

科学研究費補助金研究成果報告書

平成24年 3月 31日現在

機関番号：32607
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21790743
 研究課題名（和文） 虚血再灌流障害における臓器保護標的蛋白 IQGAP1 による心不全制御の実験的研究
 研究課題名（英文） The role of IQGAP1 in heart failure prevention

研究代表者

東條 美奈子 (YAMAOKA-TOJO MINAKO)
 北里大学・医療衛生学部・准教授
 研究者番号：80327345

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、血管内皮細胞において血管リモデリングに大きく関与する IQGAP1 が、動脈硬化や血管新生のみならず、心筋梗塞後の虚血再灌流障害を改善し、心臓逆リモデリングを促進することによって臓器保護的に働き、心不全治療および長期予防改善に貢献できるのかどうかの可能性について、その関与の有無を明らかにすることである。

心臓由来培養線維芽細胞では IQGAP1 siRNA 導入により、細胞形態変化および、細胞増殖、アポトーシスに関与する可能性の高いことが示唆され、低酸素や炎症刺激を用いた培養細胞モデルにおける IQGAP1 の働きについて、検討を試みた。しかしながら、培養細胞が継代を繰り返しているうちに、細胞の易アポトーシス性惹起が生じ、安定した実験結果が得られなくなってきたことから、今後は、細胞老化との関連についても検討が必要であると思われた。

心臓肥大動物モデルにおいて IQGAP1 の高発現を認めることから、本研究を基に、さらに動物モデルを用いた検討を進めることで、IQGAP1 が心保護・血管新生促進における重要な標的分子であることが明らかにできると考える。心不全発症・進展の新たな分子機序解明となり、心不全予防・治療に関する研究が大きく進み、慢性期心不全の予後改善や治療成績の向上に図り知れない利点があると考ええる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the role of IQ motif-containing GTPase-activating protein 1 (IQGAP1), a scaffold protein for growth factor signaling and production of reactive oxygen species, on cardiac remodeling in response to ischemic heart damage using heart derived culture cells. IQGAP1 may be an important modulator for heart failure prevention, especially in extra matrix cell growth of the heart.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2009年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| 2010年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 2011年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：循環器内科学

科研費の分科・細目：心臓

キーワード：心不全、臓器保護、血管新生、予防医学、虚血再灌流

1. 研究開始当初の背景

心臓カテーテル治療の進歩により、急性心筋梗塞発症早期に再灌流が得られるようになり、急性期の死亡率は低下している。しかしながら、我が国では高齢化や生活習慣の欧米化による動脈硬化性疾患の増加に伴い、慢性期の心不全増加が問題となっており、虚血再灌流障害の軽減など心不全予防への介入が急務である。重症心不全の生命予後は癌よりも不良であり、薬物療法が進歩したとはいえ、重症心不全には無効である場合も多い。心不全の病態を解明し予防・治療することは緊急課題であり、新たな治療法の確立のために、心筋細胞肥大・線維化の機序解明や心臓血管新生の制御因子に関する分子学的標的を明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

IQGAP1 が、動脈硬化や血管新生のみならず、心筋梗塞後の虚血再灌流障害を改善し、心臓逆リモデリングを促進することによって臓器保護的に働き、心不全治療および長期予防改善に貢献できるのかどうかの可能性について、その関与の有無を明らかにすること。

3. 研究の方法

心臓由来培養細胞を用いて、IQGAP1 siRNA を導入し、虚血再灌流障害モデルにおけるIQGAP1 の機能的役割を明らかにする。

4. 研究成果

心臓由来培養線維芽細胞や血管内皮細胞、内臓脂肪由来分化型脂肪細胞ではIQGAP1 siRNA 導入により、細胞形態変化および、細胞増殖、アポトーシスに関与する可能性の高いことが示唆され、低酸素刺激を用いた培養細胞モデルにおける、IQGAP1 の働きについて、検討を行った。しかしながら、今回、用いた培養細胞では、継代するうちに、細胞の易アポトーシス性惹起が生じ、安定した実験結果が得られなくなってきたことから、今後は、細胞老化との関連についても検討が必要であると思われた。

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 10 件)

- ① Honjo T, Yamaoka-Tojo M, Inoue N.
Pleiotropic effects of ARB in vascular

metabolism: focusing on atherosclerosis-based cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011 Mar 1; 9(2):145-52 (査読あり)

- ② Yamaoka-Tojo M. New concepts of angiotensin receptor blocker (ARB) in atherosclerosis: ARB as a metabolic-improving agent (editorial). *Curr Vasc Pharmacol*. 2011 Mar 1; 9(2):128 (査読なし)

