

令和 2 年 6 月 20 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09568

研究課題名(和文) 肥大型の代謝リモデリングのメカニズムと病態生理的意義の解明

研究課題名(英文) Pathophysiological significance of mechanisms underlying metabolic remodeling of hypertrophied heart

研究代表者

磯 達也 (Iso, Tatsuya)

群馬大学・大学院医学系研究科・研究員

研究者番号：10400756

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：血行動態的負荷の増加によって生じる心筋細胞肥大や間質線維化(構造リモデリング)の分子機序に関して多くの知見が集まる一方、エネルギー代謝変化(代謝リモデリング)の調節経路、および構造リモデリングと代謝リモデリングとの統合的な調節メカニズムについてはほとんど不明であった。本研究では、肥大型心筋では、取り込まれたグルコースがTCA回路経路によるATP産生よりも、アミノ酸・核酸の生合成に優先的に利用されることを明らかにした。また、心肥大が誘導される際、細胞膜を構成する脂質二重層のグリセロリン脂質の脂肪酸が、主に外因性の脂肪酸取り込みに依存し、内因性脂肪酸合成がほとんど関与しないことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓のエネルギー代謝をATP産生経路と非ATP産生経路の両面から、全体像を俯瞰してin vivo実験を重ねることによって、心肥大形成の際のアミノ酸・脂肪酸・核酸の生合成の問題点に到達した。心機能の維持にとって、心筋細胞の収縮に関連して直接関与するATP産生以外にも、組織構築の維持や補強に必須の生体分子の生合成が重要な役割をはたすことを明らかにした意義は大きい。また、従来のランゲンドルフ還流心(ex vivo実験)では得られない実験結果を、in vivo実験で提示できた点は特筆に値する。In vivo心筋の代謝変化の全体像を理解することで、心不全治療開発戦略の包括的なアプローチを促進するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Under increased workload, the heart shows structural (cardiac hypertrophy and fibrosis) and metabolic remodeling. However, little was unknown about a link between structural and metabolic remodeling. FABP4/5 double knockout and CD36 knockout mice exhibit reduced fatty acid (FA) use with a marked increase in glucose uptake in hearts. When hearts were pressure-overloaded, cardiac dysfunction was exacerbated in both mice. Metabolic analysis revealed that total energy supply was reduced despite a further increase in glucose uptake, leading to a reduction in ATP synthesis. In contrast, de novo synthesis of biomaterials for cardiac hypertrophy (i.e. amino acids and nucleic acids) was facilitated. Synthesis of glycerophospholipid, a component of membrane structure, was likely to depend on exogenous FA uptake. Thus, the heart favors anabolic reactions rather than ATP synthesis during the development of cardiac hypertrophy even under conditions where total energy supply is limited.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心肥大 構造リモデリング 代謝リモデリング 脂肪酸代謝 グルコース代謝 心不全

## 1. 研究開始当初の背景

### 心不全とエネルギー代謝

心臓は、長鎖脂肪酸をはじめとしてグルコース・乳酸・ケトン体・アミノ酸など多くのエネルギー基質を利用し、また、基質選択が基質の供給状態と病的・生理的状況によりダイナミックに変化する。心臓の代謝応答は、基質濃度・ホルモン・酸素濃度・仕事量により調整され、主として興奮収縮連関に必要な ATP (アデノシン三リン酸) を絶え間なく産生するために使われる。健全な心臓では、ATP 産生の 60-70% を長鎖脂肪酸に依存する。産生される ATP のほとんどが、ミトコンドリアの酸化リン酸化に由来する。後負荷が増大する病態 (大動脈狭窄症、高血圧など) では、脂肪酸代謝が減少しグルコース利用が増加する。心不全初期でも脂肪酸代謝が減少しグルコース利用が増加するが、心不全末期になるとグルコース利用も低下する。また、心不全初期より、ATP の貯蔵エネルギー源であるホスホクレアチン (PCr) が減少し、末期では ATP も減少する。

