

機関番号：13901

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590859

研究課題名（和文） 脂質沈着による心肥大、心不全進展の病態の解明

研究課題名（英文） Study on cardiac hypertrophy and failure by lipid storage

研究代表者

奥村 健二 (OKUMURA KENJI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：40262901

研究成果の概要（和文）：

遺伝子異常によって特異的な心肥大を呈する juvenile visceral steatosis (JVS) マウスではカルニチン欠乏のための脂肪酸代謝の異常がイノシトール脂質や 1,2-ジアシルグリセロールを始めとする脂質系細胞情報伝達物質を変化させシグナル伝達機構の障害をもたらしている可能性を示した。また、ヘテロ体ではほとんど機能障害がなく生命予後も Wild-type マウスと同じと考えられていたが、JVS マウスのヘテロ体に圧を負荷することにより心肥大を示し、心不全によって寿命が短くなった。このように、脂質代謝の異常が心不全に関与することが示された。

研究成果の概要（英文）：

Primary systemic carnitine deficiency is an autosomal recessive disorder caused by a decreased renal re-absorption of carnitine due to mutations of the carnitine transporter OCTN2 gene, and is associated with hypertrophic cardiomyopathy. Heterozygotes may be at risk for cardiomyopathy in the presence of additional risk factors such as hypertension. We investigated the effects of surgically-induced pressure overload on the hearts of heterozygous mutants of a murine model of systemic carnitine deficiency, juvenile visceral steatosis mouse (jvs/+). At baseline, there were no differences in physical characteristics between WT and jvs/+ mice. However, plasma and myocardial total carnitine levels in jvs/+ mice were lower than in WT mice. Both WT and jvs/+ mice were subjected to ascending aortic constriction (AAC) with or without 1% L-carnitine supplementation. After AAC, (jvs/+)-AAC mice showed an exaggeration of cardiac hypertrophy and pulmonary congestion, reduced myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio, and increased mortality compared with WT-AAC mice; L-carnitine supplementation prevented these changes in (jvs/+)-AAC mice. Cardiomyopathy and heart failure with energy depletion may be induced by pressure overload in heterozygotes of OCTN2 mutations and could be prevented by L-carnitine supplementation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：脂質、心肥大、心不全、カルニチン、JVS マウス

1. 研究開始当初の背景

心肥大は生命予後を悪くすることはよく知られている。特に、近年、70-80歳代の高齢者は虚血性心疾患や弁膜疾患がないにもかかわらず高血圧などのようなある負荷が掛かると容易に心不全をきたすことがあり、その原因として患者の基盤に心肥大が存在していることを多く認めている。現在、死因の第一位は悪性腫瘍であるが、それは50歳代から70歳までの死因として圧倒的に悪性腫瘍による死亡が多いからであって、高齢者になればなるほど心臓病による死因が多くなり80歳代になると悪性腫瘍を逆転し、しかも脳血管障害よりも多い死因となっている。今後、人口構成の関係で高齢者は加速的に増加するので、死因として心臓病も多くなり、心肥大の関与する場合も多くなってくるに違いない。

2. 研究の目的

心筋の脂肪酸酸化障害を含むエネルギー産生障害により著明な心肥大が誘発される。この機序は臨床における心肥大の原因の一端をなすものと思われ、その機序の解明することは今後増加する心肥大の治療や予防に役立つと考えられる。われわれは現在までにその分子的、代謝的因子や、関連する要因を研究してきた。特に、遺伝子異常によって特異的な心肥大を呈する juvenile visceral steatosis (JVS)マウスはヒトの高血圧もなく、他に原因のない肥大型心筋症と類似している。マウスと同様にヒトでもカルニチン欠損症に著明な心肥大が報告されていることから興味深い。

