

急性心筋梗塞に効果のある脂肪由来の善玉ホルモンを発見

ポイント

- CTRP9は脂肪が産生するホルモンであり、マウスの急性心筋梗塞モデルにおいてCTR9を全身投与すると、心筋梗塞巣が有意に縮小した。
- マウスにおいて心筋梗塞後のCTR9の血中濃度は低下し、肥満マウスにおいても血中CTR9濃度は低下していた。
- CTRP9投与やCTR9の血中濃度を上昇させる方法は心筋梗塞の改善につながると考えられ、CTR9は急性心筋梗塞の治療法開発の標的分子になりうる。

※本件は、2012年4月18日付米国科学雑誌「The Journal of Biological Chemistry」電子版に掲載済。(http://www.jbc.org/content/early/2012/04/18/jbc.M112.357939.full.pdf+html)

主たる研究者

名古屋大学大学院医学系研究科 分子循環器学(興和)寄附講座 教授 大内乗有
名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 大学院生 神原貴博
名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授 室原豊明

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)分子循環器学大内乗有(おおうちのりゆき)教授、循環器内科学室原豊明(むろはらとよあき)教授らの研究チームは、急性心筋梗塞に効果のある脂肪由来の善玉ホルモンを発見した。本研究成果は、米国の科学雑誌「The Journal of Biological Chemistry」(4月18日付の電子版、印刷版は6月号予定)に掲載された。

肥満は虚血性心疾患、特に、心筋梗塞の危険因子であり、脂肪組織から産生されるホルモンがその病態に重要であることが明らかとなりつつあるが、その機序は未だ不明である。研究チームは、体内の脂肪が産生している C1q/TNF-related protein 9 (CTRP9) というホルモンに着目し、動物モデルにおいてCTR9が心筋保護作用を有することを明らかにした。心筋虚血再灌流によるマウス急性心筋梗塞モデルにおいて、心筋虚血前にCTR9を全身投与すると、心筋細胞のアポトーシス(細胞死)が抑制され、心筋梗塞巣は有意に縮小した。心筋虚血後にCTR9を全身投与しても、心筋梗塞巣縮小効果を認めた。また、CTR9は直接心筋細胞に作用し、心筋細胞のアポトーシスを抑制していた。さらに、マウスモデルにおいて、急性心筋梗塞後のCTR9の血中濃度は低下し、肥満状態でも血中CTR9濃度は低下していた。

本研究の結果より、CTR9は抗アポトーシス作用を有し、急性心筋傷害を抑制する脂肪由来ホルモンであることが明らかとなり、急性心筋梗塞の治療法開発の標的分子になりうると示唆された。

1. 背景

心臓病は我が国の死亡原因の第二位であり、その中でも代表的疾患として心筋梗塞などの虚血性心疾患があげられる。肥満は心臓病、特に、虚血性心疾患の重要な発症基盤となっており、今や深刻な社会的問題である。そして、我が国において心臓病をはじめ、肥満に起因ないしは関連する

健康障害の病態解明と有効な治療法の開発は重要課題である。近年の研究により、脂肪組織から産生される種々のホルモンが肥満症の病態に関わることが、明らかとなってきた。しかし、脂肪から産生されるホルモンの虚血性心疾患などの心臓病における役割については十分には解明されていない。虚血性心疾患の予防と改善に関与するホルモンの同定は、心筋梗塞の病態解明のみならず、新規の予防法と治療法の開発につながると考えられ、非常に注目されている研究課題の一つである。研究チームは脂肪が産生しているCTRP9というホルモンに着目し、CTRP9の虚血性心疾患に対する作用を解明した。

2. 研究成果

冠動脈を一時的に結紮し解除する方法にて、心筋虚血再灌流するマウス急性心筋梗塞モデルを作成し、CTRP9の経静脈全身投与の急性心筋梗塞に対する作用を検討した。冠動脈結紮前(心筋虚血前)にCTRP9を全身投与すると、非投与群に比し、心筋梗塞巣が縮小した。さらに、冠動脈の結紮解除直後(心筋虚血後)にCTRP9を全身投与しても、心筋梗塞巣縮小効果を認めた。これらのCTRP9による心筋保護作用は心筋細胞のアポトーシス(細胞死)の抑制を伴っていた。

培養心筋細胞にCTRP9を添加すると低酸素／再酸素化刺激によるアポトーシスが抑制された。さらに、CTRP9はアポトーシス抑制シグナル伝達物質であるAMP活性化プロテインキナーゼを活性化させ、心筋細胞のアポトーシスを抑制していることも明らかとなった。以上より、CTRP9は心筋細胞のアポトーシス抑制を介した心筋梗塞改善作用を有すると考えられる。

また、マウスの急性心筋梗塞後の脂肪組織でのCTRP9発現は低下しており、血中CTRP9濃度も低値を示した。次に、肥満は心筋梗塞の発症基盤であるため、肥満状態での血中CTRP9濃度を検討すると、肥満マウスにおいてCTRP9の血中濃度は低下していた。

従って、CTRP9は抗アポトーシス作用を有し、虚血性心疾患に防御的に作用する脂肪由来ホルモンであると考えられる。CTRP9は心筋梗塞後や肥満で低下するため、CTRP9補充療法あるいはCTRP9の血中濃度を上昇させる治療方法は心筋梗塞の改善につながると考えられ、CTRP9は急性心筋梗塞の治療法開発の標的分子になりうると示唆された。

3. 今後の展開

CTRP9の体内でのより詳しい機能がわかれば、肥満を基盤として発症する虚血性心疾患の原因の解明につながるかも知れない。さらに、CTRP9は肥満状態で低下するため、このホルモンの量を増加させることや、このホルモンの働きを良くすることは、虚血性心疾患のみならず他の肥満に関連する健康障害を改善する可能性があり、多くの疾患の予防法、治療法の開発につながることが期待される。