### 圧負荷心・不全心の代謝応答に関する仮説

血行動態的負荷や心筋虚血が心不全の直接の発症原因となるが、代謝の観点からも心不全発症のメカニズムが提案されていた。心負荷が持続すると、心毒性を有する脂肪沈着が増加し、過剰な脂肪酸酸化が活性酸素種産生を介してミトコンドリア障害を引き起こし、それらが心不全の原因となると考えられている (「脂肪毒性説」)。一方、代償性心肥大から心不全に進展するにしたいがい、ミトコンドリア機能が障害され ATP 産生能が低下することが心機能低下の一因となるとする「エネルギー枯渇説」も提唱されている。しかしながら、「脂肪毒性説」や「エネルギー枯渇説」には、未解明の点も多く残されていた。

### 構造リモデリング (心肥大) と代謝リモデリングとの関連

心臓に血行動態的負荷が加わると、心肥大 (構造リモデリング) が生じると同時に代謝変化 (代謝リモデリング) がみられる。構造リモデリングでは、心筋細胞が肥大し線維芽細胞が増殖し間質の線維化が増大する。代謝リモデリングでは、心肥大初期 (代償期) より、脂肪酸酸化が減少し、グルコース取り込みが増加し、アデノシン三リン酸 (ATP) の貯蔵エネルギー源であるホスホクレアチン (PCr) が減少する。心臓の構造リモデリング (心肥大) には細胞肥大・細胞数の増加・間質線維の増加をとめない、その構成成分を確保するためには生体分子 (アミノ酸・核酸・脂肪酸) の生合成が必須である。しかしながら、それら生体分子がどこからどのようにして供給されるか、構造リモデリングと代謝リモデリングは直接リンクするのか、など、ほとんど不明であった。

### 脂肪酸利用障害マウスモデル

私たちは、脂肪酸利用障害マウスとして、FABP4/5 ダブルノックアウト (DKO) マウスと CD36 ノックアウト (CD36KO) マウスの二種類を使用していた。脂肪酸結合タンパク FABP4・FABP5 は心臓の毛細血管内皮細胞に高発現し、血中から実質細胞間質への脂肪酸輸送に重要な役割を果たす (経内皮的脂肪酸輸送)。CD36 は心筋細胞と毛細血管内皮細胞に発現する多機能膜タンパクで、心臓では長鎖脂肪酸取り込みに関与する。FABP4/5 が欠損する double knockout (DKO) マウスと CD36 が欠損する CD36KO マウスは、心臓の脂肪酸取り込みが野生型 (WT) と比べて減少し (DKO: 約 3 割、CD36KO: 約 5 割)、代償的かつインスリン非依存的にグルコース取り込みが著しく亢進することを報告していた (DKO: 約 20 倍、CD36KO: 約 35 倍)。負荷のない状況では、両マウスの心機能は WT マウスと同等であることも確認していたが、圧負荷時の心肥大応答や代謝応答については不明であった。

グルコースから内因性に脂肪酸を生合成する酵素の一つとして、FASN (fatty acid synthase) がある。しかしながら、心肥大が形成される際、心筋細胞の細胞膜を構成する脂質二重層のグリセロリン脂質の脂肪酸が、FASN 介して内因性に合成されるかどうか不明であった。

## 2. 研究の目的

「脂肪毒性説」、「エネルギー枯渇説」、「構造リモデリングと代謝リモデリングとの関連」を検証

するために、脂肪酸利用障害マウスモデルを用いて、以下の仮説について検討した。

(1)「脂肪毒性説」がいかなる不全心においても成立するのであれば、脂肪酸利用が低下して代償的にグルコース取り込みが増加する心臓 (FABP4/5 DK0, CD36K0) では、圧負荷ストレスで生じる心機能の低下が抑制されるはずである。上記 KO マウスの圧負荷 (TAC) に対する心機能変化・心肥大応答を評価する。

(2)脂肪酸利用障害や圧負荷心で取り込みが増加したグルコースの代謝経路をメタボローム解析・フラクソーム解析することで、in vivo 心臓内での詳細な代謝応答を解明する。

