

研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	群馬大学大学院医学系研究科 循環器内科学
氏 名	須永 浩章
研 究 テーマ	急性心臓イベントにおける FGF21 誘導発現の病態生理的意義

- ・ 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】急性心臓イベント、特に、急性心筋梗塞（AMI）では交感神経系の活性化が認められることから、心臓交感神経終末の局所制御を検出するバイオマーカーを同定することは臨床診断において重要な課題である。我々は最近、AMI 患者急性期に線維芽細胞増殖因子（FGF）ファミリーの 1 つであり、心筋エネルギー代謝に関与する FGF21 の血中濃度が著明に上昇することを見出した。本研究では、AMI 時の経時的な血中 FGF21 濃度変化と発現誘導機序を検討することで、急性心臓イベントの臨床診断マーカーとしての FGF21 の病態意義を評価することを目的とした。

【研究手法】群馬大学医学部附属病院に AMI で入院した連続 46 例と安定狭心症 43 例を対象とし、血中 FGF21 濃度を ELISA にて測定した。また、心筋トロポニン T（cTnT）や遊離脂肪酸（FFA）の血中濃度と比較検討した。さらに、冠動脈結索による AMI モデルマウスおよび培養ラット新生児心筋細胞を用いて、FGF21 の発現や発現誘導の機序を検討した。なお、本研究は、群馬大学 人を対象とする医学系研究倫理審査委員会の承認（承認番号：2017-149）のもと、実施した。

【研究結果】AMI 患者における血中 FGF21 濃度の推移を観察した結果、来院時または経皮的冠動脈形成術（PCI）後が最も高く、トロポニン T や FFA よりも早期にピーク値に達し、その後有意に低下した。FGF21 と他因子との単相関を検討した結果、脂肪酸結合蛋白 FABP4 : 0.770、FFA : 0.827 および cTnT : 0.324 であった。また、冠動脈結索による AMI モデルマウスにおいても、血中 FGF21 濃度の増加が認められ、さらにこの肥大心において FGF21 の発現が亢進していることを見出した。上記の結果から、血中 FGF21 濃度の増加には交感神経系の活性化が関与する可能性が示唆されたことから、培養心筋細胞に交感神経ホルモンであるカテコラミンおよび脂肪酸刺激を行ったところ、FGF21 の著明な発現増加を認めた。そして、この FGF21 発現上昇には、エネルギー代謝調節因子 AMP-activated protein kinase (AMPK) の活性化や、長寿遺伝子として知られる細胞内栄養センサー SIRT1 の発現上昇が関与することを見出した。

【結論】我々の検討から、**FGF21 は急性ストレスに応じて心臓からも産生・分泌され、心臓エネルギー代謝や心疾患の病態形成に密接に関与している新たな心臓ホルモンである**可能性が示唆された（図 1）。さらに我々は、FGF21 が AMI 時の心筋病態を反映するバイオマーカーとして有用であり、また虚血などのストレスに対して心臓保護的に作用している可能性を明らかにし、2019 年に Scientific Reports に報告した（Sunaga H et al. *Sci Rep.* 2019）。

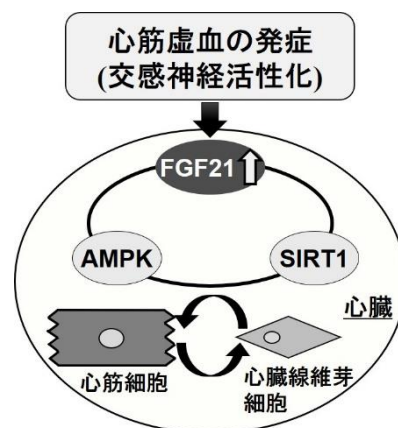


図 1 心筋虚血時における FGF21 産生誘導機序

研究助成 2018 – 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	群馬大学大学院医学系研究科 循環器内科学
氏	名	須永 浩章

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<u>下線</u>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	Harada T*, <u>Sunaga H*</u> , Sorimachi H*, Yoshida K, Kato T, Kurosawa K, Nagasaka T, Koitabashi N, Iso T, Kurabayashi M, Obokata M. Pathophysiological Role of Fatty Acid-Binding Protein 4 in Asian Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. <i>ESC Heart Failure</i> . 2020. in press. [査読有り] * <u>Co-first author</u>
2	Furukawa N, Koitabashi N, Matsui H, <u>Sunaga H</u> , Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA, Yamaguchi A, Obokata M, Hanaoka H, Yokoyama T, Kurabayashi M. DPP-4 inhibitor induces FGF21 expression via sirtuin 1 signaling and improves myocardial energy metabolism. <i>Heart Vessels</i> . 2020. [査読有り]
3	Harada T, Sorimachi H, Obokata M, <u>Sunaga H</u> , Ishida H, Ito K, Ogawa T, Ando Y, Kurabayashi M, Negishi K. The relationship between antecedent creatinine decreases and outcomes in patients undergoing hemodialysis. <i>Hemodial Int</i> . 24(1):89-98, 2020. [査読有り]
4	<u>Sunaga H</u> , Koitabashi N, Iso T, Matsui H, Obokata M, Kawakami R, Murakami M, Yokoyama T, Kurabayashi M. 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. [査読有り]
5	Masubuchi H, Ueno M, Maeno T, Yamaguchi K, Hara K, <u>Sunaga H</u> , Matsui H, Nagasawa M, Kojima I, Iwata Y, Wakabayashi S, Kurabayashi M. Reduced transient receptor potential vanilloid 2 expression in alveolar macrophages causes COPD in mice through impaired phagocytic activity. <i>BMC Pulm Med</i> . 19 (1): 70, 2019. [査読有り]
6	Iso T, Haruyama H, <u>Sunaga H</u> , Matsui M, Matsui H, Tanaka R, Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA, Yokoyama T, Kurabayashi M. Exercise endurance capacity is markedly reduced due to impaired energy homeostasis during prolonged fasting in FABP4/5 deficient mice. <i>BMC Physiol</i> . 19(1):1, 2019. [査読有り]
7	Shrestha S, <u>Sunaga H</u> , Hanaoka H, Yamaguchi A, Kuwahara S, Umbarawan Y, Nakajima K, Machida T, Murakami M, Saito A, Tsushima Y, Kurabayashi M, Iso T. Circulating FABP4 is eliminated by the kidney via glomerular filtration followed by megalin-mediated reabsorption. <i>Sci Rep</i> . 8(1): 16451, 2018. [査読有り]

