

## グルタミン代謝を標的とした糖尿病性心筋症の新規治療法の構築

長尾 学

神戸大学大学院 医学研究科 立証検査医学分野

### 【研究の背景】

2型糖尿病は心不全の独立した危険因子であることが報告され、その原因として“糖尿病性心筋症”という病態が知られている。本研究では2型糖尿病における心筋でのグルタミン代謝に注目した。グルタミンは血中に最も豊富に存在するアミノ酸で、細胞増殖に必要な核酸や脂質の合成に利用される他、“グルタミンリシス”と呼ばれる代謝経路を通して、生体の主要なエネルギー産生系である TCA サイクルへ、 $\alpha$ -ケトグルタル酸を補填している。腫瘍学分野ではグルタミンリシスは精力的に研究され、細胞増殖能の高い癌細胞は、グルタミンをエネルギー源としてのみでなく、細胞増殖に必要な核酸や脂質・タンパク質合成のための炭素・窒素の供給源として利用するため、グルタミンに強く依存することがわかっている。一方、インスリン抵抗性により、糖利用が障害された心筋におけるグルタミン代謝機構や役割については明らかにされていない。

### 【目 的】

糖尿病性心筋症におけるグルタミン代謝制御機構の解明によって、同疾患の治療戦略を構築する。

### 【方 法】

インスリンシグナルにおいて中心的な役割を担う分子である 3-ホスホイノシチド依存性プロテインキナーゼ (PK1) を脂肪細胞特異的にノックアウトしたマウス (Adipo-PDK1KO マウス) を 2 型糖尿病のモデル動物として用いる。最初に同マウスの心臓 phenotype および心筋インスリン抵抗性について評価する。続いて、血中・心臓組織中のアミノ酸やグルタミンリシス関連代謝物を液体クロマトグラフィー-質量分析計で測定する。さらに、安定同位体 ( $^{13}\text{C}$ ) で標識したグルタミンを同マウスに投与し、標識された代謝物をガスクロマトグラフィー-質量分析計で測定することで、2 型糖尿病という病態下でのグルタミン利用を定量評価する。

### 【結 果】

Adipo-PDK1KO マウスの心筋はインスリン抵抗性を示し、糖尿病性心筋症の特徴の一つである心肥大を呈することを確認した。また、血中グルタミンは KO 群で有意に増加し、心臓組織中ではグルタミンに加えて、グルタミン酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸も KO 群で有意な増加を示した。安定同位体を用いた実験では投与したグルタミンはほぼ心臓には取り込まれず、心臓組織中で認められたグルタミンの増加は de-novo 合成やインスリン抵抗性によるタンパク異化亢進によるものと推測している。

### 【考 察】

グルタミンは細胞増殖に必要な核酸・タンパク質・脂質を構成する窒素・炭素の供給源として必須のアミノ酸であり、今回 2 型糖尿病モデルマウスで認められた心肥大はグルタミンリシスの亢進による心筋への過剰なグルタミン供給が招いた負の側面ではないかと考えている。今後、さらなる研究を通して、糖尿病性心筋症におけるグルタミン代謝の病態生理学的意義を解明

していく。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

近年、大規模臨床試験で2型糖尿病治療薬であるSGLT2阻害薬が糖尿病患者の心不全による入院・死亡を減らすことが証明され<sup>1)</sup>、今後の2型糖尿病患者の心不全治療の一次予防・二次予防において新たな展開が期待されている。しかし、詳細な分子機序は明らかにされておらず、現時点ではその解明に至っていない。

本研究で着目したグルタミン代謝への介入は既にかん研究では治験段階にある薬剤も存在している。その一例として、グルタミンからグルタミン酸への変換酵素であるグルタミンナーゼの阻害薬、“CB-839”は乳がん、肺がん、大腸がんをはじめとした種々の固形腫瘍に対して、癌細胞の増殖抑制作用が確認されている。心筋細胞は細胞分裂を行わない細胞であるが、申請者は糖尿病性心筋症における“心筋肥大”という病的な表現型の分子メカニズムにおいてもグルタミンが重要な役割を果たしていると考え、グルタミンナーゼの阻害による心肥大の抑制効果を検証していく。がん治療におけるグルタミンナーゼ阻害薬の有効性・安全性が確認され、実用化された際には、ドラッグ・リポジショニングという観点でも、本研究の成果は心不全治療への応用をより現実的なものとする一助となる。

また、心肥大の大部分は遺伝的な要因によるもの以上に、高血圧等による後天的な因子によって引き起こされることが多く、心肥大は心不全患者の約半数を占める拡張機能障害型心不全(heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF)の素因となることも知られている。HFpEFの治療に関しては、循環器内科領域で盛んに議論され、新たな治療薬の探索が行われているにも関わらず、有効なものは確立されていない。本研究によって、グルタミンノリシスへ介入による心肥大の抑制効果が確認できれば、今後のHFpEF治療への発展が見込める大きな研究成果となり得る。

心不全治療では心筋に不可逆的な心リモデリングが生じる前段階で、早期介入を行うことが重要である。今回の新規治療法の構築により、糖尿病性心筋症を基礎とした心不全発症率の低下が期待され、不可逆フェーズに入る前段階より積極的に介入する先制医療の重要性が唱えられている昨今において、本研究の臨床的意義は極めて高いと考える。

### 【参考・引用文献】

1. Bernard Zinman, Christoph Wanner, John M Lachin, David Fitchett, Erich Bluhmki, Stefan Hantel, Michaela Mattheus, Theresa Devins, Odd Erik Johansen, Hans J Woerle, Uli C Broedl, Silvio E Inzucchi, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.