

研究助成 2016—生活習慣病領域—
研究成果報告書(最終) <概要>

| | |
|--------------|--------------------------|
| 所 属 | 北海道大学大学院 医学研究院 循環病態内科学 |
| 氏 名 | 高田 真吾 |
| 研究テーマ | mitoNEET 欠損による心不全発症機序の解明 |

- ・ 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)

【研究背景および目的】

mitoNEET はミトコンドリア外膜に存在する膜貫通型タンパクであるが、ミトコンドリアにおけるエネルギー産生を調整することで生命現象の維持に関与しているばかりではなく、ミトコンドリアの形態制御において重要な役割を担っている可能性が示唆されている。本研究の目的は、mitoNEET 欠損に起因するミトコンドリア形態制御の破綻が、膜電位・呼吸能低下や酸化ストレスを介してミトコンドリア機能障害を引き起こすことで心不全の発症に関与するという仮説を検証した。

【研究手法および研究成果】

①加齢による mitoNEET 発現の低下

野生型(WT)マウスの mitoNEET 発現は総タンパクおよび単位ミトコンドリアタンパクあたりともに、若年期(3カ月齢)に比較し、高齢期(12カ月齢)で有意に低下した。

②mitoNEET 欠損によるミトコンドリア構造異常、活性酸素種(ROS)増加および機能低下

我々は mitoNEET 心筋特異的欠損マウス(mNT cKO)を作成した。若年期時点から電子顕微鏡画像で評価したミトコンドリアの形態は膨張し、クリスタ構造異常を示した。若年期の mNT cKO はミトコンドリア由来 ROS 産生が増加したが、ミトコンドリア機能および心機能・形態に異常はなかったが、高齢期においてミトコンドリア ROS 増加とともにミトコンドリア呼吸能も低下した。

③mitoNEET によるミトコンドリア鉄制御機構の解明

若年期から高齢期まで増加していたミトコンドリア由来の ROS はミトコンドリア鉄の増加が関与していた。また、このミトコンドリア鉄は mitoNEET とトランスフェリン受容体(TfR)の相互作用によって制御されていた。

④mitoNEET 欠損による心不全発症

mitoNEET cKO マウスにおいて、ミトコンドリア機能が低下していた 12カ月齢から心エコーによる心機能が低下し、16カ月齢において mNT cKO マウスはミトコンドリア呼吸能の低下とともに、心・肺重量が増加した。生後 500 日前後にほぼ全例死亡した。

【結論】

mitoNEET の欠損はミトコンドリアの形態異常やミトコンドリア鉄・ROS を増加させ、加齢に伴いミトコンドリア機能の低下により、心不全を発症させる。

研究助成 2016—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 | 北海道大学大学院 医学研究院 循環病態内科学 |
| 氏 名 | 高田 真吾 |

