

78 心臓エネルギー代謝の変換機序と病態生理的意義の解明	倉林 正彦
-------------------------------------	--------------

【目的】心臓エネルギー代謝の調節メカニズムの解析は心不全の病態解明と新規治療法の開発にとって有効なアプローチである。心臓は、血行動態上の負荷に対して、心筋細胞肥大や間質線維化などの構造的なりモデリングとともに、エネルギー基質の変換を特徴とする代謝リモデリングを起こす。そして、心臓エネルギー基質は脂肪酸から糖へ、さらには、ケトン体へとシフトする。しかし、こうしたエネルギー基質変換の分子メカニズムや病態生理的意義は未解明である。本研究では、ケトン体による代謝リモデリングの調節メカニズムと病態生理的意義を解明することで、心不全の新たな予防法と治療法の開発に繋げることを目的とする。

【方法】 1. ケトン体による FGF21 発現誘導の有無

ラット培養心筋細胞にβヒドロキシ酪酸 (βOHB) を 0~5 mM の種々の濃度で添加し、心筋および培養上清中の FGF21 の発現をそれぞれウエスタンブロットおよび ELISA にて解析した。

2. ケトン体による AMPK、Sirt1、PGC1α、および PPARα の活性化の有無

βOHB を培養心筋細胞に添加し、ミトコンドリア産生やミトコンドリア機能の制御に重要な AMPK、Sirt1、PGC1α および PPARα の発現をウエスタンブロットにて解析した。AMPK に関しては Thr172 のリン酸化の有無を検討した。また、AMPKα1 siRNA をトランスフェクトし、βOHB による FGF21 の発現誘導が起こるか否かを解析した。

3. ケトン体が FGF21 プロモーター活性に及ぼす影響

マウス FGF21 遺伝子のプロモーター領域 1.5 kb を含むルシフェラーゼベクターをトランスフェクトしたラット培養心筋細胞を 1 mM の βOHB に 24 時間暴露し、ルシフェラーゼ活性を測定した。

4. 心不全患者における血清 βOHB と FGF21 濃度との関連

急性心不全にて入院した心不全患者 140 名において、退院時の βOHB、FGF21、NT-proBNP および遊離脂肪酸 (FFA) の濃度を調べ、相互の相関関係を解析した。

【結果】βOHB は心筋細胞で用量依存的に FGF21 の発現、ミトコンドリア産生およびミトコンドリア機能の調節に重要なシグナル分子であるリン酸化 AMPK、PGC1α、Sirt1、および PPARα の発現を誘導した。また、βOHB による FGF21 の誘導は転写レベルで制御されていた。さらに、心不全患者で血清 βOHB と FGF21 との濃度には有意な相関が認められた。ケトン体は心筋のエネルギー基質として利用されるだけでなく、AMPK の活性化を介してミトコンドリア機能維持を促進するシグナル分子として機能する可能性が示唆された。

培養心筋細胞においてケトン体は FGF21 の発現を誘導する

