

心筋エネルギー産生能を低下させる代謝変化の同定に成功

～慢性心不全治療への貢献に期待～

ポイント

- ・慢性心不全心筋エネルギー産生能低下をもたらす代謝変化を捉えることに成功。
- ・低下したエネルギー産生能を回復できる栄養素を同定。
- ・栄養的介入による慢性心不全治療開発を可能とする学問的裏付け。

概要

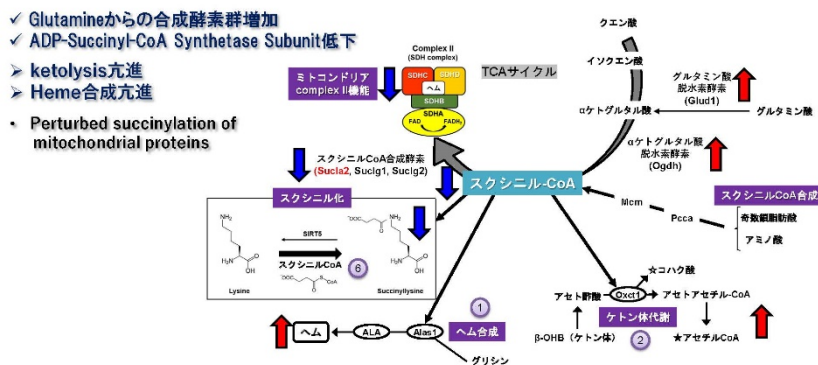
北海道大学の佐邊壽孝名誉教授（前大学院医学研究院教授、現遺伝子病制御研究所客員教授）、同大学大学院医学研究院客員研究員、北翔大学生涯スポーツ学部准教授の高田真吾氏、九州大学大学院医学研究院の絹川真太郎准教授らの研究グループは、マウスモデルを用い、慢性心不全における心筋ミトコンドリアエネルギー産生能低下の主原因となる代謝変化を捉えることに世界ではじめて成功しました。

ミトコンドリアはエネルギー産生の中核であり、ミトコンドリアエネルギー産生能の低下や障害が心不全発症と深く関係することが知られています。急性心不全でエネルギー関連代謝に発生する変化は最近明らかにされましたが、慢性心不全におけるエネルギー関連代謝に関しては不明な点が多く残されています。特に、エネルギー産生能低下との因果関係を示した研究成果はこれまでありませんでした。

研究グループは、変化を補完する代謝物の投与によって、心不全での心筋ミトコンドリアのエネルギー産生能低下、心機能と全身運動能を統計的に有意に補完し得ること、マウス生存性も延長されることを実験実証しました。慢性心不全マウスで見つかった代謝変化と同等と考えられる変化はヒトデータベースでも確認されます。今回の研究成果は、特定の栄養素を基盤とする「より自然な」慢性心不全治療薬開発に対し、基礎医学的妥当性を与えるものです。

本研究成果は、2022年10月6日（木）公開の米国アカデミー紀要誌にオンライン掲載されました。

慢性心不全心筋ミトコンドリア： Succinyl-CoA関連酵素群発現量が変化し、 OXPHOS活性(ATP産生能)が低下する



本研究の概要図

【背景】

心不全はいが国をはじめ先進諸国において死因の上位を占めます。数多くの心不全治療薬が既に存在し市販されていますが、この10年間以上にわたり患者生存率（特に高齢者）は殆ど改善していません。そのため、画期的な心不全治療法の開発は喫緊の課題とされています。

ミトコンドリアはエネルギー産生の中核であり、ミトコンドリアエネルギー産生能の低下や障害は心不全発症と深く関係しています。急性心不全でエネルギー関連代謝に発生する変化は最近明らかにされましたが、慢性心不全におけるエネルギー関連代謝に関しては不明な点が多く残されています。特に、エネルギー産生能低下との因果関係を示した研究成果はこれまでありませんでした。

今回、慢性心不全における心筋ミトコンドリアエネルギー関連代謝変化、並びに、当該変化と心筋ミトコンドリアエネルギー産生能低下との因果関係に関する研究を行いました。慢性心不全治療に新機軸を提示することを目的としました。

【研究手法】

慢性心不全モデルとして、左冠状動脈の一部を結紮^{*1}し心筋梗塞を起こさせたマウスが広く用いられています。また対照としては、左冠状動脈を挟んで糸は通すが結紮していないマウスが用いられます。今回の研究では、このモデルと対照を用いて実験を行いました。

