

## Banyu Foundation Research Grant 2011—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;概要&gt;

所 属	東京大学大学院医学系研究科
氏 名	相澤 健一
研究テーマ	プロテオーム手法による KLF5 転写複合体解析を通じた心血管障害メカニズムの解明

- ・ 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)

## 研究背景

心血管細胞は代謝的、虚血、物理的負荷などによる傷害を受けた際、適応・修復のための機転としてリモデリングを起こすが、その破綻は心血管組織の機能不全を来す。我々はいままでに主に分子生物学的手法を用いて転写因子 KLF5 が、活性化刺激や組織リモデリングを受けて心血管障害時、特に冠動脈形成術後の再狭窄に主要な役割を有すことを明らかにした。冠動脈狭窄症の治療として年間 20 万件以上実施されている心臓カテーテル治療ではその後の約 1 割の症例において、施術後の約 6 ヶ月後に再狭窄が生じることが、今なおその治療上の限界となっている。B 型ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は負荷のかかった心臓から分泌されるホルモンであり、心不全のバイオマーカーとして広く臨床で用いられている。しかし、虚血性心疾患の診断における有用性は未知数である。最近、末梢血中にはプロセシングを受けた BNP が存在することが報告されてきている。

## 研究目的

本研究では、プロテオーム手法を用いて、基礎研究として心血管障害メカニズムの解明、ならびに臨床応用を視野に入れたトランスレーショナル研究を行うことを目的とした。具体的には、このプロセシングを受けた BNP が心臓カテーテル治療後の再狭窄を診断するのに有用か検討を行った。

## 研究手法

末梢血中のプロセシングを受けた BNP を分析するために、検出系に質量分析を用いた免疫学的アッセイ法を新たに開発した。東京大学医学部附属病院において心臓カテーテル治療を受けて約 6 ヶ月経過した時点でカテーテルによる冠動脈造影の再検査を受けた連続 105 症例について横断研究を行った。各患者の末梢血中のプロセシングを受けた BNP のシグナル強度比 BNP(5-32)/BNP(3-32)の測定を行うとともに、冠動脈造影検査による再狭窄の診断を行った。

## 研究成果

再狭窄を生じていた患者群において、BNP フラグメント比 BNP(5-32)/BNP(3-32)が有意に低くなっていた [再狭窄群 (n=22): 非狭窄群 (n=83)=1.19(四分位範囲 1.11-1.34): 1.43(四分位範囲 1.22-1.61), (P<0.001)]. BNP フラグメント比 (BNP(5-32)/BNP(3-32)) のカットオフ値を 1.52 とすると感度 100%で再狭窄の除外診断が可能であった。

以上のことから、BNP フラグメント比 (BNP(5-32)/BNP(3-32)) は再狭窄の有無を診断する有用なバイオマーカーとなりうることが明らかとなった。

## Banyu Foundation Research Grant 2011—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;発表実績/予定一覧&gt;

所 属	東京大学大学院医学系研究科
氏 名	相澤 健一

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>国内外雑誌を問わない。</li> <li>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。</li> <li>欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	<u>Aizawa K</u> , Suzuki T, Fujimoto H, Sawaki D, Ishida J, Komuro I, Nagai R. Processed B-type natriuretic peptide is a biomarker of post-intervention restenosis in ischemic heart disease. Clin Chem, in press. 査読有.
2	<u>Aizawa K</u> , Suzuki T. Takostubo Cardiomyopathy: Japanese Perspective. Heart Failure Clin. 9(2):243-7, 2013. 査読有.
3	Enooku K, Ikeda H, Kato R, Kume Y, Yoshida H, Ono T, <u>Aizawa K</u> , Suzuki T, Yamzaki T, Yatomi Y. Inverse correlations between serum ADAMTS13 levels and systolic blood pressure, pulse pressure, and serum C-reactive protein levels observed at a general health examination in a
4	Ishida J, Suzuki T, <u>Aizawa K</u> , Sawaki D, Nagai R. Comparison of analytical performance of two single-step measurement devices of B-type natriuretic Peptide. Int Heart J. 53 (5)::320-323, 2012. 査読有.
5	<u>相澤健一</u> 、鈴木亨:バイオマーカーの探索・発見・同定の試み. Heart View 16(12): 306-310, 2012. 査読無.
6	<u>相澤健一</u> 、鈴木亨:新しい動脈硬化のバイオマーカー開発 — 新しいプロテオーム技術を用いて —. 循環器専門医. 20(2): 237-244, 2012. 査読無.
7	<u>相澤健一</u> 、永井良三:血小板由来増殖因子(PDGF)/PDGF 受容体. 佐藤靖史・森田育男・高倉伸幸・小室一成 監修「血管生物医学事典」, 日本血管生物医学学会編, pp 222-224, 朝倉書店, 東京, 2011. 査読無.

