

## 心不全の病態解明に向けた心臓内分泌代謝研究の試み

名 越 智 古

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

### ELABORATE REGULATION OF CARDIAC ENERGY METABOLISM BY NEUROHUMORAL FACTORS THROUGH MULTI-ORGAN NETWORK

Tomohisa NAGOSHI

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine*

The derangement of cardiac energy metabolism plays a key role in the pathogenesis of heart failure. Although glucose becomes a preferred substrate for metabolism and ATP generation, insulin resistance, which patients with heart failure often have, impedes this metabolic shift from fatty acids to glucose. Therefore, accelerating glucose metabolism, along with restoring insulin sensitivity, would be an ideal metabolic therapy for heart failure. In the pathophysiology of heart failure, various neurohumoral factors are activated and interact with one another. Our main research goal is to understand the clinical effects of fundamental biological processes regulating cardiac energy metabolism via neurohumoral factors related to heart failure. Through our laboratory and clinical research, we are attempting to identify the roles of these neurohumoral factors in regulating energy metabolism through interorgan crosstalk and to validate potential therapeutic targets for heart failure.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2024;139:1-12)

Key words : insulin resistance; glucose transporter; uric acid; natriuretic peptide

#### I. はじめに

心臓は常にATPを合成し消費しなければならず、そのATP消費量は一日約3.5-5.0 kgと言われている。正常な成人の心臓では、エネルギー基質として、脂肪酸(60-70%)やブドウ糖(20-30%)、乳酸やケトン体、アミノ酸などが利用されている。十分な酸素が供給されている状態ではβ酸化を介した酸化リン酸化によってATPが産生される脂肪酸代謝経路が働くが、これは1モル基質あたりのエネルギー産生効率が最も高いため、常に高エネルギー供給を要求される心臓にとっては理にかなっているといえる。一方、不全心筋では、ミトコンドリア電子伝達系の機能障害が起こり、心臓で産生されるATP量は総じて低下する。こうした状況下では、等モル濃

度の酸素下でエネルギー産生効率の良い糖代謝が、脂肪酸代謝に比して相対的に亢進する(substrate switching)(Fig. 1)。しかしながら心不全の進行とともに、その病態生理の根幹であるインスリン抵抗性が増大することで<sup>1)</sup>、貴重なエネルギー基質である糖の利用効率も低下するため、最終的に不全心筋はエネルギー飢餓状態に陥ってしまう<sup>2)</sup>。つまり、重症心疾患の原因となりうる基礎心疾患は多岐に及ぶが、その病態生理の根幹をなすものは、インスリン抵抗性を主体とした心臓エネルギー代謝障害であり、“心不全は代謝病”とも捉えられる。

本稿では、我々がこれまで取り組んできた、心不全病態解明に向けた心臓エネルギー代謝研究の概略を、特に糖輸送体、尿酸動態、ナトリウム利尿ペプチドに焦点をあてて紹介する。

