

令和 6 年 9 月 6 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16038

研究課題名（和文）心臓エネルギー代謝におけるケトン体とナトリウム利尿ペプチドの関与

研究課題名（英文）The involvement of ketone bodies and natriuretic peptides in cardiac energy metabolism

研究代表者

柏木 雄介 (Kashiwagi, Yusuke)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：70814101

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：今回、まず臨床研究において、心不全患者の血中NP濃度がケトン体濃度と強く相関することを示した。さらにアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)が慢性心不全患者においてナトリウム利尿ペプチド(NP)補充療法としてインスリン抵抗性を改善させる役割を果たすことを示した。さらに動物実験では、高脂肪食負荷(HFD)肥満モデルマウスにNPを持続投与することで、脂肪肝を改善させ、白色化したBATのre-browningを介し、全身のインスリン抵抗性を改善させることを示した。心臓局所においても、NPがミトコンドリアへの脂肪酸過負荷を軽減し、インスリン抵抗性を改善させることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全では体内でケトン体の産生亢進が生じるが、このケトン体による心保護効果に近年注目が集まっている。本研究により、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)をはじめとしたNP補充療法は、重症心不全時にケトン体産生を介した心保護作用を発揮する可能性が示唆された。また、インスリン抵抗性は心不全の発症、進展と密接に関連している。本研究は、NP補充療法が心不全患者に対するインスリン抵抗性改善を介した新たな治療手段となりうることを示した。

研究成果の概要（英文）：In the clinical research, we first demonstrated that blood NP levels in heart failure patients strongly correlate with ketone body levels. Furthermore, in patients with chronic heart failure, we showed that angiotensin receptor neprilysin inhibitors (ARNI) play an important role to improve insulin resistance as natriuretic peptide (NP) supplementation therapy. In animal studies, continuous administration of NPs in a high-fat diet-fed (HFD) obese mouse model ameliorated fatty liver and improved systemic insulin resistance via re-browning of whitened BAT. Locally in the heart, we demonstrated that NPs reduce fatty acid overload to mitochondria and improve insulin resistance.

研究分野：循環器内科

キーワード：ケトン体 ナトリウム利尿ペプチド 心不全 インスリン抵抗性 心臓エネルギー代謝

1. 研究開始当初の背景

不全心から産生、分泌されるナトリウム利尿ペプチド (NP) は、血管拡張作用、ナトリウム利尿作用などの血行動態制御作用に加えて、エネルギー代謝に関わる生理活性を介して、重症心不全の病態に深く関与することが示唆されている。重症心不全では組織低灌流により低体温に陥っている。申請者らは、NP が心臓周囲を含む脂肪組織を介して熱を産生することにより、組織保温効果を有することを明らかにした。またその過程において NP による心臓のエネルギー代謝活性化が深く関連していることを示した。また、近年ケトン体による心保護作用に注目が集まっている。糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬の心血管イベント抑制効果が報告されている。そのメカニズムの一つとして、SGLT2 阻害薬により上昇した血中のケトン体が心臓のエネルギー基質として有効利用され、心臓エネルギー代謝を活性化することが挙げられる。ケトン体は肝臓において遊離脂肪酸 (FFA) から産生される。特に重症心不全においては、その不全心から分泌されるさまざまな神経体液性因子の作用により、脂肪分解から FFA が生じて、その結果ケトン体の産生、利用亢進が起こる。そこで重症心不全時にケトン体利用の亢進を介してエネルギー代謝を活性化させる因子の候補として、神経体液性因子の一つである NP に着目した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脂肪酸や糖が十分に利用できない「エネルギー枯渇状態」にある重症心不全の症例において、心不全によって産生される NP (ナトリウム利尿ペプチド) が、心臓での代替エネルギー源としてケトン体の利用を促進する役割を持つかどうかを明らかにする。本研究の成果は、NP によるケトン体利用の促進を通じて、心臓のエネルギー代謝を活性化する新しい治療戦略の提案につながると期待される。さらに、NP のエネルギー代謝改善作用として、インスリン抵抗性に対する影響についても明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

