

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03650

研究課題名(和文) 心不全、動脈硬化性疾患における老化促進代謝物質の病的意義の解明

研究課題名(英文) Pathological roles of senometabolites in cardiovascular disorders

研究代表者

清水 逸平 (Shimizu, Ippei)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：60444056

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：老化は一定の制御機構を伴うが、同じ時相で全身の臓器が機能低下をきたす分子基盤は不明であった。本研究課題において、加齢性疾患に伴い血液や臓器で増加する代謝物質のうち老化形質を促進する代謝物質を「老化促進代謝物質」と定義し、「加齢同期」の中心的役割を担うという仮説の検討と病的意義の解明に挑むこととした。本検討の結果、心不全や加齢、肥満ストレスに伴い機能不全に陥った臓器に由来する老化促進代謝物質が血液中で増加することがわかった。また、これらの代謝物質が心臓や骨格筋、血管の老化形質を促進し心不全やサルコペニア、動脈硬化性疾患の病態が増悪する可能性が強く示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題により老化促進代謝物質を介して加齢が同期する可能性が強く示唆された。我々が同定した老化促進代謝物質はミトコンドリア障害を惹起し、心不全やサルコペニアの病態を促進する作用を有していた。本代謝物質は心不全に加え老化で上昇することがわかった。他の研究グループの報告により、アルツハイマー病患者でも上昇するという報告がある。心不全やサルコペニア、アルツハイマー病といった加齢及びミトコンドリア障害に関連する疾患を「老化促進代謝物質関連疾患」と包括的に定義し検討を行うことで、疾患横断的治療法を開発できる可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：Mechanisms contributing for the synchronization of aging (sync-aging) are yet to be defined. Here, we define "senometabolite" as circulating metabolites having causal roles for the synchronization and progression of aging. We did metabolomics studies in aged individuals or patients with heart failure and found oxidized choline increased under these conditions compared to respective controls. We generated murine left ventricular (LV) pressure overload model and found oxidized choline increased both in plasma and failing heart. Proteomic study showed that oxidized choline reduced the expression of cytochrome c oxidase subunit1, and this was causal for mitochondrial dysfunction. Administration of oxidized choline also reduced muscle strength, induced fibrosis in skeletal muscle. In aged wild type mice, metabolomic study showed oxidized choline increased in plasma. Our findings indicate that suppression of circulating senometabolite would become therapies for age related disorders.

研究分野：心不全

キーワード：老化促進代謝物質(セノメタボライト) 加齢同期 心不全 サルコペニア

1. 研究開始当初の背景

これまで私は加齢性疾患（心不全や肥満、糖尿病など）における細胞レベルでの老化（細胞老化）や全身の代謝不全の意義について報告してきたが（*Nat Med* 2009、*Cell Metab* 2012、2013、2014、*J Clin Invest* 2010、2014、*J Mol Cell Cardiol* 2015、2016、2019、*Cell Rep* 2018、*Sci Rep* 2019、2021）、老化のプロセスには未解明な謎が存在する。生体の中では、脳や心臓のように細胞増殖が乏しい臓器が存在する一方で、増殖が活発な細胞を含む臓器も存在する。様々な特性を有した臓器が、ほぼ同じ時相で加齢に伴い機能低下をきたすがその分子機序はわかっておらず、「加齢同期」メカニズムを明らかにすることで革新的な知見が得られる可能性があると考えに至った。血管は酸素及び代謝物質を送達し、臓器の恒常性維持に不可欠な器官である。血液中に存在する分子や代謝物質が加齢同期の中心的役割を担い、老化に伴う病的側面を促進している可能性が想定される。様々な加齢性疾患の血液や臓器を用いてメタボローム解析を行い、バイオインフォマティクス的手法を用いて検討を重ねた結果、心不全や肥満、加齢に伴い機能不全に陥った臓器に由来する代謝物質が血液中で増加することがわかった。加齢や加齢性疾患に伴い血液や臓器で増加する代謝物質のうち、老化形質を促進する代謝物質が存在することも明らかとなり、これらを「セノメタボライト」と定義し「加齢同期」の中心的基盤を形成するという仮説のもと、その制御メカニズムと病的意義を本研究課題において明らかにしたいと考えた。

2. 研究の目的

老化は一定の制御機構を伴うが、同じ時相で全身の臓器が機能低下をきたす分子基盤は未だ不明である。本研究課題において、加齢性疾患に伴い血液や臓器で増加する代謝物質のうち老化形質を促進する代謝物質を「老化促進代謝物質 (Senometabolite)」と定義し、「加齢同期 (Synchronized aging)」の中心的役割を担うという仮説の検討と病的意義の解明に挑むこととした。予備的検討において加齢性疾患モデルの血液や臓器を用いてメタボローム解析を行い、バイオインフォマティクス的手法を用いて検討を重ねた結果、心不全や加齢、肥満ストレスに伴い機能不全に陥った臓器に由来する老化促進代謝物質が血液中で増加することがわかった。また、これらの代謝物質が心臓や骨格筋、血管の老化形質を促進し心不全やサルコペニア、動脈硬化性疾患の病態を増悪する可能性が強く示唆された。そこで、本研究課題において加齢性疾患における老化促進代謝物質の病的意義と制御機構を明らかにし、心不全やサルコペニアといった困難な病態に対する次世代の治療法の開発に挑むこととした。

