

機関番号：32651

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790753

研究課題名（和文） 心臓におけるアルドステロンのインスリンシグナルを介した生理及び病態生理作用の解明

研究課題名（英文） Physiological and pathophysiological effects of aldosterone on cardiomyocytes through a dynamic regulation of insulin signaling.

研究代表者

名越 智古 (NAGOSHI TOMOHISA)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：60408432

研究成果の概要（和文）：アルドステロンとインスリンシグナルは共に心不全の病態において中心的な役割を担っている。本研究では心筋細胞に対するアルドステロンの直接的作用として、二相性にインスリンシグナルを活性化する点に注目した。この経路を介し、長期的にはミネラルコルチコイド受容体(MR)依存性に悪影響を及ぼす一方で短期的にはMR非依存性に一過性に糖代謝を亢進させることで細胞保護効果を発揮する可能性が示唆された。これらの結果はアルドステロン産生が不全心において活性化されている生理的意義を示唆するものと考えられた。

研究成果の概要（英文）：Aldosterone and insulin signaling both play pivotal roles in the pathogenesis of heart failure. This study demonstrates that aldosterone exerts biphasic activity on insulin signaling in cardiomyocytes. While the latter is detrimental through mineralocorticoid receptor pathway, the former is protective pathway through the transient acceleration of glucose metabolism. The present data indicate that there may be a physiological role of aldosterone synthesis activated in heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

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：アルドステロン，インスリンシグナル，心筋細胞

1. 研究開始当初の背景

心不全においてはレニン-アンギオテン

シン-アルドステロン系(RAAS)を含め、種々の神経体液性因子が活性化されている。しか

し、アルドステロンの心筋細胞への直接的な生理作用については未だ十分に解明されていない。これについてはアルドステロンの短期的作用(非ゲノム作用)と長期的作用(ゲノム作用)とに分けて検討を行う必要がある。一方、糖代謝におけるアルドステロンの位置づけが最近注目されてきている。インスリンシグナルとの関わりは極めて興味深い。こうした背景のもと、我々は高血糖環境下において、アルドステロンがインスリンシグナルを介し、心筋に対して短期的には好影響を、長期的には逆に悪影響を与えると想定している。そして特に、アルドステロンの反応早期に起こりうる細胞保護作用の可能性に注目したいと考えている。

2. 研究の目的

本研究は、アルドステロンの心筋に及ぼす影響を特にインスリンシグナルを中心とした糖代謝制御機構に焦点をあてて捉え、その生理及び病態生理作用に関する新たな概念を樹立することを目的とする。

3. 研究の方法

仔ラット培養心筋細胞を用いて *in vitro* での評価を行った。24 時間無血清培養を施行し、続いてアルドステロン $10^{-7}M$ を種々の時間様式で加え、各々におけるインスリンシグナル活性の評価を行った(Akt 及び GSK-3 β のリン酸化活性)。このモデルに mineralocorticoid receptor (MR) 阻害薬や PI3K 阻害薬をアルドステロン投与 30 分前に加え、インスリンシグナル活性経路を検討した。さらにアルドステロンのインスリンシグナル活性作用の生理あるいは病態生理学的意義を追及するため、過酸化水素 30 分刺激による心筋細胞障害モデルを用い、cell viability の評価を行った。Cell viability

は MTS assay を用い、ミトコンドリア機能の評価を指標とした。

4. 研究成果

アルドステロンの長時間持続刺激(24 時間)により Akt や GSK-3 β のリン酸化は増加した。MR 阻害薬はこれらのリン酸化を緩和した。興味深いことにアルドステロンは極短時間刺激(5-10 分)においても一過性に Akt や GSK-3 β のリン酸化を上昇させた。この現象は PI3K 阻害薬で抑制されるも、長時間刺激とは逆に MR 阻害薬では抑制されなかった。つまりアルドステロンはインスリンシグナルを短期と長期とで異なったメカニズムで、二相性に活性化させる可能性が考えられた(図)。

