

研究助成 2015—生活習慣病領域—
研究成果報告書(最終) <概要>

所属	大阪大学大学院 医学系研究科 臨床遺伝子治療学
氏名	眞田 文博
研究テーマ	肥満細胞を起点とする慢性炎症の抑制および心不全治療法の確立

- ・ 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)

研究概要

この研究は当初、心不全代償期から非代償期(治療抵抗性期)にかけて発現が亢進するたんぱく質、ペリオスチンが心臓リモデリング過程において肥満細胞・線維芽細胞でどのような病因的役割を果たすのか、またスプライシングバリエント特異的な阻害効果を検討する目的で研究を開始した。この検討過程で以下のことが明らかとなった。

- ①ペリオスチン C 末端に存在する 4 つのスプライシングバリエント(図1 alternative splicing)は、定常状態では一番短いアイソフォーム Pn 4 を主に発現する(図 2、C57BL6 雄、8 週齢)
- ②肥満細胞の成熟(粘膜型から結合組織型への移行)で Pn 1-4 が発現し始める、exon 17 を含むバリエントは Wnt シグナルを増強する。また exon 17 を含むバリエント同士が結合する。
- ③心臓線維芽細胞においてもサイトカイン刺激による筋線維芽細胞への Phenotype 変化に伴い、exon 17 含有 Pn 1/3 へのバリエントスイッチが起こる。ヒト拡張型心筋症サンプルでも同様なペリオスチンバリエントスイッチが生ずる(図 3)
- ④ペリオスチンエクソン 17 ノックアウトマウスでは即時型アレルギー、肥満細胞脱顆粒の抑制(図 4)、大動脈縮攣モデルにおいて、心臓内肥満細胞数の抑制が認められた。



Pn1	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Pn2	15	16		18	19	20	21	22	23
Pn3	15	16	17	18	19	20		22	23
Pn4	15	16							23

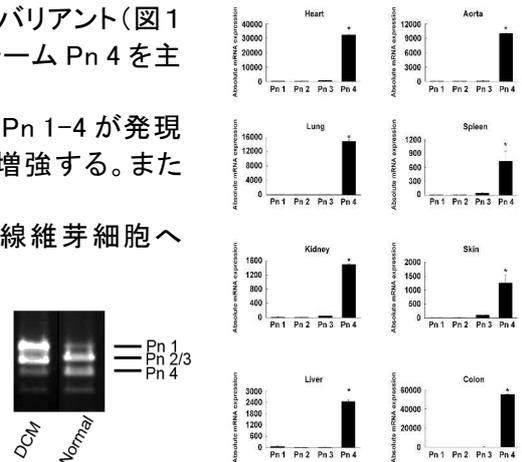


図3、ヒトDCMサンプル 図2 各ペリオスチンバリエントの発現(絶対量)

⑤さらにテーマは大幅に変わるが、癌腫を問わず抗がん剤治療抵抗性のメカニズムである上皮間葉転換マーカー(Snail、Vimentin など)と最も相関する因子としてペリオスチンがあり、中でも治療法の確立していないトリプルネガティブ乳がん(TNBC)において EMT マーカーとの相関のみならず予後規定因子となっていることが明らかとなった。

この研究において、非遺伝学的な抵抗性獲得機構(スプライシングバリエントスイッチ)が抵抗性バリエントを1つ高レベルで発現することにより薬剤抵抗性を生ずることが明らかとなってきている。我々の作成したバリエント選択の中和抗体は、このような特徴を持った細胞の選択的阻害が可能であり、疾患応用が広いと考えられる。今後は疾患を横断した治療抵抗性の共通メカニズムの探索とその制御を目的に研究を行う予定である。

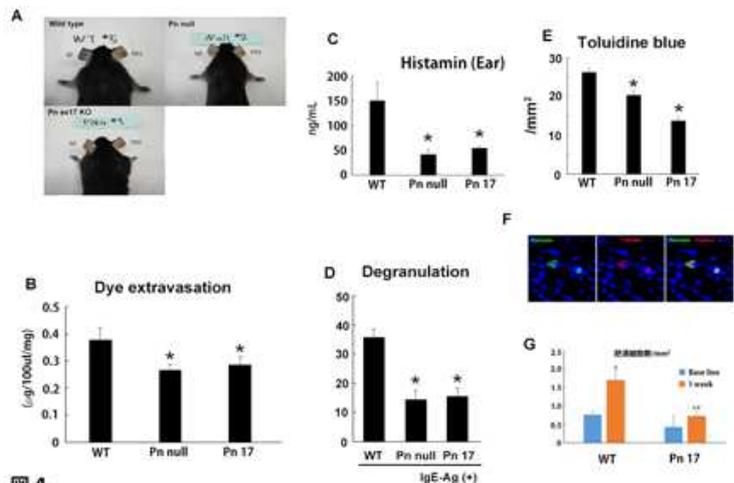


図4

研究を行う予定である。

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	2017年9月1日	Molecular Cardiovascular Metabolic Conference 2017 (神戸)、 <u>眞田 文博</u> 、谷山義明、村津 淳、大津 礼、樂木宏実、森下竜一、ペリオスチンスプライシング制御による難治性乳癌治療法の開発
2	2017年9月1日	Molecular Cardiovascular Metabolic Conference 2017(神戸)、 <u>村津 淳</u> 、眞田文博、谷山義明、大津 礼、樂木宏実、森下竜一、細胞外マトリックス Periostin のマスト細胞の分化機能獲得への影響
3	2017年6月2日	第17回日本抗加齢医学会総会、 <u>村津 淳</u> 、眞田文博、谷山義明、樂木宏実、森下竜一、マスト細胞の分化機能制御獲得過程における Periostin による制御機構”
4	2016年12月17日	第20回日本心血管内分泌代謝学会(東京)、 <u>村津 淳</u> 、眞田文博、谷山義明、樂木宏実、森下竜一、マスト細胞の分化機能獲得に対する細胞外マトリックス Periostin の影響
5	2016年12月16日	脳心血管抗加齢研究会 2016(東京)、 <u>眞田文博</u> 、ペリオスチン・スプライスバリエント制御による抗炎症効果の検討
6	2016年11月15日	American Heart Association 2016 (New Orleans, USA)、 <u>眞田文博</u> 、Selective blockade of periostin exon-17 improves heart failure after myocardial infarction
7	2016年10月30日	IVBM (Boston, USA)、 <u>眞田文博</u> 、Selective blockade of periostin exon-17 ameliorates heart failure after myocardial infarction
8	2016年9月26日	The 26 th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Seoul, Korea)、 <u>眞田文博</u> 、Selective blockade of periostin exon-17 improves cardiac performance in rat myocardial ischemia model
9	2016年9月2日	Molecular Cardiovascular Conference II(東京)、 <u>眞田文博</u> 、ペリオスチン・スプライスバリエント制御による炎症性疾患治療法の確立”
10	2015年11月29日	脳心血管抗加齢研究会 2015(大阪)、眞田文博、シンポジウム;液性因子による組織恒常性の破綻と維持”炎症性疾患におけるペリオスチンバリエントの役割”
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	現在投稿中	Scientific Reports
2	現在投稿中	Kidney International

3		
4		