

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：13901  
研究種目：基盤研究(B) (一般)  
研究期間：2019～2021  
課題番号：19H03651  
研究課題名(和文) グルカゴン依存性交感神経制御機構の解明と心血管病での役割—心事故予防を目指して  
  
研究課題名(英文) Glucagon-dependent autonomic regulatory system and its role in cardiovascular disease  
  
研究代表者  
坂東 泰子(暮石泰子)(Yasuko, Bando)  
  
名古屋大学・医学部附属病院・講師  
  
研究者番号：60452190  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、グルカゴン欠損マウス(Gcg-null)を解析し、Gcg欠損が心臓収縮機能不全・心肥大・高血圧の原因となることを明らかとしたが、この原因は、副腎由来責任分子 Xが、内因性Gcgにより通常は抑制制御をうけているものの、Gcgが欠損すると、Xの発現が病的亢進し、その結果副腎髄質細胞の分泌型への分化が促進されるためであることを発見した。心不全のみならず、Adrの異常上昇の関連病態である重症低血糖においてもまた、Gcg欠損はAdrの異常上昇をおこし、このAdr上昇はGcg補充により正常化し、同時に重症低血糖関連死亡率を70%から20%に著明に低減できることを明らかにした。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

内因性のGcgは、過剰な交感神経活性状態に対する生体防御反応であり、Gcgが生来低下あるいは長期間のストレスにより枯渇が生じた場合、心事故が起きやすくなる。我々の研究成果は、健常者の心血管事故(突然死)の予防においても有用である可能性が期待できる。更なる例としては、より安全な糖尿病治療薬の開発への期待である。昨今、新たな糖尿病治療薬としてGcg抑制型糖尿病治療薬の開発が進んでいるが、我々の知見と同様、Gcg機能抑制により高血圧など循環器系副作用が生じることが報告されており、糖尿病治療薬開発においても、本研究成果は配慮すべきエビデンスを示唆する応用性・創造性の高い研究成果であることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Mice with functional deficiency of the preproglucagon gene (GCG-null mice) develop hypertension and heart failure (HF). These findings were reversed by administration of supplemental injection of GCG (Sup-GCG) or adrenergic  $\beta$ -1-receptor blocker. Mechanistically GCG-null mice exhibited adrenal hypertrophy with upregulation of X, a key enzyme that synthesizes Y in a protein kinase A (PKA)-dependent fashion. Our data identifies GCG as a key determinant of murine adrenomedullary development and function, defending catecholamine-related disorders such as cardiovascular disease. Our study revealed the distinct action of pharmacological GCG injection from physiological GCG that regulates adrenomedullary differentiation and subsequent rise in circulating Ep concentration in health and disease. The GCG homeostasis is essential for compensatory defense against neurohormonal stress in response to HF.

研究分野：循環器 糖尿病

キーワード：心不全 グルカゴン 交感神経

## 1. 研究開始当初の背景

グルカゴン(Gcg)が心臓血管機能制御に関与することは40年以上前から報告が散見されるが未だメカニズム不明の点が多い。最近の大規模臨床試験の結果、糖尿病治療薬の中に心保護作用が期待できることが示唆され、その分子病態メカニズムとしてGcgなど糖代謝ホルモンへの注目が高まっている。興味深いことに、Gcgは、申請者が特許取得済みのプロテアーゼ dipeptidyl peptidase 4(DPP4)により分解失活することが知られるが、最近DPP4活性が身体拘束ストレスで上昇することが明らかとなり、ストレスが主要な病因の一つである心血管病において、DPP4もまたGcg系による交感神経制御機構にも関与する可能性を推定している。

## 2. 研究の目的

グルカゴン欠損マウス(Gcg-null)の心臓血管機能を解析し、その責任分子及び関連シグナリングの探索と、このGcgによる新たな心不全病態メカニズムとしての神経内分泌制御系の病態意義を明らかにする。

## 3. 研究の方法

グルカゴン欠損マウス(Gcg-null)及び野生型コントロールマウスに対して、心機能評価(心臓超音波検査、心臓カテーテル検査)、血圧制御ホルモン変化(アンジオテンシン2、カテコラミン類、コルチゾール、アルドステロン)、血糖値変化、血糖調節ホルモン変化(インクレチン、インスリン、グルカゴン)、心不全マーカー変化(血中および心筋BNP、ANPレベル・心筋MYH6/MYH7比)を評価する。また、野生型マウスを用いて心不全モデルを作成し、心機能評価(心臓超音波検査、心臓カテーテル検査)、血圧制御ホルモン変化(アンジオテンシン2、カテコラミン類、コルチゾール、アルド

ステロン) 血糖値変化 血糖調節ホルモン変化(インクレチン、インスリン、グルカゴン) 心不全マーカー変化(血中および心筋 BNP ANP レベル・心筋 MYH6/MYH7 比) と、外因性グルカゴン投与(グルカゴン薬剤負荷)の心機能に対する影響を評価する。