ミトコンドリアに存在するTCA回路は、酸化リン酸化によるATP産生の中核です。まず、冠状動脈結紮後28日目の慢性心不全（以下、心不全と称す）を呈したマウスと非結紮28日目の対照マウスから単離した心筋ミトコンドリアを用い、TCA回路代謝中間体を定量解析しました（梗塞部やその周辺領域は解析から排除しました）。変化した代謝中間体を同定した後、関連する代謝産物の定量解析、並びに、酵素量の発現変化をwestern blot法^{*2}によって解析しました。明らかになった代謝変化を修正する方法の研究を進め、有意な改善効果を認める栄養素（代謝産物）を見出しました。動物実験は北大の該当する委員会にて承認されており、動物愛護法令を遵守して行いました。

【研究成果】

心不全マウス心筋では非結紮対照群心筋に比して、TCA回路代謝中間体の中でサクシニル CoA^{*3}だけが統計的に有意な、量的低下を示しました。心不全マウス心筋ミトコンドリアでは酸化リン酸化能が低下していることは以前報告しましたが、今回の実験においても確認されました。心不全マウス心筋から単離したミトコンドリアにサクシニル CoA を添加すると、酸化リン酸化能は対照マウス心筋ミトコンドリアと同程度まで回復しました。一方、対照マウス心筋ミトコンドリアはこのような反応は示さず、高濃度サクシニル CoA に対し酸化リン酸化能は低下しました。両者の間で、この回復には統計的有意差が認められました。

サクシニル CoA は加水分解しやすくサクシネートになり得ますが、サクシネートを用いて同様の実験を行ったところ、変化はありませんでした。サクシニル CoA にはTCA回路以外にも幾つかの代謝経路が関係し、その生合成と消費が行われます。心不全マウス心筋ミトコンドリアを用い、サクシニル CoA 関連代謝物と酵素群全てを調べたところ、統計的有意差を持って変動するものとしなものがあることを見出しました。ヘム^{*4}合成やケトリスス^{*5}はサクシニル CoA を消費するが、心不全マウス心筋では対照群に比して統計的有意に亢進していることを発見しました。ケトリススはサクシニル CoA を消費しますが、その後サクシニル CoA 合成に使われます。ヘムはミトコンドリア酸化リン酸化の中核です。ヘムはグリシンと5-アミノレブリン酸 (5-ALA) の縮合物です。

冠状動脈結紮直後からマウスに一定量の 5-ALA を日々飲ませたところ、結紮後 28 日目における心筋ミトコンドリア酸化的リン酸化能、心機能、全身運動能、生存性において統計的に有意な回復を認めました（図 1）。なお、非結紮マウスでは有意変化はありませんでした。一方、サクシニル CoA はタンパク質サクシニル化の原料でもあります。多くのミトコンドリアタンパク質はサクシニル化されますが、全てのミトコンドリアタンパク質に関してサクシニル化レベルを半定量解析したところ、心不全マウス心筋ミトコンドリアにおいて複雑な変化を呈し、サクシニル CoA 添加によっては殆ど元に戻りませんでした。

一連の研究成果は、サクシニル CoA 量低下が心不全マウス心筋ミトコンドリアエネルギー産生能低下の主原因であること、この低下は過剰なヘム合成が主因と考えられること、5-ALA 添加はミトコンドリアエネルギー産生を有意に回復させ、心不全進行を抑制することを実験実証しました。マウスで見出されたサクシニル CoA 関連酵素群の変化はヒト心不全に関するデータベースにおいても見られました。

この研究は、心不全心筋エネルギー産生低下の主原因を明らかにし、5-ALA が有意な改善効果を持ち得ることを実験実証しました。一方、タンパク質サクシニル化のように心不全で一旦乱れたものは容易には回復できないことも明らかにしました。

なお、5-ALA はサプリメントとして市販されていますが、ほとんどの場合、鉄剤も含んでいます。5-ALA と鉄剤との併用はヘム合成を亢進させ、このことによってミトコンドリア酸化的リン酸化能を促進する可能性が指摘されています。一方、心不全心筋ミトコンドリアでは既にヘム合成が亢進しており、このことは用いたモデルマウスでも見られました。過剰なヘム合成は活性酸素発生の原因となり、心不全を悪化させることはよく知られています。今回の研究では 5-ALA 単独を用いており、ヘム合成を促進することはありませんでした。

