

Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	東京大学医学部附属病院 循環器内科
氏 名	網谷 英介
研究テーマ	血管機能と血管内皮由来ベジクル

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

1) 血管内皮由来ベジクルと lysosome との関連

まず In vitro の系で培養血管内皮細胞を用いて、血管内皮由来の細胞外 vesicle と細胞内器官の lysosome との関連を検討した。培養内皮細胞に AngII や TNF- α の刺激を加えると細胞外に 1 μ m 程度の vesicle の産生がみられ、CD36 および lysosome membrane associated protein(LAMP)を用いた免疫染色化学を行ったところ、vesicle の周囲がきれいに染色され、これら蛋白が膜に結合していると考えられ、vesicle の産生と late endosome および lysosome との関連が示された(図1)。またこれらの lysosome 関連の vesicle は他の内皮細胞にとりこまれることを確認した。(図2)

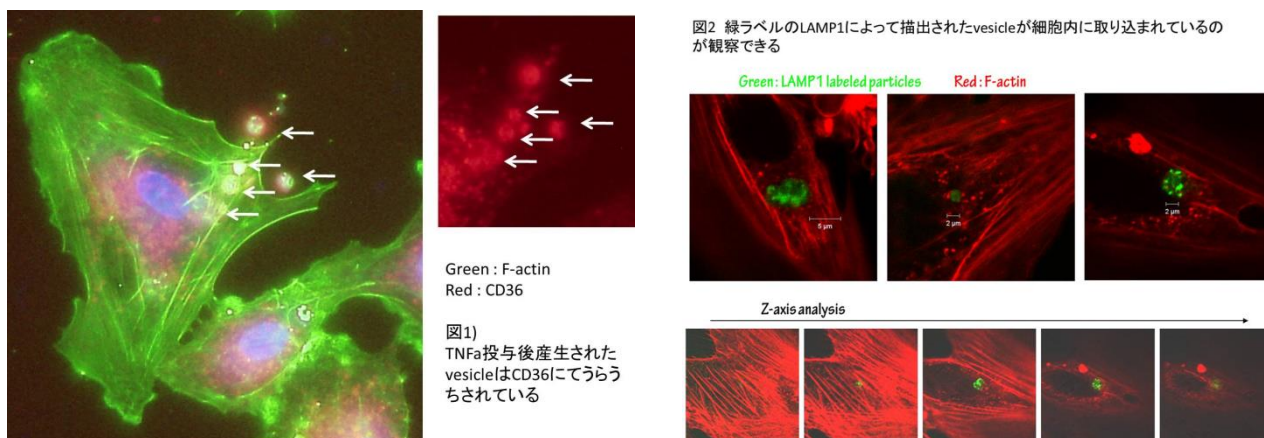
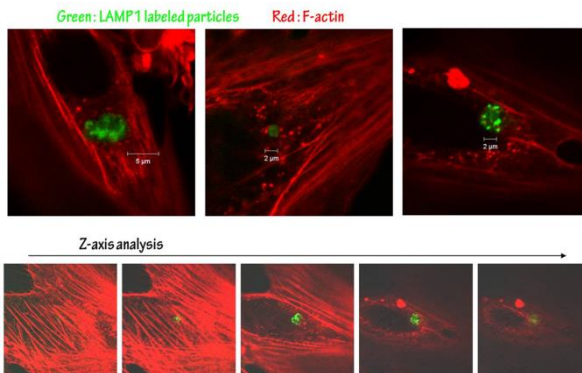


