

機関番号：15101
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008 ～ 2010
 課題番号：20590826
 研究課題名（和文）
 インスリン抵抗性からみた拡張障害心不全の新たな治療法の開発
 研究課題名（英文）
 New therapy for diastolic heart failure from the standpoint of insulin resistance
 研究代表者
 荻野 和秀（OGINO KAZUHIDE）
 鳥取大学・医学部附属病院・准教授
 研究者番号：70294311

研究成果の概要（和文）：

【目的】(1) インスリン抵抗性（IR）合併心不全に対する薬剤効果の検討
 (2) 心不全マウスに対する運動療法と薬剤の効果の検討

【結果】ピオグリタゾン（PIO）、ベンズブロマロン、ロサルタンによって、心不全の炎症性サイトカインと IR と心機能が改善した。炎症性サイトカイン・尿酸値と IR に相関を認めた。マウス実験では PIO と運動療法によって、炎症性サイトカインとマトロプロテナーゼ（MMP）の低下とともに、心機能と IR が改善した。

【結論】心不全では炎症性サイトカインや MMP の関与する IR と心機能の関連を認めた。

研究成果の概要（英文）：

【Aim】(1) The effects of pioglitazone (PIO), benzbromarone (BENZ) and losartan (LOS) in CHF with insulin resistance (IR), (2) the effects of exercise and PIO in CHF mouse.

【Results】PIO, BENZ and LOS improved inflammatory cytokines and IR in CHF. Serum uric acid level and inflammatory cytokines were correlated with IR. In CHF mouse, both PIO and exercise improved IR and cardiac function with the reduction of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases (MMPs).

【Conclusion】There was relationship between IR and cardiac function in CHF, which may be mediated via inflammatory cytokines and MMPs.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2008 年度 | 1,300,000 | 390,000 | 1,690,000 |
| 2009 年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 2010 年度 | 600,000 | 180,000 | 780,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,000,000 | 900,000 | 3,900,000 |

研究分野：循環器内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：糖代謝異常、拡張不全、インスリン抵抗性

1. 研究開始当初の背景

心不全には糖代謝異常がしばしば合併する。また、インスリン抵抗性は心不全の予後予測因子でもある。一方、心不全治療はACE阻害薬、アンジオテンシン受容体遮断薬、アルドステロン拮抗薬、 β 受容体遮断薬といった神経体液性因子を抑制する薬物が有用である。しかしながら、心不全の20%~50%を占めるといわれる拡張不全に対する有効な薬物治療は確立されていない。最近、糖代謝異常により左室拡張障害が引き起こされることが明らかになった。そこで、インスリン抵抗性が左室拡張不全の新たな治療ターゲットとなる可能性がある。

AMPキナーゼ (AMPK) は、細胞内のエネルギーが欠乏しAMP/ATPの比率が高まると活性化されるタンパクリン酸化酵素である。活性化されたAMPKは糖や脂質の燃焼を増加させるため、AMPKを活性化させることが、肥満および糖尿病に対する治療戦略の一つとして考えられている。臨床的にAMPKを活性化させるのは運動が最も一般的であり、運動によりATPを消費してAMP/ATPを高め、糖の筋肉への取り込みを促進させる。

しかしながら、インスリン抵抗性をはじめとする代謝異常が心不全に及ぼす影響についてはよくわかっていない。

我々はこれまでAMPデアミネースノックアウトマウス (AMPDKOマウス) を用いて、AMP分解系のプリン代謝を検討してきた。さらに循環器領域におけるAMP・プリン代謝の検討や循環器疾患におけるインスリン抵抗性についての基礎的および臨床的検討も重ねてきた。以上より、エネルギー代謝・糖代謝異常と心不全の関連性の分野での知識・経験・業績も十分であることより、今回のインスリン抵抗性と心不全との研究を行う次第である。

2. 研究の目的

心不全におけるインスリン抵抗性を初めとする代謝異常の役割を明らかにし、インスリン抵抗性をターゲットとした心不全の新たな治療方法を検討する。

3. 研究の方法

(1)インスリン抵抗性を有する心不全患者に対するインスリン抵抗性改善薬・尿酸排泄促進薬・心不全治療薬の効果の検討

心不全患者を対象に75gブドウ糖負荷試験を行い、糖代謝異常を認めた症例を対象とした。心不全治療薬 (ロサルタン)、尿酸排泄促進薬 (ベンズプロマロン)、インスリン抵抗性改善薬 (ピオグリタゾン) 治療を行い、その治療前後で以下の検討を行った。

糖代謝・細胞外マトリックス指標・炎症性サイトカインの検討: 75gブドウ糖負荷試験を行い、糖、インスリン、AGEを測定。心筋線維化の指標としてMMP1、MMP2、MMP3、MMP9、TIMP1、TIMP2を測定。さらに炎症性サイトカインの指標として高感度CRP、MCP1、TNF- α 、IL-6の測定を行った。

心機能の評価 (心エコー): 左室流入血流の評価 (E/A、DcT)。組織ドプラー: 左室拡張能の評価 (a'、e'の測定) を行った。

(2) AMPDKOマウスを用いた心不全モデルに対する運動療法およびインスリン抵抗性改善薬の効果の検討

AMPDKOマウスを用いて大動脈縮窄によって圧負荷心不全モデルを作成し、さらに高フルクトース食飼育によって、インスリン抵抗性を惹起させたモデルを使用。薬物治療群 (ピオグリタゾン投与)、運動療法群 (トレッドミル) で以下の検討を行った。

