

研究助成 2016—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	熊本大学医学部附属病院 循環器内科
氏 名	花谷 信介
研究テーマ	骨格筋-腎臓連関を司る骨格筋由来新規液性因子の探索とその臨床応用

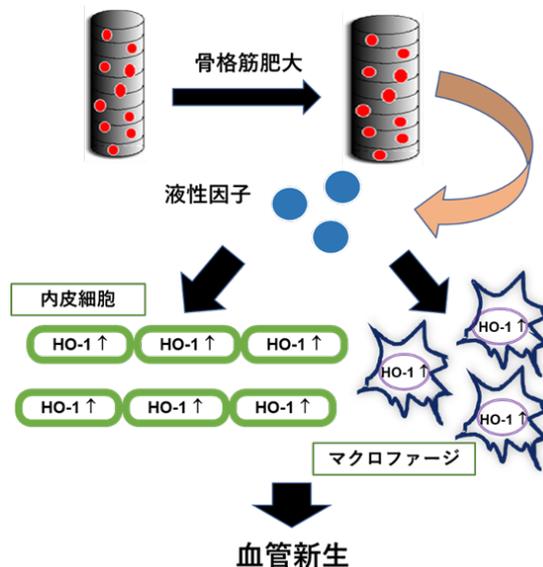
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

慢性腎臓病患者に合併するサルコペニアは QOL の低下のみならず予後悪化にもつながることが示されており、これに対する介入としてレジスタンストレーニングによる筋量の維持・増加の有効性が多く報告されるようになってきた。申請者らも骨格筋肥大モデルマウスを用いた基礎研究にて、骨格筋重量増加が遠隔臓器である腎臓や心臓に保護的に作用することをこれまでに報告している。本研究は、この機序の一つとして近年注目されている骨格筋由来の液性因子であるマイオカインを新規に同定し、その病的意義や臨床応用の可能性を検討するものである。特に今回の研究では、骨格筋肥大による臓器保護作用の機序として血管新生促進作用を有するサイトカインの関与に着目し、その同定および病態モデルにおける作用を検討した。

骨格筋肥大マウス(Akt1TG マウス)と野生型マウスの骨格筋にて発現に差異のあるタンパクを網羅的に解析したところ、多くの因子の発現が Akt1TG マウスで増加していることが明らかとなったが、本研究では、それらのうち腎臓保護作用が報告されている heme oxygenase 1(HO-1)に注目し研究を進めた。Akt1TG マウスおよび野生型マウスを用い下肢虚血モデルを作製したところ、野生型マウスと比較して Akt1TG マウスでは下肢虚血誘導後の血流改善が有意に大きかったが、これは HO-1 阻害剤の同時投与によりキャンセルされた。このことは Akt1TG マウスにおいて確認された血管新生促進作用に HO-1 が関与することを示すものと考えられ、これと一致して下肢虚血を誘導した Akt1TG マウス骨格筋では HO-1 のタンパク発現が増加することも確認された。しかしながら、HO-1 はアデノウイルスベクターにて Akt1 を過剰発現した培養骨格筋細胞では発現の変化が確認されず、また骨格筋細胞特異的に HO-1 をノックアウトしたマウスでは下肢虚血モデルにおける一定の表現型が確認されなかったことから、Akt1TG マウスの血管新生促進という表現型に関与する HO-1 は非骨格筋細胞由来のものであると考えられた。

下肢虚血後のマウス骨格筋を用いた免疫組織化学染色において、HO-1 は内皮細胞やマクロファージのマーカーに一致して染色されることが確認でき、また Akt1 を過剰発現させた培養骨格筋細胞の上清を添加した培養内皮細胞中で HO-1 のタンパク発現が増加することも明らかとなり、これらの結果から骨格筋の肥大は何らかの液性因子を介し、骨格筋組織中の内皮細胞やマクロファージにおける HO-1 の発現を増加させ、これが骨格筋組織における血管新生促進につながるものと考えられた。

今後は骨格筋細胞から分泌され、近傍の内皮細胞やマクロファージに作用するサイトカインの同定や、HO-1 血中濃度測定の臨床応用などを含め検討を行っていく予定である。



