

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	慶應義塾大学医学部循環器内科
氏 名	遠藤 仁
研究テーマ	脂肪酸代謝物による心血管系疾患の制御メカニズムの解明
<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。 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) <p>生体内において脂質は様々な役割を担っています。細胞を包む膜の一部となったり、体のエネルギー源として使われたり、脂質メディエーターと呼ばれる細胞に刺激を与える物質として働いたり、生命現象に欠かすことのできない栄養素です。脂肪酸とその代謝物は多様性に富んでおり、その質や量によって、細胞・組織の機能に影響を及ぼしています。</p> <p>細胞・組織に含まれる沢山の脂質のバランスが正常状態から崩れると、心筋細胞の機能が低下したり、または心筋細胞死をまねくなどの心臓の機能的・組織的傷害が誘導されると考えられていますが、その詳しいメカニズムや意味については多くの点が不明のままです。ダイエットなどのカロリー制限は、寿命の延長や臓器保護の効果があり、心臓についても有益であることが知られています。この効果のカギとなる分子が長寿遺伝子 Sirt1 です。Sirt1 は、脂肪肝などの臓器の脂質バランスが偏った状態・疾患に対して保護的な役割を担います。そこで我々は、Sirt1 の心臓における脂質環境に対する役割を明らかにし、心臓の脂質組成の変化が細胞機能におよぼす影響とそのメカニズムの解明を目的に研究を行ないました。</p> <p>Sirt1 遺伝子を心臓だけ欠失させた (CKO) マウスに飽和脂肪酸のパルミチン酸を豊富に含む高脂肪食を与えると、通常の野生型マウスより体重および心臓の重量が増加しました。パルミチン酸高脂肪食のマウスでは心臓機能の異常（拡張障害）が出現しますが、Sirt1 CKO マウスでは野生型よりその障害が増悪しました。次に、胎児ラットの初代心筋培養細胞を使った実験で、Sirt1 の遺伝子発現を低下させる（ノックダウン）と、パルミチン酸負荷で容易に細胞死が誘導されました。細胞膜の脂質環境がどのように変化しているかをしらべるため、膜リン脂質の脂肪酸組成を調べたところ、Sirt1 KD 群でパルミチン酸(16:0)/パルミトレン酸(16:1)が有意に増加していました。この脂肪酸組成の変化に寄与しうる脂肪酸不飽和酵素 SCD1 は Sirt1 KD 群で顕著に発現低下しており、さらに細胞機能の障害や細胞死と関連のある小胞体ストレス分子 CHOP, BiP は Sirt1 KD 群で強く誘導されていました。さらに、パルミチン酸負荷による心筋細胞の細胞死は、不飽和脂肪酸のオレイン酸(18:1) や、Sirt1 活性化剤 NMN (nicotinamide mononucleotide) の投与で著しく減少し、マウスを使った動物実験においても前述の脂肪酸、Sirt1 活性化剤の投与によって高脂肪酸負荷による心臓への毒性は改善されました。</p> <p>本研究から、心臓における Sirt1 分子の役割は、脂肪酸不飽和酵素 SCD1 の発現をコントロールすることで、高脂肪食によって細胞膜を構成する脂肪酸が飽和に偏ることを抑制し、膜脂質の飽和化で誘導される小胞体ストレスを抑えることで、心筋細胞が機能障害や細胞死を起こさないようにしていることが明らかになりました。</p>	

