

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06774

研究課題名（和文）CHP3欠損マウスを用いた糖尿病由来の心不全発症メカニズムの解明

研究課題名（英文）Role of CHP3 in heart failure induced by diabetes

研究代表者

古林 創史（Kobayashi, Soushi）

昭和大学・薬学部・講師

研究者番号：50511531

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：カルシニューリンB様タンパク質3（CHP3）は機能が不明なタンパク質の一つである。先行研究より、CHP3はインスリンシグナルを介して心筋細胞の容積を調節することを見出した。そこで、CHP3が肥満や糖尿病による心肥大形成に与える影響を明らかにすることを目的とした。CHP3欠損マウスは、加齢とともに体重および心臓の重量が増すことが明らかになった。また、48週齢のCHP3欠損マウスでは野生型に比べて糖負荷後の血糖値が上昇した。さらに大腿直筋とヒラメ筋の重量が減少し、筋力も低下することが分かった。したがって、CHP3の欠損は骨格筋減少による糖代謝異常を引き起こし、心臓を肥大化させることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、高インスリン血症による心肥大の発症を抑制する方法は確立されていない。本研究ではCHP3の機能を明らかにすることで、肥満や糖尿病由来の心肥大を抑制する方法の開発に貢献できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：CHP3 is one of the proteins with unknown function. Previously, CHP3 was found to regulate cardiomyocyte volume via insulin signaling. In this study, we aimed to determine the effects of CHP3 on the formation of cardiac hypertrophy in obesity and type 2 diabetes mellitus. CHP3-deficient mice were found to gain weight and heart weight with aging. In addition, CHP3-deficient mice at 48 weeks of age had increased blood glucose levels after glucose loading compared to wild-type mice. Furthermore, rectus femoris and soleus muscle weights were reduced, and muscle strength was also decreased. Thus, it was suggested that CHP3 deficiency causes abnormal glucose metabolism via skeletal muscle loss, resulting in cardiac hypertrophy.

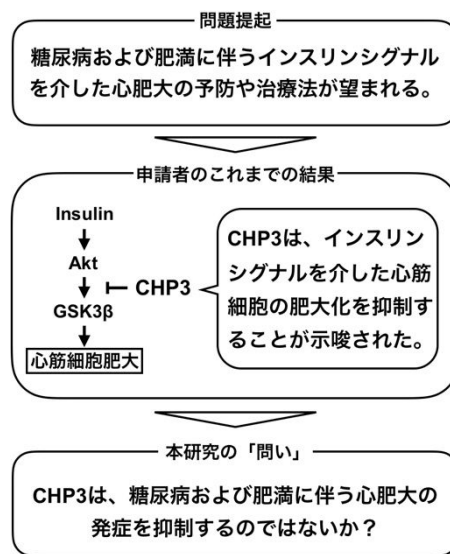
研究分野：生理学

キーワード：CHP3 心筋細胞 骨格筋細胞

### 1. 研究開始当初の背景

肥満や2型糖尿病は、心肥大のリスクファクターである。これらが合併すると予後が悪くなることが知られているが、その治療法および予防法は未だ確立されていない。カルシニューリン B 様タンパク質 3 (CHP3) は心臓に多く発現するが、機能が不明なタンパク質の一つである。先行研究により、CHP3 をノックダウンした心筋細胞は肥大化することがわかった。また、CHP3 がインスリンシグナルの中核を担うプロテインキナーゼ B (Akt) やグリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 (GSK3) の活性を負に調節する可能性を見出した。インスリンシグナルの亢進は、心肥大の発症を引き起こすことが知られており、CHP3 が肥満や2型糖尿病による心肥大の形成を抑える鍵となるのではないかと考えられた (図 1)。

図1 本研究における問題提起と「問い」



### 2. 研究の目的

CHP3 が肥満や2型糖尿病による心肥大形成に与える影響を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

生後 1~2 日の CHP3 欠損マウスから心筋細胞を単離し、心筋細胞の大きさを測定した。また、12~60 週齢の CHP3 欠損マウスから心臓を摘出し、大きさ、重量を測定した。同様に、大腿直筋、ヒラメ筋、前脛骨筋および長趾伸筋を摘出し、重量を測定した。CHP3 欠損マウスの糖代謝能を明らかにするために、インスリン負荷試験 (ITT) およびグルコース負荷試験 (GTT) を実施した。マウスの筋力を測定するために、ぶら下がり試験を実施した。マウス筋芽細胞 C2C12 における CHP3 遺伝子を CRISPR-Cas9 を用いて欠損させ、筋細胞への分化過程への影響を検討した。