研究助成 2016—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	熊本大学医学部附属病院 循環器内科
氏	名	花谷 信介

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	<u>Hanatani S</u> , Izumiya Y, Onoue Y, Tanaka T, Yamamoto M, Ishida T, Yamamura S, Kimura Y, Araki S, Arima Y, Nakamura T, Fujisue K, Takashio S, Sueta D, Sakamoto K, Yamamoto E, Kojima S, Kaikita K, Tsujita K. Non-invasive testing for sarcopenia predicts future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. <i>Int J Cardiol.</i> in press. (2018).(査読有)
2	Onoue Y, Izumiya Y, <u>Hanatani S</u> , Ishida T, Arima Y, Yamamura S, Kimura Y, Araki S, Ishii M, Nakamura T, Oimatsu Y, Sakamoto K, Yamamoto E, Kojima S, Kaikita K, Tsujita K. Akt1-Mediated Muscle Growth Promotes Blood Flow Recovery After Hindlimb Ischemia by Enhancing Heme Oxygenase-1 in Neighboring Cells. <i>Circ J.</i> in press. (2018).(査読有)
3	Takae M, Yamamoto E, Fujisue K, Oike F, Nishihara T, Sueta D, Usuku H, Motozato K, Ito M, <u>Hanatani S</u> , Kanazawa H, Arima Y, Takashio S, Nakamura T, Suzuki S, Sakamoto K, Izumiya Y, Soejima H, Kojima S, Yamabe H, Kaikita K, Tsujita K. Coronary blood flow volume change is negatively associated with platelet aggregability in patients with non-obstructive ischemic heart disease who have no anti-platelet agents. <i>Int J Cardiol.</i> in press. (2018).(査読有)
4	Nishihara T, Tokitsu T, Sueta D, Takae M, Oike F, Fujisue K, Usuku H, Takashio S, <u>Hanatani S</u> , Kanazawa H, Arima Y, Sakamoto K, Izumiya Y, Yamabe H, Kaikita K, Yamamoto E, Tsujita K. Serum Potassium and Cardiovascular Events in Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Patients. <i>Am J Hypertens.</i> 31, 1098-105. (2018).(査読有)
5	Tabata N, Sueta D, Yamamoto E, Takashio S, Arima Y, Araki S, Yamanaga K, Ishii M, Sakamoto K, Kanazawa H, Fujisue K, <u>Hanatani S</u> , Soejima H, Hokimoto S, Izumiya Y, Kojima S, Yamabe H, Kaikita K, Tsujita K. Impact of current and past cancer history on the risk of cardiovascular events following percutaneous coronary intervention: a Kumamoto University Malignancy and Atherosclerosis (KUMA) study. <i>Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.</i> in press. (2017).(査読有)

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	2018年3月	第82回日本循環器学会学術集会、 Hanatani S , Izumiya Y, Yamamoto M, Ishida T, Yamamura S, Kimura Y, Araki S, Tsujita K., Noninvasive Testing for Sarcopenia Can Predict Future Heart Failure Events in Patients with Chronic Kidney Disease.
2	2018年3月	67th Annual Scientific Session & Expo the American College of Cardiology (2018)、Izumiya Y, Onoue Y, Hanatani S , Tsujita K., Akt1-Mediated Skeletal Muscle Growth Promotes Angiogenesis by Enhancing Heme Oxygenase-1 Expression in Surrounding Endothelial Cells.
3	2018年3月	67th Annual Scientific Session & Expo the American College of Cardiology (2018)、 Hanatani S , Yamamoto M, Ishida T, Yamamura S, Kimura Y, Araki S, Izumiya Y, Tsujita K., Non-invasive Screening Test for Sarcopenia is a Useful Predictor of Future Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease.
4	2018年3月	67th Annual Scientific Session & Expo the American College of Cardiology (2018)、Yamamoto M, Hanatani S , Ishida T, Yamamura S, Hirakawa K, Takashio S, Izumiya Y, Tsujita K., Human Epididymis Protein 4 is a Novel Fibrosis Marker to Predict Pathological Cardiac Remodeling and Adverse Outcomes in Patients with Dilated Cardiomyopathy.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		