当該研究では、ナトリウム利尿ペプチド (NP) とケトン体の関係性について、臨床データを用いて研究を行った。本研究のデータベースには 1000 例以上の心不全症例が登録されている。このデータベースを用いることにより、不全心において、NP がエネルギー基質としてケトン体利用を亢進させる因子となりうるか、共分散構造解析を用いた解析を行った。

NP とインスリン抵抗性に関しては、基礎研究において高脂肪食負荷 (HFD) による肥満モデルマウスに対し、NP を持続的に投与する実験を行った。また、臨床研究においては、慢性心不全患者に対し NP 補充療法である ARNI を投与し、インスリン抵抗性への影響を検討した。

4. 研究成果

本研究の結果、心不全患者における血中ケトン体濃度は、その心不全の重症度ではなく、BNP そのものの生理学的作用による影響を受けていることを示した。つまりナトリウム利尿ペプチドはその生理学的作用により、エネルギー基質である血中ケトン体濃度を上昇させ、最終的に心臓エネルギー代謝の活性化させている可能性を示した (Kashiwagi Y, et al. Sci Rep. 2021) (図 1)。

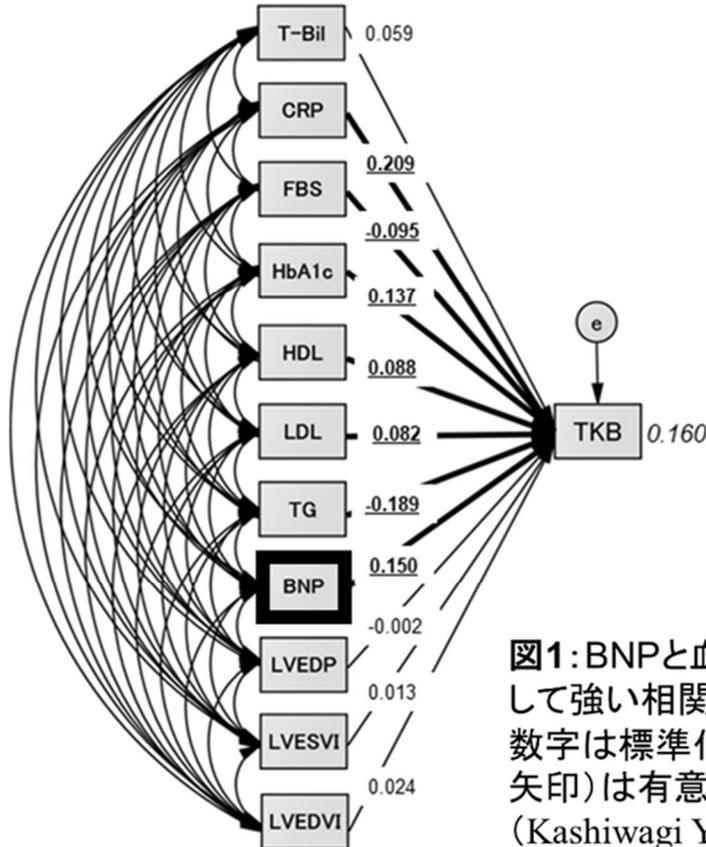


図1: BNPと血中ケトン体濃度(TKB)は独立して強い相関関係にあることを示したpath図。数字は標準化回帰係数で、下線太字(太い矢印)は有意差あり。
(Kashiwagi Y, et al. Sci Rep. 2021)

さらにNPとインスリン抵抗性に関しては、下記の研究を行った。高脂肪食負荷(HFD)肥満モデルマウスにNPを持続投与することで、脂肪肝を改善させ、白色化した褐色脂肪組織(brown adipose tissue: BAT)のre-browningを介し、全身のインスリン抵抗性を改善させることを示した(Kimura H, Sci Rep. 2021)。心臓局所においても、NPがミトコンドリアへの脂肪酸過負荷を軽減し、インスリン抵抗性を改善させることを示した(Oi Y, et al. Int J Mol Sci. 2022)。さらに臨床研究で、NP補充療法であるARNIが慢性心不全患者において、インスリン抵抗性を著明に改善させたことを報告した(Kashiwagi Y, et al. ESC Heart Fail. 2023) (図 2)。

