

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	東京慈恵会医科大学 循環器内科
氏 名	名越 智古
研究テーマ	心疾患における Na/糖共輸送体の発現制御と病態生理学的機能の解明

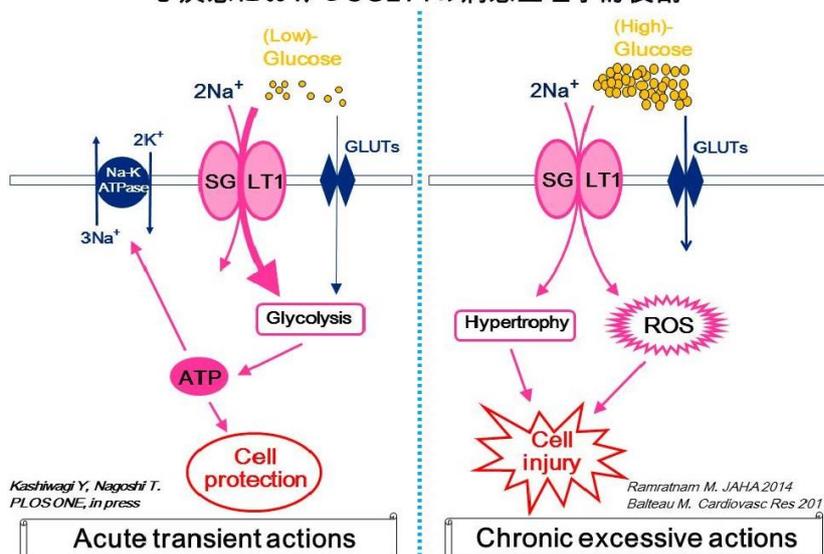
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【目的】 病的な心筋において主要なエネルギー基質となる糖の取り込み能と利用効率の最適化は虚血を含めた様々な心疾患の特に急性期治療において重要である。心筋細胞における糖輸送体は、濃度勾配依存性促進拡散型糖輸送体の GLUT と、ナトリウム勾配を駆動力として糖を能動輸送する SGLT に大別される。GLUT に関してはその制御・作用機構はすでに広く検討されている一方で、SGLT(心臓では subtype 1 が dominant とされている)の病態生理作用は未知な部分が多い。本研究では、虚血再灌流障害における心臓 SGLT1 の役割をエネルギー代謝制御の観点から検討した。

【方法と結果】 ヒト剖検心を用いて免疫組織染色、及び膜タンパクの抽出を行ったところ、心臓死の有無に関わらず、SGLT1 が左右心房・心室全体に相当量発現していることが確認された。また、マウス心筋の膜分画タンパクにおいても、SGLT1 は虚血再灌流前後で一貫して十分量の発現を認めた。続いて、マウス Langendorff 摘出灌流心を用い、20分虚血/40分再灌流を施行し、SGLT 阻害薬であるフロリジン投与することにより、虚血再灌流障害における心臓 SGLT1 の役割をエネルギー代謝制御の観点から検討した。フロリジン投与群では、ベースラインの心機能は有意差を認めなかったが、虚血再灌流後の左室内圧回復率及び rate pressure product の有意な低下を認めた。また、灌流液中に流出した CPK 値の上昇と TTC 染色による梗塞サイズの有意な増大を認めた。ATP 枯渇の指標である ischemic contracture 開始時間はフロリジン群で有意に短縮していた。これに一致して、心組織中の ATP 含量はフロリジン群で有意に低下していた。また、摘出灌流心組織における糖取り込み能を測定したところ、虚血再灌流後にコントロール群では著明に糖取り込み能が亢進したが、この反応はフロリジン群で有意に抑制されていた。これに一致して、解糖系活性化の指標である、灌流液中への乳酸の流出は、フロリジン群で有意に低下していた。

【結論】 SGLT1 はヒトの心筋に相当量発現していることが確認された。心臓 SGLT1 の短期的活性化は、虚血再灌流中の心筋への糖取り込み能の亢進及び解糖系活性化と、これに伴う ATP 供給を介して、心保護的に働くことが示された (*PLOS ONE, in press*)。一方、SGLT1 の持続過剰発現・活性は酸化ストレスや心筋肥大・線維化を引き起こし、逆に悪影響を与える可能性も報告されており、今後の検討課題の一つである。いずれにしても、心臓エネルギー代謝研究において、SGLT1 は重症虚血時の短期的糖代謝活性化機構の一つとして注目すべき存在である。

心疾患における SGLT1 の病態生理学的役割



Banyu Foundation Research Grant 2013—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	東京慈恵会医科大学 循環器内科
氏	名	名越 智古