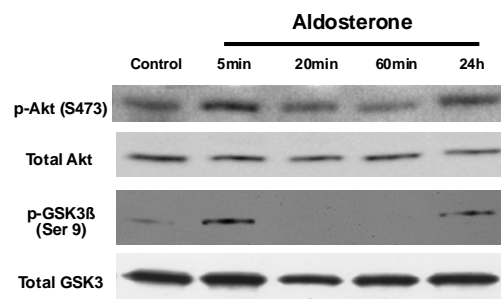


図. Aldosterone dynamically regulates insulin signaling

これらの現象の病態生理学的意義を検討するため、次に心筋細胞に過酸化水素による酸化ストレスを加え、細胞障害を引き起こした。驚くべきことに、アルドステロン短期刺激はインスリン短時間刺激と同程度に細胞障害を有意に緩和した。この細胞保護作用は PI3K 阻害薬により失われたものの、MR 阻害薬は特に有意な影響を与えなかった。

心不全において、RAAS は持続的に活性化されており、アルドステロンはこうした病態の中心に位置する。本研究において、アルドステロンの長時間持続刺激により Akt や GSK-3 β のリン酸化の上昇を認めた。ヒト不全心では Akt が持続的に活性化しており、

negative feedback を介して上流蛋白を阻害、インスリン抵抗性を引き起こしていることを我々は以前報告している。MR 阻害薬がこれらのリン酸化を緩和したことから、アルドステロン長期刺激によるゲノム作用が不全心におけるインスリンシグナル阻害に深く関わっている可能性が示唆された。一方反対に、心不全における RAAS 活性化や危機的状态にある心筋細胞のインスリンシグナルを介した糖代謝活性化はいわば生体の防御反応的機構とも捉えられる。従って、アルドステロン短時間刺激が非ゲノム作用を介し、短期的には細胞保護効果を示す可能性が考えられる。本研究では、アルドステロンのインスリンシグナル短期活性化作用を介した、直接的な抗細胞死効果や解糖系を中心とした糖代謝亢進作用による細胞保護効果の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 5 件)

1. 名越智古、吉村道博. EMPHASIS-HF 試験 Cardiac Practice 2011, *in press*. 査読なし
2. 名越智古、吉村道博. 心不全と抗アルドステロン薬. *Circulation Up-to-Date. in press*. 査読なし
3. 名越智古、吉村道博. レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (Renin-Angiotensin-Aldosterone System; RAAS) 抑制薬-選択的アルドステロンブロッカー (エプレレノン)- *Endocrinology, Diabetology & Metabolism 2010;31(1):41-48*

査読なし

4. 名越智古、吉村道博. 抗アルドステロン薬. *Medicina 2009;46:39-41* 査読なし

5. 名越智古、吉村道博. 心不全と選択的アルドステロン拮抗薬. *The Journal of Adult Diseases 2009;38:1379-1385* 査読なし

[学会発表] (計 6 件)

1. Tomohisa Nagoshi, Physiological and pathophysiological effects of aldosterone on cardiomyocytes through a dynamic regulation of insulin signaling. ISHR 2010/5/14, 京都

2. Tomohisa Nagoshi, Aldosterone Dynamically Regulates Insulin Signaling and Exerts Cardioprotective Effects via Non-genomic Manner. 日本循環器病学会 2010/3/5, 京都

3. Tomohisa Nagoshi, Non-genomic and Protective Effects of Aldosterone on Cardiomyocytes Through a Transient Activation of Insulin Signaling. 高血圧と冠動脈疾患研究会 2009/12/26, 東京 研究奨励賞受賞

4. Tomohisa Nagoshi, Non-genomic and Protective Effects of Aldosterone on Cardiomyocytes Through a Transient Activation of Insulin Signaling. American Heart Association 2009/11/17, Orlando, U. S. A.

5. Tomohisa Nagoshi, Non-genomic and Protective Effects of Aldosterone on

Cardiomyocytes Through a Transient
Activation of Insulin Signaling.
Molecular Cardiovascular Conference
2009/09/05, 小樽

6. 名越 智古, 心臓におけるAkt持続的過剰
発現の病態生理学的意義. 第15回 成人病の
病因・病態の解明に関する研究会
2009/07/04, 軽井沢

〔図書〕(計2件)

1. 名越智古、吉村道博. 心臓アルドステロ
ン合成系. 原発性アルドステロン症診療
マニュアル 診断と治療社 p. 21-22, 2011

2. 名越智古、吉村道博. 合併症を考慮した
薬物療法. 高血圧診療ハンドブック 羊
土社 p. 159-164, 2009

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

名越 智古 (NAGOSHI TOMOHISA)
東京慈恵会医科大学・医学部・助教
研究者番号：60408432