このモデルの心肥大の機序の解明とその治療法の開発は今後多くなる心不全の予防と治療や、死因としての心臓病死を少なくすると思われる。

3. 研究の方法

JVSマウスのヘテロ体に、ヒトにあるいろいろの環境因子、例えば、高血圧、高コレステロール血症、過栄養、糖尿病、腎不全などの負荷を加えて、心肥大が起こるかどうかが、また、起こればその分子的機序を解明し、その予防方法は何かを検討する。

4. 研究成果

遺伝子異常によって特異的な心肥大を呈する juvenile visceral steatosis (JVS)マウスのホモ体は細胞膜上にある能動的なカルニチン輸送する担体「カルニチントランスポ

ーター (organic cation transporter; OCTN2)」が完全に欠如する自然発症変異をもち、他のモデルとは違って繊維化のない特徴のある著明な心肥大がみられる。われわれはこのモデルではカルニチン欠乏のための脂肪酸代謝の異常がイノシトール脂質や 1,2-ジアシルグリセロールを始めとする脂質系細胞情報伝達物質を変化させシグナル伝達機構の障害をもたらしている可能性を示してきた。

血中のカルニチン濃度が正常より30%、心筋のカルニチン濃度が40%少ないヘテロ体ではほとんど機能障害がなく生命予後も Wild-type マウスと同じと考えられていたが、JVSマウスのヘテロ体に上行大動脈を狭窄して人工的に上行大動脈縮窄症を作成し、左心室に圧を負荷することにより Wild-type マウスの縮窄症に比べ心肥大が80%も増大した心肥大を示し、同時に心機能が障害されて、最終的には心不全によって寿命が短くなった。しかし、このモデルに食餌に1%のLカルニチンを投与し不足しているカルニチンを補い脂肪酸代謝を助けることにより心機能は改善し寿命も延長した。

臨床的にも明らかな誘引の認められない心肥大をきたしている症例に OCTN2 の異常が存在するかを検討したが、対照群との間に有意な差は認められなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計20件)

1. Imamura A, Murakami R, Takahashi R, Cheng XW, Numaguchi Y, Murohara T, Okumura K. Low folate levels may be an atherogenic factor regardless of homocysteine levels in young healthy nonsmokers. *Metabolism*. 59:728-33,2010. (査読有)

2. Sofat R, Hingorani AD, Smeeth L, Humphries SE, Talmud PJ, Cooper J, Shah T, Sandhu MS, Ricketts SL, Boekholdt SM, Wareham N, Khaw KT, Kumari M, Kivimaki M, Marmot M, Asselbergs FW, van der Harst P, Dullaart RP, Navis G, van Veldhuisen DJ, Van Gilst WH, Thompson JF, McCaskie P, Palmer LJ, Arca M, Quagliarini F, Gaudio C, Cambien F, Nicaud V, Poirer O, Gudnason V, Isaacs A, Witteman JC, van Duijn CM, Pencina M, Vasani RS, D'Agostino RB Sr, Ordovas J, Li TY, Kakko S, Kauma H, Savolainen MJ, Kesäniemi YA,

