

ナトリウム利尿ペプチドによる心臓エネルギー代謝調節とその病態生理学的意義

名越智古

東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科

【研究の背景】

不全心筋から大量に産生・分泌されるナトリウム(Na)利尿ペプチド(ANP/BNP)が、血管拡張や利尿作用、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)や交感神経の抑制などを介して、心血管系や腎臓に対し保護的に作用し、心不全において血行動態安定化に働くことは広く知れ渡った事象である。一方近年、NPが骨格筋や脂肪組織に作用し、実は各臓器のエネルギー代謝、さらには生体における熱産生に深く関わっている可能性が報告され注目されている。以前我々はANPが褐色脂肪細胞の細胞内温度を低温感受性に上昇させることを示したが、*in vivo*における熱産生効果やそのメカニズムについては報告がない。

【目的】

通常食マウスならびに高脂肪食負荷肥満マウスを作成し、ANPを全身投与することで、ANPが*in vitro*と同様に*in vivo*においても、低温環境下で保温効果を発揮するのか、また、肥満に伴うインスリン抵抗性を改善するのか、を検証する。総じて、ANPの脂肪組織を介したエネルギー代謝制御の可能性を明らかにする。

【方法】

高脂肪食(HFD)を13週間負荷したインスリン抵抗性肥満モデルマウスに3週間ANPを持続皮下投与し、脂肪組織ならびに肝臓組織を観察した。糖負荷試験を行い、インスリン抵抗性について評価を行った。さらに、寒冷暴露試験(4℃,4時間)を行い、直腸温を測定した。

【結果】

糖負荷試験、インスリン耐性試験では、肥満マウスにおけるインスリン抵抗性が、ANP投与群でいずれも有意に改善した。組織学的検討では、ANPはHFD群の肝臓におけるNAFLD score、steatosis score、組織中性脂肪含有量を有意に改善した。また、褐色・白色脂肪組織において脂肪滴の縮小、炎症所見の改善、さらには褐色脂肪細胞活性化マーカーであるUCP1発現の有意な上昇を認めた。これに伴い、寒冷暴露試験では、ANP投与群において、低温環境下における体温低下が有意に抑制されることが確認された。

【考察】

高脂肪食負荷に伴う褐色脂肪の白色化、白色脂肪の膨化、そして脂肪肝形成がANP持続投与により、白色化した褐色脂肪のre-browning、白色脂肪の褐色化、そして脂肪肝改善をもたらす、結果的にインスリン抵抗性が改善されたと考える。加えて、恐らく褐色脂肪活性化に伴い、我々の*in vitro*先行研究と一致して、低温環境下において全身の保温効果を発揮したものと考える。つまり本研究を通じて、既知の血行動態改善作用に加え、ANPが脂肪組織を介してエネルギー代謝を制御

している可能性が明らかになった。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

肥満などインスリン抵抗性状態においては、NP 分泌抑制や分解促進により、心疾患重症度に比して、血中 NP 濃度が低値であることを、我々含め複数の研究者が報告している。一方、心不全増悪に伴い血中 BNP 濃度が高値を示しても、実際には前駆体である生理活性の低い proBNP が優位に上昇していることも指摘されている。一連の研究結果はいずれも、本来なら NP が必要な病態であるにもかかわらず、実際には量的にも質的にも十分な効果を発揮しておらず、結果的に“NP 欠乏状態”にあることを示している。これが逆にインスリン抵抗性を増大し、心不全や動脈硬化の病態形成を促進している可能性もある。このような病態においては、NP 補充療法の重要性・意義がより一層増すと考えらえる。肥満や糖尿病だけでなく、インスリン抵抗性が増大する重症心血管疾患急性期において、生理活性のある NP 補充は、インスリン抵抗性を改善すると同時に短期的に糖利用を促進することで、心保護的に作用しうる。また、重症心不全では体温が低いと予後が悪いことが報告されているが、NP を補充することで、循環不全を伴っている全身組織に対し、和温療法同様の保温効果を発揮しうる。本研究を通じて、NP の、血行動態制御とは異なる、エネルギー代謝制御を介した心血管疾患の病態への関与が明らかになったと同時に、NP 補充を用いた治療応用に対する新たな概念が確立されたと考える。

【参考・引用文献】

Kimura H[‡], Nagoshi T^{*†}, Oi Y, Yoshii A, Tanaka Y, Takahashi H, Kashiwagi Y, Tanaka TD and Yoshimura M. Treatment with atrial natriuretic peptide induces adipose tissue browning and exerts thermogenic actions *in vivo*. *Sci Rep*. 2021;11:17466. (‡Co-first author, *Corresponding author)