

令和元年6月26日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06244

研究課題名(和文)褐色脂肪由来物質を介した心筋代謝リモデリング機構の解明

研究課題名(英文) Brown adipose tissue dysfunction promotes metabolic disorder in a failing heart.

研究代表者

清水 逸平 (Shimizu, Ippei)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授

研究者番号：60444056

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、心不全の病態に伴い褐色脂肪不全が生じることが明らかとなった。褐色脂肪不全マウスでは心不全が増悪し、褐色脂肪機能活性化マウスでは心不全が抑制された。メタボローム解析の結果、心不全時に心臓の代謝不全を増悪させる代謝物質が全身に循環し、褐色脂肪不全によりそのレベルが上昇することが明らかとなった。この代謝物により、骨格筋の線維化と筋力低下も惹起される可能性が示唆されている。このような役割を担う代謝物質を「老化促進代謝物質」と捉え、その病的意義を心不全、サルコペニアモデルを用いて今後明らかにしてゆきたいと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

老化のプロセスは未だ謎が多く存在するが、様々な特性を有した臓器が、ほぼ同じ時相で加齢に伴う機能低下をきたす分子機序は、現在わかっている事実からは説明することができない。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要素である。血液中に存在する何らかの分子や代謝物質が加齢同期の中心的役割を担い、かつ、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。私はこのような役割を担う代謝物質を「老化促進代謝物質」と捉え、「加齢同期」の中心的役割を担うという仮説を検討したいと考えている。本研究課題にて同定された酸化型コリンは老化促進代謝物質の側面を有し、さらなる検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：Brown adipose tissue (BAT) was initially characterized as an organ involved in thermogenic response, and studies suggest that BAT has crucial roles for the maintenance of systemic metabolic health. In this study, we tried to show the role of BAT in heart failure. TAC operation led to a significant reduction both in intraperitoneal and subcutaneous temperature. TUNEL-positive cells significantly increased in BAT during left ventricular (LV)-pressure overload. Gain of BAT function model improved thermogenesis and ameliorated cardiac dysfunction in TAC. In contrast, genetic model of BAT dysfunction promoted cardiac dysfunction. Metabolomic analyses showed that BAT dysfunction led to an increase in circulating choline level, and an increase in oxidized choline promoted metabolic dysfunction in the failing heart. Maintenance of BAT homeostasis and suppression of oxidized choline would become a novel therapeutic target for heart failure.

研究分野：循環器

キーワード：心不全 老化促進代謝物質 加齢同期

## 1. 研究開始当初の背景

褐色脂肪組織はこれまで単なる熱産生器官と考えられてきたが、DNAや代謝物質の網羅的データをバイオインフォマティクス的手法で解析したところ、褐色脂肪組織が全身の恒常性を制御する活発な内分泌・代謝臓器としての側面をもつことが明らかとなった。心不全や肥満モデルマウスを用いて行ったこれまでの予備実験の結果、様々なストレスにより機能不全に陥った褐色脂肪由来する生理活性物質が心臓や肝臓をはじめとする遠隔臓器の代謝的、構造的リモデリングを引き起こす可能性が強く示唆されていた。そこで本研究において、心不全の病態に着目し、機能不全に陥った褐色脂肪由来生理活性物質（代謝物質など）により心筋代謝の恒常性が負に制御される分子機序の解明に挑むこととした。

## 2. 研究の目的

心不全モデルマウスを用いて行ったこれまでの予備実験の結果、様々なストレスにより機能不全に陥った褐色脂肪由来する生理活性物質が心臓の代謝的、構造的リモデリングを引き起こす可能性が強く示唆された。そこで本研究において、心不全の病態に着目し、機能不全に陥った褐色脂肪由来生理活性物質（代謝物質など）により心筋代謝の恒常性が負に制御される分子機序の解明に挑むこととした。

## 3. 研究の方法

### 1) 心不全の病態における褐色脂肪不全の病的意義の解明:

予備的検討の結果、左室圧負荷や心筋梗塞を用いてマウス心不全モデルを作製すると、心不全モデルマウスでは体温が低下し、褐色脂肪不全が生じることがわかっていた。そこで我々は褐色脂肪不全モデルマウスをCre/Loxシステムを用いて作製し、左室圧負荷モデルの表現型の解析を行うこととした。

