

**研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	熊本大学大学院生命科学研究部 代謝・循環医学分野 分子遺伝学講座/生命資源研究・支援センター
<b>氏 名</b>	佐藤 迪夫
<b>研究テーマ</b>	エネルギー代謝と DNA 損傷応答に着目した心不全（HFpEF）の分子基盤解明および新規治療法の開発

- 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）

**【目的】**

超高齢化社会を背景に本邦では心不全患者が増加の一途を辿っている。しかし、心不全の発症・進展における分子基盤は、未解明な点が多く、有効な治療法が確立していない。一方で、近年、non-coding RNA（ncRNA）に関する研究報告数は加速的に増加し、生体での機能および病態への関与・治療への応用と幅広く注目を集めている。申請者は、新規 ncRNA: **cardiomyocyte-enriched noncoding transcript : 「Caren」**を同定した。さらに、**Caren Tg マウスや Adeno-Associated Virus type6: AAV6 を用いた Caren の補充により、心不全が軽減することを明らかにしている。**この心保護作用のメカニズムについて、**①Histidine triad nucleotide-binding protein1 : Hint1 を負に制御することで、Ataxia-telangiectasia-mutated :ATM の活性化を抑制し、DNA 損傷応答(DNA Damage Response: DDR)を軽減すること、②Tfam の増加を介して、ミトコンドリア機能を維持・増進すること、2 点によることを明らかにしている。**そこで、本研究では、**①Caren の機能・制御機構をより詳細に解明、②ヒト CAREN オルソログ候補の機能を検証すること、③新規心不全治療法の創出に向けた基盤研究を実施することを目的とした。**

**【手法・成果】**

- 1. CarenによるHint1およびTfam制御機構の解明：**これまで、CarenはHint1とTfamを別々に制御すると考えてきたが、Hint1がTfamを制御する可能性について検証した。マウス心筋細胞（P19Cl6）を用いて、Hint1をノックダウンし、Tfamやミトコンドリア生合成に関与する遺伝子の発現を評価した。その結果については、現在論文投稿準備中であり、現時点での公表を控える。
- 2. ヒトCAREN候補遺伝子の機能評価：**複数の同定済みのヒトCARENオルソログ候補の過剰発現マウスの作製・心機能解析を行った。その結果、ヒトCARENオルソログ候補過剰発現マウスのうち、一つの候補遺伝子過剰発現マウスは、圧負荷誘導性心不全に抵抗を示した。現在、この心臓保護作用のメカニズム解明に向けた解析を行っている。
- 3. 高齢マウスに対する Caren 補充による心機能改善作用評価：**24 ヶ月齢の高齢野生型マウスに AAV6 を用いた Caren の発現補充を行った結果、心臓の収縮・拡張能とも改善することが確認された。
- 4. 寿命および健康寿命への Caren の作用評価：**Caren Tg マウスに通常食または高脂肪食を与えて、約 2 年前から飼育を開始しており、これらマウスの寿命解析を行った。しかし、期待に反して、Caren Tg マウスの寿命延伸は確認されなかった。

## 研究助成 2021 – 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	熊本大学大学院生命科学研究部 代謝・循環医学分野 分子遺伝学講座/生命資源研究・支援センター
氏 名	佐藤 迪夫