(3)心筋細胞の細胞膜を構成する脂質二重層のグリセロリン脂質の脂肪酸が、どこから供給されるのか (外因性か内因性か)、圧負荷病態下でその供給源が変化するか、それらが障害された場合、心肥大形成・心不全進展にどのように関与するか、を明らかにする。

### 3. 研究の方法

#### 脂肪酸取り込み障害マウスモデルの圧負荷に対する心肥大応答・代謝応答

中等度に脂肪酸代謝が低下しグルコース代謝が亢進した FABP4/5 DK0 マウスと、高度に脂肪酸代謝が低下しグルコース代謝が亢進した CD36K0 マウスを用いた。これらのマウスに大動脈縮窄による圧負荷モデル (TAC) を作成し、生命予後 (最長で 8 週まで観察)、心機能、組織学的変化、遺伝子発現、タンパク発現、代謝変化を評価した。代謝実験として、<sup>125</sup>I-BMIPP (脂肪酸アナログ)・<sup>18</sup>F-FDG (グルコースアナログ) の取り込みを評価し、メタボローム解析 (CE/MS)、フラクソーム解析 (<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-glucose: グルコースの安定同位体) を実施した。

#### 外因性脂肪酸取り込み障害と内因性脂肪酸合成障害が心機能・肥大応答に及ぼす影響

長鎖脂肪酸は、ATP 産生のためのエネルギー基質として利用されるほか、脂質二重層 (細胞膜、細胞内小器官) のグリセロリン脂質の主成分として利用される。外因性脂肪酸取り込み障害モデルマウス (CD36K0)、内因性脂肪酸合成障害モデルマウス (cFASN KO) 両者を交配したマウス (CD36K0 x cFASN KO) を作成した。これらのマウスに、(a) 負荷のない場合、(b) TAC による圧負荷を加えた場合で、心機能・形態・代謝・脂質二重層の脂質組成にどのような変化がみられるか、を検討した。

### 4. 研究成果

#### 脂肪酸取り込み障害マウスでは、後負荷増大により心機能は低下する

CD36K0-TAC マウスは WT-TAC マウスと比べて生存率が低下した。生存した DK0-TAC マウスと CD36K0-TAC マウスでは、TAC1 週間後より、WT-TAC マウスと比べて、同程度の心機能低下 (左室短縮率の低下) を認めた。心肥大と線維化は、DK0-TAC マウスは WT-TAC マウスと同程度であり、CD36K0-TAC マウスでは有意に増加した。

#### 脂肪酸取り込み障害マウスでは、後負荷増大により増加するエネルギー需要に対して、エネルギー供給が不足する

TAC1 週間後にすでに有意な心機能低下が認められるため、TAC1 週間後の心臓を単離し、以下の解析を実施した。メタボローム解析では、TAC(-) の状況ですでに、DK0 マウスと CD36K0 マウスの TCA 回路の代謝産物の総和 (プールサイズ) が低下しており、TAC(+) によりさらに低下した。高エネルギーリン酸 (ATP およびホスホクレアチン; PCr) は、TAC(+) により著明に低下した。<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-glucose を用いたフラクソーム解析より、グルコース由来の代謝産物は、定常状態では TCA 回路への流入が増加し、また圧負荷ストレス下でも WT と同等に維持されることが明らかになった。以上より、エネルギー需要が増大する圧負荷ストレス下では、脂肪酸取り込み低下に伴う代償的グルコース取り込み亢進だけではエネルギー不足が補充されず、総エネルギーの供給不足が顕在化し心機能低下につながると推察された。

#### 取り込みが増加したグルコースの一部は心肥大反応に利用される

TAC(+) により、DK0 マウスと CD36K0 マウスの <sup>18</sup>F-FDG 取り込みは、それぞれ TAC(-) と比べて約 2 倍と 1.2 倍とさらに増加する。取り込みが増加したグルコースが細胞内でどのように利用されるか評価した。メタボローム解析では、TAC(+) により DK0 マウス・CD36K0 マウスの Glu/Asp/Asn

