

研究助成 2021 – 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 高齢者心不全治療学講座
氏 名	中村吉秀
研究テーマ	リアノジン受容体結合カルモジュリン制御による革新的心肥大・心不全治療

- 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)

本研究は、心筋のリアノジン受容体(RyR2)結合カルモジュリン(CaM)が、心不全、心肥大の進行に関する key 分子となることを証明し、心不全、心肥大に対する、これまでに無い治療法を確立することである。RyR2 結合 CaM は RyR2 の Ca²⁺放出の重要な調節因子であるばかりでなく、心筋細胞における CaM の供給源となり、CaMKII や CaN の活性化を介して、心肥大、心不全に重要なシグナル伝達に関与していることがわかった。本研究の目的は RyR2 からの CaM 解離を選択的に抑制することが、心不全・心肥大の是正につながるか、を実験的に検証することである。

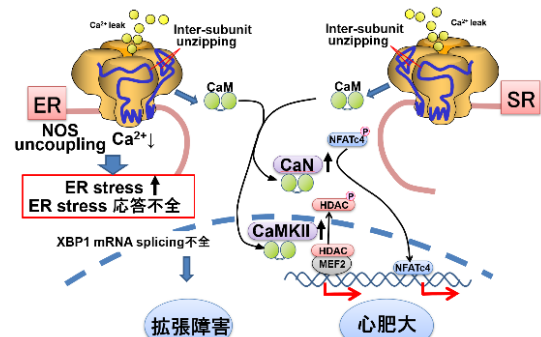


図1. SR・ER不全病としての心肥大・拡張不全

方法

- 1) 後天的要因（圧負荷、心筋梗塞、PAH モデル等）に伴う心不全、心肥大、致死的不整脈の発症を RyR2 からの CaM 解離抑制により阻止しうるかの検証：胸部大動脈狭窄（TAC）による慢性圧負荷、LAD 結紮による心筋梗塞（MI）負荷をマウス、MCT 誘発 PAH モデル、MCT 誘発 PAH モデル、two-hit HFpEF モデルマウスを用い、遺伝的(RyR2 V3599K KI マウス)あるいは薬物的(ダントロレン投与)に RyR2 からの CaM 解離を選択的に抑制することの左室機能、心筋細胞収縮能、Ca²⁺放出能、RyR2-CaM 連関、心肥大シグナル伝達、催不整脈性、生存率に与える影響を解析する。
- 2) RNAseq 解析による肥大抑制遺伝子の探査：WT および RyR2V3599K マウスの TAC の RNA seq 解析から、V3599K マウスにおいてのみ sham よりも LV での TPM が 4 倍を超える遺伝子を 15 個 pick up した。発見した 15 遺伝子の中からまずは Herpud1 について心肥大の抑制効果が認められるか検討する。

結果

- 1) TAC モデルにおいては V3599K KI マウスは心肥大を抑制し、予後の改善を見た。LAD 結紮による MI モデルマウスにおいても、V3599K KI マウスは心筋リモデリングを抑制し、予後を改善した。MCT 誘発 PAH モデルラットにおいては、100mg/kg/day ダントロレンの投与が右室肥大を抑制し、不整脈を抑制し、予後を著しく改善した。two-hit HFpEF モデルマウスにおいて、V3599K KI マウス、100mg/kg/day ダントロレンの投与は心肥大を抑制し、E/e'を低下させ、運動耐容能を改善させた。
- 2) ラット心筋細胞由来の H9C2 細胞において Herpud1 の過剰発現は Ang II 誘発の細胞肥大を抑制した。また Herpud1 の knock down は H9C2 肥大を誘発した。

研究助成 2021 – 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 高齢者心不全治療学講座
氏 名	中村吉秀

