

研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	群馬大学大学院保健学研究科
氏 名	松井 弘樹
研究テーマ	脂肪酸合成に着目した心肥大・心不全における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

本研究では、心筋細胞を構成する脂肪酸の組成（飽和/不飽和脂肪酸、脂肪酸鎖長）が、圧負荷病態下でどう変化するのか、また、それらが障害された場合、心肥大形成や心不全の進展にどう影響するかについて、脂肪酸鎖長伸長酵素 Elongation of long chain fatty acid 6 (Elovl6)の遺伝子改変マウスを用いて明らかにすることを目的とする。

研究手法

Elovl6 全身欠損(Elovl6 sKO)マウスおよびタモキシフェン誘導性の心筋細胞特異的 Elovl6 欠損(Elovl6 cKO)マウスを作成し、それぞれのマウスの横行大動脈を縮窄 (TAC)することで圧負荷心肥大モデルを作製した。心肥大や線維化などの病理学的変化や、エコーによる心機能評価、心肥大・線維化に関連する因子の遺伝子・タンパク発現、心臓における脂肪酸組成について検討した。また、RNA シークエンスによる網羅的な遺伝子プロファイリングと Gene Ontology (GO) 解析を行い、遺伝子発現や脂肪酸組成の結果と比較検討した。さらに、培養ラット新生児心筋細胞に Elovl6 siRNA によるノックダウン実験、脂肪酸の外因性の投与により、動物実験の結果と比較して整合性が認められるか検証した。

研究成果

Elovl6 sKO マウス、Elovl6 cKO マウスに TAC 処置したところ、いずれもコントロールマウスと比較して心重量/体重比や間質線維化、左室壁厚の増加が有意に抑制され、左室収縮能の低下も有意に改善した。また、コントロールマウスの TAC 処置で認められる ANP や BNP、MHCβ、procollagen I、III、TGF-βなどの肥大・線維化関連因子の発現増加が、TAC 処置した Elovl6 欠損マウスの心臓では有意に抑制されていた。このメカニズムを明らかにするため、RNA シークエンスによる遺伝子発現の網羅的スクリーニングを行ったところ、GO 解析や heatmap 解析において、TAC 処置で増加する extracellular matrix や immune response、apoptotic process といった遺伝子群の発現が、Elovl6 欠損マウスの心臓においては著明に低下していた。一方、Elovl6 欠損マウスの心臓において増加している遺伝子として、我々は遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子であり、ミトコンドリアの品質維持に重要な“Parkin”の発現が著明に増加していることに着目した。この Parkin の発現増加に伴い、心肥大の形成、心機能低下が抑制される傾向が確認され、Elovl6 欠損マウスの心臓で減少するステアリン酸(C18:0)分画を培養ラット新生児心筋細胞に添加すると、著明な Parkin の発現低下を認めたことから、脂肪酸組成によって影響を受ける因子であることが確認された。以上の結果から、心筋細胞における Elovl6 の欠損に伴い、脂肪酸組成が変化し、Parkin の発現が増加することで、ミトコンドリアの品質維持機構が保たれ、過剰リモデリングの抑制、心肥大や心不全の病態改善につながる可能性が示唆された。

研究助成 2017 – 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	群馬大学大学院保健学研究科
氏	名	松井 弘樹