【今後への期待】

現在、様々な治療薬が開発され臨床で使われていますが、心不全患者数は今後ますます増加すると考えられています。今回の研究成果は栄養的介入による心不全治療の妥当性と有効性に関し、医学的・生化学的裏付けを与えるものです。また、栄養的介入という、より自然な心不全治療薬開発に対し学問的妥当性を担保し得るものともいえます。一方、アセチル化をはじめヒストンアシル修飾はエピゲノム制御の中核です。一連のアシル CoA 化合物は代謝的に繋がっています。心筋において、サクシニル CoA がアシル CoA 群の中で最も多いです。サクシニル CoA の変化が心筋エピゲノム制御にどのような影響を与えるのか、今後の研究の発展が期待されます。

論文情報

論文名 Succinyl-CoA-based energy metabolism dysfunction in chronic heart failure (慢性心不全におけるサクシニル CoA ベースのエネルギー代謝機能障害)

著者名 高田真吾^{1,6}、前川 聡¹、降旗高明¹、角谷尚哉¹、瀬戸山大樹^{2,3}、植田幸嗣⁴、南部秀雄¹、萩原 光¹、半田 悠¹、麓 佳月¹、畑宗一郎¹、増永智哉³、福島 新¹、横田 卓¹、康 東天^{2,3}、絹川真太郎²、佐邊壽孝^{1(当時),5} (1北海道大学大学院医学研究院、2九州大学大学院医学研究院、3九州大学病院臨床検査部、4公益財団法人がん研究会、5北海道大学遺伝子病制御研究所、6北翔大学生涯スポーツ学部)

雑誌名 米国アカデミー紀要 (数理科学自然科学全般の専門誌)

D O I 10.1073/pnas.2203628119

公表日 2022年10月6日(木) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学遺伝子病制御研究所 客員教授 佐邊壽孝 (さべひさたか)

T E L 011-706-5044, 5045 F A X 011-706-7865

メール sabeh@med.hokudai.ac.jp, sabeh@igm.hokudai.ac.jp

U R L <https://molbiolhokudai.wixsite.com/website>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒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 jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

5-ALA摂食による慢性心不全治療効果

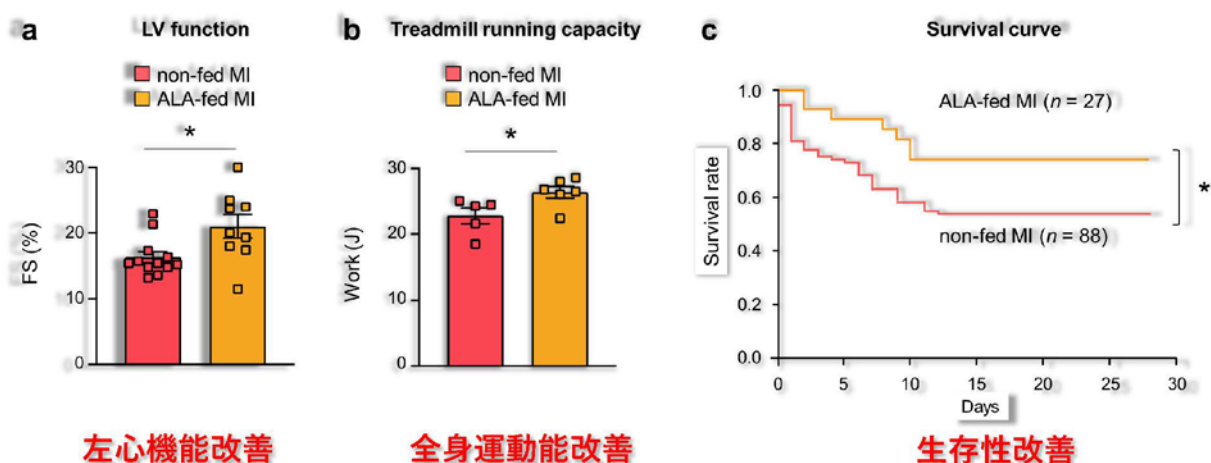


図 1. 5-ALA 摂食による慢性心不全治療効果の比較。

【用語解説】

- *1 結紮 … 外科的処置の際に用いられる身体や組織臓器の一部を縛って固定すること。今回の場合は、左冠状動脈の一部を糸（合成非吸収性モノフィラメント縫合糸）で縛っている。
- *2 western blot 法 … タンパク質半定量的測定法。調べたいタンパク質に対し特異的な抗体を用い、その量を計測する方法。
- *3 サクシニル CoA … TCA 回路の中間代謝産物。サクシネート（琥珀酸）の Coenzyme A 縮合体。
- *4 ヘム … 酸化リン酸化を駆動する電子伝達系の必須成分。赤血球においては酸素や二酸化炭素に配位子結合し運搬を担う。
- *5 ケトリシス … ケトン体を分解しエネルギー産生に使う代謝。