- Sandhofer A, Paulweber B, Sorli JV, Goto A, Yokoyama S, Okumura K, Horne BD, Packard C, Freeman D, Ford I, Sattar N, McCormack V, Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD, Kastelein JJ, Deanfield J, Casas JP. Separating the mechanism-based and off-target actions of CETP inhibitors using CETP gene polymorphisms. *Circulation*. 121:52-62,2010. (査読有)
3. Kataoka H, Murakami R, Numaguchi Y, Okumura K, Murohara T. Angiotensin II type 1 receptor blockers prevent tumor necrosis factor- α -mediated endothelial nitric oxide synthase reduction and superoxide production in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 636:36-41,2010. (査読有)
4. Sasaki T, Kuzuya M, Nakamura K, Cheng XW, Hayashi T, Song H, Hu L, Okumura K, Murohara T, Iguchi A, Sato K. AT1 blockade attenuates atherosclerotic plaque destabilization accompanied by the suppression of cathepsin S activity in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 210:430-7,2010. (査読有)
5. Okumura K, Cheng XW. Endothelial function for the evaluation of anti-atherosclerotic drugs. *Hypertens Res*. 33:780-1,2010. (査読無)
6. Cheng XW, Kuzuya M, Song H, Inoue A, Hu L, Kim W, Q D, Shi GP, Okumura K, Murohara T. Exercise training stimulates neovascularization in response to ischemia via PI3K/Akt-dependent HIF-1 α reactivation in advanced age. *Circulation*. 122:707-16,2010. (査読有)
7. Nishizawa T, Cheng XW, Jin Z, Obata K, Nagata K, Hirashiki A, Sasaki T, Noda A, Takeshita K, Izawa H, Shi GP, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T. Ca²⁺ channel blocker benidipine promotes coronary angiogenesis and reduces both left-ventricular diastolic stiffness and mortality in hypertensive rats. *J Hypertens*. 28:1515-26,2010. (査読有)
8. Takahashi R, Imamura A, Yoshikane M, Suzuki M, Murakami R, Cheng XW, Numaguchi Y, Ikeda N, Murohara T, Okumura K. High serum concentrations of pentosidine, an advanced glycation end product, are associated with low normal value of ankle-brachial index in apparently healthy men. *Metabolism*. 2010 (in press). (査読有)
9. Morikawa S, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, Morita Y, Numaguchi Y, Okumura K, Murohara T. Renal protective effects and the prevention of contrast-induced nephropathy by atrial natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 53:1040-6, 2009. (査読有)
10. Ishii M, Numaguchi Y, Okumura K, Kubota R, Ma X, Murakami R, Naruse K, Murohara T. Mesenchymal stem cell-based gene therapy with prostacyclin synthase enhanced neovascularization in hindlimb ischemia. *Atherosclerosis*. 206:109-18, 2009. (査読有)
11. Okumura K, Sone T, Morikawa S, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, Morita Y, Numaguchi Y, Murohara T. Reply to "Renal protective effects and Prevention of contrast-induced nephropathy by atrial natriuretic peptide. Can it work?" *J Am Coll Cardiol*. 54:1193-4, 2009. (査読有)
12. Miura M, Numaguchi Y, Ishii M, Kubota R, Takeuchi T, Imamura A, Murakami R, Kondo T, Okumura K, Murohara T. Differentiation Capacity of Endothelial Progenitor Cells Correlates With Endothelial Function in Healthy Young Men. *Circ J*. 73:1324-9, 2009. (査読有)
13. Yamada T, Nagata K, Cheng XW, Obata K, Saka M, Miyachi M, Naruse K, Nishizawa T, Noda A, Izawa H, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T, Yokota M. Long-term administration of nifedipine attenuates cardiac remodeling and diastolic heart failure in hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 615:163-70,2009. (査読有)
14. Okumura K, Imamura A, Murakami R, Takahashi R, Cheng XW, Numaguchi Y, Murohara T. Microsomal triglyceride transfer protein gene polymorphism strongly influences circulating malondialdehyde-modified low-density lipoprotein. *Metabolism*. 58:1306-11,2009. (査読有)
15. Cheng XW, Okumura K, Kuzuya M, Jin Z, Nagata K, Obata K, Inoue A, Hirashiki A, Takeshita K, Unno K, Harada K, Shi GP, Yokota M, Murohara T. Mechanism of diastolic stiffening of the failing myocardium and its prevention by angiotensin receptor and calcium channel blockers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 54:47-56,2009. (査読有)
16. Numaguchi Y, Ishii M, Kubota R, Morita Y, Yamamoto K, Matsushita T, Okumura K, Murohara T. Ablation of angiotensin IV receptor attenuates hypofibrinolysis via PAI-1 downregulation and reduces occlusive arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29:2102-8,2009. (査読有)
17. Morishima I, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Uesugi M, Morikawa S, Takagi K, Niwa T, Morita Y, Murakami R, Numaguchi Y, Murohara T, Okumura K. Risk stratification of patients with prior myocardial infarction and advanced left ventricular dysfunction by gated myocardial perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. 15:631-7, 2009. (査読有)
18. Takahashi R, Imamura A, Yoshikane M, Suzuki M, Cheng XW, Numaguchi Y, Ikeda N, Murohara T, Okumura K. Circulating malondialdehyde-modified low-density

