

心不全による運動能力低下の治療法を開発

～糖尿病などでの健康寿命延伸にも期待～

ポイント

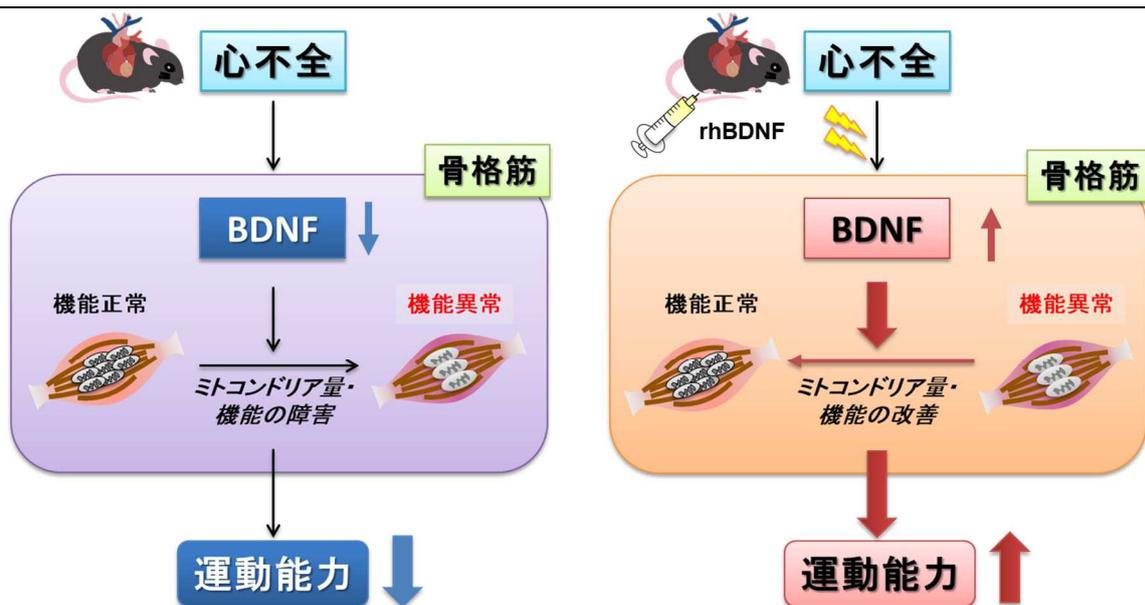
- ・従来、心不全による運動能力低下は、運動トレーニングだけが唯一の治療法とされてきた。
- ・心不全による運動能力低下と骨格筋ミトコンドリア異常の、脳由来神経栄養因子投与での治療に成功。
- ・心不全に限らず、糖尿病などの慢性疾患においても健康寿命の延伸に期待。

概要

北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室の絹川真太郎講師らの研究グループは、心不全による骨格筋（＝骨格を動かす筋肉）ミトコンドリア^{*1}機能と運動能力の低下が、神経系の成長や維持に不可欠なタンパク質である脳由来神経栄養因子（BDNF）の投与により治療できることを明らかにしました。

BDNFは脳に多く発現しますが、心不全などの患者の骨格筋機能における役割は解明されていませんでした。本研究では、心不全モデルマウスにおいて運動能力低下と骨格筋ミトコンドリア異常、骨格筋におけるBDNF発現の減少が生じることを発見しました。さらに、BDNFの全身投与によりそれらの低下や異常が改善することを明らかにしました。本成果は、骨格筋BDNFの制御による骨格筋機能と運動能力、生命予後（病後の体調の見通し）の改善を目指した治療法開発への一助となることが期待されます。

なお、本研究成果は、2018年10月29日（月）公開のCirculation誌に掲載されました。



脳由来神経栄養因子（BDNF）の投与は心不全における運動能力低下を改善する

【背景】

心不全患者は運動能力が低下しますが、このことには骨格筋ミトコンドリア異常が関わっています。また、運動能力の低下と予後不良は密接に関連しています。運動トレーニングは運動能力と末梢骨格筋異常を改善する唯一の治療法であり、心不全の予後を改善することが知られています。しかし、重症の心不全患者では、身体活動が大幅に制限され十分な運動トレーニングを行えないことも多くあります。そのため、運動トレーニングの代わりとなる薬物治療を開発することが不可欠です。

脳由来神経栄養因子 (BDNF) は、神経系の成長や発達、維持に関与することが知られています。また、運動によって血液中や骨格筋での BDNF 発現が増加することが報告されています。絹川講師らの研究グループはこれまでの研究で、心不全患者は血中 BDNF が低下し、その血中レベルは運動能力と密接に関連することや、血中 BDNF が心不全の生命予後・心不全による再入院などと関連することを明らかにしています。

