

令和 6 年 9 月 11 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：21K16099

研究課題名（和文）ナトリウム利尿ペプチドによる熱産生作用とインスリン抵抗性改善効果

研究課題名（英文）Natriuretic Peptides Induce Thermogenesis and Improve Insulin Resistance

研究代表者

木村 悠（Kimura, Haruka）

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：80895003

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）：ナトリウム利尿ペプチド（Natriuretic Peptide: NP）は心房・心室より分泌される抗心不全ホルモンである。一方で近年、インスリン抵抗性改善作用・熱産生作用が明らかになりつつある。本研究では、細胞実験によりNPの熱産生作用を初めて証明した。さらには低温環境下で体温保持効果を示すことも初めて示した。加えて、白色脂肪組織の炎症改善・脂肪滴縮小効果、褐色脂肪組織の改善、さらには脂肪肝の改善によって全身インスリン抵抗性が改善することも示した。これらの研究結果によりNP活性化薬の新たな治療的側面が明らかになった。臨床研究も行い、ヒトでもインスリン抵抗性改善作用を示すことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、様々な抗心不全薬の登場により心不全治療の選択肢は増えてきている。ナトリウム利尿ペプチド（Natriuretic Peptide: NP）活性化薬であるネプリライシン阻害薬もその一角を占めており、心不全予後改善効果が証明されたことで処方機会も増加している。

本研究によって、NPを介した心臓-脂肪-肝臓連関が明らかになったとともに、NP活性化薬が心不全改善効果のみならずインスリン抵抗性病態に対する治療手段になる可能性が示唆された。NPと同じ下流シグナルを持つ抗心不全薬についても引き続き研究を行うことで、心不全病態の更なる解明と治療レスポンスの究明が望まれる。

研究成果の概要（英文）：It has been indicated that natriuretic peptides (NPs) could induce adipose tissue browning and activate thermogenic program. However, no reports have demonstrated the thermogenic effects of NPs in adipose tissue by directly measuring intracellular temperature. We directly demonstrated thermogenic actions of ANP in brown adipocytes by using a newly-established intracellular temperature measurement system. We also showed that exogenous NP administration ameliorates HFD-induced insulin resistance by attenuating hepatic steatosis and by inducing adipose tissue browning.

The present findings provide new insight into the self-protective role of NPs when the core body temperature or the local tissue (including heart itself) temperature fall due to unfavorable hemodynamics in a state of severe heart failure.

研究分野：循環器内科

キーワード：ナトリウム利尿ペプチド 熱産生 インスリン抵抗性

## 1. 研究開始当初の背景

ナトリウム利尿ペプチド (Natriuretic Peptide: NP) は利尿作用・血管拡張作用・レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAS) 系阻害・交感神経活性の抑制といった抗心不全ホルモンとして広く認識されている。一方で、NP が脂肪組織や骨格筋へ作用しインスリン抵抗性の改善や Thermogenic gene を活性化させる可能性が示されつつあったものの、NP が実際に白色脂肪細胞内温度を上昇させるか否か、またその詳細なメカニズムについては明らかでなく、systemic な保温効果を示した研究はなかった。さらには、NP がインスリン抵抗性改善をもたらす機序や、内臓脂肪と白色脂肪で NP の反応性が異なる可能性についてはわかっていなかった。

## 2. 研究の目的

新規心不全治療薬としてネプリライシン阻害薬が使用できるようになり、心不全治療のパラダイムシフトが起きている。NP の既知の作用機序のみではなく新たな病態生理学的側面 (体温保持効果、インスリン抵抗性改善) を検証することは、今後の心不全治療に与える影響が大きい。さらには抗肥満薬としての可能性を探ることは、NP 活性化薬が target とする疾患が広がる可能性もあり重要である。既存治療薬である hANP は心不全急性期の予後を改善させるには至らなかったが、心臓-脂肪連関の観点から NP による治療効果が出やすい Responder 像を見出すことができれば、心不全や肥満に対する治療概念が変わる可能性は十分あると考える。本研究は、このような病態解明・治療概念を提示できることを目的に行った。

