)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号：10305576

(2) 研究分担者

金井 恵理 (KANAI ERI)
明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授
研究者番号：20372584

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：