が増加した。フラクソーム解析では、TAC(+)によりグルコース由来の Glu/Gln/Asp/Asn の流入が増加した。これら心臓組織中のアミノ酸レベルの増加は、消費量以上にアミノ酸合成が亢進していることを示すものと考えられた。高エネルギーリン酸 (ATP・PCr) が著明に低下する状況でも非必須アミノ酸の合成が亢進していることから、圧負荷肥大心において、グルコースは ATP 産生よりも心肥大反応に優先的に利用されると推察された。

**脂肪酸利用障害マウスの圧負荷による心機能低下は、中鎖脂肪酸の豊富な食餌により改善する**  
圧負荷ストレス下での DKO マウス・CD36KO マウスの心機能低下が、エネルギー摂取不足に起因するとすれば、何らかの方法で心臓へのエネルギー供給を補充することができれば心機能は改善するはずである。中鎖脂肪酸 (MCFA, 主に C12:0) は、FABP や CD36 を介さず心臓に取り込まれることが知られているエネルギー基質である。ココナッツオイルに由来する中鎖脂肪酸の豊富な食餌 (MCFA-rich 食) を給餌すると、DKO-TAC マウス・CD36KO-TAC マウスの心機能低下が改善した。以上より、心臓が取り込み可能なエネルギー総量の不足とそれに起因する ATP 産生量の減少が心機能低下の主因であると推察された。