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	慶應義塾大学医学部循環器内科
氏名	遠藤 仁
・ 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 <i>in press</i> 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	Tanaka H, Kataoka M, Isobe S, Yamamoto T, Shirakawa K, <u>Endo J</u> , Satoh T, Hakamata Y, Kobayashi E, Sano M, Fukuda K. Therapeutic impact of dietary vitamin D supplementation for preventing right ventricular remodeling and improving survival in pulmonary hypertension. <i>PLoS One</i> (2017);12(7):e0180615. 査読あり
2	Ono T, Kamimura N, Matsuhashi T, Nagai T, Nishiyama T, <u>Endo J</u> , Hishiki T, Nakanishi T, Shimizu N, Tanaka H, Ohta S, Suematsu M, Ieda M, Sano M, Fukuda K, Kaneda R. The histone 3 lysine 9 methyltransferase inhibitor chaetocin improves prognosis in a rat model of high salt diet-induced heart failure. <i>Sci Rep.</i> 7:39752(2017). doi: 10.1038/srep39752. 査読あり
3	Murata M, Tsugu T, Kawakami T, Kataoka M, Minakata Y, <u>Endo J</u> , Tsuruta H, Itabashi Y, Maekawa Y, Fukuda K. Right ventricular dyssynchrony predicts clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension. <i>Int J Cardiol.</i> 228:912-918(2017). doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.244. 査読あり
4	Murata M, Tsugu T, Kawakami T, Kataoka M, Minakata Y, <u>Endo J</u> , Tsuruta H, Itabashi Y, Maekawa Y, Murata M, Fukuda K. Prognostic value of three-dimensional echocardiographic right ventricular ejection fraction in patients with pulmonary arterial hypertension. <i>Oncotarget.</i> 7(52):86781-86790(2016). doi: 10.18632/oncotarget.13505. 査読あり
5	Shirakawa K, Yan X, Shinmura K, <u>Endo J</u> , Kataoka M, Katsumata Y, Yamamoto T, Anzai A, Isobe S, Yoshida N, Itoh H, Manabe I, Sekai M, Hamazaki Y, Fukuda K, Minato N, Sano M. Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue. <i>J Clin Invest.</i> 126(12):4626-4639(2016). doi: 10.1172/JCI88606. 査読あり
6	Yamamoto T, Tamaki K, Shirakawa K, Ito K, Yan X, Katsumata Y, Anzai A, Matsuhashi T, <u>Endo J</u> , Inaba T, Tsubota K, Sano M, Fukuda K, Shinmura K. Cardiac Sirt1 mediates the cardioprotective effect of caloric restriction by suppressing local complement system activation after ischemia-reperfusion. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol.</i> 310(8):H1003-14(2016). doi: 10.1152/ajpheart.00676.2015. 査読あり

7	<u>Endo J</u> , Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Review, <i>J Cardiol.</i> 67(1):22-7(2016). 査読あり
8	Hayashiji N, Yuasa S, Miyagoe-Suzuki Y, Hara M, Ito N, Hashimoto H, Kusumoto D, Seki T, Tohyama S, Kodaira M, Kunitomi A, Kashimura S, Takei M, Saito Y, Okata S, Egashira T, <u>Endo J</u> , Sasaoka T, Takeda S, Fukuda K. G-CSF supports long-term muscle regeneration in mouse models of muscular dystrophy. <i>Nat Commun.</i> 6:6745. doi: 10.1038/ncomms7745 (2015). 査読あり
9	Matsuhashi T, Hishiki T, Zhou H, Ono T, Kaneda R, Iso T, Yamaguchi A, <u>Endo J</u> , Katsumata Y, Atsushi A, Yamamoto T, Shirakawa K, Yan X, Shinmura K, Suematsu M, Fukuda K, Sano M. Activation of pyruvate dehydrogenase by dichloroacetate has the potential to induce epigenetic remodeling in the heart. <i>J Mol Cell Cardiol.</i> 82:116-124 (2015). 査読あり
10	Anzai A, Shimoda M, <u>Endo J</u> , Kohno T, Katsumata Y, Matsuhashi T, Yamamoto T, Ito K, Yan X, Shirakawa K, Shimizu-Hirota R, Yamada Y, Ueha S, Shinmura K, Okada Y, Fukuda K, Sano M. Adventitial CXCL1/G-CSF Expression in Response to Acute Aortic Dissection Triggers Local Neutrophil Recruitment and Activation Leading to Aortic Rupture. <i>Circ Res.</i> 116(4):612-23 (2015). 査読あり

様式 4-2②

・ 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	2017年10月12日-14日	日本心不全学会、山本恒久、「心筋Sirt1は細胞膜脂肪酸組成の調整により脂肪毒性を抑制する」
2	2017年6月2日-4日	第17回日本抗加齢医学学会総会、山本恒久、「心筋Sirt1は膜脂肪酸組成の調整により脂肪毒性を抑制する」
3	2017年3月17日-19日	日本循環器学会、山本恒久、「Cytotoxic effect of Palmitate is Caused by a Change in Membrane Fatty Acid Composition and ER stress」、「Cardiac Sirt1 has a protective role in Lipotoxic Cardiomyopathy through Maintaining Membrane Fatty Acid Composition」
4	2016年7月19日	BCVS 2016, J Endo,『A Novel Mechanism for Aberrant Aldosterone Production in Heart Failure.』
5	2016年3月19日	日本循環器学会学術集会、遠藤仁、AHA-JCS Joint Symposium Functional Importance of Immune Cells in the Heart「Omega-3 Fatty Acid Metabolism in Cardiac Macrophages」
6	2015年12月12日	第23回日本血管生物医学会学術集会、遠藤仁、「加齢性骨格筋萎縮サルコペニアの新たな分子機序の解

		明」
7	2015年9月19日	日本心臓病学会、遠藤仁、「ω-3 脂肪酸代謝物の心臓保護効果の新たなメカニズム」
・ 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		特になし
2		
3		
4		