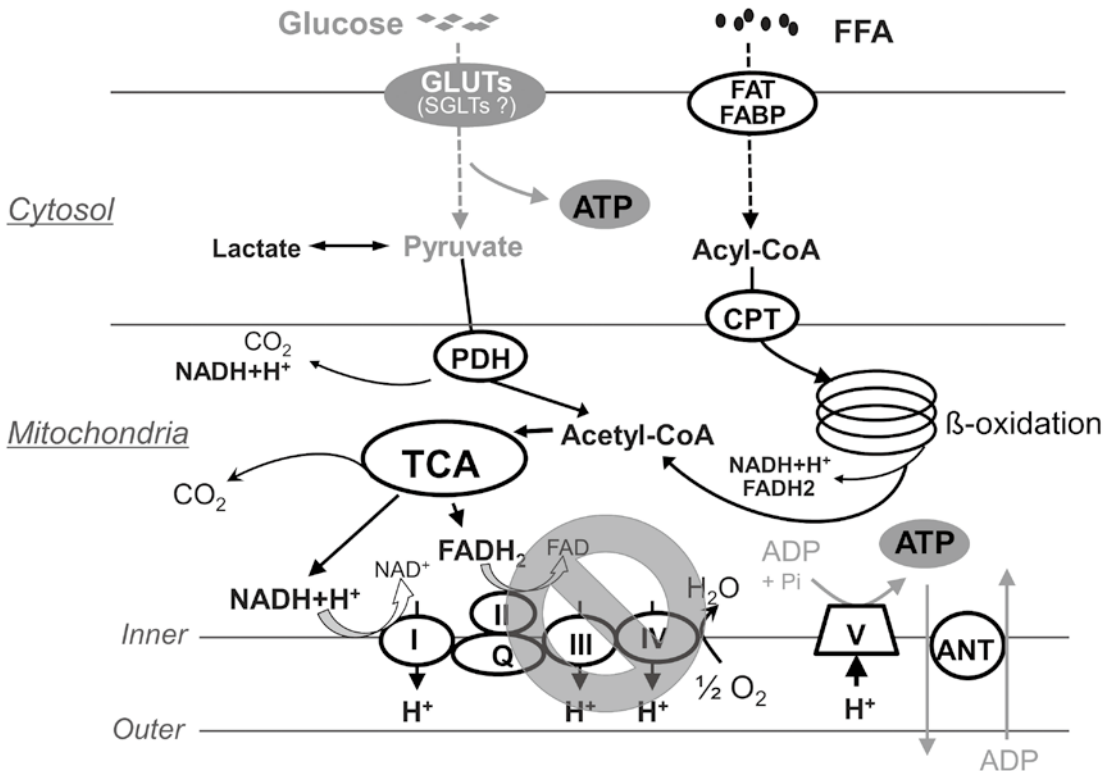


Fig.1. Optimization of cardiac metabolism under pathological conditions of cardiac diseases. (modified from Nagoshi T. et al.<sup>2)</sup>)

Although fatty acids are the predominant fuel of energy metabolism in the normal adult heart, glucose is an important preferential substrate under specific pathological conditions, as it provides greater efficiency for producing high-energy products per oxygen molecule consumed than fatty acids. However, insulin resistance, which is highly prevalent in the heart failure population, impedes this adaptive metabolic shift.

ANT = adenine nucleotide translocase, CPT = carnitine palmitoyltransferase, FABP = fatty acid binding protein, FAT = fatty acid transporter, FFA = free fatty acid, GLUTs = glucose transporters, SGLT = sodium-glucose co-transporter, PDH = pyruvate dehydrogenase, TCA = tricarboxylic acid cycle, UCP = uncoupling protein

## II. 心臓エネルギー代謝の入口 - 糖輸送体とインスリンシグナル -

インスリンシグナルは、解糖系にはじまる一連の糖代謝をつかさどる中心的な制御機構である。インスリンが心筋を含めた体細胞表面に存在する受容体に作用すると、下流シグナルである IRS1-PI3K-Akt が順次活性化され、細胞質から GLUT4 が膜状に translocation し、糖取り込みや解糖系-TCA 回路-ミトコンドリア電子伝達系の一連の反応が起こる。急性冠症候群など心疾患急性期におけるインスリンシグナルの短期活性化は、糖代謝亢進のみならず、アポトーシス抑制などの効果を発揮することで心保護的に働くことが実験的にも広く示されている<sup>3)</sup>。一方、Akt が慢性持続的に過剰活性化されると、上流の IRS1 がユビキチ

ン化され分解される。この negative feedback により、虚血再灌流急性期など、本来必要に応じて付加的に活性化されなければならないインスリンシグナルの外部刺激に対する反応性低下が認められ (インスリン抵抗性)、最終的に細胞傷害、心機能低下を引き起こす一因となる<sup>1)4)</sup>。実際ヒトの不全心筋を解析してみたところ、Akt の持続活性化に伴う negative feedback による IRS1 発現低下が認められ<sup>1)</sup>、不全心筋組織そのものがインスリン抵抗性に陥っている可能性が示唆された。

