

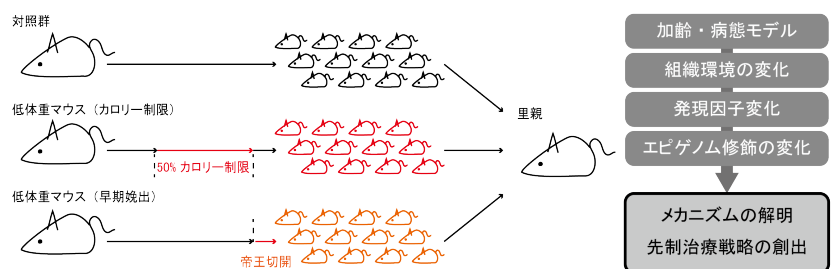
研究助成 2015—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	熊本大学医学部附属病院 心血管寄附講座
氏 名	有馬 勇一郎
研究テーマ	エピゲノム修飾に注目した生活習慣病胎児発症起源説のメカニズム解明

- ・ 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)

胎児期に環境ストレスに暴露されると、成人後の心疾患リスクが上昇することが知られている。しかしながら機序が不明であるため、適切な対策を講じることができない。本研究では、小さく生まれることがどのような機序で成人後心疾患のリスク上昇に

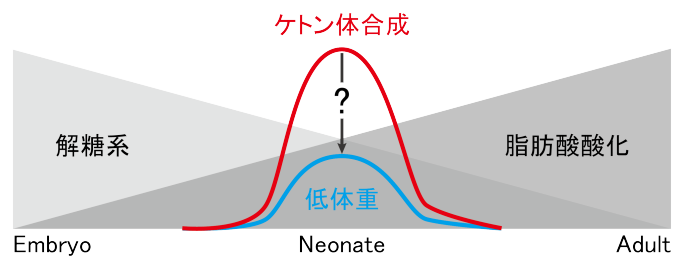


関与するか検証するため、出生児低体重マウスを作成することでメカニズムの解明に挑んだ(右上図)。

本研究助成を受けて、胎生中期のカロリー制限と出産予定日前日の帝王切開により、2種類の出生児低体重マウス（低体重マウス）を作成することに成功した。カロリー制限による低体重マウスは、成長に伴い体重差が消失することが確認されたが、心臓重量も成長とともに重量差が消失することが明らかとなり、なんらかの代償機構が作用していることが示唆された。新生仔期は心筋が再生能を有し、増殖・成熟に重要な時期であることが近年の研究で報告されていたため、生後3日目の時期で低体重マウスと対照群を比較した結果、低体重マウスでは組織内の非心筋細胞が有意に減少していることが明らかとなった。

続いて、変化の原因となる因子を抽出するため、新生仔期の心筋細胞をマイクロアレイにて比較した結果、ミトコンドリア局在型の HMG-CoA シンターゼである HMGCS2 の発現が低体重マウスで有意に低下していることが明らかとなった。本酵素はケトン体合成に重要な酵素であるため、新生仔期の HMGCS2 の発現量とケトン体合成能を検討した結果、これまでケトン体を消費する臓器と考えられていた心臓において、新生仔期にのみ一過性にケトン体合成能が亢進することが確認された。

ここまでの研究で、新生仔期の低出生体重マウス心臓における構成細胞比率の変化と心筋形質自体の変化が明らかになり、かつケトン体合成能に変化が生じていることを見出した。心筋のエネルギー代謝は、胎仔期は解糖系が中心であるが、成体では脂肪酸酸化が主体となる。新生仔期はその移行期に当たるが、その移行期にケトン体合成能が亢進する



意義については明らかでない(上図)。そこで今後は、低体重マウスにおける心臓微小環境の変化を、心筋エネルギー代謝の変化とケトン体合成能の関わりを中心に、以下の問いを設定してメカニズムの解明に挑む方針である。

研究助成 2015—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 心血管寄附講座
氏	名	有馬 勇一郎

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	Arima Y, Kaikita K, Ishii M, Ito M, Sueta D, Oimatsu Y, Sakamoto K, Tsujita K, Kojima S, Nakagawa K, Hokimoto S, Ogawa H. Assessment of platelet-derived thrombogenicity by the total thrombus-formation analysis system in coronary artery disease patients on antiplatelet therapy. <i>J Thromb Haemost.</i> 2016 Apr;14:850-9. (査読あり)
2	Tabata N, Sueta D, Akasaka T, <u>Arima Y</u> , Sakamoto K, Yamamoto E, Izumiya Y, Yamamuro M, Tsujita K, Kojima S, Kaikita K, Morita K, Oniki K, Saruwatari J, Nakagawa K, Hokimoto S*. <i>Helicobacter pylori</i> Seropositivity in Patients with Interleukin-1 Polymorphisms Is Significantly Associated with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. PLoS One. 2016 Nov 10;11(11):e0166240. (査読あり)
3	Sueta D, <u>Arima Y</u> , Hokimoto S*, Mukunoki T, Tabata N, Akasaka T, Sato T, Otani J, Ogawa H. Unprotected left main intervention for surgery-ineligible patients with coronary artery disease-Usefulness of micro-CT images for stent. Int J Cardiol. 2016 Oct 15;221:385-9. (査読あり)

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
・ 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	2016年7月23日 -24日	第5回日本 DOHaD 研究会学術集会 有馬勇一郎 胎生期低栄養マウスモデルにおける心重量の変化
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿済(in press) 2017 秋刊行予定	Springer 社 Advances in Experimental Medicine Biology Series “DOHaD: From Biological Basis to Clinical Significance” Part2 Fetal Origins of Hypertension, <u>Yuichiro Arima*</u> , Koichi Nishiyama, Yasuhiro Izumiya, Koichi Kaikita, Seiji Hokimoto and Kenichi Tsujita (*Corresponding Author)