心機能の評価は心エコーで行った。

心筋および骨格筋の生化学的・分子生物学的解析: プリン経路の解析としてAMP、IMP、adenosine、AMPK、AMPD1およびAMPD3。繊維化と炎症の指標としてMMP1、MMP2、MMP3、MMP9、TIMP1、TIMP2、hs-CRP、TNF- α 、IL-6、MCP-1を測定した。

4. 研究成果

(1)インスリン抵抗性を有する心不全患者に対するインスリン抵抗性改善薬・尿酸排泄促進薬・心不全治療薬の効果の検討

① 尿酸排泄促進薬 (ベンズプロマロン) によって、心不全患者の炎症性サイトカインおよびインスリン抵抗性が改善した。しかしながら、心機能には影響を及ぼさなかった。炎症性サイトカイン・尿酸値の変化とインスリン抵抗性の改善に相関関係を認めた。

- ② インスリン抵抗性改善薬（ピオグリタゾン）によって、心不全患者の炎症性サイトカインおよびインスリン抵抗性が改善し、心機能（拡張機能）もわずかではあるが改善した。
- ③ アンジオテンシン受容体遮断薬（ロサルタン）によって、心不全患者の炎症性サイトカインおよびインスリン抵抗性が改善した。また、心機能（収縮機能）も改善した。
- ④ 心筋線維化の指標である MMP1、MMP2、MMP3、MMP9 はロサルタン群でやや低下し、ベンズブロマロン群では有意な変化を認めなかった。

以上の結果より、インスリン抵抗性や高尿酸血症に対する介入が、炎症性サイトカインを介して心不全に好影響を及ぼしていると考えられた。

(2) AMPDK0 マウスを用いた心不全モデルに対する運動療法およびインスリン抵抗性改善薬の効果の検討

- ① インスリン抵抗性の検討：薬物治療群（ピオグリタゾン）、運動療法群（トレッドミル）ともに、インスリン抵抗性の改善を認めた。
- ② 心機能の検討：ピオグリタゾン群、トレッドミル群ともに心機能の改善を認めた。
- ③ 生化学・分子生物学的解析：ピオグリタゾン群では AMP などのプリン代謝関連物質（AMP、IMP）は変化を認めなかったが、炎症性サイトカインの低下と MMP の低下を認めた。トレッドミル群では、AMPK の活性上昇・プリン代謝関連物質の増加、炎症性サイトカインの低下を認めたが、MMP および TIMP は変化を認めなかった。

以上の結果より、インスリン抵抗性改善と同様に運動療法でも心不全の改善を認めた。その機序はインスリン抵抗性改善薬と運動療法では異なっている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Kaetsu Y, Mizuta E, Sugihara S, Ishida K, Yanagihara

K, Hisatome I, Shigemasa C. Addition of losartan to angiotensin-converting enzyme inhibitors improves insulin resistance in patients with chronic heart failure treated without β -blockers. *Circ J*. 2010;74: 2346-2352.

2. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, Kinugawa T, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C, Anker SD, Doehner W. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail*. 2010 Jan;3: 73-81.

[学会発表] (計 5 件)

1. 荻野和秀、水田栄之助、杉原志伸、柳原清孝、石田勝則、衣笠良治、古瀬祥之、加藤雅彦、浜田紀宏、重政千秋、山本康孝、久留一郎. ACE 阻害薬治療中の心不全におけるロサルタン追加投与のインスリン抵抗性に及ぼす影響. 第 44 回日本痛風核酸代謝学会 平成 23 年 2 月 東京
2. 荻野和秀、水田栄之助、杉原志伸、柳原清孝、石田勝則、衣笠良治、古瀬祥之、加藤雅彦、浜田紀宏、重政千秋、山本康孝、久留一郎. The effects of losartan on insulin resistance in patients with chronic heart failure treated with ACE inhibitors. プリン・ピリミジン代謝国際シンポジウム 平成 23 年 2 月 東京
3. 荻野和秀、加藤雅彦、久留一郎、重政千秋. Matrix metalloproteinase were produced in failing hearts and were decreased with spironolactone in patients with chronic heart failure. ヨーロッパ心不全学会 平成 21 年 5 月 ニース
4. 荻野和秀、加藤雅彦、久留一郎、重政千秋. Spironolactone, not furosemide, improved insulin resistance in patients with chronic heart failure. 日本循環器学会 平成 21 年 3 月 大阪
5. 荻野和秀、加藤雅彦、久留一郎、重政千秋. Matrix metalloproteinases were

produced in failing hearts and
were decreased with
spironolactone in patients with
chronic heart failure. アメリカ
心不全学会 平成 20 年 9 月 トロン
ト

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荻野 和秀 (OGINO KAZUHIDE)

鳥取大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：70294311

(2) 研究分担者

久留 一郎 (HISATOME ICHIRO)

鳥取大学・医学(系)研究科(研究
院)・教授

研究者番号：60211504