## 3. 研究の方法

In vivo モデルとしては、温度感受性蛍光プローブを褐色脂肪細胞へ取り込ませ、蛍光顕微鏡を用いて 2 波長の蛍光強度比を測定することで細胞内温度を解析する実験系を用いた。In vivo モデル (インスリン抵抗性モデル) として、High Fat Diet Model を作成した。Osmotic pump をマウスに植え込むことで持続的に薬剤投与を行う実験系もすでに確立されており、このモデルに ANP を持続投与することで組織学的変化や systemic な保温効果、さらにはインスリン抵抗性へ与える影響について検証した。具体的には、糖負荷試験、インスリン負荷試験を行いインスリン抵抗性について評価を行った。また、体温に対する影響をみるために、4 の環境で深部体温の推移を確認する寒冷刺激実験を行い、ANP 投与の有無で保温効果に差があるか否かを検討した。病理学教室とも共同で組織学的検討 (免疫染色や電子顕微鏡を含む) を行った。

## 4. 研究成果

抗心不全ホルモンとして知られるナトリウム利尿ペプチド (Natriuretic Peptide: NP) の新たな役割として、熱産生作用とインスリン抵抗性改善効果に注目し研究を行った。

インスリン抵抗性に関しては、令和 3 年度は NP を介した心臓-脂肪連関に着目した。NP は脂肪組織を browning させることで全身のインスリン抵抗性を改善させることを示した。令和 4 年度は肝臓への影響を検討し、NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) 改善作用をもたらすことを in vivo で示し発表した。さらに、同様の高脂肪食負荷マウスモデルを用いて心臓局所における NP の影響を検討した結果、あらかじめ NP 持続投与を行っておいたマウスでは虚血再灌流モデルを含めた心臓インスリン抵抗性が改善することを示した。電子顕微鏡等を用いた検討でも、心筋におけるミトコンドリア機能の改善も示すことができた。令和 5 年度は、NP 活性化薬である ARNI がヒトにおいてもインスリン抵抗性を改善させることを示し、論文発表を行った。さらには、NAFLD に関わる因子として URAT-1 に着目し、URAT-1 の阻害薬である dotinurad が心臓や肝臓におけるインスリン抵抗性を改善させることを示し、論文発表を行った。

温度に関しては、NP が褐色脂肪細胞の活性化により細胞内温度を上昇させることを in vitro で示した。また、in vivo においても、NP 投与が褐色脂肪組織の活性化ならびに皮下白色脂肪組織の browning を介して systemic な体温保持効果を示すことを報告した。興味深いことに、皮下白色脂肪組織では UCP1 発現が活性化されていた一方で、内臓白色脂肪組織では高脂肪食自体で UCP1 が活性化されていた。加えて、体温に影響を与える臓器である甲状腺に着目し、in vitro の実験系において甲状腺代謝産物であ

る T1AM が心筋細胞温度に大きな与え、それが ERK を介していることを示し報告した。  
これらの成果につき学会発表・論文発表を行った。

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 8件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Hirotake Takahashi, Tomohisa Nagoshi*, Haruka Kimura, Yoshiro Tanaka, Rei Yasutake, Yuhei Oi, Akira Yoshii, Toshikazu D. Tanaka, Yusuke Kashiwagi & Michihiro Yoshimura	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 12740 ~ 12740
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 該当する

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 該当する

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 17466
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 該当する

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 21865
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 該当する

1. 著者名 Tanaka Yoshiro, Nagoshi Tomohisa, Yoshii Akira, Oi Yuhei, Takahashi Hirotake, Kimura Haruka, Ito Keiichi, Kashiwagi Yusuke, Tanaka Toshikazu D., Yoshimura Michihiro	4. 巻 162
2. 論文標題 Xanthine oxidase inhibition attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 298 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.303	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 該当する

