

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01823

研究課題名(和文) 心臓脂肪・異所性脂肪・サルコペニアの病的意義の解明と新しい診療コンセプトの構築

研究課題名(英文) Elucidation of concept of ectopic fat consortium of cardiac fat, ectopic fat and sarcopenia and life-style diseases

研究代表者

島袋 充生 (Shimabukuro, Michio)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：60271144

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、第一に心臓脂肪・異所性脂肪・サルコペニアの存在様式が、生活習慣病、心臓血管病の発症・進展におよぼす病的意義を探る、第二に心臓脂肪・異所性脂肪由来の生理活性物質を網羅的に検証し、生活習慣病、心臓血管病の病態に関わる分子メカニズムの解明を計る、第三に、心臓脂肪・異所性脂肪・サルコペニアを考慮した新しい診療コンセプトを構築する、ことを目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、第一に心臓脂肪・異所性脂肪・サルコペニアの存在様式が生活習慣病・心臓血管病の発症・進展におよぼす病的意義を解明する、第二に心臓脂肪・異所性脂肪由来の生理活性物質を網羅的に検証し、生活習慣病・心臓血管病の病態に関わるメカニズムを解明する、第三に心臓脂肪・異所性脂肪・サルコペニアを考慮した新しい診療コンセプトを構築する、ことを目的とした。“心臓脂肪・異所性脂肪・サルコペニアの生活習慣病、心臓血管病の発症における病的意義の解明”という課題の解決に関わる成果をあげ、学術的、社会的意義を有する。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is: First, to investigate the clinical significance of cardiac fat, ectopic fat, and sarcopenia, the pathological significance of lifestyle-related diseases, and the onset and progression of cardiovascular diseases; Second, to verify the physiologically active substances derived from the ectopic fat and to elucidate the molecular mechanisms involved in the pathophysiology of of ectopic fat in lifestyle-related diseases and cardiovascular diseases; Third, to build a new concept considering cardiac fat, ectopic fat, and sarcopenia.

研究分野：代謝学

キーワード：異所性脂肪 糖尿病 心臓血管病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脂肪組織は遊離脂肪酸や TNF α 、アディポネクチンなどの生理活性物質(アディポカイン、アディポサイトカイン)を分泌し糖脂質代謝に重要な役割を果たす。申請者らのグループは、遊離脂肪酸、アディポネクチンが、インスリン分泌やインスリン作用発現に重要な鍵を握ることを示してきた。両者は心臓血管系でも、インスリンと協調してさまざまな作用を示す。肥満、インスリン抵抗性患者では、高遊離脂肪酸血症、インスリン抵抗性、血管内皮機能の障害が同時に存在し(Shimabukuro et al. **J Am Coll Cardiol** 1995)、インスリン作用増強作用のあるアディポネクチンが、インスリン抵抗性や冠動脈疾患で低下すること(Shimabukuro et al. **J Clin End Metab** 2003)、アディポネクチンが血管内皮の炎症反応シグナルを阻害し、マクロファージへの脂肪蓄積を抑制することが報告されている。申請者らはこれら基礎的知見をもとに、内臓脂肪由来活性酸素種およびアディポネクチンのヒト血管内皮における生理的/病態生理的意義を解明してきた(Shimabukuro et al. **J Clin End Metab** 2003、2004、2006、**Diabetic Med** 2004、**Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2005、**Circ J** 2006、**J Clin Invest** 2004、**Endocrinol** 2006、**Circ J** 2006、**Cell Metab** 2009、**Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2013、**Br J Nutr** 2014、**Cardiovasc Diabetol** 2014)。

内臓肥満症、メタボリックシンドロームの基盤にある(1)インスリン抵抗性増大、(2)インスリン分泌低下の2大要因何れにも遊離脂肪酸による「脂肪毒性」が関与することを示し(Shimabukuro et al. **PNAS** 1997、1998a、1999、2000、**J Clin Invest** 1997a、1998、**J Biol Chem** 1998)、この背景に脂肪酸代謝関連酵素の変動が重要であることを示した(Shimabukuro et al. **J Clin Invest** 1997b、**PNAS** 1998b、**Diabetes** 1998a、1998b、2000)。心臓血管機能を評価する肥満糖尿病モデルを新たに構築し、脂肪由来活性酸素種が、メタボリックシンドローム病態と心臓血管機能に重要な役割を担うことを示した(**J Clin Invest** 2004、**Endocrinol** 2006、**Circ J** 2006、**J Clin End Metab** 2006、**Cell Metab** 2009、**Atherosclerosis** 2013、**J Surg Res** 2013、**J Mol Cell Cardiol** 2013、**Cardiovasc Research** 2013)。

