

**研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>現 所 属</b>	東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科 訪問研究員
<b>氏 名</b>	田中 祥朗
<b>研究テーマ</b>	メタボリックシンドロームにおける心臓組織 URAT1 の病態生理学的意義の解明
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。          （図表、写真等の貼付を含む）</li> </ul>	
<p><b>【研究目的】</b> メタボリックシンドローム（MetS）では高尿酸血症を高頻度に合併し、心血管疾患との関連が報告されている。申請者らは、虚血性心疾患患者を対象としたカテーテル検査データベースの解析により、血清尿酸値と左室駆出率（left ventricular ejection fraction：LVEF）が負の相関関係にあることを報告した（Tanaka Y, <i>Sci Rep</i> 2017）。この結果は、高尿酸血症自体がLVEF低下に関与する可能性を示唆するものである。尿酸トランスポーターURAT1は腎近位尿管上皮細胞に発現し、尿酸再吸収を担うトランスポーターとして知られているが、申請者らはURAT1が肝臓や脂肪組織にも発現し、MetSモデルマウスにおいてMetSおよびインスリン抵抗性（IR）を増悪させる因子であることを明らかにした（Tanaka Y, <i>Mol Metab</i> 2022）。一方、MetSにおける心臓組織でのURAT1の発現および機能的役割については不明な点が多い。本研究では、MetSの心臓組織におけるURAT1の発現制御機構および病態生理学的意義を明らかにすることを目的とした。</p> <p><b>【手法・成果】</b> ① <b>URAT1 の心筋細胞、血管内皮細胞での発現、制御因子の解明</b>：仔ラット心筋培養細胞（neonatal rat cardiomyocytes：NRCM）仔ラット心筋線維芽細胞、およびヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）において、Western blot法およびRT-qPCR法によりURAT1の発現を確認した。さらに、MetSの構成要素である高血糖、飽和脂肪酸、尿酸による刺激を行ったところ、NRCMではパルミチン酸（PA）やステアリン酸などの飽和脂肪酸がURAT1発現を上昇させる主要な制御因子であることを同定した。</p> <p>② <b>Mets 下での心筋細胞、血管内皮細胞のURAT1 の病態生理学的意義の解明</b>：PA投与によりNRCMではMAPK経路のリン酸化が亢進し、アポトーシス、炎症反応、および酸化ストレスの増加が認められた。これらの変化は、URAT1選択的阻害薬であるドチヌラドの投与により有意に抑制された。また、siRNAを用いてURAT1をノックダウンしたNRCMにPAを投与した場合においても、MAPKのリン酸化およびアポトーシスの有意な改善が認められた。これらの結果から、NRCMにおいてはURAT1を介して飽和脂肪酸による心筋細胞傷害が惹起されることが示唆された。</p> <p>③ <b>URAT1 阻害薬の Mets に合併する心臓組織障害に対する保護効果の検討</b>：高脂肪食を 16～20 週間投与した MetS モデルマウスに対し、URAT1 選択的阻害薬であるドチヌラドを 4 週間投与し、心臓組織を解析した。その結果、高脂肪食負荷により生じた心臓組織における炎症性サイトカインの発現亢進、線維化、および心エコーで評価した心機能障害が、ドチヌラド投与により有意に改善されることが明らかとなった。</p> <p><b>【まとめ】</b> パルミチン酸をはじめとする飽和脂肪酸は、心筋細胞における URAT1 発現の正の制御因子であり、MetS や IR の病態下では、URAT1 を介した尿酸の細胞内流入増加により、炎症、アポトーシス、および酸化ストレスが亢進し、結果として心臓線維化や心機能障害が惹起されることが明らかとなった。URAT1 選択的阻害薬は、高尿酸血症の治療にとどまらず、MetS に合併する心不全などの循環器疾患に対する新たな治療戦略へと発展する可能性が示唆された。</p>	

**研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –**
**研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>**

<b>現 所 属</b>	東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科 訪問研究員
<b>氏 名</b>	<b>田中 祥朗</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <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こと。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線を引く</u>こと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。</li> </ul>	
1	Mashitani, Y., Ogawa, K., Funaki, R., <u>Tanaka, Y.</u> , Oh, T., Tanaka, T.D., Nagoshi, T., Minai, K., Kawai, M., and Yoshimura, M. Association between mixed venous oxygen saturation and serum uric acid levels in patients with heart failure. <i>PLoS One</i> 20, e0306353. (2025) 【査読有】
2	Yasutake, R., Nagoshi, T., Yoshii, A., Takahashi, H., Oi, Y., Kimura, H., Kashiwagi, Y., Tanaka, T.D., <u>Tanaka, Y.</u> , and Yoshimura, M. Suppression of B-type natriuretic peptide gene expression in cardiomyocytes under anoxic conditions. <i>Peptides</i> 182, 171316. (2024) 【査読有】
3	Kashiwagi, Y., Nagoshi, T., <u>Tanaka, Y.</u> , Oi, Y., Kimura, H., Ogawa, K., Kawai, M., and Yoshimura, M. Effects of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor on ketone body metabolism in pre-heart failure/heart failure patients. <i>Sci Rep</i> 14, 16493. (2024) 【査読有】
4	<u>Tanaka, Y.</u> , Nagoshi, T., Takahashi, H., Oi, Y., Yasutake, R., Yoshii, A., Kimura, H., Kashiwagi, Y., Tanaka, T.D., Shimoda, M., and Yoshimura, M. URAT1 is expressed in cardiomyocytes and dotinurad attenuates the development of diet-induced metabolic heart disease. <i>iScience</i> 26, 107730. (2023)【査読有】
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

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，演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名，発表者名，演題
1	2025年10月	第29回日本心不全学会 日本痛風・尿酸核酸学会ジョイントセッション 循環器疾患と尿酸異常症の関連-現状と展望-尿酸異常症に対する心不全治療薬の使い方
2	2025年5月	第68回日本糖尿病学会年次学術集会 ランチョンセミナー 尿酸および尿酸トランスポーターURAT1のメタボリックシンドロームに与える影響について
3	2024年11月	第23回日本血管血流学会 シンポジウム 尿酸制御因子の心血管代謝疾患における役割について
4	2024年3月	第88回日本循環器学会学術集会 URAT1 is expressed in cardiomyocytes and dotinurad attenuates the development of diet-induced metabolic heart disease. <b>Yoshiro Tanaka</b> , Tomohisa Nagoshi, Michihiro Yoshimura
5	2024年2月	SURI ネットフォーラム 心血管代謝疾患における尿酸とその役割について
6		
3. 投稿，発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名，学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		