

ケトン体と FGF21 による心筋エネルギー代謝と心肥大の調節

倉林正彦

群馬大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野

【研究の背景】

心不全患者では血中のケトン体濃度が上昇することが知られている。最近、心不全患者の心筋組織のオミックス解析で、脂肪の取り込みや脂肪酸酸化に関与する蛋白の発現が著明に低下し、ケトン体の酸化酵素の発現が上昇することが明らかにされた。さらに、ケトン体はミトコンドリアに対する負荷の少ないエネルギー源であること、心不全患者にケトン体を投与すると心機能が改善すること、およびケトン体産生に関わる酵素を欠損するマウスは野生型に比し、圧負荷により心機能が著明に低下すること等が報告され、ケトン体は心保護作用をもつと考えられるようになってきた。しかし、ケトン体が心肥大や心臓エネルギー代謝に及ぼす影響についての分子レベルでの解析はほとんどなされていない。

【目 的】

私たちは、予備実験で、ケトン体 (β ヒドロキシ酪酸: β OHB) が Fibroblast growth factor-21 (FGF21) や PPAR α の発現を増加させることを見出しており、ケトン体による FGF21 シグナルと PPAR α シグナルの活性化作用が心筋保護に働く可能性があり、検証する。

【方 法】

(1) ケトン体による FGF21 発現誘導の有無の解析

ラット培養心筋細胞にケトン体 (β ハイドロオキシ酪酸; β OHB) を添加し、FGF21 の発現を解析する。

(2) ケトン体によって AMPK が活性化するメカニズムの解析

エネルギーセンサーとして機能する AMPK の主な調節因子である LKB1 (セリン・スレオニンキナーゼ) が FGF21 による AMPK 活性化に関与するか否かを明らかにするため、LKB1 siRNA 存在下で、 β OHB を添加して AMPK リン酸化が起こるか否かを検討する。

(3) ケトン体が解糖系と ATP 産生経路の遺伝子発現に与える作用の検討

培養心筋細胞に β OHB を種々の濃度で添加し、2-[³H]deoxyglucose の取り込み、乳酸の上清への放出、解糖系の律速段階を規定する酵素 (PFK1) の活性、五単糖リン酸経路の律速段階を規定する酵素 (G6PD) の活性、脂肪酸合成経路の酵素 (ACC-2, SREBP1c) の発現抑制が解除されるかを解析する。FGF21 siRNA 導入により、FGF21 ノックダウンによる効果を検討する。

【結 果】

培養心筋細胞においてケトン体の添加は用量依存的に FGF21、リン酸化 AMPK、リン酸化 LKB1 および PPAR α の発現を増加させた。siFGF21 を導入した心筋細胞ではケトン体による p-AMPK、p-LKB1、PPAR α の発現が顕著に抑制された。

【考 察】

ケトン体は FGF21/AMPK/PPAR α 経路を活性化し、ミトコンドリアでのエネルギー代謝を促進し、心肥大を抑制するシグナル分子として機能することが示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

β HOB が PPAR α を活性化することは、新たな発見である。心肥大では PPAR α の発現と転写活性化能が低下し、FAO に関与する遺伝子群の発現が低下する。このことが、ATP 産生低下、心収縮力低下の大きな要因になることから、心機能低下症例への β HOB 補充は、心機能の改善に有効である可能性がある。

【参考・引用文献】

Umbarawan Y, Syamsunarno MRAA, Koitabashi N, Yamaguchi A, Hanaoka H, Hishiki T, Nagahata-Naito Y, Obinata H, Sano M, Sunaga H, Matsui H, Tsushima Y, Suematsu M, **Kurabayashi M**, Iso T Glucose is preferentially utilized for biomass synthesis in pressure-overloaded hearts: Evidence from fatty acid binding protein-4 and -5 knockout mice. *Cardiovasc Res.* 2018;114(8):1132-1144