#### 4 . 研究成果

グルカゴン欠損マウス(Gcg-null)の心臓を解析し、高血圧と心肥大を伴う収縮機能不全性心不全を呈することを発見した(リバイス中)。その機序には、Gcg 欠損により、副腎アドレナリン(Adr)分泌を制御する責任分子 X への内因性 Gcg による生理的抑制制御の逸脱が起こり、副腎髄質細胞分化を促進することから、カテコルアミンの過剰分泌を引き起こすことを解明し、このシグナリングはプロテインキナーゼ A 依存性であることを明らかにした。現在この Gcg による新たな中枢神経系(視床下部)を介した内分泌制御機構(いわゆる視床下部 下垂体 副腎経路)の関与とその病態意義に関して研究を継続している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 8件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Pu, Zhongyue; Shimizu, Yuuki; Tsuzuki, Kazuhito; Suzuki, Junya; Hayashida, Ryo; Kondo, Kazuhisa; Fujikawa, Yusuke; Unno, Kazumasa; Ohashi, Koji; Takefuji, Mikito; Bando, Yasuko K.; Ouchi, Noriyuki; Calvert, John W.; Shibata, Rei; Murohara, Toyooki	4. 巻 41
2. 論文標題 Important Role of Concomitant Lymphangiogenesis for Reparative Angiogenesis in Hindlimb Ischemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2006-2018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.121.316191	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 Tsutsui H, Ide T, Ito H, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, Makaya M, Murohara T, Node K, Saito Y, Sakata Y, Shimizu W, Yamamoto K, Bando Y, Iwasaki YK, Kinugasa Y, Mizote I, Nakagawa H, Oishi S, Okada A, Tanaka A, Akasaka T, Ono M, Kimura T, Kosaka S, Kosuge M, Momomura SI.	4. 巻 27
2. 論文標題 JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Card Fail.	6. 最初と最後の頁 1404-1444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cardfail.2021.04.023.	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 Ishihama S, Yoshida S, Yoshida T, Mori Y, Ouchi N, Eguchi S, Sakaguchi T, Tsuda T, Kato K, Shimizu Y, Ohashi K, Okumura T, Bando YK, Yagyu H, Wettschureck N, Kubota N, Offermanns S, Kadowaki T, Murohara T, Takefuji M.	4. 巻 35
2. 論文標題 LPL/AQP7/GPD2 promotes glycerol metabolism under hypoxia and prevents cardiac dysfunction during ischemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FASEB J	6. 最初と最後の頁 e22048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202100882R.	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 Tsuzuki K, Shimizu Y, Suzuki J, Pu Z, Yamaguchi S, Fujikawa Y, Kato K, Ohashi K, Takefuji M, Bando YK, Ouchi N, Calvert JW, Shibata R, Murohara T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Adverse Effect of Circadian Rhythm Disorder on Reparative Angiogenesis in Hind Limb Ischemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e020896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.121.020896.	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 Fang L, Ohashi K, Otaka N, Ogawa H, Hiramatsu-Ito M, Kawanishi H, Bando YK, Shibata R, Shimizu Y, Kato K, Takikawa T, Ozaki Y, Takefuji M, Murohara T, Ouchi N.	4. 巻 118
2. 論文標題 Omentin attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in apolipoprotein E-knockout mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cardiovasc Res.	6. 最初と最後の頁 1597-1610.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvab179.	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 Sakaguchi T, Takefuji M, Wettschureck N, Hamaguchi T, Amano M, Kato K, Tsuda T, Eguchi S, Ishihama S, Mori Y, Yura Y, Yoshida T, Unno K, Okumura T, Ishii H, Shimizu Y, Bando YK, Ohashi K, Ouchi N, Enomoto A, Offermanns S, Kaibuchi K, Murohara T.	4. 巻 140
2. 論文標題 Protein Kinase N Promotes Stress-Induced Cardiac Dysfunction Through Phosphorylation of Myocardin-Related Transcription Factor A and Disruption of Its Interaction With Actin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 1737-1752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041019.	査読の有無 有
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 Hara A, Kobayashi H, Asai N, Saito S, Higuchi T, Kato K, Okumura T, Bando YK, Takefuji M, Mizutani Y, Miyai Y, Saito S, Maruyama S, Maeda K, Ouchi N, Nagasaka A, Miyata T, Mii S, Kioka N, Worthley DL, Murohara T, Takahashi M, Enomoto A.	4. 巻 125
2. 論文標題 Roles of the Mesenchymal Stromal/Stem Cell Marker Mefflin in Cardiac Tissue Repair and the Development of Diastolic Dysfunction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ Res	6. 最初と最後の頁 414-430
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.119.314806.	査読の有無 有
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 Eguchi S, Takefuji M, Sakaguchi T, Ishihama S, Mori Y, Tsuda T, Takikawa T, Yoshida T, Ohashi K, Shimizu Y, Hayashida R, Kondo K, Bando YK, Ouchi N, Murohara T.	4. 巻 294