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	Fujii S, Kobayashi S, Chang Y, Nawata J, Yoshitomi R, Tanaka S, Kohno M, <u>Nakamura Y</u> , Ishiguchi H, Suetomi T, Uchinoumi H, Oda T, Okuda S, Okamura T, Yamamoto T, Yano M. RyR2-targeting therapy prevents left ventricular remodeling and ventricular tachycardia in post-infarction heart failure. J Mol Cell Cardiol. 2023 Mar 22;S0022-2828(23)00052-4. doi: 10.1016/j.yimcc.2023.03.007. 査読有
2	Nawata J, Yamamoto T, Tanaka S, Yano Y, Uchida T, Fujii S, <u>Nakamura Y</u> , Suetomi T, Uchinoumi H, Oda T, Kobayashi S, Yano M. Dantrolene improves left ventricular diastolic property in mineralcorticoid-salt-induced hypertensive rats, Biochem Biophys Rep. 2023 Mar 1;34:101449. doi: 10.1016/j.bbrep.2023.101449. 査読有
3	Fujioka R, Yamamoto T, Maruta A, <u>Nakamura Y</u> , Tominaga N, Inamitsu M, Oda T, Kobayashi S, Yano M. Herpud1 modulates hypertrophic signals independently of calmodulin nuclear translocation in rat myocardium-derived H9C2 cells. Biochem Biophys Res Commun. 2023 Feb 17;652:61-67. doi: 10.1016/j.bbrc.2023.02.038. 査読有
4	Yano Y, Kobayashi S, Uchida T, Chang Y, Nawata J, Fujii S, <u>Nakamura Y</u> , Suetomi T, Uchinoumi H, Oda T, Yamamoto T, Yano M. Stabilizing cardiac ryanodine receptor with dantrolene treatment prevents left ventricular remodeling in pressure-overloaded heart failure mice. Biochem Biophys Res Commun. 2023 Jan 29;642:175-184. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.12.063. 査読有
5	Uchida T, Oda T, Yamamoto T, Inamitsu M, Sakai C, Uchinoumi H, Suetomi T, <u>Nakamura Y</u> , Okamoto Y, Tateda S, Fujii S, Tanaka S, Nawata J, Okamura T, Kobayashi S, Yano M. Endoplasmic reticulum stress promotes nuclear translocation of calmodulin, which activates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun. 2022 Nov 5;628:155-162. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.08.069. 査読有
6	Sakai C, Mikawa M, Yamamoto T, Uchida T, <u>Nakamura Y</u> , Akase H, Suetomi T, Tominaga N, Inamitsu M, Oda T, Okamura T, Kobayashi S, Yano M. Dantrolene reduces platelet-derived growth factor (PDGF)-induced vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation following vascular injury in mice. Biochem Biophys Res Commun. 2022 Oct 1;623:51-58. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.07.038. 査読有
7	Mikawa M, Yamamoto T, Sakai C, <u>Nakamura Y</u> , Tanaka S, Tominaga N, Inamitsu M, Oda T, Kobayashi S, Yano M. Herpud1 Suppress Angiotensin II Induced Hypertrophy in Cardiomyocytes. Biochem Biophys Rep. 2022 Mar 16;30:101248. doi: 10.1016/j.bbrep.2022.101248. 査読有
8	Tanaka S, Yamamoto T, Mikawa M, Nawata J, Fujii S, <u>Nakamura Y</u> , Kato T, Fukuda M, Suetomi T, Uchinoumi H, Oda T, Okuda S, Okamura T, Kobayashi S, Yano M. Stabilization of RyR2 maintains right ventricular function, reduces the development of ventricular arrhythmias, and improves prognosis in pulmonary hypertension. Heart Rhythm. 2022 Jun;19(6):986-997. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.02.003. 査読有
9	
10	
11	

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	2023.3.12	The 87th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Junya Nawata、 Takeshi Yamamoto、 Tomoyuki Uchida、 Yasutake Yano、 Shinji Tanaka、 Shohei Fujii、 <u>Yoshihide Nakamura</u> 、 Takeshi Suetomi、 Hitoshi Uchinoumi、 Tetsuro Oda、 Shigeki Kobayashi、 Masafumi Yano. Dantrolene Improves Diastolic Function of Left
2	2023.3.11	The 87th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Tomoyuki Uchida、 Tetsuro Oda、 Takeshi Yamamoto、 Hitoshi Uchinoumi、 Takeshi Suetomi、 <u>Yoshihide Nakamura</u> 、 Shohei Fujii、 Jyunya Nawata、 Yasutake Yano、 Shigeki Kobayashi、 Masafumi Yano. Impaired Calmodulin Binding Affinity to Ryanodine Receptor
3	2022.12	CVMW2022 01-IS-2 Tomoyuki Uchida、 Tetsuro Oda、 Takeshi Suetomi、 Naoomi Tominaga、 Takeshi Yamamoto、 Shigeki Kobayashi、 <u>Yoshihide Nakamura</u> 、 Shohei Fujii、 Hitoshi Uchinoumi、 Jyunya Nawata、 Shinji Nawata、 Masafumi Yano. Restoring calmodulin binding affinity to ryanodine
4	2022.12	CVMW2022 01-IS-1 Yasutake Yano、 Shigeki Kobayashi、 Tomoyuki Uchida、 Yaowei Chang、 Jyunya Nawata、 Shohei Fujii、 <u>Yoshihide Nakamura</u> 、 Takeshi Suetomi、 Hitoshi Uchinoumi、 Tetsuro Oda、 Takeshi Yamamoto、 Masafumi Yano. Stabilization of RyR2 tetrameric structure inhibits
5	2022.3	The 86th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Shohei Fujii、 Shigeki Kobayashi、 Yaowei Chang、 Junya Nawata、 Shinji Tanaka、 <u>Yoshihide Nakamura</u> 、 Takeshi Suetomi、 Hitoshi Uchinoumi、 Tetsuro Oda、 Takeshi Yamamoto、 Masafumi Yano Stabilization of RyR2 Tetrameric Structure Improves Prognosis
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		