- ③ Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, Masuda T, Kameda R, Wakaume K, Izumi T. Circulating interleukin-18: a specific biomarker for atherosclerosis-prone patients with metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2011 Jan 20; 8:3. (査読あり)

- ④ Yamaoka-Tojo M. Vascular protective effects of ezetimibe: seeking possibilities of ezetimibe in vascular disease (editorial). *Curr Vasc Pharmacol*. 2011 Jan; 9(1): 61 (査読なし)

- ⑤ Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, Masuda T, Izumi T. Ezetimibe and reactive oxygen species. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011 Jan; 9(1): 109-20 (査読あり)

- ⑥ Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, Matsunaga A, Aoyama N, Masuda T, Izumi T. Elevated circulating levels of an incretin hormone, glucagon-like peptide-1, are associated with metabolic components in high-risk patients with cardiovascular disease.

Cardiovascular Diabetology. May 14; 9: 17, 2010 (査読あり)

- ⑦ Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Kosugi R, Hatakeyama Y, Yoshida Y, Machida Y, Aoyama N, Masuda T, Izumi T. Effects of ezetimibe add-on therapy for high-risk patients with dyslipidemia. *Lipids in Health and Disease*. Oct 12; 8: 41, 2009

[学会発表] (計 36 件)

- ① Kameda R, Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Wakaume K, Nemoto S, Kitasato L, Shichiri M, Izumi T. Salusin- β is a novel diagnostic biomarker of neutrally mediated syncope. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (PE-205) 3/17/2012, Fukuoka. (JCS 2012)
- ② 牧野彰宏、東條美奈子、根本慎司、若梅一樹、亀田良、遠原真一、高橋由美、松永篤彦、増田卓、和泉徹. 生活習慣病患者における身体活動量の増加は可溶性 Fms 様チロシンキナーゼ-1 を増加させる. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (CP-057) 3/16/2012, Fukuoka. (JCS 2012)
- ③ Kitasato L, Yamaoka-Tojo M, Kameda R, Wakaume K, Nemoto S, Shimohama T, Tojo T, Izumi T. Effects of increasing physical activity on circulating levels of Tenascin-C in high risk patients with atherosclerosis. The 76th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (PE-140) 3/16/2012, Fukuoka. (JCS 2012)
- ④ Kameda R, Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Wakaume K, Nemoto S, Kitasato L, Yoshida Y, Shimohama T, Machida Y,

Izumi T. Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 is a novel predictor of cardiovascular disease progression in patients with coronary artery disease (11051/2023). 11/15/2011, Orland, FL, USA. *Circulation (AHA2011 Supple)*

- ⑤ Kamada Y, Kamekawa D, Kamiya K, Shimizu R, Matsunaga A, Akiyama A, Ogura M, Yamaoka-Tojo M, Masuda T, Izumi T. Effects of serum eicosapentaenoic acid on vascular inflammation and endothelial dysfunction in Japanese hemodialysis patients (10140/2042). 11 /14/2011, Orland, FL, USA. *Circulation (AHA2011 Supple)*
- ⑥ Yamaoka-Tojo M. Reducing the risks of heart failure. Symposium 13, The 15th Annual Scientific Meeting of Japanese Heart Failure Society (10/15/2011, Kagoshima, Japan), *Journal of Cardiac Failure*, 17 Supplement 1: S140 (S13-2)
- ⑦ Kameda R, Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Wakaume K, Nemoto S, Kitasato L, Yoshida Y, Hatakeyama Y, Machida Y, Izumi T. Association between Pentraxin 3 and renal function in patients at high risk of cardiovascular disease. The 15th Annual Scientific Meeting of Japanese Heart Failure Society (10/13/2011, Kagoshima, Japan), *Journal of Cardiac Failure*, 17 Supplement 1: S157 (P-018)
- ⑧ Ogura NM, Kamekawa D, Kamiya K, Matsunaga A, Kimura M, Shimizu R, Ogura T, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Masuda T. Functional arterial stiffness predicts a thickening of carotid intima-media one year later in