3. 研究の方法

本研究課題を遂行するために以下の検討を行なった。

1. 老化および老化モデルマウスの血液及び臓器を用いたメタボローム解析
2. 東北メディカルメガバンク、バイオバンクデータを用いた解析
3. 老化促進代謝物質抑制マウスの作製
4. 老化促進代謝物質投与マウス、抑制マウスの表現型解析
5. 老化促進代謝物質（酸化型コリン）がミトコンドリア機能異常を惹起するメカニズムの検討

4. 研究成果

加齢及び加齢性疾患モデルマウスの血液や臓器を用いてメタボローム解析を行い、バイオインフォマティクス的手法を用いて検討を重ねた結果、心不全や加齢に伴い機能不全に陥った臓器に由来する老化促進代謝物質が血液中で増加することがわかった。これらの代謝物質の中でも酸化型コリンに着目し検討した結果、酸化型コリンが心臓のミトコンドリア機能を抑制し心不全の病態を増悪することがメタボローム解析、プロテオミクス解析、各種心不全病態モデルを用いた検討の結果明らかとなった。心不全モデルマウスでは酸化型コリンが血液中で上昇すること、その機序として褐色脂肪不全が心不全時に生じることが重要であることが、褐色脂肪特異的機能不全モデルマウス、褐色脂肪移植モデルマウス、酸化型コリン投与マウス、コリン投与マウス、遺伝的及び薬理的酸化型コリン抑制マウス、交感神経徐神経モデルマウス、無菌モデルマウス等を用いた検討の結果明らかになった。また、酸化型コリンがミトコンドリア機能不全を惹起する機序としてミトコンドリア複合体IVを構成するシトクロームcオキシダーゼサブユニット

1 (COX1)の発現がタンパクレベルで低下することが重要であることがわかった。質量分析の結果、Hemeのレベルが低下することがわかったが、酸化型コリンによりCOX1の吸光度変化が生じないことから、COX1のミトコンドリア複合体IVへのアッセンブリーが抑制されることが重要なメカニズムであることが強く示唆された。ミトコンドリアに富む心臓以外の臓器として骨格筋に注目して解析したところ、酸化型コリン投与マウスで骨格筋におけるミトコンドリアの形態異常が生じることが電子顕微鏡を用いた検討の結果明らかとなり、トレッドミル検査で筋力低下が生じることも明らかになった。上記検討の結果、心不全時に酸化型コリンのレベルが上昇することが明らかとなったが、老化マウス及びヒトを用いた検討の結果、加齢と共に酸化型コリンのレベルが上昇することが明らかになり、骨格筋をメインとした解析に現在勢力的に取り組んでいる。加齢とともに褐色脂肪不全が生じることも明らかとなり、加齢に伴い酸化型コリンが上昇する主要な機序として検討を行なっている。東北メディカル・メガバンク機構が保有する2000名以上の血液サンプルにおいても、加齢とともに酸化型コリンのレベルが上昇することが強く示唆されており、スーパーコンピューターを用いた統計解析を行う予定である。他にも加齢とともに血液中で上昇する代謝物質が存在することが東北メディカル・メガバンク機構のバイオバンクデータから示唆されており、酸化型コリン以外にも病的意義をもつ老化促進代謝物質があるか検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 Ippei Shimizu
2. 発表標題 Pathogenic role of senocules in age-related disorders.
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences (BCVS) 2020 Scientific Sessions (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ippei Shimizu
2. 発表標題 Pathogenic role of "senocules" in age-related disorders.
3. 学会等名 The 51st NIPS International Symposium, MIRACLES, in Cardiovascular Physiology. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ippei Shimizu
2. 発表標題 Senolytic drug as a novel candidate for next anti-aging medicine.
3. 学会等名 International Conference and Exhibition on Indonesian Medical Education and Research Institute (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ippei Shimizu
2. 発表標題 Senometabolite promotes pathologies in cardiovascular disorders. "Think aging" makes "Sync aging".
3. 学会等名 The 50th NIPS International Symposium, MIRACLES, in Cardiovascular Physiology. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水逸平
2. 発表標題 老化促進代謝物質を介した加齢同期メカニズムの解明
3. 学会等名 日本体力医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水逸平
2. 発表標題 Disoriented choline metabolism promotes pathologies in the failing heart
3. 学会等名 心不全学会、日本・台湾心不全学会合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水逸平
2. 発表標題 Pathological roles of senometabolites in cardiovascular-metabolic disorders
3. 学会等名 ISHR2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水逸平
2. 発表標題 褐色脂肪研究を通じた肥満関連疾患の新規治療標的分子の探索
3. 学会等名 心血管内分泌代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ippei Shimizu
2. 発表標題 Pathological roles of senocules in sync-aging and cardiovascular disorders.
3. 学会等名 Korean Society for Mitochondrial Research and Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ippei Shimizu
2. 発表標題 Maintenance of mitochondrial health becomes a therapy for heart failure.
3. 学会等名 Annual Scientific Meeting of The Korean Society of Cardiology. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ippei Shimizu
2. 発表標題 Pathological roles of senocules in sync-aging and cardiovascular disorders.
3. 学会等名 International Symposium on Atherosclerosis. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ippei Shimizu
2. 発表標題 International Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology.
3. 学会等名 Pathogenic role of a senometabolite in cardiovascular diseases. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ippei Shimizu
2. 発表標題 Therapy for cardiovascular diseases targeting cellular senescence.
3. 学会等名 International Conference and Exhibition on the Indonesian Medical Education and Research Institute. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関