2. 論文標題 Cardiomyocytes capture stem cell-derived, anti-apoptotic microRNA-214 via clathrin-mediated endocytosis in acute myocardial infarction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 11665-11674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.007537	査読の有無 有
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 坂東泰子	4. 巻 52
2. 論文標題 糖尿病における心不全発症の病態と分子機序 - 糖尿病性心筋症とは? -	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 心臓	6. 最初と最後の頁 14-18
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 坂東泰子	4. 巻 52
2. 論文標題 インクレチン関連薬と心リモデリング - HFpEFでの役割.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 心臓	6. 最初と最後の頁 237-246
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14件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 坂東泰子
2. 発表標題 Neuroendocrine disorder in cardiometabolic disease -The last black box for heart failure pathophysiology-
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会 プレナリーセッション (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂東泰子
2. 発表標題 新規心不全治療薬の使い方 (SGLT2阻害薬)
3. 学会等名 日本循環器連合up-to-dateセミナー (日本心不全学会) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasheng, R; Bando, YK; Kamihara, T; Nishimura, K; Murohara, T
2. 発表標題 Glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) may play a regulatory role in the cardiac aging via modulating cardiac lipid metabolism
3. 学会等名 3th Asia-Pacific Cardio Metabolic Syndrome (APCMS2020) Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Bando, YK
2. 発表標題 糖尿病合併症としての心不全：ステージA/B心不全予防への課題
3. 学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Bando YK
2. 発表標題 ATVB in Oncocardiology
3. 学会等名 The 4st JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Bando, YK; Nishimura, K; Kamihara, T; Murohara, T
2. 発表標題 Physiological glucagon protects failing myocardium induced by pressure-overload
3. 学会等名 3th Asia-Pacific Cardio Metabolic Syndrome (APCMS2020) Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂東泰子
2. 発表標題 糖尿病とASCVD 神経内分泌代謝不全から見た新たなメカニズム
3. 学会等名 第54回日本動脈硬化学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂東泰子
2. 発表標題 Neuroendocrine disorder in cardiometabolic disease -The last black box for heart failure pathophysiology-
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂東泰子
2. 発表標題 Update to metabolic remodeling and its role in pathogenesis of diabetic cardiomyopathy
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Bando, YK; Kamihara, TK; Nishimura, KN; Yasheng, RY; Murohara, TM
2. 発表標題 Impaired Autophagic Off-rate Is Responsible For Cardiac Aging Via Oxidative Stress
3. 学会等名 Scientific Session 2019 of the American-Heart-Association (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Yasheng, RY; Bando, YK; Kamihara, TK; Nishimura, KN; Murohara, TM
2. 発表標題 Glucose-dependent insulinotropic peptide is essential for maintenance of cardiac lipid metabolism via FGF21-dependent pathway.
3. 学会等名 European-Society-of-Cardiology Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂東 泰子
2. 発表標題 Role of glucagon family in cardiac pathophysiology -Friend o foe? (合同シンポジウム1)「メタボリック研究の最前線」
3. 学会等名 CVMW2019心血管代謝週間(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂東 泰子
2. 発表標題 Know Diabetes by Heart -糖尿病から心腎連関を識る
3. 学会等名 第23回日本心不全学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂東 泰子
2. 発表標題 Innovation in Cardio-Diabetology 循環器診療における重要な変革期を迎えて
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 坂東泰子、室原 豊明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 299
3. 書名 ザ・ベーシックメソッド 心不全 薬物治療	

1. 著者名 坂東泰子、室原 豊明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 847
3. 書名 「臨床循環器病学」第11章 生活習慣と心疾患 A 2型糖尿病	

1. 著者名 坂東泰子、室原 豊明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Oxford University Press	5. 総ページ数 929
3. 書名 The ESC Handbook of Cardiovascular Pharmacotherapy	

1. 著者名 坂東泰子、室原 豊明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 209
3. 書名 Q&Aでわかる！糖尿病×循環器疾患の治療 血糖管理だけではない新しい考え方」糖尿病性心筋症の定義とその原因は？	

1. 著者名 坂東泰子、室原 豊明	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 520
3. 書名 循環器疾患 最新の治療 2022 - 2023	

〔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
研究分担者	林 良敬  (Yoshitaka Hayashi)  (80420363)	名古屋大学・環境医学研究所・教授   (13901)	
研究分担者	清野 祐介  (Yusuke Seino)  (80534833)	藤田医科大学・医学部・准教授   (33916)	
研究分担者	室原 豊明  (Toyoaki Murohara)  (90299503)	名古屋大学・医学系研究科・教授   (13901)	

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
---------	---------