| 1. 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 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 | Matsumoto J*, Takada S* , Kinugawa S, Furihata T, Nambu H, Kakutani N, Tsuda M, Fukushima A, Yokota T, Tanaka S, Takahashi H, Watanabe M, Hatakeyama S, Matsumoto M, Nakayama KI, Otsuka Y, Sabe H, Tsutsui H, Anzai T. Brain-derived neurotrophic factor improves limited exercise capacity in mice with heart failure. <i>Circulation</i> in press. * contributed equally to this work. |
| 2 | Kakutani N, Fukushima A, Yokota T, Katayama T, Nambu H, Shirakawa R, Maekawa S, Abe T, Takada S , Furihata T, Ono K, Okita K, Kinugawa S, Anzai T. Impact of High Respiratory Exchange Ratio During Submaximal Exercise on Adverse Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure. <i>Circ J</i> in press. |
| 3 | Tsuda M, Fukushima A, Matsumoto J, Takada S , Kakutani N, Nambu H, Yamanashi K, Furihata T, Yokota T, Okita K, Kinugawa S, Anzai T. Protein Acetylation in Skeletal Muscle Mitochondria Is Involved in Impaired Fatty Acid Oxidation and Exercise Intolerance in Heart Failure. <i>J Cachexia Sarcopenia Muscle</i> in press. |
| 4 | Tenma T, Mitsuyama H, Watanabe M, Kakutani N, Otsuka Y, Mizukami K, Kamada R, Takahashi M, Takada S , Sabe H, Tsutsui H, Yokoshiki H. Small-Conductance Ca ²⁺ -Activated K ⁺ Channel Activation Deteriorates Hypoxic Ventricular Arrhythmias via CaMKII in Cardiac Hypertrophy. <i>Am J Physiol Circ Heart Physiol</i> 315:H262-H272, 2018. |
| 5 | Kadoguchi T*, Takada S* , Yokota T, Furihata T, Matsumoto J, Tsuda M, Mizushima W, Fukushima A, Okita K, Kinugawa S. Deletion of NAD(P)H oxidase 2 prevents angiotensin II-induced skeletal muscle atrophy. <i>BioMed Res Int</i> 3194917, 10 pages, 2018.【査読有】 * contributed equally to this work. |
| 6 | Shingu Y, Yokota T, Takada S , Niwano H, Ooka T, Katoh H, Tachibana T, Kubota S, Matsui Y. Decreased gene expression of fatty acid binding protein 3 in the atrium of patients with new onset of atrial fibrillation in cardiac perioperative phase. <i>J Cardiol</i> 71, 65-70, 2018.【査読有】 |
| 7 | Morita N, Kambayashi I, Okuda T, Oda S, Takada S , Nakajima T, Shide N, Shinkaiya H, Okita K. Inverse relationship between sleep duration and cardio-ankle vascular index in children. <i>J Atheroscler Thromb</i> 24: 819-826, 2017.【査読有】 |
| 8 | Yokota T, Kinugawa S, Hirabayashi K, Suga T, Takada S , Omokawa M, Kadoguchi T, Takahashi M, Fukushima A, Matsushima S, Yamato M, Okita K, Tsutsui H. Pioglitazone on improves whole-body aerobic capacity and skeletal muscle energy metabolism in patients with metabolic syndrome. <i>J Diabetes Investig</i> 8: 535-541, 2017.【査読有】 |

| | |
|----|--|
| 9 | Mizushima W, Takahashi H, Watanabe M, Kinugawa S, Matsushima S, Takada S , Yokota T, Furihata T, Matsumoto J, Tsuda M, Chiba I, Nagashima S, Yanagi S, Matsumoto M, Nakayama KI, Tsutsui H, Hatakeyama S. The novel heart-specific RING finger protein 207 is involved in energy metabolism in cardiomyocytes. <i>J Mol Cell Cardiol</i> 100: 43-53, 2016. 【査読有】 |
| 10 | Furihata T, Kinugawa S, Fukushima A, Takada S , Homma T, Masaki Y, Abe T, Yokota T, Oba K, Okita K, Tsutsui H. Serum Myostatin Levels are Independently Associated with Skeletal Muscle Wasting in Patients with Heart Failure. <i>Int J Cardiol</i> 220: 483-487, 2016. 【査読有】 |
| 11 | Takada S , Masaki Y, Kinugawa S, Matsumoto J, Furihata T, Mizushima W, Kadoguchi T, Fukushima A, Homma T, Takahashi M, Harashima S, Matsushima S, Yokota T, Tanaka S, Okita K, Tsutsui H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improved exercise capacity and mitochondrial biogenesis in mice with heart failure via activation of glucagon-like peptide-1 receptor signaling. <i>Cardiovasc Res</i> 111: 338–347, 2016. 【査読有】 |
| 12 | Furihata T, Kinugawa S, Takada S , Fukushima A, Takahashi M, Homma T, Masaki Y, Tsuda M, Matsumoto J, Mizushima W, Matsushima S, Yokota T, Tsutsui H. The experimental model of transition from compensated cardiac hypertrophy to failure created by transverse aortic constriction in mice. <i>IJC Heart & Vasculature</i> 11: 24-28, 2016. 【査読有】 |
| 13 | Fukushima A, Kinugawa S, Takada S , Matsumoto J, Furihata T, Mizushima W, Tsuda M, Yokota T, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H. Direct renin inhibitor ameliorates insulin resistance by improving insulin signaling and oxidative stress in the skeletal muscle from post-infarct heart failure in mice. <i>Eur J Pharmacol</i> 779: 147-156, 2016.【査読有】 |