心筋細胞における糖輸送体は受動輸送型の GLUT と能動輸送型の SGLT (心臓では SGLT1 がメインであり、SGLT2 は発現していないとされる) に大別される<sup>5)</sup>。運動など生理的状態、ならびに虚血や圧負荷、炎症などの病的状態下では、糖代謝の需要に応じておもに GLUT4 が膜上に

translocateし、貴重なエネルギー基質である糖を取り込む。ところが、糖尿病や肥満に代表されるインスリン抵抗性下では、GLUT4の膜上発現が抑制されてしまう。一方、SGLT1は肥満・糖尿病の有無にかかわらず、虚血再灌流前後一貫して、一定レベル発現していた<sup>5)6)</sup>。虚血再灌流傷害急性期のSGLT1阻害は心組織への糖取り込みと解糖系活性を抑制し、ATP供給を低下させることで、虚血再灌流傷害を助長し、心機能回復が低下することがわかった<sup>5)</sup>。さらに、GLUT4の機能(膜上へのtranslocation)が抑制されているような肥満、糖尿病といったインスリン抵抗性状態下では、心筋糖代謝のSGLT1への依存度がより高くなり、代償性に糖利用を促進することで、心保護的に働くことを、肥満モデルマウス心を用いて示した<sup>6)</sup>。心筋梗塞モデルにおいて、SGLT1/2のdual inhibitorが心筋傷害を助長するという報告もあり<sup>7)</sup>、心臓エネルギー代謝研究において、SGLT1は重症虚血時の短期的糖代謝活性化機構の一つとして注目すべき存在である。

虚血急性期におけるグルコース-インスリン-カリウム(GIK)療法は、上述の基礎研究の観点から考えると、インスリンシグナルによる短期的糖代謝活性化を利用した理想的な<metabolic therapy>であり、実際様々な実験系で心保護作用が報告されている。しかし多くの臨床治験で、急性冠症候群(ACS)に対するGIK療法の有効性は未だ確立されていない。その主要因の一つに、インスリン抵抗性によるインスリン作用減弱が考えられている。実際、ACS発症直後、病院搬送前にパラメディックによりGIK療法が施行された場合は良好な効果をもたらすことが報告され<sup>8)</sup>、インスリン抵抗性状態に陥る前であれば、インスリン作用がより効果的に発揮されることが示唆された。これまで実際にACS発症時のインスリン抵抗性を検討した報告は少ないが、我々は、自施設の心臓カテーテルデータベースを解析し、ACS虚血発作極期にインスリン抵抗性が増大することを示した<sup>9)</sup>。一方、ACS発作時の血糖値上昇と反比例して血清K値が一過性に低下することも報告した。その低下度合いはACSの中でも心筋梗塞など、より重症症例ほど(=糖代謝への依存度が高いほど)、大きいことがわかった。つまり、一

過性K低下の度合いは虚血発作時の糖利用・代謝活性を反映している可能性があり、GIKの代替としてインスリン抵抗性を凌駕した内因性glucose-K連関の存在が示唆された<sup>10)</sup>。前述のSGLTの他、アルドステロン、カテコラミンといったACS病態において中心的な役割を担う神経体液性因子が関与していると考えられる<sup>11)-13)</sup>。

### III. 心臓エネルギー代謝の出口 - 尿酸とXO-

尿酸はプリン体の最終代謝産物であるが、このプリン代謝経路は実は心筋エネルギー代謝の下流に位置づけられる(Fig. 2A)。解糖系ならびにミトコンドリアで産生されたATPは、クレアチンシャトルにより、細胞質から筋線維に運搬され、心筋収縮弛緩に使用される。一方、細胞質のATPはADP-AMPと分解され、ヒポキサンチン-キサンチンを経て最終的に尿酸となる。この過程を促進するのが、キサンチンオキシダーゼ(XO)であるが、その活性は不全心など病的状態において、reactive oxygen species(ROS)を産生し、細胞傷害を引き起こす。これにより、クレアチンシャトルが抑制され、筋線維へのATP供給が低下してしまうという悪循環が形成される<sup>14)15)</sup>。実際、左室機能低下に伴う尿酸値の上昇は臨床の現場でもしばしば認められており、尿酸値の推移はbiomarkerの一つにもなりうるものが、日本循環器学会心不全診療ガイドラインにも触れられている<sup>16)</sup>。我々は最近、虚血性心疾患症例において、尿酸値と左室機能は、各種冠危険因子や冠動脈病変数、利尿薬投与を含む様々な交絡因子の影響と独立して、直接的に負の相関関係にあることを示した<sup>17)</sup>。つまり、尿酸値は冠危険因子として確立されていないが、共分散構造解析を用いて各種交絡因子を除外することで、尿酸値上昇と心機能低下が、相互に原因と結果になりうる密接な関係で制御されている可能性が明らかとなったわけである(Fig. 2B)。