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2013年9月	<u>Aizawa K</u> , Suzuki T, Fujimoto H, Sawaki D, Ishida J, Komuro I, Nagai R. Processed B-type natriuretic peptide is a biomarker of post-intervention restenosis in ischemic heart disease. The 12th Human Proteome Organisation World Congress (HUPO 2013)
2	2013年9月	<u>Aizawa K</u> , Suzuki T, Fujimoto H, Sawaki D, Ishida J, Komuro I, Nagai R. Processed B-type natriuretic peptide is a biomarker of post-intervention restenosis in ischemic heart disease. 第38回日本医用マスペクトル学会年会
3	2013年3月	<u>Aizawa K</u> , Suzuki T, Zhan H, Sawaki D, Ishida J, Komuro I, Nagai R: Histone H2AX is Important in the Regulation of Cardiac Hypertrophy. 第77回日本循環器学会総会・学術集会(横浜)2013.3.15-17.
4	2013年3月	Zhan H, Suzuki T, <u>Aizawa K</u> , Sawaki D, Ishida J, Son BK, Miyagawa K, Komuro I, Nagai R: Doxorubicin-induced Cardiotoxicity is Mediated by Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) in Cardiac Fibroblasts. 第77回日本循環器学会総会・学術集会(横浜)2013.3.15-17.
5	2013年3月	Ishida J, Suzuki T, <u>Aizawa K</u> , Sawaki D, Matsumura T, Nagai R, Komuro I: Kruppel-like Factor 6 (KLF6) Promotes Glucose Intolerance and Obesity. 第77回日本循環器学会総会・学術集会(横浜)2013.3.15-17.
6	2013年3月	Sawaki D, Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, Munemasa Y, Ishida J, Scott F, Komuro I, Nagai R. Cardiomyocyte Regulates Cardiac Fibrosis through Cell to Cell Interaction Mediated by KLF6. 第77回日本循環器学会総会・学術集会(横浜)2013.3.15-17.
7	2013年3月	Son BK, Suzuki T, Sawaki D, <u>Aizawa K</u> , Matsumura T, Ishida J, Zhan H, Komuro I, Nagai R: KLF6 Modulates Aortic Aneurysm Formation by Regulating Both of Inflammatory and TGFbeta Signaling Pathways. 第77回日本循環器学会総会・学術集会(横浜)2013.3.15-17.
8	2013年2月	Zhan H, Suzuki T, <u>Aizawa K</u> , Sawaki D, Ishida J, Son BK, Miyagawa K, Komuro I, Nagai R: Ataxia telangiectasia mutated (ATM)-mediated DNA damage response in cardiac fibroblasts plays an important role in doxorubicin-induced cardiotoxicity. Gordon Research Conferences; Mammalian DNA Repair (Ventura, CA, USA). 2013.2.10-15.
9	2012年11月	Son BK, Suzuki T, Sawaki D, <u>Aizawa K</u> , Zhan H, Ishida J, Matsumura T, Nagai R: KLF6 Modulates Aortic Aneurysm Formation by Balancing Between Inflammatory and TGFβ Signaling Pathways. American heart association scientific sessions 2012 (Los Angeles, USA). 2012.11.3-7.
10	2012年11月	Sawaki D, Suzuki T, <u>Aizawa K</u> , Matsumura T, Munemasa Y, Ishida J, Friedman S, Nagai R: Cardiomyocyte Regulates Cardiac Fibrosis through Cell to Cell Interaction Mediated by KLF6. American heart association scientific sessions 2012 (Los Angeles, USA). 2012.11.3-7.