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 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。</li> <li>● 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。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 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。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	Hiroataka Fukami, Jun Morinaga, Hironori Nakagami, Hiroki Hayashi, Yusuke Okadome, Eiji Matsunaga, Tsuyoshi Kadomatsu, Haruki Horiguchi, <u>Michio Sato</u> , Taichi Sugizaki, Keishi Miyata, Daisuke Torigoe, Masashi Mukoyama, Ryuichi Morishita and Yuichi Oike. Efficacy and safety in mice of repeated, lifelong administration of an ANGPTL3 vaccine. <i>npj Vaccines</i> . (2023) 8:168.査読有
2	Haruki Horiguchi, Tsuyoshi Kadomatsu, Tomoya Yamashita, Shinsei Yumoto, Kazutoyo Terada, <u>Michio Sato</u> , Jun Morinaga, Keishi Miyata, Yuichi Oike. ANGPTL2 promotes immune checkpoint inhibitor related murine autoimmune myocarditis. <i>Communications Biology</i> . volume 6, Article number: 965 (2023). 査読有
3	Jun Morinaga, Kosuke Kashiwabara, Daisuke Torigoe, Yusuke Okadome, Kenichi Aizawa, Kohei Uemura, Ai Kurashima, Eiji Matsunaga, Hiroataka Fukami, Haruki Horiguchi, <u>Michio Sato</u> , Taichi Sugizaki, Keishi Miyata, Tsuyoshi Kadomatsu, Masashi Mukoyama, Katsumi Miyachi, Seiji Hokimoto, Yoshihiro Fukumoto, Takafumi Hiro, Kiyoshi Hibi, Yoshihisa Nakagawa, Ichiro Sakuma, Yukio Ozaki, Hiroshi Iwata, Satoshi Iimuro, Hiroyuki Daida, Hiroaki Shimokawa, Takeshi Kimura, Masunori Matsuzaki, Yasushi Saito, Yutaka Matsuyama, Ryoza Nagai, and Yuichi Oike. Plasma ANGPTL8 Levels and Risk for Secondary Cardiovascular Events in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease Receiving Statin Therapy. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> . 2023 Aug;43(8):1549-1559. 査読有
4	Yusuke Okadome, Jun Morinaga, Yoshinori Yamanouchi, Eiji Matsunaga, Hiroataka Fukami, Tsuyoshi Kadomatsu, Haruki Horiguchi, <u>Michio Sato</u> , Taichi Sugizaki, Manabu Hayata, Takeshi Sakaguchi, Ryo Hirayama, Tatsuhiro Ishimura, Takashige Kuwabara, Koichiro Usuku, Tatsuo Yamamoto, Masashi Mukoyama, Ryusuke Suzuki, Toshihiro Fukui, Yuichi Oike. Increased numbers of pre-operative circulating monocytes predict risk of developing cardiac surgery-associated acute kidney injury in conditions requiring cardio pulmonary bypass. <i>Clinical and Experimental Nephrology</i> . 27, pages329–339 (2023). 査読有

5	Hiroataka Fukami, Jun Morinaga, Hironori Nakagami, Hiroki Hayashi, Yusuke kadome, Eiji Matsunaga, Tsuyoshi Kadomatsu, Haruki Horiguchi, <b>Michio Sato</b> , Taichi Sugizaki, Takahashi
6	Kuwabara, Keishi Miyata, Masashi Mukoyama, Ryuichi Morishita, and Yuichi Oike. Vaccine targeting A NGPTL3 ameliorates dyslipidemia and associated diseases in mouse models of obese dyslipidemia and familial hypercholesterolemia. <i>Cell Rep Med.</i> 2021 Nov 16;2(11):100446. 査読有
7	Yusuke Okadome, Jun Morinaga, Hiroataka Fukami, Kota Hori, Teruhiko Ito, <b>Michio Sato</b> , Keishi Miyata, Takashige Kuwabara, Masashi Mukoyama, Ryusuke Suzuki, Ryusuke Tsunoda, Yuichi Oike. Hyperglycemia and Thrombocytopenia — combinatorially Increase the Risk of Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. <i>Circ J repo</i> , 2021. CR-21-0043. 査読有

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2021年12月	CVMW2021 ISHR 日本部会, YIA session. Michio Sato, Keishi Miyata, Koichi Node, Yuichi Oike. Development of an Effective anti-Heart Failure Therapy through Regulating Mitochondrial Biogenesis and DNA Damage Response.
2	2022年6月	第22回日本抗加齢医学会総会 研究奨励賞受賞講演 佐藤 迪夫、門松 毅、宮田 敬士、野出 孝一、尾池 雄一 エネルギー代謝とDNA損傷応答機構をターゲットとした心不全治療法の開発
3	2022年12月	脳心血管抗加齢研究会第18回学術大会 YIA session. 佐藤 迪夫、門松 毅、宮田 敬士、野出 孝一、尾池 雄一 心臓機能の恒常性維持に寄与する lncRNA 用いた加齢性心機能低下への挑戦
4	2022年12月	CVMW2022 (6 <sup>th</sup> BCVR) Progress Report for Basic Research session Michio Sato, Keishi Miyata, Tsuyoshi Kadomatsu, Koichi Node, Yuichi Oike. Identification of a long non-coding RNA <i>Caren</i> Human ortholog counteracting against heart failure development
5	2023年6月	第23回日本抗加齢医学会総会 優秀演題セッション 佐藤 迪夫、宮田 敬士、門松 毅、野出 孝一、尾池 雄一 心臓保護作用を示す Long non-coding RNA のヒトホモログ同定と新規心不全治療法開発への挑戦
6	2023年6月	第65回日本老年医学会総会 YIA 受賞講演 佐藤 迪夫、宮田 敬士、門松 毅、野出 孝一、尾池 雄一 long no-coding RNA を用いた心臓老化および加齢性心機能低下の克服と健康寿命延伸への挑戦
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2024年2月	第53回日本心脈管作動物質学会 若手シンポジウム 佐藤 迪夫 ROS およびミトコンドリア機能の制御による心不全克服への挑戦
2		