### 4. 研究成果

CHP3 欠損マウスの新生児から単離した心筋細胞の大きさを測定したところ、野生型マウスと比較して有意に増大していた (図 2)。12 週齢の CHP3 欠損マウスでは、心臓の長径は野生型と変わらなかったが、64 週齢では野生型マウスに比べて大きくなる傾向が見られた。生後 12 週目の CHP3 欠損マウスの体重は野生型と同程度であったが、30 週齢を超えると有意に増加した (図 3)。経口ブドウ糖負荷試験を行ったところ、48 週齢の CHP3 欠損マウスでは野生型マウスに比べて糖負荷後の血糖値が上昇していた (図 4)。骨格筋についても検討したところ、12 週齢の CHP3 欠損マウスでは大腿直筋とヒラメ筋の重量が減少し (図 5)、筋力も減弱した (図 6)。C2C12 における CHP3 のタンパク質発現を確認したため、CHP3 を欠損させた C2C12 を作製した。CHP3 欠損 C2C12 を筋細胞へ分化誘導したところ、分化の指標となる遅筋型ミオシン重鎖 (MHC) の発現レベルが減少し (図 7)、細胞融合が阻害された (図 8)。骨格筋は、血中の約 8 割の糖を消費する臓器であるため、CHP3 欠損による骨格筋の減少が肥満や2型糖尿病の発症や増悪に関わる可能性が考えられた。以上より、CHP3 欠損マウスは骨格筋が減少することで糖代謝異常を引き起こし、心臓を肥大化させることが示唆された。

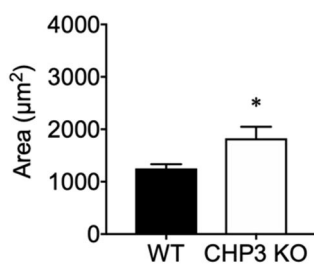


図2 マウス新生児における心筋細胞の表面積

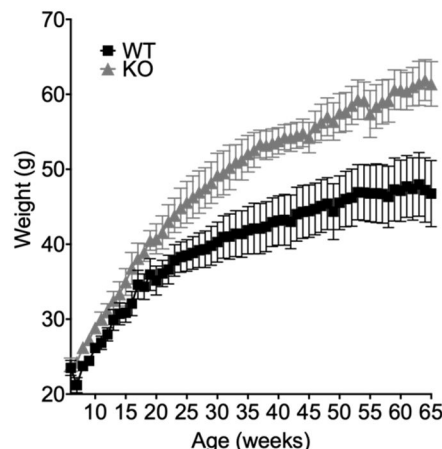


図3 週齢に伴う体重の変化

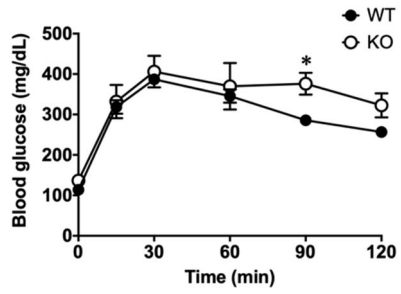


図4 グルコース負荷試験

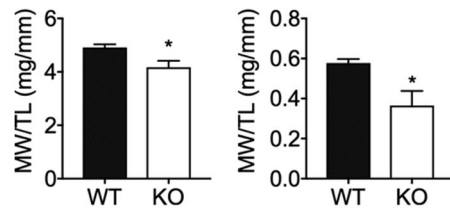


図5 大腿直筋 (A) およびヒラメ筋 (B) の重量

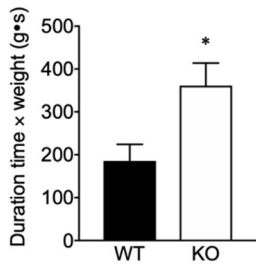


図6 ぶら下がり試験による筋力測定

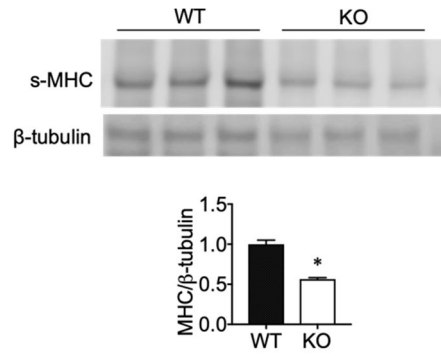


図7 遅筋型ミオシン重鎖の発現

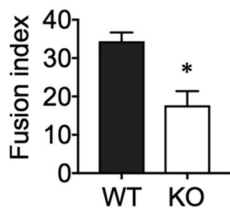


図8 C2C12の融合度

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 古林 創史、野部 浩司
2. 発表標題 Calcineurin B homologous protein 3 facilitates the skeletal muscle development
3. 学会等名 第96回薬理学会年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔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	野部 浩司 (Nobe Koji) (30276612)	昭和大学・薬学部・教授  (32622)	
研究分担者	柴田 佳太 (Shibata Keita) (50727328)	昭和大学・薬学部・准教授  (32622)	

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