11	2012年11月	Ishida J, Suzuki T, <u>Aizawa K</u> , Sawaki D, Matsumura T, Friedman SL, Nagai R: Krüppel-like Factor 6 Promotes Obesity and Glucose Intolerance Through Adipocyte Differentiation. American heart association scientific sessions 2012 (Los Angeles, USA). 2012.11.3-7.
12	2012年3月	<u>Aizawa K</u> , Suzuki T, Zhan H, Sawaki D, Ishida J, Nagai R. Regulation of cardiac hypertrophy by DNA damage response as mediated by KLF5. 第76回日本循環器学会学術集会(福岡)2012.3.17
13	2012年3月	Zhan H, Suzuki T, <u>Aizawa K</u> , Sawaki D, Ishida J, Miyagawa K, Nagai R. Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM)-mediated DNA Damage Response Regulates Doxorubicin-induced Cardiotoxicity. 第76回日本循環器学会学術集会(福岡)2012.3.17
14	2012年3月	Ishida J, Suzuki T, <u>Aizawa K</u> , Sawaki D, Matsumura T, Nagai R. Krüppel-like Factor 6 (KLF6) Exacerbates Glucose Intolerance and Obesity. 第76回日本循環器学会学術集会(福岡)2012.3.17
15	2012年3月	Sawaki D, Suzuki T, <u>Aizawa K</u> , Matsumura T, Munemasa Y, Ishida J, Son BK, Tang K, Friedman S, Nagai R. KLF6 Modulates Recruitment and Polarization of Inflammatory Cells through Cardiomyocytes in Initiation of Cardiac Fibrosis. 第76回日本循環器学会学術集会(福岡)2012.3.16
16	2012年3月	Son BK, Suzuki T, Sawaki D, <u>Aizawa K</u> , Matsumura T, Munemasa Y, Ishida J, Zhan H, Okamoto Y, Nagai R. Aortic Remodeling Stimulates Aneurysm Formation in apoE <sup>-/-</sup> Mice through gp130/STAT3 Signaling. 第76回日本循環器学会学術集会(福岡)2012.3.16
17	2011年11月	<u>Aizawa K</u> , Suzuki T, Zhan H, Sawaki D, Ishida J, Matsumura T, Nagai R. Klf5 Mediates a New Regulatory Pathway of Pathologic Vascular Injury Through DNA Double-Strand Break/Repair System. American heart association scientific sessions 2011 (Orlando, USA). 2011.11.16.
18	2011年11月	Sawaki D, Suzuki T, <u>Aizawa K</u> , Matsumura T, Munemasa Y, Ishida J, Friedman SL, Nagai R. KLF6 Modulates Recruitment and Polarization of Inflammatory Cells Through Cardiomyocytes in Initiation of Cardiac Fibrosis. American heart association scientific sessions 2011 (Orlando, USA). 2011.11.16.
19	2011年11月	Ishida J, Suzuki T, <u>Aizawa K</u> , Sawaki D, Matsumura T, Friedman SL, Nagai R. Krüppel-Like Factor 6 (KLF6) Regulates Obesity and Glucose Intolerance. American heart association scientific sessions 2011 (Orlando, USA). 2011.11.16.
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中/2013年内 発表予定	<u>Aizawa K</u> , Suzuki T, Bossone E. Biomarkers in critical chest diseases. Chest, in revision.
2	投稿中/2013年12 月発行予定	相澤健一、鈴木亨. 心血管疾患の質量分析. 丹羽利充、野村文夫編. 医用質量分析ガイド. 南江堂