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	2020/10/1 口頭発表 (オンライン)	第 69 回 日本医学検査学会、○須永 浩章、松井 弘樹、横山 知行、倉林 正彦。「急性心臓イベントにおける線維芽細胞増殖因子 21 (FGF21)の有用性に関する検討」
2	2020/7/31 口頭発表 (英語) (オンライン)	第 84 回日本循環器学会総会・学術集会、○Hiroaki Sunaga, Masaru Obokata, Ryo Kawakami, Hidemi Sorimachi, Tomonari Harada, Kuniko Yoshida, Toshimitsu Kato, Noriaki Takama, Norimichi Koitabashi, Tatsuya Iso, Hiroki Matsui, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. 「Ketone body as a signaling molecule to induce fibroblast growth factor 21:Implication for cardioprotective mechanism in heart failure.」
3	2019/11/18 ポスター発表 (英語)	American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2019 (国際学会)、○Hiroaki Sunaga, Norimichi Koitabashi, Hiroki Matsui, Tatsuya Iso, Nozomi Furukawa, Ryo Kawakami, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. 「Serum Free Fatty Acid Composition as a Critical Regulator for Cardiac Fibroblast Growth Factor 21 Production in Patients with Acute Myocardial Infarction.」
4	2019/4/12 ポスター発表	第 59 回 日本呼吸器学会学術講演会、○須永 浩章、松井 弘樹、齊藤 美希、前野 敏孝、増淵 裕朗、磯 達也、倉林 正彦、横山 知行。「喫煙曝露肺気腫モデルにおける脂肪酸組成および脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の病態意義」
5	2019/3/30 口頭発表 (英語) Featured Session	第 83 回日本循環器学会総会・学術集会、○Hiroaki Sunaga, Norimichi Koitabashi, Hiroki Matsui, Tatsuya Iso, Ryuichi Funada, Shu Kasama, Noriaki Takama, Takashi Nagasaka, Masami Murakami, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. 「Activation of cardiac AMPK-FGF21 pathways during acute myocardial infarction.」
6	2019/3/30 口頭発表	第 83 回日本循環器学会総会・学術集会、○Hiroaki Sunaga, Norimichi Koitabashi, Hiroki Matsui, Tatsuya Iso, Ryuichi Funada, Shu Kasama, Noriaki Takama, Takashi Nagasaka, Masami Murakami, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. 「Serum Free Fatty Acid Composition as a Critical Regulator for Cardiac FGF21 Production in Patients with Acute Myocardial Infarction.」

7	2018/12/8 口頭発表	第 40 回 心筋生検研究会学術集会、○ 須永 浩章 、小板橋紀通、松井弘樹、磯達也、横山知行、村上正巳、倉林正彦。 「FGF21 は急性心筋梗塞における心筋代謝ストレスを示す新たなバイオマーカーである」
8	2018/11/12 ポスター発表 (英語)	American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2018 (国際学会)、○ Hiroaki Sunaga , Norimichi Koitabashi, Hiroki Matsui, Tatsuya Iso, Tomoyuki Yokoyama, Masahiko Kurabayashi. 「Elevation of serum fibroblast growth factor 21 in patients with acute myocardial infarction: A potential role of AMPK activation following sympathetic overdrive.」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2020/12 投稿予定	Sunaga H* , Matsui H*, Umbarawan Y*, Tadaki S, Furukawa N, Kawakami R, Iso T, Koitabashi N, Matsuzaka T, Shimano H, Yokoyama T, Kurabayashi M. Deranged fatty acid composition by Elovl6-knockout induces cardioprotective mechanism during pressure overload: A Potential New Therapeutic Target for Heart Failure. <i>Nat Commun.</i> *Co-first author
2	2020/12 投稿予定	Naidan B*, Sunaga H* , Kawakami R, Koitabashi N, Matsui H, Iso T, Yokoyama T, Kurabayashi M. Regulation of fatty acids synthesis and degradation in the ischemic heart: Possible role of FGF21 as a critical regulator. <i>Sci Rep.</i> *Co-first author
3	2020/10 投稿中	Kawakami R*, Sunaga H* , Iso T, Obokata M, Harada T, Koitabashi N, Matsui H, Iso T, Yokoyama T, Kurabayashi M. FGF21 acts as a central node of β -hydroxybutylate-induced PPAR α signaling and oxidative stress response in cardiac myocytes. <i>Cardiovasc Res.</i> *Co-first author
4	2020/9 投稿中	Kagami K*, Sunaga H* , Sorimachi H, Harada T, Yoshida K, Kato T, Kurosawa K, Kawakami R, Koitabashi N, Iso T, Adachi T, Kurabayashi M, Obokata M. Pathophysiological Role of Fatty Acid-Binding Protein 4 in Asian Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. <i>ESC Heart Failure.</i> *Co-first author