本研究は、心不全モデルマウスへの BDNF 投与によって運動能力の低下と骨格筋ミトコンドリア機能低下が改善すると仮説を立て、検証しました。

【研究手法】

心臓の左冠動脈を糸で縛り心筋梗塞・心不全を誘導した心筋梗塞後心不全モデルマウスと、比較の対象として心臓の左冠動脈に糸を通す処理のみを施したマウス (偽手術群) を用いて解析しました。心筋梗塞作成 2 週間後に心機能評価 (心エコー検査^{*2})、運動能力評価 (小動物用トレッドミル^{*3})、取り出した骨格筋のミトコンドリア機能評価 (高感度ミトコンドリア呼吸能測定装置^{*4}) を行いました。さらに、別の群のモデルマウスを作成し、心筋梗塞手術後 2 週間目より、リコンビナントヒト BDNF (1 日あたり 5 mg/kg 体重) または同 BDNF を含んでいない溶媒を 2 週間皮下投与しました。その後、心機能、運動能力、骨格筋ミトコンドリア機能を評価しました。

【研究成果】

心筋梗塞 2 週間後、心機能は障害され、心不全を呈していました。同時に、運動能力は偽手術群のおおよそ 40% 程度まで低下し、骨格筋ミトコンドリア機能は低下していました。リコンビナントヒト BDNF を 2 週間投与した心筋梗塞後マウスでは、溶媒を投与した心筋梗塞後マウスと比較して、有意に運動能力が回復しました (偽手術群のおおよそ 70% まで)。また、骨格筋ミトコンドリア機能も有意に改善しましたが、心機能や身体活動量には影響しませんでした。骨格筋の BDNF の発現量をウエスタンブロット法で調べたところ、心筋梗塞後マウスではその発現量が低下しており、BDNF の投与で改善しました。

これらの結果より、①心筋梗塞後心不全モデルの運動能力低下や骨格筋ミトコンドリア機能異常と骨格筋 BDNF が密接に関連していること、②リコンビナントヒト BDNF によって心不全の運動能力低下と骨格筋ミトコンドリア機能異常が治療できることが明らかとなりました。

【今後への期待】

高齢の心不全患者が増加している現代において、運動能力改善を目指した治療法の開発は重要な研究課題です。本研究は運動能力をターゲットとした新たな治療法の発見であり、臨床応用を目指した研究へとつながる貴重な基礎研究であると評価されています。今回の研究は心不全を対象としていますが、骨格筋ミトコンドリア機能異常に基づく運動能力低下は、糖尿病を始めとする種々の慢性疾患における健康寿命の短縮に関与しています。したがって、本研究結果は幅広い疾患への応用も期待できます。

【研究費】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（基盤 B）における研究課題「脳由来神経栄養因子によるミトコンドリア機能制御機構の解明」（研究代表者：絹川真太郎）、日本学術振興会科学研究費助成事業（若手 A）における研究課題「ミトコンドリア複合体 II 会合を標的とした骨格筋異常に対する新規治療法の確立」（研究代表者：高田真吾）及び文部科学省・科学技術振興機構の支援プログラム「センター・オブ・イノベーション（COI）プログラム」などによる支援を受けて行われました。

論文情報

論文名 Brain-derived neurotrophic factor improves limited exercise capacity in mice with heart failure（脳由来神経栄養因子は心不全マウスにおける運動能力低下を改善する）
著者名 松本純一*¹，高田真吾*¹，絹川真太郎¹，降旗高明¹，南部秀雄¹，角谷尚哉¹，津田正哉¹，福島 新¹，横田 卓¹，田中伸哉²，高橋秀尚³，渡部 昌⁴，畠山鎮次⁴，松本雅記⁵，中山敬一⁵，大塚勇太郎⁶，佐邊壽孝⁶，筒井裕之⁷，安齊俊久¹（*共同筆頭著者，¹北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学教室，²北海道大学大学院医学研究院腫瘍病理学教室，³横浜市立大学大学院医学研究科分子細胞生物学，⁴北海道大学大学院医学研究院医化学教室，⁵九州大学生体防御医学研究所分子医科学，⁶北海道大学大学院医学研究院分子生物学教室，⁷九州大学大学院医学研究院循環器内科学）
雑誌名 Circulation（循環器学の専門誌）
DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035212
公表日 2018年10月29日（月）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院循環病態内科学 講師 絹川真太郎（きぬがわしんたろう）

T E L 011-706-6973 F A X 011-706-7874 メール tuckahoe@med.hokudai.ac.jp

U R L https://cvhp.med.hokudai.ac.jp/staff_post/%E7%B5%B9%E5%B7%9D%E3%80%80%E7%9C%9F%E5%A4%AA%E9%83%8E/

配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 ミトコンドリア … 酸素と様々な基質を用いて、効率的にエネルギー産生を行う細胞小器官。
- *2 心エコー検査 … 超音波を用いて心臓の動きや形を観察する検査。心臓の詳細な機能評価や心内の圧力などの推定を行うことができる。
- *3 小動物用トレッドミル … ベルト式の踏み台を電氣的に動かし、スピードや角度を調整することによって運動量を制御することができる機械で、運動能力を測定するために用いられる。
- *4 高感度ミトコンドリア呼吸能測定装置 … 組織や単離したミトコンドリアを用いて、酸素消費量を高感度に測定できる機械。様々なエネルギー基質を添加することによって、生体内を模した状態でミトコンドリア機能を測定することができる。