重症心不全時における高尿酸血症が、不全心筋におけるプリン代謝経路活性化を反映しているのかは今後の検討課題であるが、XO阻害薬であるアロプリノールがヒト不全心のクレアチンシャトルを活性化し、ミトコンドリアで産生されたATPの

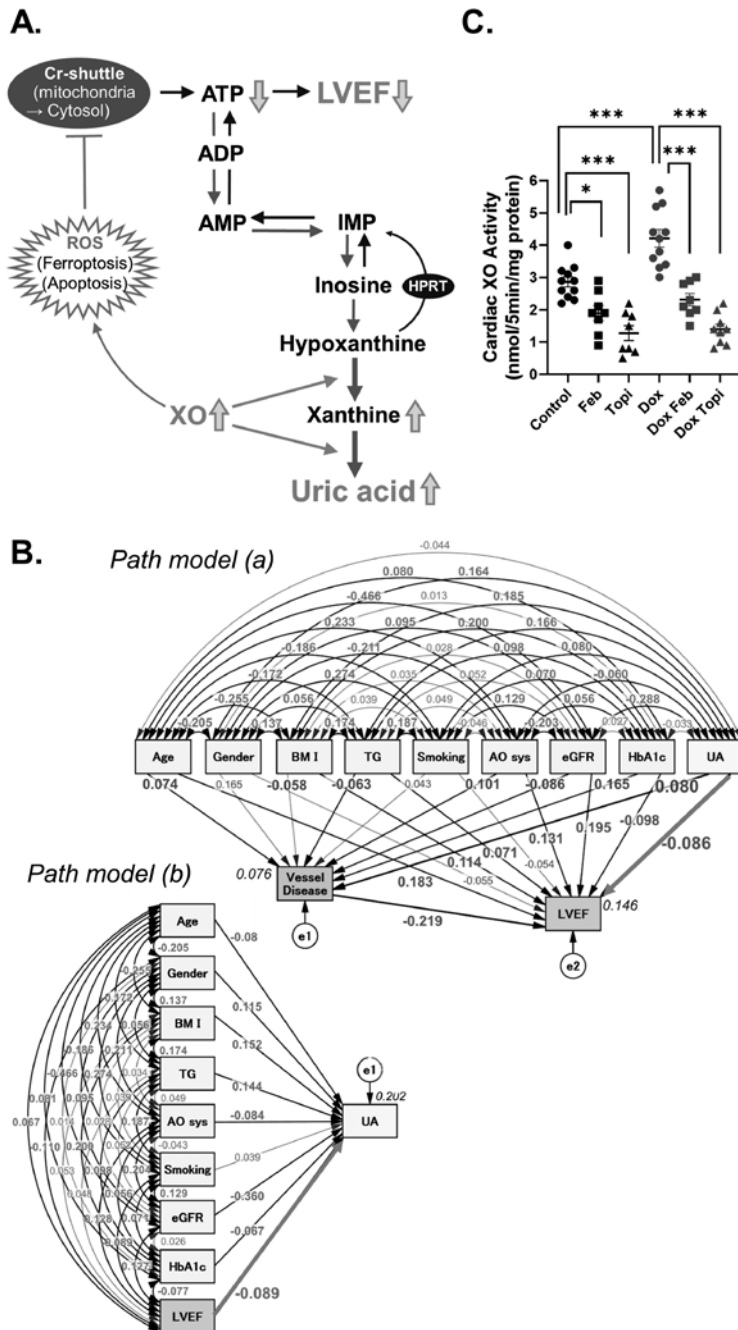


Fig.2. Close linkage between uric acid elevation and cardiac dysfunction via xanthine oxidase activation.

(A) Xanthine oxidase plays a key role in cardiac tissue purine metabolism<sup>18)</sup>. (B) Covariance structure analyses of cardiac catheter database ( $n=1432$ )<sup>17)</sup>. An explanatory drawing of the possible cascade from risk factors to the number of diseased vessels and LVEF (*Path model [a]*), and the possible cascade from risk factors to UA (*Path model [b]*). The path has a coefficient showing the standardized coefficient of a regressing independent variable on a dependent variable of the relevant path. These variables indicate standardized regression coefficients (direct effect) [bold typeface indicates remarkable values], squared multiple correlations [narrow italics] and correlations among exogenous variables [green]. (C) The cardiac XO activity is increased after Dox administration and reduced by XO-inhibitors<sup>18)</sup>. \*\*\* $P<0.001$  and \* $P<0.05$  between indicated groups.

