

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	新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学/先進老化制御学講座
氏 名	吉田 陽子
研究テーマ	褐色脂肪由来代謝産物を介した心筋代謝リモデリング機構の解明

- ・ 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)

研究目的:

本研究の目的は、**心不全時に生じる褐色脂肪不全の病的意義を明らかにし、機能不全に陥った褐色脂肪に由来する代謝物質により心筋代謝リモデリングが生じる分子基盤を明らかにすること**、である。我々はこれまで、肥満や心不全時に白色脂肪が老化することで全身のインスリン抵抗性が生じ、これらの病態が負に制御されることを明らかにしてきたが、高いエネルギー消費能力を持つ褐色脂肪の糖尿病や心不全の発症・進展における意義については殆ど検証されてこなかった。最近我々は肥満時に褐色脂肪不全が起こることでインスリン抵抗性が惹起されることを明らかにしており、**心不全に伴い生じる全身のインスリン抵抗性が心不全の増悪因子であること**、また**重症心不全患者では体温が低下し、体温低下は心機能低下と相関する**ことが報告されていることから、低心機能に伴い生じる全身の褐色脂肪不全が心不全の新たな治療標的となる可能性が強く示唆される。

研究方法:

予備実験の結果、心不全モデルマウスでは褐色脂肪不全が生じること、またその際の褐色脂肪組織ではコリン代謝経路をはじめとする様々な代謝経路の障害が生じ、機能不全に陥った褐色脂肪組織に由来する代謝物質により、心筋代謝の恒常性が負に制御されることが強く示唆されている。よって以下のように検証を進めた。

1)心不全時に生じる褐色脂肪リモデリングの病態生理学的意義の解明

予備実験により、心不全時の過剰な交感神経シグナルにより褐色脂肪不全が生じることを示唆する結果を得ている。そこで心不全モデルマウスに褐色脂肪を支配する交感神経の除神経モデルや野生型マウスに $\beta 3$ 刺激薬を投与したモデルの褐色脂肪組織の表現型を解析する。褐色脂肪細胞株による解析も行い、心不全時に過剰な交感神経シグナルを介して褐色脂肪不全が生じる機序を検討する。

2.心不全における褐色脂肪組織の代謝的リモデリング発症機構の解明

メタボローム解析により心不全時に褐色脂肪組織でコリン代謝異常が生じ、コリン代謝産物である酸化型コリンが血液中や心臓で増加することがわかっている。これまでの報告では酸化型コリンが心不全の重症度と相関することが知られている。よって心不全モデルマウスにおいて褐色脂肪移植により心不全時のこれらの代謝産物の変化が改善するかを解析する。心不全モデルマウスに酸化型コリンを投与して心機能に与える影響について解析し、酸化型コリンの抑制で心機能を改善できるかを検討する。

研究成果:

野生型マウスに左室圧負荷心不全モデルを作製すると、褐色脂肪でのアポトーシスが增加するとともに熱産生能が低下し、褐色脂肪不全に陥ることがわかった。褐色脂肪の交感神経を除神経したマウスでは圧負荷時の心機能が改善すること、野生型マウスや培養褐色脂肪細胞に交感神経刺激薬を投与すると褐色脂肪機能が低下することから、圧負荷時の過剰な交感神経シグナルが褐色脂肪機能不全を惹起することがわかった。心不全マウスの組織を用いたメタボローム解析により、心不全時には褐色脂肪でコリンが増加すること、また血液中や心臓においてコリンの代謝産物である酸化型コリンが増加することがわかった。酸化型コリンの投与により心筋細胞のミトコンドリア機能が低下し、ATP などの心収縮に重要なエネルギー基質が減少するとともに圧負荷時の心機能がさらに低下したことから、酸化型コリンがミトコンドリア機能を抑制することで心筋の代謝リモデリングを引き起こしていることがわかった。さらに我々はコリンから酸化型コリンへ変換する酵素 COE を同定した。COE 阻害薬を投与したマウスや COE ノックアウトマウスでは圧負荷時の心機能低下が改善することがわかった。以上の結果から、褐色脂肪機能の恒常性の維持が心不全に対する新たな治療戦略となる可能性が示された。

様式 4-2②

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	2018年10月13日	第22回日本心不全学会学術集会 シンポジウム11「代謝と分子機序を考慮した心血管病治療食」, <u>吉田陽子</u> , 清水逸平, 南野徹. 褐色脂肪不全から見た心不全発治療.
2	2018年10月8日	Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group (APDO) Symposium 2018, <u>Yohko Yoshida</u> , Ippei Shimizu, Tohru Minamino. Brown adipose tissue is involved in the suppression of pathologies in heart failure.
3	2018年9月22日	The 2nd JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research, <u>Yohko Yoshida</u> , Ippei Shimizu, Tohru Minamino. Brown adipose tissue dysfunction is involved in the pathologies in failing heart.
4	2018年8月28日	ESC Congress 2018, <u>Yoshida Y</u> , Ippei Shimizu, Kenneth Walsh, Tohru Minamino. Impaired function of brown adipose tissue is involved in the pathologies of pressure overload-induced heart failure.
5	2018年4月29日	第22回日本心血管内分泌代謝学会学術集会, <u>吉田陽子</u> , 清水逸平, 南野徹. 褐色脂肪不全を介した新たな心不全発症機序の解明.
6	2018年3月23日	第82回日本循環器学会学術集会, <u>Yohko Yoshida</u> , Ippei Shimizu, Tohru Minamino. Brown adipose tissue is involved in the suppression of pathologies in a murine left ventricular pressure overload model.
7	2018年1月6日	The 1st JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research, Poster Award, <u>Yohko Yoshida</u> , Ippei Shimizu, Tohru Minamino. Brown adipose tissue dysfunction promotes pathologies in failing heart.
8	2017年12月8日	第25回日本血管生物医学会学術集会, YIA(若手奨励賞)優秀賞, <u>吉田陽子</u> , 清水逸平, 南野徹. 褐色脂肪不全を介した新たな心不全発症機序の解明.
9	2017年10月12日	第21回日本心不全学会学術集会, Young Investigator's Award Winner (最優秀賞), <u>Yoshida Y</u> , Ippei Shimizu, Tohru Minamino. Brown adipose tissue function plays a critical role in the development of heart failure
10	2017年10月8日	第38回日本肥満学会学術集会, <u>吉田陽子</u> , 氏家葵, 清水逸平, 南野徹. 抗セマフォリン3Eワクチンによる新規糖尿病治療法の開発.
11	2017年3月18日	第81回日本循環器学会学術集会 第7回男女共同参画委員会セッション, <u>吉田陽子</u> . 循環器病の新たな治療法開発を目指して. (招聘講演)
12	2017年3月18日	第81回日本循環器学会学術集会, <u>Yoshida Y</u> , Ippei Shimizu, Tohru Minamino. Brown adipose tissue has a critical role in the maintenance of metabolic homeostasis in failing heart. (Featured Research Session)
13	2016年11月1日	19th International Vascular Biology Meeting (IVBM)2016, <u>Yoshida Y</u> , Ippei Shimizu, Kenneth Walsh, Tohru Minamino. Brown adipose tissue has a critical role in the maintenance of metabolic homeostasis in failing heart.