lipoprotein is strongly associated with very small low-density lipoprotein cholesterol concentrations in healthy men. Clin Chim Acta. 399:74-8, 2009. (査読有)

19. Imamura A, Takahashi R, Murakami R, Kataoka H, Cheng XW, Numaguchi Y, Murohara T, Okumura K. The effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on endothelial function and metabolic risk factors in healthy subjects: the significance of plasma adiponectin levels. Eur J Endocrinol. 158:189-195, 2008. (査読有)

20. Cheng XW, Murohara T, Kuzuya M, Izawa H, Sasaki T, Obata K, Nagata K, Nishizawa T, Kobayashi M, Yamada T, Kim W, Sato K, Shi GP, Okumura K, Yokota M. Superoxide-dependent cathepsin activation is associated with hypertensive myocardial remodeling and represents a target for angiotensin II type 1 receptor blocker treatment. Am J Pathol. 173:358-69, 2008. (査読有)

[学会発表] (計6件)

1. 成 憲武、葛谷雅文、宋海珍、胡莉ナ、佐々木健、井上愛子、中村香江、奥村 健二、室原豊明. Statin prevents apoptosis in response to oxidative stress and inflammation in atherogenic plaque via enhancement of antiapoptotic protein IAP-2 and Bcl-2 associated with activation of eNOs: implication for plaque stability. 第 17 回日本血管生物医学学会学術集会. 東京. 2009. 12 月 3 日.

2. Cheng XW, Okumura K, Sasaki T, Izawa H, Hirashiki Am Nagata K, Kuzuya M, Murohara T. Superoxide-dependent cathepsin activation system is associated with hypertensive renal remodeling and represents a target for statin. Scientific Sections. Orlando, Florida, USA. 2009.11 月 9 日

3. Cheng XW, Kuzuya M, Okumura K, Nakamura K, Inoue A, Sasaki T, Song H, Takeshita K, Kim W, Shi GP, Murohara T. Treatment of ApoE-deficient mice with statin inhibits the oxidative stress-dependent lysosomal protease cathepsin activation system: implication for plaque stability. Scientific Sections. New Orleans, Louisiana, USA. 2008.11 月 11 日.

4. Cheng XW, Okumura K, Hu L, Song H, Inoue A, Kuzuya M, Murohara T. Statin prevents apoptosis in response to oxidative stress in atherogenic plaque via enhancement of antiapoptotic protein IAP-2: implication for plaque stability. 5th China-Japan Cardiovascular Forum. Beijing, China. 2008.10 月 23 日.

5. Cheng XW, Okumura K, Kuzuya M, Inoue A, Song H, Hu L, Murohara T. Treatment of ApoE-deficient mice with statin inhibits the

NADPH oxidase-dependent lysosomal protease cathepsin activation system: implication for plaque stability. 4th China-Japan Cardiovascular Forum. Beijing, China. 2008.10 月 19 日.

6. Takahashi R, Okumura K, Yoshikane M, Ikeda N, Murohara T. Very small low-density lipoprotein cholesterol level is a determinant of arterial stiffness in men with impaired glucose metabolism. European Society of Cardiology, ESC Congress 2008, Munich 2008.9 月 1 日.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

奥村 健二(OKUMURA KENJI)

名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座教授

研究者番号：40262901

(2) 研究分担者

村上 隆一郎 (MURAKAMI RYUICHIRO)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20418742

成 憲武 (SEI KENBU)

名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座講師

研究者番号：30378228