AOsys = systolic blood pressure, BMI = body mass index, Dox = doxorubicin, e = extraneous variable, eGFR = estimated glomerular filtration rate, Feb = febuxostat, LVEF = left ventricular ejection fraction, ROS = reactive oxygen species, TG = triglyceride, Topi = topiroxostat, UA = uric acid, XO = xanthine oxidase

心筋収縮蛋白への運搬を促進していることも報告されており<sup>14)15)</sup>, XO活性が不全心筋のエネルギー代謝制御に深く関わっている可能性がある。実際我々は, 前述の臨床研究で示された尿酸値上昇と心機能低下の密接な関係を<sup>17)</sup>, ドキソルピシン(Dox)による心筋傷害モデルマウス心でも観察した(Fig. 2C)<sup>18)</sup>。心臓組織XO活性は, 肝臓や小腸と比較すると非常に低いにもかかわらず, Doxにより傷害された心組織では, XOが有意に活性化され, それに伴い心組織尿酸含有量, さらにXO活性由来ROS産生も, Dox傷害心で有意に上昇していた。一連の反応は, XO阻害薬である, febuxostatやtopiroxostatの内服投与により, 有意に抑制された。これに伴い, Dox傷害心では心機能低下(心エコーならびにLangendorff摘出灌流心で評価), 心組織apoptosis/ferroptosis亢進が認められたが, XO阻害薬はこれらを有意に改善した。さらにメタボローム解析の結果, Dox傷害心では仮説のとおり, ATP breakdownから一連のプリン代謝が亢進していたが, XO阻害薬はこれを抑制することで, 心組織ATPが温存されている傾向にあることが確認された<sup>18)</sup>。一連の研究結果から, 不全心臓においてXOが活性化されており, XO阻害薬が不全心筋のエネルギー代謝を改善する可能性が示唆された。

#### IV. 尿酸とエネルギー代謝 - メタボリックシンドロームにおけるURAT1阻害の意義 -

ヒトでは他の哺乳類と異なり, ウリカーゼ(尿酸分解酵素)が存在しないため, 尿酸は体内では分解されず, すべて腎臓もしくは腸管から排泄される。腎臓における主要な尿酸排泄機構は近位尿管上皮細胞に存在するURAT1である。つまり最終的に, 糸球体でろ過された尿酸の約90%はURAT1を介して近位尿管から再吸収されている。したがって, 何らかの原因でURAT1の発現・活性が亢進し, 尿酸の体内への再吸収が増加すると, 尿酸値は上昇してしまう。ところで, このURAT1の発現・活性は, 実はメタボリックシンドロームと密接に関連していることが, 明らかになりつつある。Metsの主病態は, 肥満に伴うインスリン抵抗性, それに伴う高インスリン血症で

ある。インスリンは近位尿管におけるURAT1の発現・活性を上昇させることが報告されている<sup>19)</sup>。

では, メタボリックシンドロームの病態において, URAT1を阻害するとどのようなことが起こるのか?我々は, 選択的URAT1阻害薬, いわゆるSURIである, dotinuradを用いて検討した(Fig. 3A)<sup>20)</sup>。高脂肪食負荷(HFD)による肥満マウスにdotinuradを経口投与したところ, 体重増加が抑えられ, 全身のインスリン抵抗性が改善した(Fig. 3B)。肥満マウスにおける肝臓steatosis(NAFLD)や褐色脂肪の白色脂肪化はdotinurad投与群で有意に改善した(Fig. 3C)。メカニズムとして, 肥満で増加した血清尿酸が肝臓や脂肪組織内に取り込まれ, 細胞内炎症, 酸化ストレスが惹起されるが, URAT1を阻害することでこれらが抑制され, 各臓器の機能が改善した可能性が示唆された。総じて, メタボリックシンドロームの病態下では, 高インスリン血症などにより, URAT1の発現・活性が亢進するが, URAT1発現亢進・活性化が逆にメタボリックシンドロームの病態を形成, 促進している可能性もあり, SURIはこの悪循環を断ち切ることで, インスリン抵抗性改善に寄与していると考えられた(Fig. 3D)。