**内因性脂肪酸合成酵素障害があっても心臓は正常に発育し、圧負荷下でも野生型と同等の心機能・心肥大応答を示す**

心筋特異的 FASN KO (cFASN KO) マウスの心臓に、心機能異常や心形態異常は認められなかった。圧負荷下 (TAC) でも野生型と同等の心機能・心肥大応答を示した。これらの結果より、心臓は、脂質二重層のグリセロリン脂質の合成のために、内因性に合成される長鎖脂肪酸は利用せずに、外因性に取り込まれる脂肪酸を利用するものと推察された。CD36KO x cFASN KO の DKO マウスも、負荷 (-) の際には、心機能異常や心形態異常は認められなかった。DKO マウスの圧負荷下での、心機能変化・心肥大応答・代謝応答は、現在評価中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Sunaga Hiroaki, Koitabashi Norimichi, Iso Tatsuya, Matsui Hiroki, Obokata Masaru, Kawakami Ryo, Murakami Masami, Yokoyama Tomoyuki, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 9
2. 論文標題 Activation of cardiac AMPK-FGF21 feed-forward loop in acute myocardial infarction: Role of adrenergic overdrive and lipolysis byproducts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11841
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-48356-1	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 磯達也	4. 巻 52
2. 論文標題 心筋エネルギー基質変換の病態生理的意義	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 心臓	6. 最初と最後の頁 201-209
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 Iso T, Haruyama H, Sunaga H, Matsui M, Matsui H, Tanaka R, Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA, Yokoyama T, Kurabayashi M.	4. 巻 19(1)
2. 論文標題 Exercise endurance capacity is markedly reduced due to impaired energy homeostasis during prolonged fasting in FABP4/5 deficient mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Physiol.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12899-019-0038-6.	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 磯達也	4. 巻 85
2. 論文標題 心臓エネルギー代謝と圧負荷ストレス応答	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 312-319
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 Kawano T, Shimamura M, Nakagami H, Iso T, Koriyama H, Takeda S, Baba K, Sasaki T, Sakaguchi M, Morishita R, Mochizuki H.	4. 巻 72(6)
2. 論文標題 Therapeutic Vaccine Against S100A9 (S100 Calcium-Binding Protein A9) Inhibits Thrombosis Without Increasing the Risk of Bleeding in Ischemic Stroke in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1355-1364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11316.	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 Shrestha S, Sunaga H, Hanaoka H, Yamaguchi A, Kuwahara S, Umbarawan Y, Nakajima K, Machida T, Murakami M, Saito A, Tsushima Y, Kurabayashi M, Iso T	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Circulating FABP4 is eliminated by the kidney via glomerular filtration followed by megalin-mediated reabsorption	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 16451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34902-w.	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 Iso T, Haruyama H, Sunaga H, Matsui H, Matsui M, Tanaka R, Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA, Putri M, Yamaguchi A, Hanaoka H, Negishi K, Yokoyama T, Kurabayashi M	4. 巻 6(19)
2. 論文標題 CD36 is indispensable for nutrient homeostasis and endurance exercise capacity during prolonged fasting	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiol Rep	6. 最初と最後の頁 e13884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13884.	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 Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA, Koitabashi N, Obinata H, Yamaguchi A, Hanaoka H, Hishiki T, Hayakawa N, Sano M, Sunaga H, Matsui H, Tsushima Y, Suematsu M, Kurabayashi M, Iso T	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Myocardial fatty acid uptake through CD36 is indispensable for sufficient bioenergetic metabolism to prevent progression of pressure overload-induced heart failure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-30616-1.	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 Umbarawan Yogi, Syamsunarno Mas Rizky A A, Koitabashi Norimichi, Yamaguchi Aiko, Hanaoka Hirofumi, Hishiki Takako, Nagahata-Naito Yoshiko, Obinata Hideru, Sano Motoaki, Sunaga Hiroaki, Matsui Hiroki, Tsushima Yoshito, Suematsu Makoto, Kurabayashi Masahiko, Iso Tatsuya	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Glucose is preferentially utilized for biomass synthesis in pressure-overloaded hearts: evidence from fatty acid-binding protein-4 and -5 knockout mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 1132-1144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvy063	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 Umbarawan Yogi, Syamsunarno Mas Rizky A.A., Obinata Hideru, Yamaguchi Aiko, Sunaga Hiroaki, Matsui Hiroki, Hishiki Takako, Matsuura Tomomi, Koitabashi Norimichi, Obokata Masaru, Hanaoka Hirofumi, Haque Anwarul, Kunimoto Fumio, Tsushima Yoshito, Suematsu Makoto, Kurabayashi Masahiko, Iso Tatsuya	4. 巻 77
2. 論文標題 Robust suppression of cardiac energy catabolism with marked accumulation of energy substrates during lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Metabolism	6. 最初と最後の頁 47 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.metabol.2017.09.003	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 Obokata Masaru, Negishi Kazuaki, Sunaga Hiroaki, Ishida Hideki, Ito Kyoko, Ogawa Tetsuya, Iso Tatsuya, Ando Yoshitaka, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 6
2. 論文標題 Association Between Circulating Ketone Bodies and Worse Outcomes in Hemodialysis Patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e006885 ~ e006885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.117.006885	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 Iso Tatsuya, Sunaga Hiroaki, Matsui Hiroki, Kasama Shu, Oshima Naomi, Haruyama Hikari, Furukawa Nozomi, Nakajima Kiyomi, Machida Tetsuo, Murakami Masami, Yokoyama Tomoyuki, Kurabayashi Masahiko	4. 巻 50
2. 論文標題 Serum levels of fatty acid binding protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following exercise	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 896 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinbiochem.2017.05.021	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 磯 達也	4. 巻 81
2. 論文標題 心臓の脂肪酸取り込み機構の全容とその障害が心機能に及ぼす影響	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 476 ~ 482
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 -

