

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 28 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21590941

研究課題名（和文） 脳—心臓軸による心筋再生と治療；心筋内アディポネクチン発現誘導との関連

研究課題名（英文） Cardiac remodeling and treatment due to brain-heart axis related with adiponectin expression in the heart

研究代表者

神田 享勉（KANDA TSUGIYASU）

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：40261838

研究成果の概要（和文）：

BDNF は、標的細胞表面上にある特異的受容体 TrkB に結合し、神経細胞の成長を調節する液性蛋白質である。BDNF が肥満動物で脳海馬のみでなく、心筋内でも減少しており、食事制限や抗肥満薬によっても改善可能であること。また、心筋梗塞の傷害心筋内で BDNF が発現しており、心筋修復との関連を示した。本研究で、肥満治療としての栄養制限が、心筋で BDNF と Sirt1 が誘導され、脳・海馬においても発現誘導が行われ、身体活動性が活性化されることを見出した。

研究成果の概要（英文）：

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a member of the neurotrophin family of neurotrophic factors, has important functions in the peripheral and central nervous system of vertebrates.. BDNF was originally isolated from the brain, but it is also expressed in the non-neural tissues. BDNF is expressed in cardiac muscle and may modulate cardiac function. Caloric restriction (CR) is beneficial for myocardial ischemia through BDNA signaling pathway. Moreover, CR in the obesity is improves myocardial damage and is closely related with the increase of hippocampal BDNF mRNA. However, the relation between BDNF and heart disease is controversial. My data showed that cardiac and hippocampal expression of BDNF can be induced by food restriction in obesity and that induced BDNF signaling can be beneficial in cardiac dysfunction. Moreover, physical activity became increased by CR after 3 months.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：心血管系

科研費の分科・細目：心臓

キーワード：BDNF 肥満 食事制限

1. 研究開始当初の背景

BDNF は、標的細胞表面上にある特異的受容体 TrkB に結合し、神経細胞の成長を調節する液性蛋白質である。BDNF は自閉症や認知症との関係、神経疾患治療に応用可能な蛋白質として着目されている。BDNF のヘテロ接合性の欠失は、過食症と肥満になる。過食や肥満、または精神的ストレスに BDNF は関連している。ストレスで若者が急死することもある。心筋疾患は肥満やストレスによって発症や憎悪を誘発するものであるから、BDNF の減少が心筋疾患誘発や憎悪に関与する可能性がある。

2. 研究の目的

肥満における食事制限で、脳の活性化や心筋での BDNF 発現変化、身体活動の向上を解析する目的である。また、BDNF は、標的細胞表面上にある特異的受容体 TrkB に結合し、神経細胞の成長を調節する液性蛋白質である。BDNF は自閉症や認知症との関係、神経疾患治療に応用可能な蛋白質として着目されている。BDNF のヘテロ接合性の欠失は、過食症と肥満になる。過食や肥満、または精神的ストレスに BDNF は関連している。ストレスで若者が急死することもある。心筋疾患は肥満やストレスによって発症や憎悪を誘発するものであるから、BDNF の減少が心筋疾患誘発や憎悪に関与する可能性がある。またストレス防御因子 Sirt1 は BDNF と連動していることから、ストレスと心機能不全という新しい命題にも BDNF/Sirt1 解析を通して挑戦できる。

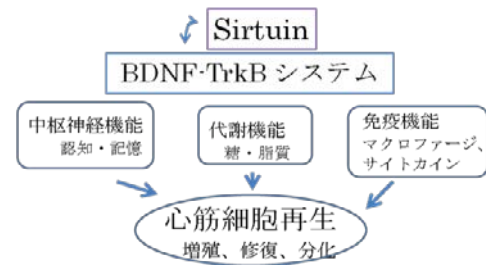


図 1 ; 研究の基本概念

3. 研究の方法

肥満マウス KKAy に食事制限を 3 か月行い、脳、心筋での BDNF、特異的受容体 TrkB の発現を解析し、臓器重量、身体活動性変化を客観的指標で解析する。更に、BDNF 発現抑制と共に、BDNF の転写活性因子である常在核因子 CREB と ユビキタス基本ドメイン因子の USF、及び trkB 受容体の局在を心筋にて確認する。糖代謝はキー転写因子である GLUT-4 を、脂肪酸代謝は CD36、脂肪酸蛋白、脂肪酸結合蛋白遺伝子発現で代謝異常を検討する。次に BDNF 治療で改善されるかを検討する。