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 該当する

1. 著者名 Kashiwagi Yusuke, Nagoshi Tomohisa, Kimura Haruka, Tanaka Yoshiro, Oi Yuhei, Inoue Yasunori, Ogawa Kazuo, Kawai Makoto, Yoshimura Michihiro	4. 巻 10
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 1860 ~ 1870
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 該当する

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 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Haruka Kimura , Tomohisa Nagoshi , Michihiro Yoshimura , etal .
2. 発表標題 Non-Alcoholic Fatty Liver and Adipose Tissue Inflammation Are Improved by Exogenous A-type Natriuretic Peptide Treatment in Diet-Induced Obese Mice .
3. 学会等名 CVMW2023 (第39回 , 国際心臓研究学会 日本部会) . (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuhei Oi , Tomohisa Nagoshi , Haruka Kimura , Michihiro Yoshimura , etal
2. 発表標題 Treatment with atrial natriuretic peptide ameliorates myocardial insulin resistance and protects against ischemia-reperfusion injury in diet-induced obesity .
3. 学会等名 CVMW2023 (第6回 , BCVR) . (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大井悠平、名越智古、木村悠、吉村道博
2. 発表標題 ANP投与は食事性肥満マウスの心筋インスリン抵抗性を改善し、虚血再灌流障害からの保護を示す .
3. 学会等名 第26回 日本心不全学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirotake Takahashi , Haruka Kimura , Tomohisa Nagoshi , Michihiro Yoshimura , etal .
2. 発表標題 Biological effects of 3-iodothyronamine (T1AM) on the regulations of intracellular temperature and B-type natriuretic peptide expression in cardiomyocytes .
3. 学会等名 CVMW2023 (第39回 , 国際心臓研究学会 日本部会) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hirotake Takahashi, Haruka Kimura, Tomohisa Nagoshi, Michihiro Yoshimura, et al.
2. 発表標題 3-iodothyronamine (T1AM) exerts a significant impact on the regulations of intracellular temperature and B-type natriuretic peptide expression in cardiomyocytes.
3. 学会等名 第87回 日本循環器学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Haruka Kimura, Tomohisa Nagoshi, Yuhei Oi, Yoshiro Tanaka, Hirotake Takahashi, Yusuke Kashiwagi, Michihiro Yoshimura
2. 発表標題 Treatment with Atrial Natriuretic Peptide Ameliorates Insulin Resistance by Attenuating Hepatic Steatosis and Activating Adipose Tissue Thermogenic Program in Diet-Induced Obesity
3. 学会等名 第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム (BCVR2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村悠、名越智古、大井悠平、田中祥朗、高橋弘武、柏木雄介、吉村道博
2. 発表標題 肥満マウスにおけるANP投与はNAFLD改善・脂肪組織browningを介してインスリン抵抗性改善と保温効果を示す
3. 学会等名 第263回日本循環器学会関東甲信越地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村 悠, 名越 智古, 大井 悠平, 田中 祥朗, 高橋 弘武, 柏木 雄介, 吉村 道博
2. 発表標題 ANP投与はNAFLD改善と脂肪組織褐色化を介して肥満マウスのインスリン抵抗性改善と寒冷暴露に対する体温保持効果を示す
3. 学会等名 CVMW2021心血管代謝週間 第25回CVEM学術総会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Haruka Kimura, Tomohisa Nagoshi, Yuhei Oi, Yoshiro Tanaka, Hirotake Takahashi, Rei Yasutake, Yusuke Kashiwagi, Yoshiro Tanaka and Michihiro Yoshimura
2. 発表標題 Exogenous Atrial Natriuretic Peptide Treatment Improves Insulin Resistance by Ameliorating Non-Alcoholic Fatty Liver and Adipose Tissue Inflammation in Diet-Induced Obesity
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 木村悠, 名越智古, 吉村道博.	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 食餌性肥満マウス脂肪肝に対する外因性ナトリウム利尿ペプチド投与の効果.	

〔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