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	Hiroaki Sunaga, Norimichi Koitabashi, Tatsuya Iso, <u>Hiroki Matsui</u> , Masaru Obokata, Ryo Kawakami, Masami Murakami, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi.	Activation of cardiac AMPK-FGF21 feed-forward loop in acute myocardial infarction: Role of adrenergic overdrive and lipolysis byproducts. <i>Sci Rep.</i> 9(1):11841. 2019. 査読有
2	Fumiya Oohashi, Takashi Suto, <u>Hiroki Matsui</u> , Ken Shirabe, Yoko Uchida.	Assessment of the skin tissue structure using an ultrasonic diagnostic imaging device in patients undergoing open surgery. <i>Skin Res Technol.</i> 2019. In press. 査読有
3	Hideomi Watanabe, Takatoshi Makino, Yoshiharu Tokita, Mikiko Kishi, Bumsuk Lee, <u>Hiroki Matsui</u> , Hiromitsu Shinozaki, Akinori Kama.	Changes in attitudes of undergraduate students learning interprofessional education in the absence of patient safety modules: evaluation with a modified T-TAQ instrument. <i>J Interprof Care.</i> 2019. In press. 査読有
4	Tommy Dharmawan, Tadashi Nakajima, Takashi Iizuka, Shuntaro Tamura, <u>Hiroki Matsui</u> , Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayashi.	Enhanced closed-state inactivation of mutant cardiac sodium channels (SCN5A N1541D and R1632C) through different mechanisms. <i>J Mol Cell Cardiol.</i> 130:88-95. 2019. 査読有
5	Hiroaki Masubuchi, Manabu Ueno, Toshitaka Maeno, Koichi Yamaguchi, Kenichiro Hara, Hiroaki Sunaga, <u>Hiroki Matsui</u> , Masahiro Nagasawa, Itaru Kojima, Yuko Iwata, Shigeo Wakabayashi, Masahiko Kurabayashi.	Reduced transient receptor potential vanilloid 2 expression in alveolar macrophages causes COPD in mice through impaired phagocytic activity. <i>BMC Pulmonary Medicine</i> 19:70. 2019. 査読有
6	Tatsuya Iso, Hikari Haruyama, Hiroaki Sunaga, Miki Matsui, <u>Hiroki Matsui</u> , Rina Tanaka; Yogi Umbarawan, Mas Rizky A.A. Syamsunarno, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi.	Exercise endurance capacity is markedly reduced due to impaired energy homeostasis during prolonged fasting in FABP4/5 deficient mice. <i>BMC Physiology.</i> 19:1 2019. 査読有

7	Tatsuya Iso, Hikari Haruyama, Hiroaki Sunaga, <u>Hiroki Matsui</u> , Miki Matsui, Rina Tanaka, Yogi Umbarawan, Mas Rizky A.A Syamsunarno, Mirasari Putri, Aiko Yamaguchi, Hirofumi Hanaoka, Tomoyuki Yokoyama, Nada A. Abumrad, Masahiko Kurabayashi. CD36 is indispensable for nutrient homeostasis and endurance exercise capacity during prolonged fasting. <i>Physiol Rep.</i> 6(19):e13884. 2018. 査読有
8	Masaru Obokata, Tatsuya Iso, Yoshiaki Ohyama, Hiroaki Sunaga, Tomoka Kawaguchi, <u>Hiroki Matsui</u> , Takashi Iizuka, Nobuaki Fukuda, Hiroto Takamatsu, Norimichi Koitabashi, Ryuichi Funada, Noriaki Takama, Shu Kasama, Yoshiaki Kaneko, Tomoyuki Yokoyama, Masami Murakami, Masahiko Kurabayashi. Early increase in serum fatty acid binding protein 4 levels in patients with acute myocardial infarction. <i>Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.</i> 7(6) 561-9. 2018. 査読有
9	Yogi Umbarawan, Mas Rizky A A Syamsunarno, Norimichi Koitabashi, Hideru Obinata, Aiko Yamaguchi, Hirofumi Hanaoka, Takako Hishiki, Noriko Hayakawa, Motoaki Sano, Hiroaki Sunaga, <u>Hiroki Matsui</u> , Yoshito Tsushima, Makoto Suematsu, Masahiko Kurabayashi, Tatsuya Iso. Myocardial fatty acid uptake through CD36 is indispensable for sufficient bioenergetic metabolism to prevent progression of pressure overload-induced heart failure. <i>Sci Rep.</i> 8(1):12035. 2018. 査読有
10	Yogi Umbarawan, Mas Rizky A A Syamsunarno, Norimichi Koitabashi, Aiko Yamaguchi, Hirofumi Hanaoka, Takako Hishiki, Yoshiko Nagahata-Naito, Hideru Obinata, Motoaki Sano, Hiroaki Sunaga, <u>Hiroki Matsui</u> , Yoshito Tsushima, Makoto Suematsu, Masahiko Kurabayashi, Tatsuya Iso. Glucose is preferentially utilized for biomass synthesis in pressure-overloaded heart: Evidence from fatty acid binding protein-4 and -5 knockout mice. <i>Cardiovasc Res.</i> 114(8):1132-1144. 2018. 査読有
11	Takatoshi Makino, Bumsuk Lee, <u>Hiroki Matsui</u> , Yoshiharu Tokita, Hiromitsu Shinozaki, Shiomi Kanaizumi, Yumiko Abe, Takayuki Saitoh, Fusae Tozato, Ayako Igarashi, Mika Sato, Shigeki Ohtake, Noriko Tabuchi, Michiko Inagaki, Akinori Kama and Hideomi Watanabe. Health science students' attitudes towards healthcare teams: A comparison between two universities. <i>J Interprof Care.</i> 32(2):196-202. 2018. 査読有
12	Yogi Umbarawan, Mas Rizky A.A.Syamsunarno, Hideru Obinata, Aiko Yamaguchi, Hiroaki Sunaga, <u>Hiroki Matsui</u> , Takako Hishiki, Tomomi Matsuura, Norimichi Koitabashi, Masaru Obokata, Hirofumi Hanaoka, Anwarul Haque, Fumio Kunimoto, Yoshito Tsushima, Makoto Suematsu, Masahiko Kurabayashi, Tatsuya Iso. Robust suppression of cardiac energy catabolism with marked accumulation of energy substrates during lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction in mice. <i>Metabolism.</i> 77:47-57. 2017. 査読有
13	Tatsuya Iso, Hiroaki Sunaga, <u>Hiroki Matsui</u> , Shu Kasama, Naomi Oshima, Hikari Haruyama, Nozomi Furukawa, Kiyomi Nakajima, Tetsuo Machida, Masami Murakami, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. Serum levels of fatty acid binding protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following exercise. <i>Clin Biochem.</i> 50, 896-902, 2017. 査読有