### 2) 心不全における褐色脂肪組織の代謝的リモデリング発症機構の解明:

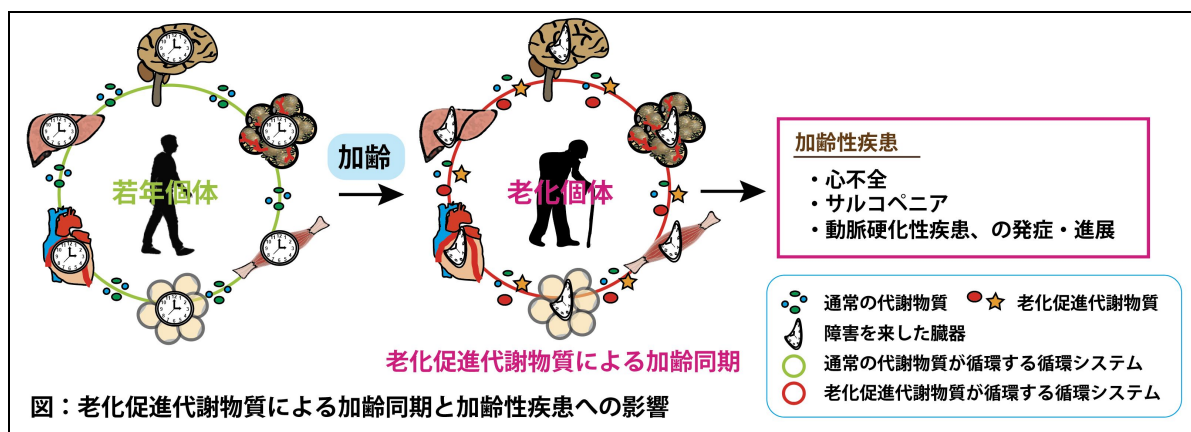
曾我らによるメタボローム解析の結果、心不全時に褐色脂肪組織でコリン代謝異常が生じ、褐色脂肪組織中のコリンレベルが上昇することがわかっていた。コリンやその代謝産物は心不全患者の血液中で増加し、重症度と正の相関を示すことがヒトで報告されている。機能不全に陥った褐色脂肪組織から漏出したコリンが心不全の病態において病的意義を持つ可能性があると考えられた。そこで、褐色脂肪から漏出したコリンやその代謝物質が心筋代謝を負に制御するか、メタボローム解析やDNAマイクロアレイ解析、プロテオミクスなどの手法を用いて検討することとした。

## 4. 研究成果

ミトコンドリア融合に不可欠であるMfn1とMfn2をCre/Loxシステムを用いて褐色脂肪特異的に欠失させたモデルマウス(Ucp1Cre;Mfn1<sup>fl/fl</sup> Mfn2<sup>fl/fl</sup>(BATMfn-DKO))を開発し、左室圧負荷時の表現型を解析した。BATMfn-DKOマウスは野生型マウス(WT)と比較して圧負荷に伴う心機能低下と体温低下が増悪した。心不全モデルマウスに褐色脂肪移植を行うと心機能が改善すること、褐色脂肪を支配する交感神経を除神経したマウスに圧負荷モデルを作製すると心機能低下が改善することもわかった。これらの結果から心不全時には褐色脂肪不全が生じ、褐色脂肪で処理される何らかの代謝経路の異常が生じ、心筋代謝の恒常性を負に制御する代謝物質が褐色脂肪から漏出することで心筋代謝リモデリングが進行する可能性が高いと考えられた。メタボローム解析の結果、酸化型コリンが心不全時に血液中で上昇することが明らかとなった。酸化型コリンはミトコンドリア機能不全を惹起し、心臓の代謝不全と線維化を促進することで心不全の病態を増悪させることがメタボローム解析の結果から明らかとなった。酸化型コリン変換酵素ノックアウトマウスでは圧負荷時の心機能低下が改善することもわかった。現在プロテオミクス的手法も用いて酸化型コリンがミトコンドリア機能不全を惹起するメカニズムの解明に挑んでいる。本研究により、心不全時に心臓の代謝不全を増悪させる代謝物質が全身に循環することが明らかとなった。また、骨格筋の線維化と筋力低下も惹起される可能性が示唆されている。このような役割を担う代謝物質を「老化促進代謝物質」と捉え、その病的意義を心不全、サルコペニアモデルを用いて今後も明らかにしてゆきたいと考えている。

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、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。本研究課題により、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「老化促進代謝物質」と位置づけ「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今後も明らかにしていきたい(図)。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 件)  
論文投稿中

〔学会発表〕(計6件)

1. **清水逸平**、吉田陽子、南野徹、Disoriented choline metabolism promotes metabolic disorder in the failing heart、シンポジウム、第83回日本循環器学会総会・学術集会、横浜、2019年3月29-31日
2. **清水逸平**、南野徹、International Society for Heart Research(ISHR)日本部会総会2018、Roles of aging signaling and disoriented choline metabolism in the failing heart、2018年12月8日
3. **清水逸平**、南野徹、第91回日本生化学会大会、心不全、肥満における褐色脂肪不全の意義、京都国際会議場、2018年9月24日
4. **清水逸平**、南野徹、第23回アディポサイエンスシンポジウム、シンポジウム、心不全、肥満における褐色脂肪不全の意義、2018年8月18日、千里ライフサイエンスセンター大阪
5. **清水逸平**、南野徹、糖尿病学会、シンポジウム、加齢性疾患における褐色脂肪不全の意義、2018年5月25日
6. **清水逸平**、南野徹、第91回日本内分泌学会学術総会、心不全における、心筋・代謝的リモデリングの意義、2018年4月28日

## 6. 研究組織

(1)研究分担者  
該当なし

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：南野 徹  
ローマ字氏名：Tohru Minamino  
研究協力者氏名：吉田 陽子

ローマ字氏名：Yohko Yoshida  
研究協力者氏名：曾我 朋義  
ローマ字氏名：Tomoyoshi Soga  
研究協力者氏名：箕越 靖彦  
ローマ字氏名：Yasuhiko Minokoshi  
研究協力者氏名：奥田 修二郎  
ローマ字氏名：Shujiro Okuda  
研究協力者氏名：崎村 建司  
ローマ字氏名：Kenji Sakimura  
研究協力者氏名：笹岡 俊邦  
ローマ字氏名：Toshikuni Sasaoka  
研究協力者氏名：Kenneth Walsh  
ローマ字氏名：Kenneth Walsh

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。