

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

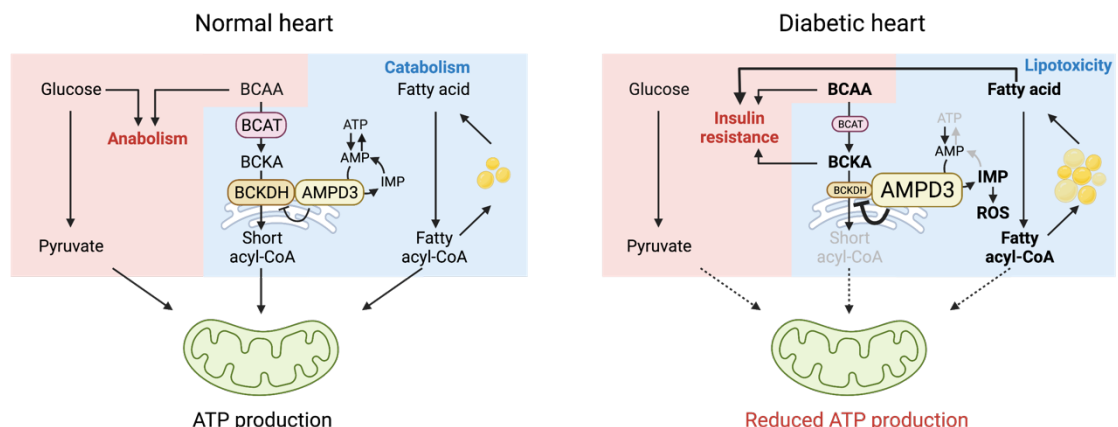
所 属	札幌医科大学医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座
氏 名	神津 英至
研究テーマ	分枝鎖アミノ酸-核酸代謝連関の制御による心不全の新規治療開発

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

【研究目的】近年、分岐鎖アミノ酸(BCAA)代謝異常が心不全の原因となる可能性が示唆されているが、その分子機序は明らかでない。本研究では申請者らのこれまでの研究成績より、心筋細胞における BCAA 代謝と核酸代謝との連関に着目し、その制御異常の心不全進展への寄与を明らかにすることを目的とした。

【研究手法】BCAA 代謝異常を合併する心不全モデルとして、肥満 2 型糖尿病ラット OLETF を用いた。プロテオミクス解析にて、プリンヌクレオチド回路の代謝律速酵素である AMP deaminase 3(AMPD3)と結合する BCAA 代謝関連分子を同定し、その発現変化や AMPD3 との結合を細胞分画別にウエスタンブロットにて評価した。同定された変化が細胞エネルギー代謝へおよぼす影響を、新生ラット初代心筋細胞(NRCM)および不死化細胞株において遺伝的機能喪失および機能獲得によって再現し、*in vitro* にて評価した。さらに、新規心不全治療薬として近年確立した SGLT2 阻害薬が心筋アミノ酸代謝を修飾している可能性について、OLETF において心筋メタボローム解析を行い評価した。心不全症例におけるアミノ酸代謝障害の臨床意義を、血漿アミノ酸プロファイルの予後予測能により評価した。

【研究成果】心筋において、BCAA 代謝の律速酵素である BCKDH がミトコンドリアのみならず小胞体にも局在し、AMPD3 と結合していることを同定した。糖尿病心では BCKDH 活性が低下しており、小胞体において BCKDH 発現の低下および AMPD3 発現の上昇により AMPD3-BCKDH 結合の不均衡がみられた。*In vitro* にて、AMPD3 は BCKDH 活性を抑制し、BCKDH-E1α のノックダウンは AMPD3 の発現を上昇させ、両者は相互制御の関係にあることがわかった。BCKDH-E1α のノックダウンは、脂肪酸負荷に対する脂肪滴合成を抑制し、ミトコンドリアの脂肪酸酸化能を低下させた。BCAA 代謝は SGLT2 阻害薬によって最も活性化される代謝経路であることが心筋メタボローム解析によって示唆された。以上より BCAA 代謝障害は、1)脂肪酸代謝障害および、2)AMPD3 発現誘導を介したアデニンヌクレオチド分解亢進によって、エネルギー代謝障害をきたすことが明らかとなった。BCAA 代謝障害が心筋のインスリン抵抗性と関連するという既報と合わせ、BCAA 代謝はグルコース・脂肪酸という主要なエネルギー基質の代謝制御において重要な役割を持つことが示唆された(下図)。さらに、心不全症例において血中 BCAA バリンの低下が独立した予後規定因子であることを見出した。アミノ酸代謝を標的とした心不全代謝療法の開発に向け、さらに研究をすすめていきたい。



研究助成 2020 – 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	札幌医科大学医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座
氏	名	神津 英至