4. 研究成果

肥満治療としての栄養制限が、心筋で BDNF と Sirt1 が誘導され、脳・海馬においても発現誘導が行われ、身体活動性が活性化されることを見出した(Kanda T et al., AHA Scientific Session, Florida, 2011)。

次に、BDNF 発現抑制と共に、BDNF の転写活性因子である常在核因子 CREB は栄養制限で発現亢進し、ユビキタス基本ドメイン因子の USF、及び trkB 受容体は心筋にて確認されたが、栄養制限での変化は同定できなかった。糖代謝はキー転写因子である

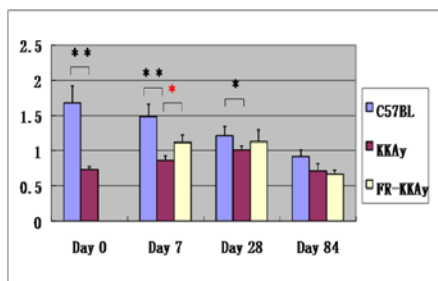
GLUT-4 を、脂肪酸代謝は CD36、脂肪酸蛋白、脂肪酸結合蛋白遺伝子発現では明らかに変化は見いだせていない。BDNF 治療で改善されるかは将来的な構想とした。

Sirt1 にかんしては、栄養制限で、心筋内発現が 3 か月後に初めて、KKAy 肥満マウスに比較して、発現亢進が誘導されていた。脳・海馬では Sirt1 の発現亢進が 1 か月後から誘導されており、脳と心臓での誘導の差異が示された。今後は、脳-心臓軸を考える際の、基礎になる可能性がある結果となった。

下図は、上から順番に、心筋内 BDNF mRNA 発現、海馬の BDNF mRNA 発現、マウスの運動量を経時的に解析した結果である。

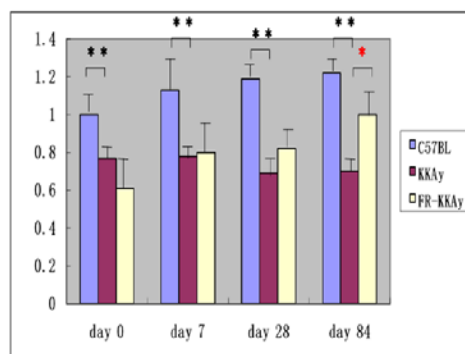
海馬の BDNF mRNA 発現は肥満で減少し、栄養制限で亢進している。運動量も併せて亢進したことが示されている。心筋では早期の 7 日目まで亢進した。

Cardiac BDNF mRNA (Real-time PCR)



* P<0.05, ** P<0.01 vs. C57BL, * P<0.05 vs. KKAy

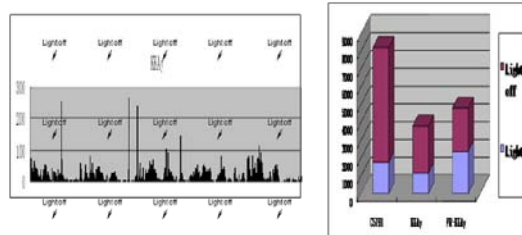
Hippocampal BDNF mRNA (Real-time PCR)



* P<0.01 vs. C57BL, * P<0.05 vs. KKAy

24h Spontaneous Movement

• Day 84



P(light on, C57BL VS KKAy)=0.002; P(light on, C57BL VS FR-KKAy)=0.033;
P(light on, FR-KKAy VS KKAy)=0.001; P(light off, C57BL VS KKAy)<0.001;
P(light off, C57BL VS FR-KKAy)<0.001; P(light off, FR-KKAy VS KKAy)=0.43

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 3 件)

- ① Mizuno T、Kanda T (他 6 名、7 番目)
Two types of Brugada-like ST-elevation in patients with febrile infection.
J Kanazawa Med Univ 査読あり 36
2011 124-126,
- ② Tenpaku A、Kanda T (他 11 名、12 番目)
A case report-Interleukin-6 expressing colon cancer with multiple hepatic metastasis
J Kanazawa Med Univ 査読あり 36 2011
106-110
- ③ Sumino H、Kanda T (他 6 名、4 番目)
Hormone therapy and blood pressure in

postmenopausal women. 査読あり J Exp
Clin Med, 73 2011, 112-115

〔学会発表〕（計 1 件）

- ① Rui Chen、Kanda T（他 5 名、6 番目）
Restriction Induces Cardiac BDNF/TrkB
Signaling and Improves Physical Activity in
Obese Mice
アメリカ心臓病学会 2011 年 11 月 14 日
米国オーランド

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神田 享勉 (KANDA TSUGIYASU)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：40261838