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	2019年3月31日	第83回日本循環器学会総会・学術集会（2019）. Satoko Furukawa, <u>Hiroki Matsui</u> , Hiroaki Sunaga, Nozomi Furukawa, Noromichi Koitabashi, Tatsuya Iso, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. Genetic deletion of fatty acid synthase in vascular smooth muscle cell ameliorates monocrotaline-induced PAH in mice.
2	2019年3月29日	第83回日本循環器学会総会・学術集会（2019）. Sayaka Tadaki, <u>Hiroki Matsui</u> , Hiroaki Sunaga, Yogi Umbarawan, Nozomi Furukawa, Tatsuya Iso, Norimichi Koitabashi, Takashi Matsuzaka, Hitoshi Shimano, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. Deranged fatty acid composition by Elovl6 regulates cardiac inflammation and fibrosis after pressure overload in mice.
3	2019年3月29日	第83回日本循環器学会総会・学術集会（2019）. Yurie Kon, <u>Hiroki Matsui</u> , Hiroaki Sunaga, Nozomi Furukawa, Norimichi Koitabashi, Tatsuya Iso, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. AMPK-KLF4 signaling activated by the change of intracellular FA composition regulates mitochondrial integrity.
4	2018年11月12日	American Heart Association Scientific Session 2018. <u>Hiroki Matsui</u> , Hiroaki Sunaga, Yogi Umbarawan, Tatsuya Iso, Norimichi Koitabashi, Takashi Matsuzaka, Hitoshi Shimano, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. Genetic deletion of Elovl6 in cardiac myocytes suppresses pressure overload-induced cardiac hypertrophy and remodeling through activation of AMPK-KLF4 signaling.
5	2018年10月27日	第25回日本未病システム学会学術総会. <u>松井 弘樹</u> , 須永 浩章, Yogi Umbarawan, 忠木 沙耶香、磯 達也, 小坂橋 紀通、松坂 賢、島野 仁、倉林 正彦, 横山 知行. 脂肪酸組成および脂肪酸伸長酵素 Elovl6 が心肥大・心不全の病態に及ぼす影響.

6	2018年3月25日	第82回日本循環器学会総会・学術集会（シンポジウム）。Hiroaki Sunaga, <u>Hiroki Matsui</u> , Tatsuya Iso, Yogi Umbarawan, Takashi Matsuzaka, Hitoshi Shimano, Norimichi Koitabashi, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. Elovl6-driven fatty acid metabolism regulates hypertrophic response in the heart subjected to pressure overload in mice.
7	2018年3月25日	第82回日本循環器学会総会・学術集会（シンポジウム）。 <u>Hiroki Matsui</u> , Hiroaki Sunaga, Naomi Ohshima, Tatsuya Iso, Clay F. Semenkovich, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. Inhibition of fatty acid synthase suppresses vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation: potential therapeutic target in atherosclerosis.
8	2017年12月9日	心血管代謝週間 2017（CVMW2017）第25回日本血管生物医学会学術集会。松井 弘樹, 須永 浩章, 大島 奈緒美, 磯 達也, 倉林 正彦, 横山 知行. 脂肪酸合成酵素 FAS は血管平滑筋細胞の増殖と新生内膜肥厚の形成に重要である.
9	2017年11月17日	第64回日本臨床検査医学会学術集会。松井 弘樹, 須永 浩章, 倉林 正彦, 横山 知行. 肺気腫病変にもたらず脂肪酸組成と調節酵素 Elovl6 の病態意義

3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2020年4月	未定
2		
3		
4		