続いて異所性脂肪としての心臓周囲脂肪に着目した。まず心臓周囲脂肪量(心臓 CT による心臓周囲脂肪の3次元画像構築)は加齢とともに増加し冠動脈プラークの強い予測因子となることを示した(**Cardiovasc Diabetol** 2012)。さらに、冠動脈バイパス手術発症のリスク因子解析で、古典的なリスクファクターである、男性、年齢、2型糖尿病、高中性脂肪血症/低 HDL 血症(内臓脂肪量、高血圧症、喫煙歴、LDL コレステロールは除外された)よりも、心臓周囲脂肪量、心臓周囲脂肪 CD68 陽性細胞数(マクロファージ)、心臓周囲脂肪中 IL1B(悪玉サイトカイン)発現量、心臓周囲脂肪中アディポネクチンが強い説明因子であることを示し、国内外シンポジウム等(AHA、日楯)で大きな注目を浴びた(徳島大学大学院 佐田政隆教授、榊原記念病院 心臓血管外科 高梨秀一郎部長らとの共同研究)(**Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2013)。

2. 研究の目的

申請者はこれまで内臓脂肪蓄積からインスリン抵抗性、血管内皮障害、心血管イベントの合併にいたる“メタボリックシンドロームのナチュラルコース”の解明を目指してきた。その過程で、心臓脂肪・異所性脂肪その背景にあるサルコペニア病態(ミトコンドリア機能低下)が、生活習慣病、心臓血管病の発症進展に重要な役割を果たすという新規コンセプトを着想した。本研究ではこのコンセプトを実証し、メカニズム解明をすすめるために、第一に心臓

脂肪・異所性脂肪・サルコペニアの存在様式が、生活習慣病、心臓血管病の発症・進展におよぼす病的意義を、第二に心臓脂肪・異所性脂肪由来の生理活性物質を網羅的に検証し、生活習慣病、心臓血管病の病態に関わる分子メカニズムの解明を計る、第三に、心臓脂肪・異所性脂肪・サルコペニアを考慮した新しい診療コンセプトを構築する、ことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 臨床疫学的研究：プロトコール1 (横断研究)：豊見城中央病院糖尿病・生活習慣病センター (30-80 才代まで年間 1 万 2000 名受診) 受診者で異所性脂肪分布、骨格筋量と代謝マーカー (血圧、耐糖能異常、脂質代謝異常)、脂肪細胞由来生理活性物質の関係を明らかにした。心筋細胞内、冠動脈周囲、心臓外膜、近位大動脈および大動脈弁の異所性脂肪の測定は MRI・CT を用いる。全身脂肪分布・骨格筋量の評価は、多電極生体インピーダンス法 (BIA) 2 重 X 線吸収法 (DXA) を併用し、正常者からサルコペニア肥満、糖尿病、心臓血管病発症者を広く含む対象者で測定をおこない、正常値と異常値を明らかにした。**プロトコール2 (前向きコホート研究)：**心臓脂肪・異所性脂肪・骨格筋分布様式と生活習慣病・心臓血管病発症の関係を前向きコホートで調べた。

(2) 臨床研究：研究は当大学および関連施設の倫理審査委員会の許可を受け被験者全員から文書同意を得た。**プロトコール1：**異所性脂肪蓄積、サルコペニアを有する症例および性、年齢をマッチさせた健常者で、血管機能、心臓機能、インスリン感受性を測定し、遊離脂肪酸、アディポネクチン濃度、脂肪、骨格筋、肝臓、心臓脂肪由来生理活性物質との相関を検討した。**プロトコール2：**心臓血管病症例で、各種マーカーと異所性脂肪・心臓脂肪分布・サルコペニアとの関係を検証した。一般手術あるいは心臓外科手術を受ける患者の、心臓周囲 (心房および心室) 動脈周囲と皮下、また開腹手術の場合は大網の一部から脂肪組織を採取し遺伝子発現のチップ解析および miRNA 解析をおこない、炎症性サイトカイン発現増強の機序および心臓血管病発症に関わる機序を明らかにした。

4. 研究成果

第1：心臓脂肪・異所性脂肪・サルコペニアの存在様式が、生活習慣病、心臓血管病の発症・進展におよぼす病的意義

心臓周囲脂肪が、心房細動発症 (Oba K, *Circ J* 2018.)、心房細動カテーテルアブレーション後再発 (Maeda *Am J Cardiol* 2018) と関係すること、心臓周囲脂肪が、冠動脈疾患の発症と関係すること (Maimaituxun G, *Circ J* 2018)、心臓周囲脂肪が、左心室拡張能低下と関係すること (Maimaituxun G, *Circ J* 2020)、SGLT2 阻害薬が心臓周囲脂肪を減少させること (Yagi S, *Diabetol Metab Syndr* 2017) を明らかにした。