〔学会発表〕 計33件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Kawakami R, Umbarawan Y, Iso T, Koitabashi N, Sunaga H, Matsui H, Kurabayashi M.
2. 発表標題 Reduced fatty acid uptake aggravates cardiac contractile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy
3. 学会等名 CVMW2019心血管代謝週間 (第36回国際心臓研究学会日本部会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sunaga H, Koitabashi N, Matsui H, Iso T, Furukawa N, Kawakami R, Yokoyama T, Kurabayashi M.
2. 発表標題 Serum free fatty acid composition as a critical regulator for cardiac fibroblast growth factor 21 production in patients with acute myocardial infarction
3. 学会等名 The 92nd annual meeting of American Heart Association, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawakami R, Umbarawan Y, Iso T, Koitabashi N, Sunaga H, Matsui H, Kurabayashi M.
2. 発表標題 Fatty Acid Uptake Aggravates Cardiac Contractile Dysfunction in Streptozotocin-induced Diabetic Cardiomyopathy
3. 学会等名 The 92nd annual meeting of American Heart Association, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tadaki S, Matsui H, Sunaga H, Umbarawan Y, Furukawa N, Iso T, Koitabashi N, Matsuzaka T, Simano H, Kurabayashi M, Yokoyama T.
2. 発表標題 Changes in fatty acid composition by Elovl6 ameliorates pressure overload-induced cardiac remodeling through maintenance of mitochondrial integrity in cardiac myocyte
3. 学会等名 The 92nd annual meeting of American Heart Association, Pennsylvania Convention Center, Philadelphia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawakami R, Umbarawan Y, Iso T, Koitabashi N, Sunaga H, Matsui H, Kurabayashi M.
2. 発表標題 Reduced fatty acid uptake aggravates cardiac contractile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy
3. 学会等名 The 3rd JCS Council Forum on Basic Cardio Vascular Research
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今友里衣、松井弘樹、須永浩章、古川希、小坂橋紀通、磯達也、横山知行、倉林正彦
2. 発表標題 AMPK-KLF4 Signaling Activated by the Change of Intracellular FA Composition Regulates Mitochondrial Integrity
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会、横浜（パシフィコ横浜）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中神啓徳、島村宗尚、河野友裕、磯達也、森下竜一
2. 発表標題 Therapeutic Vaccine against S100A9 Inhibits Thrombosis without Increasing the Risk of Bleeding
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会、横浜（パシフィコ横浜）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saitoh M, Matsui H, Sunaga H, Umbarawan Y, Furukawa N, Koitabashi N, Iso T, Yokoyama T, Kurabayashi M
2. 発表標題 Deranged Fatty Acid Composition by Elovl6 Regulates Cardiac Inflammation and Fibrosis after Pressure Overload in Mice
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会、横浜（パシフィコ横浜）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須永浩章、小板橋紀通、松井弘樹、磯達也、船田竜一、笠間周、高間典明、長坂崇司、横山知行、倉林正彦
2. 発表標題 Serum Free Fatty Acid Composition as a Critical Regulator for Cardiac FGF21 Production in Patients with Acute Myocardial Infarction
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会、横浜（パシフィコ横浜）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sunaga H, Koitabashi N, Matsui H, Iso T, Funada R, Kasama S, Takama N, Nagasaka T, Yokoyama T, Kurabayashi M
2. 発表標題 Activation of Cardiac AMPK-FGF21 Pathway during Acute Myocardial Infarction
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会、横浜（パシフィコ横浜）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯 達也, Umbarawan Y, Syamsunarno MR, 須永浩章、松井弘樹、小板橋紀通、倉林正彦
2. 発表標題 Fatty Acids as Central Fuels for Overloaded Hearts: Estimation of Catabolism and Anabolism in vivo Pressure-overloaded Hearts
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会、横浜（パシフィコ横浜）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iso T, Shrestha S, Sunaga H, Kurabayashi M