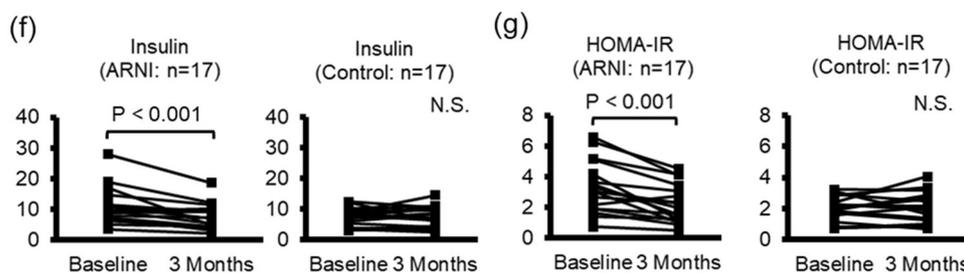


図2: ARNI投与によって著明なインスリン抵抗性の改善を認めた (Kashiwagi Y, et al. ESC Heart Fail. 2023)。

メタボリックシンドロームでは腎臓で尿酸再吸収トランスポーターの一つである URAT1 の発現が亢進し、高尿酸血症を併発する事が報告されているが、その URAT1 がメタボリックシンドロームにおいて肝臓や脂肪組織でのインスリン抵抗性の増悪因子として機能している可能性を報告した (Tanaka Y, et al. Mol Metab 2022)。さらに URAT1 は心臓局所においても発現を認め、炎症や ROS 産生を介して心筋の線維化、さらには心機能低下に關与している可能性を報告した (Tanaka Y, et al. iScience. 2023)。

さらには、NP と甲状腺ホルモンの關係性についての研究を行った。臨床研究では、心不全患者において、甲状腺ホルモン (T3) が低いほど血漿 BNP 値が高いことを示した (Takahashi H, et al. Sci Rep. 2021)。培養心筋細胞を用いて、甲状腺ホルモン T3 の代謝産物である T1AM (3-iodothyronamine) がカテコラミンやエンドセリンと同程度に BNP 産生を促進することを示した。つまり T3 の代謝によって引き起こされた lowT3 は T1AM 濃度を上昇させ、さらには BNP 産生を促進する可能性を示した。また細胞内温度測定実験により、T1AM が心筋細胞の細胞内温度を有意に低下させることを報告した。これにより T1AM は BNP と同様に、生体内の温度調節やエネルギー代謝制御に關与することを明らかにした (Takahashi H, et al. Sci Rep. 2022)。

