

心不全における褐色脂肪由来代謝物質の病的意義の解明

清水逸平

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学 先進老化制御学講座

【研究の背景】

全身の脂肪は大きく、「白色」脂肪と「褐色」脂肪に大別することができる。私はこれまで、肥満や心不全時に白色脂肪不全を介して全身の代謝異常が生じ、これらの疾患の病態が負に制御されることを明らかにしてきた (Shimizu et al., 2012; Shimizu et al., 2013; Shimizu et al., 2014b)。褐色脂肪はかつて小動物や乳幼児に主に存在する熱産生器官と考えられていたが、最近、成人にも存在することが報告され、全身の代謝を制御する可能性を秘めた臓器であることがわかってきた。肥満により褐色脂肪の機能が低下する分子機序は不明であったが、最近私は低酸素シグナルを介した経路が重要であることを明らかにした (Shimizu et al., 2014a)。予備実験において、心不全モデルマウスを用いて行ったDNAマイクロアレイやメタボローム解析で得られた網羅的データをバイオインフォマティクスの手法で解析したところ、褐色脂肪組織が全身の恒常性を制御する活発な内分泌・代謝臓器であることがわかった。マウスに心不全モデルを作製したところ、低酸素や過剰な交感神経シグナル、肥満ストレスにより構造的・代謝的・機能的リモデリングが生じ、褐色脂肪組織が機能不全に陥ることが明らかとなった。続けて行った予備実験の結果、機能不全に陥った褐色脂肪組織に由来する代謝物質が心臓の代謝的、構造的リモデリングを引き起こす可能性が強く示唆されている。重症心不全患者では体温が低下すること、体温低下は心機能低下と相関することが報告されており、心不全と褐色脂肪の間には何らかの関連があることが強く示唆される。心不全には未だ満たされない医療ニーズが存在し、新たな治療法や治療概念の創出は急務である。本研究において、既存の概念とは全く異なる視点から心不全の病態を捉え、褐色脂肪組織と心筋組織間に存在する代謝的リモデリングを介した負の臓器連関の解明に挑むこととした。

【目 的】

心不全モデルマウスを用いて行ったこれまでの予備実験の結果、様々なストレスにより機能不全に陥った褐色脂肪に由来する生理活性物質が心臓の代謝的、構造的リモデリングを引き起こす可能性が強く示唆された。そこで本研究において、心不全の病態に着目し、機能不全に陥った褐色脂肪由来生理活性物質(代謝物質など)により心筋代謝の恒常性が負に制御される分子機序の解明に挑むこととした。

【方 法】

1) 心不全の病態における褐色脂肪不全の病的意義の解明:

予備的検討の結果、左室圧負荷や心筋梗塞を用いてマウス心不全モデルを作製すると、心不全モデルマウスでは体温が低下し、褐色脂肪不全が生じることがわかってきた。そこで我々は褐色脂肪不全モデルマウスをCre/Loxシステムを用いて作製し、左室圧負荷モデルの表現型の解析を行うこととした。

2) 心不全における褐色脂肪組織の代謝的リモデリング発症機構の解明:

曾我らによるメタボローム解析の結果、心不全時に褐色脂肪組織でコリン代謝異常が生じ、褐色脂肪組織中のコリンレベルが上昇することがわかってきた。コリンやその代謝産物は心不全患者の血液中で増加し、重症度と正の相関を示すことがヒトで報告されている。機能不全に陥った褐色脂肪組織から漏出したコリンが心不全の病態において病的意義を持

つ可能性があると考えられた。そこで、褐色脂肪から漏出したコリンやその代謝物質が心筋代謝を負に制御するか、メタボローム解析やDNAマイクロアレイ解析、プロテオミクスなどの手法を用いて検討することとした。

【結 果】

ミトコンドリア融合に不可欠である Mfn1 と Mfn2 を Cre/Lox システムを用いて褐色脂肪特異的に欠失させたモデルマウス (Ucp1Cre;Mfn1^{fl/fl} Mfn2^{fl/fl}(BATMfn-DKO))を開発し、左室圧負荷時の表現型を解析した。BATMfn-DKO マウスは野生型マウス(WT)と比較して圧負荷に伴う心機能低下と体温低下が増悪した。心不全モデルマウスに褐色脂肪移植を行うと心機能が改善すること、褐色脂肪を支配する交感神経を除神経したマウスに圧負荷モデルを作製すると心機能低下が改善することもわかった。これらの結果から心不全時には褐色脂肪不全が生じ、褐色脂肪で処理される何らかの代謝経路の異常が生じ、心筋代謝の恒常性を負に制御する代謝物質が褐色脂肪から漏出することで心筋代謝リモデリングが進行する可能性が高いと考えられた。メタボローム解析の結果、酸化型コリンが心不全時に血液中で上昇することが明らかとなった。酸化型コリンはミトコンドリア機能不全を惹起し、心臓の代謝不全と線維化を促進することで心不全の病態を増悪させることがメタボローム解析の結果から明らかとなった。酸化型コリン変換酵素ノックアウトマウスでは圧負荷時の心機能低下が改善することもわかった。現在プロテオミクスの手法も用いて酸化型コリンがミトコンドリア機能不全を惹起するメカニズムの解明に挑んでいる。

【考 察】

本研究により、心不全時に心臓の代謝不全を増悪させる代謝物質が全身に循環することが明らかとなった。また、骨格筋の線維化と筋力低下も惹起される可能性が示唆されている。このような役割を担う代謝物質を「老化促進代謝物質」と捉え、その病的意義を心不全、サルコペニアモデルを用いて今後も明らかにしていきたいと考えている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

老化のプロセスは未だ謎が多く存在するが、様々な特性を有した臓器が、ほぼ同じ時相で加齢に伴う機能低下をきたす分子機序は、現在わかっている事実からは説明することができない。血管は酸素及び代謝物質を送達し、臓器の恒常性維持に不可欠な要素である。血液中に存在する何らかの分子や代謝物質が加齢同期の中心的役割を担い、かつ、老化に伴う病的側面を促進している可能性が想定される。私はこのような役割を担う代謝物質を「老化促進代謝物質」と捉え、「加齢同期」の中心的役割を担うという概念を、心不全モデルを用いて示したいと考えている。本研究課題を遂行することで、心不全に対する次世代の治療標的を探索できると確信する。

【参考・引用文献】

- 1) Shimizu, I., Aprahamian, T., Kikuchi, R., Shimizu, A., Papanicolaou, K.N., MacLauchlan, S., Maruyama, S., and Walsh, K. (2014a). Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J Clin Invest* 124, 2099-2112.
- 2) Shimizu, I., Yoshida, Y., Katsuno, T., Tateno, K., Okada, S., Moriya, J., Yokoyama, M., Nojima, A., Ito, T., Zechner, R., et al. (2012). p53-Induced Adipose Tissue Inflammation Is Critically Involved in the Development of Insulin Resistance in Heart Failure (vol 15, pg 51, 2012). *Cell Metabolism* 15, 787-787.
- 3) Shimizu, I., Yoshida, Y., Moriya, J., Nojima, A., Uemura, A., Kobayashi, Y., and Minamino, T. (2013). Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab* 18, 491-504.
- 4) Shimizu, I., Yoshida, Y., Suda, M., and Minamino, T. (2014b). DNA damage response and metabolic disease. *Cell Metab* 20, 967-977.