第二に心臓脂肪・異所性脂肪由来の生理活性物質を網羅的に検証し、生活習慣病、心臓血管病の病態に関わる分子メカニズムの解明

日本人特定健診集団で糖尿病の有無、男女別に冠動脈疾患のリスクスコアを作成し男性でのみ腹部脂肪が説明因子であることを示した (Hirai, *Sci Rep* 2019)、腎臓周囲脂肪中のアディポネクチン発現は、腎周囲脂肪量および皮下脂肪、内臓脂肪量と負に相関することを示

した (Maimaituxun, Front Endocrinol (Lausanne))。

第三：心臓脂肪・異所性脂肪・サルコペニアを考慮した新しい診療コンセプトの構築
以上より、内臓脂肪、腹部脂肪は、同部位におけるサイトカイン発現レベルを調整し、遠隔臓器である骨格筋、心臓、腎臓、肝臓と臓器連関を示すという従来のコンセプトに新しく、心臓周囲脂肪、腎臓周囲脂肪でのサイトカイン発現を介した臓器連関を有するということを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Bando S, Soeki T, Matsuura T, Tobiume T, Ise T, Kusunose K, Yamaguchi K, Yagi S, Fukuda D, Iwase T, Yamada H, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Muguruma N, Takayama T, Kishimoto I, Kangawa K, Sata M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Plasma brain natriuretic peptide levels are elevated in patients with cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoSOne	6. 最初と最後の頁 e0178607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0178607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Maimaituxun G, Shimabukuro M, Salim HM, Tabata M, Yuji D, Morimoto Y, Akasaka T, Matsuura T, Yagi S, Fukuda D, Yamada H, Soeki T, Sugimoto T, Tanaka M, Takanashi S, Sata M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Gender-linked impact of epicardial adipose tissue volume in patients who underwent coronary artery bypass graft surgery or non-coronary valve surgery.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoSOne	6. 最初と最後の頁 e0177170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0177170.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nishio S, Kusunose K, Yamada H, Hirata Y, Ise T, Yamaguchi K, Yagi S, Soeki T, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Sata M.	4. 巻 30
2. 論文標題 Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Thickness Is Associated with Symptomatic Coronary Vasospasm during Provocative Testing.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Am Soc Echocardiogr	6. 最初と最後の頁 1021-1027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.echo.2017.06.024.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Salim Hotimah Masdan, Fukuda Daiju, Higashikuni Yasutomi, Tanaka Kimie, Hirata Yoichiro, Yagi Shusuke, Soeki Takeshi, Shimabukuro Michio, Sata Masataka	4. 巻 96-98
2. 論文標題 Teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, attenuated pro-inflammatory phenotype of perivascular adipose tissue and inhibited atherogenesis in normoglycemic apolipoprotein-E-deficient mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Vascular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 19~25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vph.2017.03.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimabukuro M, Tanaka A, Sata M, Dai K, Shibata Y, Inoue Y, Ikenaga H, Kishimoto S, Ogasawara K, Takashima A, Niki T, Arasaki O, Oshiro K, Mori Y, Ishihara M, Node K	4. 巻 16
2. 論文標題 -Glucosidase inhibitor miglitol attenuates glucose fluctuation, heart rate variability and sympathetic activity in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: a multicenter randomized controlled (MACS) study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardiovascular Diabetology	6. 最初と最後の頁 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-017-0571-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimoto S, Fukuda D, Higashikuni Y, Tanaka K, Hirata Y, Murata C, Kim-Kaneyama JR, Sato F, Bando M, Yagi S, Soeki T, Hayashi T, Imoto I, Sakaue H, Shimabukuro M, Sata M.	4. 巻 2
2. 論文標題 Obesity-induced DNA released from adipocytes stimulates chronic adipose tissue inflammation and insulin resistance.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Adv	6. 最初と最後の頁 e1501332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.1501332	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Salim HM, Fukuda D, Yagi S, Soeki T, Shimabukuro M, Sata M.	4. 巻 3
2. 論文標題 Glycemic Control with Ipragliflozin, a Novel Selective SGLT2 Inhibitor, Ameliorated Endothelial Dysfunction in Streptozotocin-Induced Diabetic Mouse.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Front Cardiovasc Med	6. 最初と最後の頁 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcvm.2016.00043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimabukuro M, Okawa C, Yamada H, Yanagi S, Uematsu E, Sugasawa N, Kurobe H, Hirata Y, Kim-Kaneyama JR, Lei XF, Takao S, Tanaka Y, Fukuda D, Yagi S, Soeki T, Kitagawa T, Masuzaki H, Sato M, Sata M.	4. 巻 35
2. 論文標題 The pathophysiological role of oxidized cholesterols in epicardial fat accumulation and cardiac dysfunction: a study in swine fed a high caloric diet with an inhibitor of intestinal cholesterol absorption, ezetimibe.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Nutr Biochem	6. 最初と最後の頁 66-73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2016.05.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----