- patients with lifestyle-related disease. ESC 2011, 8/30/2011, Paris, France (European Heart Journal (2011) 32 (Abstract Supplement), 836)
- ⑨ Kamiya K, Masuda T, Miida K, Matsunaga A, Ogura MN, Kimura M, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Izumi T. Quadriceps strength and balance function necessary to accomplish at least 300 meters in a six-minute walk distance in patients with ischemic heart disease. ESC 2011, 8/29/2011, Paris, France (European Heart Journal (2011) 32 (Abstract Supplement), 1035)
- ⑩ Wakaume K, Yamaoka-Tojo M, Nemoto S, Kameda R, Aiba N, Tojo T, Yoshida Y, Machida Y, Masuda T, Izumi T. Increased physical activity decreases circulating pentraxin 3 levels in patients at high risk of cardiovascular disease. ESC 2011, 8/29/2011, Paris, France (European Heart Journal (2011) 32 (Abstract Supplement p335), 1029)
- ⑪ Yamaoka-Tojo M, Kitasato L, Nemoto S, Wakaume K, Kameda R, Yoshida Y, Machida Y, Tojo T, Kasuda T, Izumi T. The plasma levels of B-type natriuretic peptide is a useful predictor of cardiac events for out-clinic patients with asymptomatic heart failure who are in stable condition. ESC 2011, 8/29/2011, Paris, France (European Heart Journal (2011) 32 (Abstract Supplement), 948)
- ⑫ 亀田良、東條美奈子、若梅一樹、北里梨紗、吉田友紀、東條大輝、町田陽二、饗庭尚子、松永篤彦、増田卓、和泉徹. 冠動脈疾患およびその高リスク患者において、血中 Pentraxin 3 (PTX3)濃度は LDL/HDL 比と関連する. 第 47 回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会、6/4/2011, 福岡
- ⑬ 若梅一樹、東條美奈子、根本慎司、亀田良、饗庭尚子、吉田友紀、町田陽二、増田卓、和泉徹. 歩数計を利用したセルフモニタリングによる運動指導は身体活動量を増加させ血管内皮機能の改善につながる. 第 47 回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会 (日本循環器病予防学会 YIA 優秀賞受賞)、6/3/2011, 福岡
- ⑭ 町田陽二、吉田友紀、東條美奈子、上野勉、谷明日美、斉藤史郎、佐藤敏彦、和泉幸代、山下智、和泉徹. 北里大学東病院心臓二次予防センターが推進する地域医療連携を活用した疾病管理システムの役割と効果. 第 47 回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会、6/3/2011, 福岡
- ⑮ Nemoto S, Yamaoka-Tojo M, Wakaume K, Yamamoto S, Kimura M, Ogura M, Aiba N, Kameda R, Machida Y, Yoshida Y, Matsunaga A, Masuda T, Izumi T. Regular physical activity prevents atherosclerosis in high-risk patients with cardiovascular disease. American College of Sports Medicine (ACSM), 5/31/2011, Denver, CO, USA (Medicine and science in sports and exercise 43: Suppl. 5, pS543).
- ⑯ 根本慎司、東條美奈子、若梅一樹、山本周平、亀田良、畠山祐子、町田陽二、吉田友紀、松永篤彦、増田卓、和泉徹. ガイドラインに基づく疾病管理を受けている維持期虚血性心疾患患者の運動習慣が血清脂質および動脈硬化指標に与える影

響. 第75回日本循環器学会総会・学術集会、3/19/2011, 横浜

- ⑰ Kameda R, Yamaoka-Tojo M, Wakaume K, Tojo T, Aiba N, Yoshida Y, Machida Y, Matsunaga A, Masuda T, Izumi T. The change of circulating interleukin-18 is associated with the change of arteriosclerosis, a 5-year observational study from Kitasato Registry of Cardiovascular Disease Prevention. The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (日本循環器学会総会・学術集会), Yokohama (Circ J. 75: Suppl. I, MAR 19, 2011)
- ⑱ Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Wakaume K, Kameda R, Takahira N, Aoyama N, Matsunaga A, Masuda T, Izumi T. Lifestyle modification-improving systemic athero-protective factor, circulating pentraxin 3, in high-risk patients with metabolic syndrome. AHA2010, 11/15/2010, Chicago, IL, USA (Circulation. 2010;122:A10848)
- ⑲ Kamiya K, Masuda T, Matsunaga A, Miida K, Ogura MN, Kimura M, Noda C, Yamaoka-Tojo M, Inomata T, Izumi T. Decreased strength of quadriceps increases the risk of mortality in patients with chronic heart failure. AHA2010, 11/15/2010, Chicago, IL, USA (Circulation. 2010;122:A12709)
- ⑳ Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Takahira N, Aoyama N, Masuda T, Izumi T. Anti-inflammatory effects of pentraxin 3 in human visceral adipocytes by reducing reactive oxygen species production. ESC2010,

8/30/2010, Stockholm, Sweden

(European Heart Journal (2010) 31 (Abstract Supplement), 544)

〔図書〕(計1件)

東條美奈子ら編集. エビデンスにもとづく循環器病予防医学, 南山堂, 2012. 3. 15 発刊, 全417頁

〔産業財産権〕

○出願状況(計0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0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〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東條 美奈子 (YAMAOKA-TOJO MINAKO)
北里大学・医療衛生学部・准教授
研究者番号: 80327345