2. 発表標題 Circulating FABP4 is Eliminated by the Kidney via Glomerular Filtration followed by Megalin-mediated Reabsorption
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会、横浜（パシフィコ横浜）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古川聡子、松井弘樹、須永浩章、古川希、小板橋紀通、磯達也、横山知行、倉林正彦
2. 発表標題 Genetic Deletion of Fatty Acid Synthase in Vascular Smooth Muscle Cell Ameliorates Monocrotaline-induced PAH in Mice
3. 学会等名 第83回 日本循環器学会、横浜（パシフィコ横浜）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shrestha S, Iso T, Sunaga H, Kurabayashi M
2. 発表標題 Circulating FABP4 is Eliminated by the Kidney via Glomerular Filtration followed by Megalin-mediated Reabsorption
3. 学会等名 CVMW2018心血管代謝週間、第35回国際心臓研究学会日本部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 須永浩章、小板橋紀通、松井弘樹、磯達也、横山知行、村上正巳、倉林正彦
2. 発表標題 FGF21は急性心筋梗塞における心筋代謝ストレスを示す新たなバイオマーカーである
3. 学会等名 CVMW2018心血管代謝週間、第40回心筋生検研究会
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Iso T, Shrestha S, Sunaga H, Kurabayashi
2 . 発表標題 Circulating FABP4 is removed by the Kidney via Glomerular Filtration and Megalin-mediated Reabsorption
3 . 学会等名 The 2nd JCS Council Forum on Basic Cardio Vascular Research ( 奈良春日野国際フォーラム )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Sunaga H, Koitabashi N, Matsui H, Iso T, Yokoyama T, Kurabayashi M
2 . 発表標題 Elevation of Serum Fibroblast Growth Factor 21 in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Potential Role of AMPK Activation Following Sympathetic Overdrive
3 . 学会等名 The 91st annual meeting of American Heart Association, McCormick Place, Chicago, USA ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Umbarawan Y, Syamsunarno M, Koitabashi N, Kurabayashi M, Iso T.
2 . 発表標題 Limited Utilization of Fatty Acid With a Marked Increase in Glucose Uptake Exacerbates Cardiac Dysfunction During Pressure Overload in CD36 Deficient Mice
3 . 学会等名 The 90th annual meeting of American Heart Association ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Umbarawan Y, Syamsunarno M, Koitabashi N, Kurabayashi M, Iso T.
2 . 発表標題 Robust Suppression of Cardiac Energy Catabolism With Marked Accumulation of EneSubstrates During Lipopolysaccharide-Induced Cardiac Dysfunction in Mice
3 . 学会等名 The 90th annual meeting of American Heart Association ( 国際学会 )
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Umbarawan Y, Syamsunarno M, Iso T, Koitabashi N, Kurabayashi M.
2. 発表標題 A robust increase in glucose uptake independently of insulin exacerbates rather than ameliorates cardiac dysfunction under septic condition
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松井弘樹、須永浩章、大島奈緒美、磯 達也、横山知行、倉林正彦.
2. 発表標題 脂肪酸合成酵素FASは血管平滑筋の増殖と新生内膜肥厚の形成に重要である
3. 学会等名 第25回日本血管生物医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 須永浩章、松井弘樹、磯 達也、小板橋紀通、松坂賢、島野仁、横山知行、倉林正彦
2. 発表標題 脂肪酸伸長酵素 Elovl6により調整される脂肪酸代謝は圧負荷誘導性の心肥大を制御する
3. 学会等名 第21回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yogi Umbarawan, Tatsuya Iso, Mas Rizky Syamsunarno, Norimichi Koitabashi, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 Vital role of glucose as biomass synthesis substrate in CD36 deficient heart under pressure overload
3. 学会等名 第34回国際心臓研究学会日本部会 (ISHR)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tatsuya Iso, Yogi Umbarawan, Hiroaki Sunaga, Hiroki Matsui, Norimichi Koitabashi, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 Suppression of cardiac catabolism with accumulation of energy substrates during LPS-induced cardiac dysfunction
3. 学会等名 The 1st JCS Council Forum on Basic Cardio Vascular Research
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yogi Umbarawan, Tatsuya Iso, Mas Rizky Syamsunarno, Norimichi Koitabashi, Masahiko Kurabayashi.
2. 発表標題 Vital role of glucose as biomass synthesis substrate in CD36 deficient heart under pressure overload