URAT1はこれまで近位尿管や血管内皮に発現していることがわかっているが, 実は心筋細胞にも発現し, 実際に心筋細胞内に尿酸を取り込んでいることが, マウスの心臓を用いた様々な実験で確認された(Fig. 4A-4B)<sup>21)</sup>。上述の肥満マウスモデルにおいて, 20週以上の長期のHFDにより, 心機能は低下(Fig. 4C), 心臓組織線維化が起こるが(Fig. 4D), dotinuradはこれを改善した。メカニズムとして, メタボリックシンドロームの病態において心筋細胞に影響を及ぼしうる様々な要因(高血糖, 高インスリン血症, 高尿酸血症など)のうち, パルミチン酸が心筋細胞におけるURAT1発現を上昇させた。それに続きMAPKが活性化され, 細胞内酸化ストレスや炎症が惹起, その結果, 細胞傷害をきたし, apoptosisなどの細胞死が誘導されることがわかった(Fig. 4E)。Dotinuradは, パルミチン酸が誘導する一連の反応を抑制することで, 長期HFDによる心臓組織線維化, 心機能低下を緩和した可能性が示唆された。

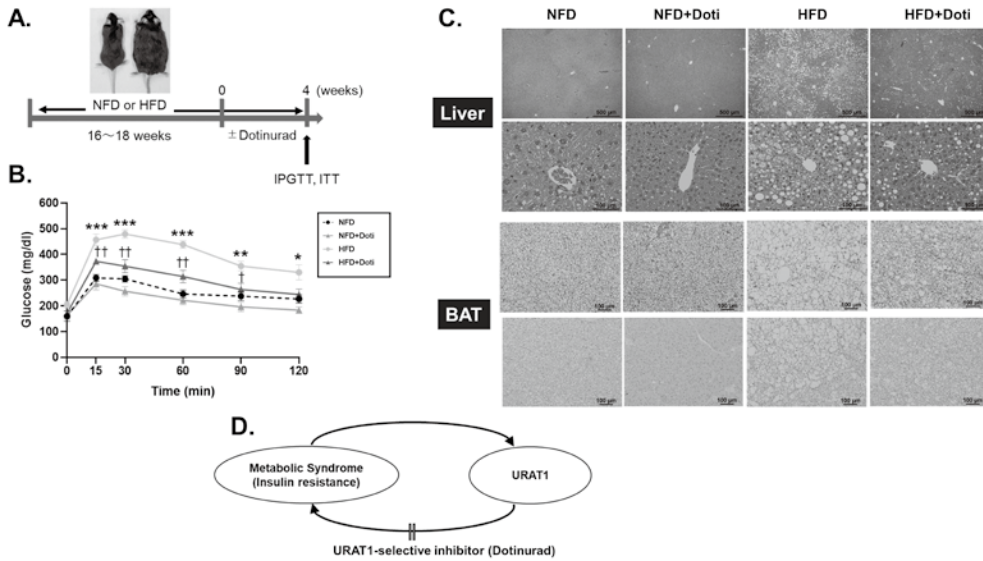


Fig.3. URAT1-selective inhibition ameliorates insulin resistance by attenuating diet-induced hepatic steatosis and brown adipose tissue whitening<sup>20</sup>.

(A) A schematic diagram of the experimental protocol. (B) Plasma glucose levels during IPGTT. Dotinurad ameliorates systemic insulin resistance in HFD mice. \*\*\* $P < 0.001$ , \*\* $P < 0.01$ , and \* $P < 0.05$  versus NFD at each time point; †† $P < 0.01$  and † $P < 0.05$  versus HFD at each time point. (C) Histological images (hematoxylin–eosin staining) of each tissue harvested from the indicated mice at four weeks after treatment with or without dotinurad (upper three panels). Dotinurad improves fatty liver and enlarged lipid droplets accumulation in BAT in HFD mice. UCP1 immunostaining in BAT (bottom panel). Dotinurad increases UCP1 expression in BAT of HFD mice. (D) Vicious cycle of URAT1 activity and insulin resistance in the pathophysiology of metabolic syndrome, which is severed by dotinurad. BAT = brown adipose tissue, Doti = dotinurad (selective URAT1 inhibitor), HFD = high fat diet, IPGTT = intraperitoneal glucose tolerance test, ITT = insulin tolerance test, NFD = normal fat diet