| 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 | 2017年9月16日. | <u>高田真吾</u> , 津田正哉, 福島 新, 角谷尚哉, 横田 卓, 沖田孝一, 絹川真太郎. 「心不全の骨格筋異常におけるミトコンドリアアセチル化の役割」. 第 72 回日本体力医学会大会. |
| 2 | 2017年8月19日, | <u>高田真吾</u> , 降旗高明, 前川 聡, 絹川真太郎. 「mitoNEET によるミトコンドリア鉄制御機構の解明」. 第 12 回 Vascular Biology Innovation Conference (VBIC). |
| 3 | 2017年3月17日. | Takada S , Mizushima W, Furihata T, Matsumoto J, Tsuda M, Katayama T, Nakajima T, Yokota T, Kinugawa S. The novel heart-specific RING-finger protein 207 modulates energy metabolism in cardiomyocytes. 第 81 回日本循環器学会学術集会. |
| 2 | 2018年8月19日, | <u>高田真吾</u> . 「心不全における骨格筋治療」. 第 13 回 Vascular Biology Innovation Conference (VBIC). |
| | | |
| 3. 投稿、発表予定 | | |
| | 投稿/発表時期 | 雑誌名、学会名等 |
| 1 | 投稿中 | Furihata T, Takada S , Maekawa S, Mizushima W, Watanabe M, Takahashi H, Fukushima A, Tsuda M, Matsumoto J, Kakutani N, Yokota T, Matsushima S, Otsuka Y, Matsumoto M, Nakayama KI, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Sabe H, Hatakeyama S, Tsutsui H, Kinugawa S. mitoNEET Regulates Mitochondrial Iron Homeostasis Interacting with Transferrin Receptor. Nat Commun |
| 2 | 投稿中 | Furihata T, Kinugawa S, Takada S , Maekawa S, Mizushima W, Watanabe M, Takahashi H, Fukushima A, Tsuda M, Matsumoto J, Kakutani N, Yokota T, Anzai T. The Outer Mitochondrial Membrane Protein, mitoNEET, Sustains Structure of Mitochondrial Cristae. Circulation |
| 3 | 投稿中 | Shingu Y, Takada S , Yokota T, Niwano H, Ooka T, Katoh H, Kubota S, Matsui Y. Correlation between increased gene expression of fatty acid metabolism and enhanced autophagy in the atrium in atrial fibrillation. J Physiol |

| | | |
|---|-------|---|
| 4 | リバイス中 | Maekawa S, Takada S (Corresponding) , Kinugawa S, Furihata T, Nambu H, Kakutani N, Matsumoto J, Tsuda M, Shirakawa R, Katayama T, Nakajima T, Yamanashi K, Obata Y, Saito A, Fukushima A, Yokota T, Anzai T. Mitochondrial Respiration of Complex II was Equivalent to Complex I in Mouse Skeletal Muscle. Front Physiol |
| 5 | 投稿中 | Maekawa S, Takada S (Corresponding) , Furihata T, Nambu H, Kakutani N, Matsumoto J, Tsuda M, Shirakawa R, Katayama T, Nakajima T, Yamanashi K, Obata Y, Saito A, Fukushima A, Yokota T, Kinugawa S, Anzai T. Succinyl-CoA and mitochondrial complex II function in heart failure after myocardial infarction. Circulation |
| 6 | 投稿中 | Nambu H*, Takada S* , Fukushima A, Maekawa S, Matsumoto J, Tsuda M, Furihata T, Kakutani N, Shirakawa R, Katayama T, Nakajima T, Yamanashi K, Obata Y, Saito A, Yokota T, Kinugawa S, Anzai T. SGLT2 inhibitor improves skeletal muscle endurance via activation of fat oxidation in heart failure after myocardial infarction. Diabetes |
| 7 | 投稿中 | Nambu H, Takada S (Corresponding) , Maekawa S, Kinugawa S, Furihata T, Kakutani N, Matsumoto J, Tsuda M, Shirakawa R, Katayama T, Nakajima T, Yamanashi K, Obata Y, Saito A, Fukushima A, Yokota T, Anzai T. Inhibition of xanthine oxidase in the acute phase preserves mitochondrial function in skeletal muscle and exercise capacity in heart failure after myocardial infarction Circulation |
| 8 | 投稿中 | Kakutani N, Takada S (Corresponding) , Matsumoto J, Nambu H, Furihata T, Fukushima A, Yokota T, Kinugawa S. Lisinopril improves skeletal muscle strength and fibrosis in type 1 diabetic mice. Diabetes |
| 9 | 投稿中 | Kakutani N, Takada S (Corresponding) , Matsumoto J, Nambu H, Furihata T, Fukushima A, Yokota T, Kinugawa S, Anzai T. Lisinopril decreases skeletal muscle fibrosis in heart failure mice. J Cachexia Sarcopenia Muscle |
| d | | |