また、NP が心筋虚血時のストレスホルモン ACTH (adrenocorticotrophic hormone) に対して心保護的役割を果たすことも明らかにした (Hiraki N, et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2023)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kashiwagi Yusuke, Nagoshi Tomohisa, Kimura Haruka, Tanaka Yoshiro, Oi Yuhei, Inoue Yasunori, Ogawa Kazuo, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of angiotensin receptor neprilysin inhibitor on insulin resistance in patients with heart failure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.14352	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 Hiraki Nana, Nagoshi Tomohisa, Okuyama Toraaki, Tanaka Toshikazu D., Oi Yuhei, Kashiwagi Yusuke, Inoue Yasunori, Ogawa Kazuo, Minai Kosuke, Ogawa Takayuki, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro	4. 巻 325
2. 論文標題 Inhibitory action of B-type natriuretic peptide on adrenocorticotrophic hormone in patients with acute coronary syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	6. 最初と最後の頁 H856 ~ H865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpheart.00315.2023	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 Tanaka Yoshiro, Nagoshi Tomohisa, Takahashi Hirotake, Oi Yuhei, Yasutake Rei, Yoshii Akira, Kimura Haruka, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu D., Shimoda Masayuki, Yoshimura Michihiro	4. 巻 26
2. 論文標題 URAT1 is expressed in cardiomyocytes and dotinurad attenuates the development of diet-induced metabolic heart disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 107730 ~ 107730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.107730	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 Oi Yuhei, Nagoshi Tomohisa, Kimura Haruka, Tanaka Yoshiro, Yoshii Akira, Yasutake Rei, Takahashi Hirotake, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu D., Tachibana Toshiaki, Yoshimura Michihiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Exogenous ANP Treatment Ameliorates Myocardial Insulin Resistance and Protects against Ischemia/Reperfusion Injury in Diet-Induced Obesity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8373 ~ 8373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23158373	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 Tanaka Yoshiro, Nagoshi Tomohisa, Takahashi Hirotake, Oi Yuhei, Yoshii Akira, Kimura Haruka, Ito Keiichi, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu D., Yoshimura Michihiro	4. 巻 55
2. 論文標題 URAT1-selective inhibition ameliorates insulin resistance by attenuating diet-induced hepatic steatosis and brown adipose tissue whitening in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Metabolism	6. 最初と最後の頁 101411 ~ 101411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2021.101411	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 Takahashi Hirotake, Nagoshi Tomohisa, Kimura Haruka, Tanaka Yoshiro, Yasutake Rei, Oi Yuhei, Yoshii Akira, Tanaka Toshikazu D., Kashiwagi Yusuke, Yoshimura Michihiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Substantial impact of 3-iodothyronamine (T1AM) on the regulations of fluorescent thermoprobe-measured cellular temperature and natriuretic peptide expression in cardiomyocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-17086-2	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 Kashiwagi Yusuke, Nagoshi Tomohisa, Inoue Yasunori, Tanaka Yoshiro, Takahashi Hirotake, Oi Yuhei, Kimura Haruka, Minai Kousuke, Yoshimura Michihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Close linkage between blood total ketone body levels and B-type natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86126-0	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 柏木 雄介, 吉村 道博	4. 巻 90
2. 論文標題 ケトン体と循環器疾患	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 315-320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kimura Haruka, Nagoshi Tomohisa, Oi Yuhei, Yoshii Akira, Tanaka Yoshiro, Takahashi Hirotake, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu D., Yoshimura Michihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Treatment with atrial natriuretic peptide induces adipose tissue browning and exerts thermogenic actions in vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96970-9	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 Takahashi Hirotake, Kashiwagi Yusuke, Nagoshi Tomohisa, Tanaka Yoshiro, Oi Yuhei, Kimura Haruka, Minai Kousuke, Yoshimura Michihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Low triiodothyronine levels correlate with high B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01454-5	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 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Yusuke Kashiwagi, Tomohisa Nagoshi, Haruka Kimura, Yoshiro Tanaka, Yuhei Oi, Yasunori Inoue, Kazuo Ogawa, Makoto Kawai, Michihiro Yoshimura
2. 発表標題 Effects of Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor on Insulin Resistance in Patients with Heart Failure
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会 (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yusuke Kashiwagi, Hirotake Takahashi, Tomohisa Nagoshi, Yoshiro Tanaka, Yuhei Oi, Haruka Kimura, Kosuke Minai, Michihiro Yoshimura
2. 発表標題 Low Triiodothyronine Levels Correlate with High B-type Natriuretic Peptide Levels in Patients with Heart Failure
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会 (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Kashiwagi, Tomohisa Nagoshi, Yasunori Inoue, Yoshiro Tanaka, Hirotake Takahashi, Yuhei Oi, Haruka Kimura, Kousuke Minai, Michihiro Yoshimura
2. 発表標題 Close linkage between blood total ketone body levels and B-type natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular disorders
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（国際学会）（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
---------	---------