3. 学会等名 The 1st JCS Council Forum on Basic Cardio Vascular Research
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sunaga H, Obokata M, Negishi K, Ogawa T, Iso T, Koitabashi N, Kurabayashi M
2. 発表標題 Circulating Ketone Body as a Novel biomarker for Worse Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients
3. 学会等名 第82回 日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Umbarawan Y, Mas Rizky AA Syamsunarno, Koitabashi N, Kurabayashi M, Iso T
2. 発表標題 Glucose is Preferably Utilized for Biomass Synthesis Rather than ATP Production in Pressure-overloaded CD36 Deficient Heart
3. 学会等名 第82回 日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iso T, Shrestha S, Sunaga H, Yogi Umbarawan, Kurabayashi M
2. 発表標題 Kidney is an Essential Organ for Clearance of Circulating FABP4
3. 学会等名 第82回 日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Umbarawan Y, Mas Rizky AA Syamsunarno, Koitabashi N, Kurabayashi M, Iso T
2. 発表標題 Robust Activation of Malate-aspartate Shuttle Coupled with Accelerated Glycolysis is Nearly Suppressed by Lipopolysaccharide-induced Cardiac Dysfunction in FABP4/5 Knockout Mice
3. 学会等名 第82回 日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iso T, Haruyama H, Sunaga H, Umbarawan Y, Matsui H, Yokoyama T, Kurabayashi M
2. 発表標題 FABP4 and -5 Play a Crucial Role in Exercise Endurance during Prolonged Fasting in Mice
3. 学会等名 第82回 日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsui H, Sunaga H, Iso T, Yokoyama T, Kurabayashi M
2. 発表標題 Inhibition of Fatty Acid Synthase Suppresses Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointimal Formation: Potential Therapeutic Target in Atherosclerosis
3. 学会等名 第82回 日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koitabashi N, Sunaga H, Matsui H, Iso T, Kurabayashi M
2. 発表標題 Identificaion and Molecular Mechanisms of Fibroblast Growth Factor 21 as a Novel Biomarker for Metabolic Stress in Acute Myocardial Infarction
3. 学会等名 第82回 日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sunaga H, Matsui H, Iso T, Koitabashi N, Shimano H, Yokoyama T, Kurabayashi M
2. 発表標題 Elov16-driven Fatty Acid Metabolism Regulates Hypertrophic Response in the Heart Subjected to Pressure Overload in Mice
3. 学会等名 第82回 日本循環器学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Tatsuya Iso, Kurabayashi Masahiko, edited by Drs. Preedy and Patel	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer International Publishing	5. 総ページ数 20
3. 書名 Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="http://gunma-u-med2.jp/%E6%95%99%E5%AE%A4%E7%B4%B9%E4%BB%8B/%E5%9F%BA%E7%A4%8E%E7%A0%94%E7%A9%B6%E9%83%A8%E9%96%80/">http://gunma-u-med2.jp/%E6%95%99%E5%AE%A4%E7%B4%B9%E4%BB%8B/%E5%9F%BA%E7%A4%8E%E7%A0%94%E7%A9%B6%E9%83%A8%E9%96%80/</a> <a href="http://gunma-u-med2.jp/%E5%8C%BB%E5%B8%AB%E5%8B%9F%E9%9B%86-top/%E5%A4%A7%E5%AD%A6%E9%99%A2/">http://gunma-u-med2.jp/%E5%8C%BB%E5%B8%AB%E5%8B%9F%E9%9B%86-top/%E5%A4%A7%E5%AD%A6%E9%99%A2/</a> <a href="http://gunma-u-med2.jp/%E5%8C%BB%E7%99%82%E3%82%B0%E3%83%AB%E3%83%BC%E3%83%97/%E5%8C%BB%E7%99%82%E3%82%B0%E3%83%AB%E3%83%BC%E3%83%97-%E5%BE%AA%E7%92%B0%E5%99%A8%E5%86%85%E7%A7%91/">http://gunma-u-med2.jp/%E5%8C%BB%E7%99%82%E3%82%B0%E3%83%AB%E3%83%BC%E3%83%97/%E5%8C%BB%E7%99%82%E3%82%B0%E3%83%AB%E3%83%BC%E3%83%97-%E5%BE%AA%E7%92%B0%E5%99%A8%E5%86%85%E7%A7%91/</a> <a href="http://gunma-u-med2.jp/%E3%82%B9%E3%82%BF%E3%83%83%E3%83%95%E7%B4%B9%E4%BB%8B/%E7%A3%AF%E9%81%94%E4%B9%9F/">http://gunma-u-med2.jp/%E3%82%B9%E3%82%BF%E3%83%83%E3%83%95%E7%B4%B9%E4%BB%8B/%E7%A3%AF%E9%81%94%E4%B9%9F/</a>
--

## 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
研究 分担者	大日方 英  (Obinata Hideru)  (50332557)	群馬大学・大学院医学系研究科・准教授    (12301)	
連携 研究者	倉林 正彦  (Kurabayashi Masahiko)  (00215047)	群馬大学・大学院医学系研究科・教授    (12301)	データ解析