1. 論文発表実績 (*Corresponding author、すべて査読あり)	
	<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	Kashiwagi Y, <u>Nagoshi T*</u> , Yoshino T, Tanaka TD, Ito K, Harada T, Takahashi H, Ikegami M, Anzawa R, Yoshimura M. Expression of SGLT1 in human hearts and impairment of cardiac glucose uptake by phlorizin during ischemia-reperfusion injury in mice. <i>PLOS ONE</i> , in press.
2	Inoue Y, Kawai M, Minai K, Ogawa K, <u>Nagoshi T</u> , Ogawa T, Yoshimura M. The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure. <i>Metabolism</i> , in press
3	Suzuki H, Kayama Y, Sakamoto M, Iuchi H, Shimizu I, Yoshino T, Katoh D, <u>Nagoshi T</u> , Tojo K, Minamino T, Yoshimura M, Utsunomiya K. Arachidonate 12/15-lipoxygenase-induced inflammation and oxidative stress are involved in the development of Diabetic Cardiomyopathy. <i>Diabetes</i> . 2015;64:618-630
4	Ogawa K, Tanaka T, <u>Nagoshi T</u> , Sekiyama H, Arase S, Minai K, Ogawa T, Yoshimura M. Increase in the oxidised low-density lipoprotein level by smoking and the possible inhibitory effect of statin therapy in patients with cardiovascular disease: a retrospective study. <i>BMJ Open</i> 2015;5:e005455.
5	Minai K, Ogawa T, Kawai M, Komukai K, Tanaka T, Ogawa K, <u>Nagoshi T</u> , Arase S, Morimoto S, Inoue Y, Sekiyama H, Urabe A, Matsuo S, Hongo K, Yoshimura M. The plasma B-type natriuretic peptide levels are low in males with stable ischemic heart disease (IHD) compared to those observed in patients with non-IHD: A retrospective study. <i>PLOS ONE</i> . 2014;9:e108983
6	Yoshino T, <u>Nagoshi T*</u> , Anzawa R, Kashiwagi Y, Ito K, Katoh D, Fujisaki M, Kayama Y, Date T, Hongo K, Yoshimura M. Preconditioning actions of aldosterone through p38 signaling modulation in isolated rat hearts. <i>J. Endocrinol.</i> 2014;222:289-299.
7	Ito K, Date T, Hongo K, Katoh D, Fujisaki M, Yoshino T, Kashiwagi Y, Kawai M, <u>Nagoshi T</u> , Yamashita S, Inada K, Matsuo S, Yamane T, Yoshimura M. Protease activated receptor-1, but not -2, -3 and -4, is the player in the pathogenesis of atrial fibrosis; The experiment by neonatal rat atrial fibroblasts. <i>Int. J. Cardiol. Heart & Vessels</i> . 2014;2:21-3
8	Fujisaki M, <u>Nagoshi T*</u> , Nishikawa T, Date T, Yoshimura M. Rapid Induction of Aldosterone Synthesis in Cultured Neonatal Rat Cardiomyocytes under High Glucose Conditions. <i>BioMed Res. Int.</i> 2013:1-6

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	2015年8月30日	ESC Best Posters Session ; Kashiwagi Y, Nagoshi T , Yoshino T, Tanaka TD, Ito K, Harada T, Takahashi H, Ikegami M, Anzawa R, Yoshimura M. Expression of SGLT1 in human hearts and impairment of cardiac energy metabolism by phlorizin during ischemia-reperfusion injury in mice.
2	2015年4月26日	日本循環器学会 シンポジウム ; Nagoshi T , Kashiwagi Y, Yoshino T, Yoshimura M. The Pathophysiological Role of Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) during Ischemia-Reperfusion Injury: Expectations and Some Concerns about SGLT Inhibition in the Heart.
3	2014年11月17日	American Heart Association ; Kashiwagi Y, Nagoshi T , Yoshino T, Anzawa R and Yoshimura M. Critical Role of Sodium-Glucose Cotransporter 1 in the Cardioprotection through the Maintenance of Energy Production During Ischemia-Reperfusion Injury.
4	2014年5月31日	The 7th International Aldosterone Forum 招聘講演 : Nagoshi T . Critical roles of local aldosterone system in the pathophysiology of heart disease.
5	2014年4月24日	日本内分泌学会総会 シンポジウム ; 名越智古. 心臓でのアルドステロン産生調節・作用機構とその病態への関与.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2015年12月12日	国際心臓研究学会 (ISHR) シンポジウム
2		
3		
4		