図2 緑ラベルのLAMP1によって描出されたvesicleが細胞内に取り込まれているのが観察できる



2)血管拍動と shear stress の関連について

本研究では shear stress の変動による血管運動の変化が病態によってどのように変化するかを検討した。血管内皮機能を評価する方法として Flow-mediated dilation 法があるが、これは駆血後の一過性過血流の刺激を受けた血管内皮細胞が血管拡張物質である Nitric oxide を産生する反応に依拠している。この FMD の状況下で血管拍動がどのように変化し、病態によってどのように左右されるかを検討した。FMD 下では通常血管拍動も増強して現れ、これは既報の結果(Naka KK et al. EHJ 2006; 27: 302-309)にあう結果である。しかし虚血性心疾患を有する患者では有意に FMD 時の血管拍動の増強が減弱し、中には FMD 時に血管拍動が baseline より減弱する例もあった。この反応は FMD 時の血管拡張反応とは相関しなかった。さらに、FMD 時の血管拡張反応は年齢や coronary risk factor によって変動したが、FMD 時の血管拍動増強においては年齢や coronary risk factor の影響を受けず、虚血性心疾患で増悪した(図8)。このことより、FMD 時の血管拍動増強に関しては coronary risk factor とは独立した血管障害のリスクを反映している可能性があると考えられる。血管障害を反映するパラメータを検索するには血管運動のさまざまな動態に焦点をあて、病態の存在によってそれらがどのように変化するかを解析する必要がある。まだまだ血管運動については明らかになっていない部分も多く、今後も今までの血管機能評価とは別個の血管機能評価についてあらたに創出することが求められる。

Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所	属	東京大学医学部附属病院 循環器内科
氏	名	網谷 英介

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Amiya E, Morita H, Hatano M, Nitta D, Hosoya Y, Maki H, Motozawa Y, Sato N, Ishiura H, Numakura S, Shintani Y, Kinugawa K, Takeda N, Shimizu J, Tsuji S, Komuro I. Fukutin gene mutations that cause left ventricular noncompaction. <i>Int J Cardiol.</i> 2016 Aug 3;222:727-729 査読有
2	Iwasa T, Amiya E, Ando J, Watanabe M, Murasawa T, Komuro I. Different Contributions of Physical Activity on Arterial Stiffness between Diabetics and Non-Diabetics. <i>PLoS One.</i> 2016 Aug 10;11(8):e0160632.
3	Amiya E, Watanabe M, Watanabe S, Takata M, Komuro I. Enhancement of arterial pulsation during flow-mediated dilation is impaired in the presence of ischemic heart disease. <i>Springerplus.</i> 2016 Jul 16;5(1):1103. 査読有
4	Takata M, Amiya E, Watanabe M, Shintani Y, Sakuma K, Saito A, Fukayama M, Ono M, Komuro I. Phenotypic differences in aortic stenosis according to calcification grade. <i>Int J Cardiol.</i> 2016 Aug 1;216:118-20 査読有
5	Takata M, Amiya E, Watanabe M, Yamada N, Watanabe A, Kawarasaki S, Ozeki A, Nakao T, Hosoya Y, Ando J, Komuro I. The association between orthostatic increase in pulse pressure and ischemic heart disease. <i>Clin Exp Hypertens.</i> 2016;38(1):23-9. 査読有
6	Matsumura T, Amiya E, Tamura N, Maejima Y, Komuro I, Isobe M. A novel susceptibility locus for Takayasu arteritis in the IL12B region can be a genetic marker of disease severity. <i>Heart Vessels.</i> 2016 Jun;31(6):1016-9 査読有
7	Amiya E, Taya M, Watanabe M. Physical Activity. A Useful Marker for Cardiac Rehabilitation? <i>Int Heart J.</i> 2015;56(6):583-4 査読有
8	Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Nagata K, Nagai R, Komuro I. Elevated C-reactive protein levels and enhanced high frequency vasomotion in patients with ischemic heart disease during brachial flow-mediated dilation. <i>PLoS One.</i> 2014 Oct ;9(10):e110013. 査読有

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016年7月	第22回日本心臓リハビリテーション学会(東京) 高野奈、網谷、小栗、中山、田屋、高野治、中島、小室 心房細動が運動耐容能と酸素摂取量に与える影響
2	2016年5月	第2回心筋症研究会(松本) 渡邊綾、網谷、今村、波多野、大関、遠藤、加賀美、根本、赤澤、渡辺昌、木下、縄田、小野、絹川、小室 定常流植込型左室補助装置装着患者における血管内皮機能の評価
3	2015年3月	第79回日本循環器学会(大阪) Iwasa T, Ando J, Amiya E, Watanabe M, Murasawa T, Komuro I IPAQ score can predict CAVI improvement in high-risk diabetes patients.
4	2015年3月	第79回日本循環器学会(大阪) 田屋雅信、網谷英介、横田一彦、中山敦子、波多野将、渡辺昌文、絹川弘一郎、小室一成、芳賀信彦 重症心不全患者に対するインターバルトレーニングの安全性と骨格筋機能への効果について
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		