1. 論文発表実績

- 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	Ogawa T, <u>Kouzu H</u> *, Osanami A, Tatekoshi Y, Sato T, Kuno A, Fujita Y, Ino S, Shimizu M, Toda Y, Ohwada W, Yano T, Tanno M, Miki T, Miura t. Downregulation of extramitochondrial BCKDH and its uncoupling from AMP deaminase in type 2 diabetic OLETF rat hearts. <i>Physiol Rep</i> (2023) in press. 査読あり。*筆頭共著者
2	Katano S, Yano T, <u>Kouzu H</u> , Nagaoka R, Numazawa R, Yamano K, Fujisawa Y, Ohori K, Nagano N, Fujito T, Nishikawa R, Ohwada W, Katayose M, Sato T, Kuno A, Furuhashi M. Elevated circulating level of β -aminoisobutyric acid (BAIBA) in heart failure patients with type 2 diabetes receiving sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. <i>Cardiovasc Diabetol</i> 21, 285 (2022). 査読あり。
3	Katano S, Honma S, Nagaoka R, Yamano K, Fujisawa Y, Ohori K, <u>Kouzu H</u> , Hashimoto A, Katayose M, Yano T. Anthropometric parameters-derived estimation of muscle mass predicts all-cause mortality in heart failure patients. <i>ESC Heart Fail</i> 9, 4358-4365 (2022). 査読あり。
4	<u>Kouzu H</u> , Tatekoshi Y, Chang HC, Shapiro JS, McGee WA, De Jesus A, Ben-Sahra I, Arany Z, Leor J, Chen C, Blackshear PJ, Ardehali H. ZFP36L2 suppresses mTORc1 through a P53-dependent pathway to prevent peripartum cardiomyopathy in mice. <i>J Clin Invest</i> 132, e154491 (2022). 査読あり。
5	<u>Kouzu H</u> , Katano S, Yano T, Ohori K, Nagaoka R, Inoue T, Takamura Y, Ishigo T, Watanabe A, Koyama M, Nagano N, Fujito T, Nishikawa R, Ohwada W, Miura T. Plasma amino acid profiling improves predictive accuracy of adverse events in patients with heart failure. <i>ESC Heart Fail</i> 8, 5045-5056 (2021). 査読あり。
6	Igaki Y, Tanno M, Sato T, <u>Kouzu H</u> , Ogawa T, Osanami A, Yano T, Kuno A, Miki T, Nakamura T, Miura T. Xanthine oxidoreductase-mediated injury is amplified by upregulated AMP deaminase in type 2 diabetic rat hearts under the condition of pressure overload. <i>J Mol Cell Cardiol</i> 154, 21-31 (2021). 査読あり。
7	Katano S, Yano T, Ohori K, <u>Kouzu H</u> , Nagaoka R, Honma S, Shimomura K, Inoue T, Takamura Y, Ishigo T, Watanabe A, Koyama M, Nagano N, Fujito T, Nishikawa R, Ohwada W, Hashimoto A, Katayose M, Ishiai S, Miura T. Barthel Index Score Predicts Mortality in Elderly Heart Failure - A Goal of Comprehensive Cardiac Rehabilitation. <i>Circ J</i> 86, 70-78 (2021). 査読あり。
8	Katano S, Yano T, Shimizu M, Ohori K, <u>Kouzu H</u> , Koyama M, Nagaoka R, Inoue T, Takamura Y, Ishigo T, Takashima H, Katayose M, Ohnishi H, Miura T. Does renin-angiotensin system inhibition have impacts on muscle mass and bone mineral density in heart failure patients? <i>ESC Heart Fail</i> 8, 2617-2624 (2021). 査読あり。
9	Ohori K, Yano T, Katano S, <u>Kouzu H</u> , Honma S, Shimomura K, Inoue T, Takamura Y, Nagaoka R, Koyama M, Nagano N, Fujito T, Nishikawa R, Ishigo T, Watanabe A, Hashimoto A, Miura T. High percent body fat mass predicts lower risk of cardiac events in patients with heart failure: an explanation of the obesity paradox.
10	Katano S, Yano T, <u>Kouzu H</u> , Ohori K, Shimomura K, Honma S, Nagaoka R, Inoue T, Takamura Y, Ishigo T, Watanabe A, Koyama M, Nagano N, Fujito T, Nishikawa R, Ohwada W, Hashimoto A, Katayose M, Miura T. Energy intake during hospital stay predicts all-cause mortality after discharge independently of nutritional status in elderly heart failure patients. <i>Clin Res Cardiol</i> 110, 1202-1220 (2021). 査読あり。

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	2022年10月	第26回日本心不全学会学術集会。発表者：神津英至 シンポジウム「SGLT2 はなぜ効くのか？」 SGLT2 阻害薬による心保護効果における飢餓代謝の役割
2	2022年5月	第65回日本糖尿病学会年次学術集会。発表者：神津英至 糖尿病合併心不全における血漿分枝鎖アミノ酸の規定因子と予後予測能の検討
3	2022年3月	第86回日本循環器学会学術集会。発表者：神津英至 Plasma 3-methylhistidine predicts the impact of renin-angiotensin system inhibition on skeletal muscle preservation in heart failure patients.
4	2022年3月	第86回日本循環器学会学術集会。発表者：小川俊史 Novel role of cardiac AMP deaminase in extramitochondrial BCAA metabolism: A potential therapeutic target for lipotoxicity in diabetic Hearts.
5	2021年10月	第25回日本心不全学会学術集会(YIA 審査講演)。発表者：小川俊史 Novel role of AMP deaminase in cardiac branched-chain amino acid metabolism: A potential therapeutic target for diabetic cardiomyopathy.
6	2021年8月	ESC CONGRESS 2021。発表者：小川俊史 Intracellular localization of AMP deaminase and its novel role in BCAA and lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy.
7	2021年3月	第85回日本循環器学会学術集会。発表者：小川俊史 Novel regulation of cardiac branched-chain amino acid metabolism through AMP deaminase: A possible therapeutic target for diabetic cardiomyopathy.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2023年3月	第87回日本循環器学会学術集会。発表者：小川俊史 Downregulation of BCKDH activity and uncoupling from AMP deaminase underlie substrate inflexibility in type 2 diabetic hearts.
2		
3		
4		