

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	山口大学医学部附属病院 第二内科
氏 名	末富 建
研 究 テ ー マ	カルシウム恒常性を標的とした小胞体ストレス関連疾患に対する新規治療の開発

- 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、研究手法、研究成果などを、1ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

<研究目的> 心筋筋小胞体のリアノジン受容体（RyR2）の構造不安定化は Ca^{2+} 漏出が生じ、心不全や致死的不整脈を引き起こし、悪性高熱症の特効薬である Dantrolene は、RyR2 構造を安定化することで心不全や致死的不整脈を是正することが示されている。RyR2 は心臓以外に脳を含め広範な組織の小胞体に分布しており、ER 膜上の RyR2 の不安定化によって臓器・組織を問わず小胞体ストレスが誘導される病態が存在し、RyR2 を安定化することでこれらを包括的に治療する可能性が示唆される。本研究は、RyR2 へのカルモジュリン（CaM）結合親和性の増強が小胞体からの Ca^{2+} 漏出を抑制し、小胞体ストレス関連疾患の発症抑制効果が得られるかについて検討した。

<研究手法および成果> CaM の結合親和性が著しく高まる 1 アミノ酸変異（V3599K）を見出し、RyR2 V3599K knock-in（KI）マウスを開発。RyR2 の構造安定性が高く、カテコラミンストレス時の細胞内 Ca^{2+} 漏出がほぼ完全に抑制された。RyR2 V3599K KI マウスでは、WT マウスと異なり高脂肪食摂取後の脂肪肝を生じなかった。また、RyR2 構造安定化作用をもつ Dantrolene の投与によっても同様の脂肪肝抑制効果がみられた。パルミチン酸負荷培養肝細胞では、Dantrolene 添加により ER からの Ca^{2+} 漏出は抑制され GRP78 などの ER ストレスマーカーは低下し、脂肪沈着が抑制されていた。また RyR2 V3599K KI マウスを次世代型アルツハイマー病マウス：AppNL-G-F と交配させ AppNL-G-F/RyR2 V3599K double homo マウスを作成。本マウスでは、アミロイドβは同程度に増加していたにもかかわらず、短期記憶は改善、海馬の神経細胞数は増加、ER ストレスマーカーである ATF6、GRP78 の発現は抑制されていた。AppNL-G-F に Dantrolene を慢性投与しても同様の結果を得た。さらに、Monocrotaline（MCT）誘発性ラット PAH モデルおよび肺動脈縮窄術（PA banding）による右心圧負荷モデルにおいてみられた RyR2 からの CaM の解離は Dantrolene によって是正され、異常な Ca^{2+} spark が軽減し、右心機能が維持され、生命予後が改善した。

研究助成 2020 – 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	山口大学医学部附属病院 第二内科
氏	名	末富 建

1. 論文発表実績

- 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	<p>著者名： Yasutake Yano, Shigeki Kobayashi, Tomoyuki Uchida, Yaowei Chang, Junya Nawata, Shohei Fujii, Yoshihide Nakamura, <u>Takeshi Suetomi</u>, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano</p> <p>論文名： Stabilizing cardiac ryanodine receptor with dantrolene treatment prevents left ventricular remodeling in pressure-overloaded heart failure mice</p> <p>掲載誌名： Biochem Biophys Res Commun. 2023 Jan 29;642:175-184. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.12.063. Epub 2022 Dec 22. 査読有</p>
2	<p>著者名： Tomoyuki Uchida, Tetsuro Oda, Takeshi Yamamoto, Masako Inamitsu, Chihiro Sakai, Hitoshi Uchinoumi, <u>Takeshi Suetomi</u>, Yoshihide Nakamura, Yoko Okamoto, Satomi Tateda, Shohei Fujii, Shinji Tanaka, Junya Nawata, Takayuki Okamura, Shigeki Kobayashi, Masafumi Yano</p> <p>論文名： Endoplasmic reticulum stress promotes nuclear translocation of calmodulin, which activates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells</p> <p>掲載誌名： Biochem Biophys Res Commun. 2022 Nov 5;628:155-162. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.08.069. Epub 2022 Aug 28. 査読有</p>
3	<p>著者名： Chihiro Sakai, Mei Mikawa, Takeshi Yamamoto, Tomoyuki Uchida, Yoshihide Nakamura, Hideaki Akase, <u>Takeshi Suetomi</u>, Naomi Tominaga, Masako Inamitsu, Tetsuro Oda, Takayuki Okamura, Shigeki Kobayashi, Masafumi Yano</p> <p>論文名： Dantrolene reduces platelet-derived growth factor (PDGF)-induced vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation following vascular injury in mice</p> <p>掲載誌名： Biochem Biophys Res Commun. 2022 Oct 1;623:51-58. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.07.038. Epub 2022 Jul 16. 査読有</p>
4	<p>著者名： Shinji Tanaka, Takeshi Yamamoto, Mei Mikawa, Junya Nawata, Shohei Fujii, Yoshihide Nakamura, Takayoshi Kato, Masakazu Fukuda, <u>Takeshi Suetomi</u>, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shinichi Okuda, Takayuki Okamura, Shigeki Kobayashi, Masafumi Yano</p> <p>論文名： Stabilization of RyR2 maintains right ventricular function, reduces the development of ventricular arrhythmias, and improves prognosis in pulmonary hypertension</p> <p>掲載誌名： Heart Rhythm. 2022 Jun;19(6):986-997. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.02.003. Epub 2022 Feb 5. 査読有</p>

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	2022年11月	学会名: American Heart Association Scientific Sessions 発表者名: Takeshi Suetomi , Shinichi Okuda, Yoko Okamoto, Satomi Tateda, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano. 演題: Mediation of inflammation through Ca ²⁺ / Calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) in macrophage is essential for pressure overload-induced adverse cardiac remodeling
2	2021年8月	学会名: European Society of Cardiology Congress 発表者名: Takeshi Suetomi , Shinichi Okuda, Yoko Okamoto, Satomi Tateda, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano. 演題: Sterile Inflammation through Ca ²⁺ / Calmodulin-Dependent Protein Kinase II signaling is Essential for Adverse Cardiac Remodeling
3	2021年9月	学会名: 第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム 発表者名: Takeshi Suetomi , Masafumi Yano 演題: Anti-inflammatory approach targeting CaMKII δ as a novel therapeutic strategy to the heart failure
4	2021年12月	学会名: International Society for Heart Research 発表者名: Takeshi Suetomi , Shinichi Okuda, Yoko Okamoto, Satomi Tateda, Hitoshi Uchinoumi, Tetsuro Oda, Shigeki Kobayashi, Takeshi Yamamoto, Masafumi Yano. 演題: Sterile Inflammation through Ca ²⁺ / Calmodulin-Dependent Protein Kinase II signaling is Essential for Adverse Cardiac Remodeling
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		