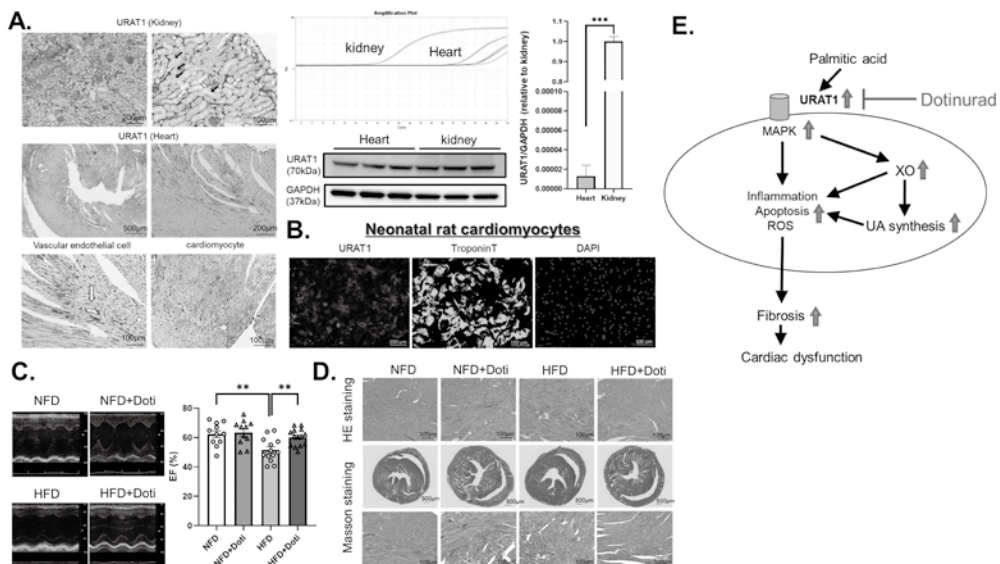


Fig.4. URAT1 is expressed in cardiomyocytes and dotinurad attenuates the development of diet-induced metabolic heart disease<sup>21</sup>.

(A) Immunohistochemical analyses of URAT1 expression in kidney cortical sections (upper panels: black arrows indicate proximal convoluted tubules, and yellow arrows indicate distal convoluted tubules) and hearts (middle panels) in mice (left panel). URAT1-positive cells in cardiac vascular endothelial cells (white arrow) and cardiomyocytes are shown in the lower panels. The mRNA and protein expressions of URAT1 in hearts are also shown (right panels). (B) Immunofluorescence analyses of URAT1 expression in cardiomyocytes. (C) M-mode echocardiograms. Dotinurad ameliorates HFD-induced cardiac dysfunction. \*\* $P < 0.01$  between the indicated groups. (D) Dotinurad reduces cardiac fibrosis in HFD mice. (E) Proposed mechanism.

## V. NPによるエネルギー代謝制御 - 内分泌臓器としての心臓 -

不全心で大量に産生され分泌されるナトリウム利尿ペプチド (NP) は、心臓を単なるポンプ臓器でなく内分泌臓器としての位置づけを確立したホルモンである。NPが血管拡張作用や利尿作用、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) や交感神経の抑制などを介して、心血管系や腎臓に対し保護的に作用し、心不全において血行動態安定化に働くことは広く知れ渡った事象である (Fig. 5)。近年、実はNPが骨格筋のミトコンドリア増生や<sup>22)</sup>、白色脂肪の分解や褐色化、褐色脂肪活性化<sup>23)</sup>を介し、インスリン抵抗性改善や、生体における熱産生といった、エネルギー代謝に深く関わっている可能性が報告され注目されている (Fig. 5)。NPが白色脂肪に作用すると、GC-A - cGMP - PKGを介し、中性脂肪の分解が起こり、遊離脂肪酸が増加する。また、褐色脂肪特異的に発現するUCP1が誘導され、白色脂肪のbrowning (褐色化) が起こったり、褐色脂肪に直接作用し、活性化されたりする。褐色脂肪の活性

化は、インスリン感受性や糖代謝の亢進、さらには保温効果を発揮することが知られている<sup>22)23)</sup>。

実際我々も、ANPが低温環境下において、p38 MAPK-UCP1 pathwayを介して褐色脂肪の細胞内温度を上昇させることを報告した (Fig. 6A)<sup>24)</sup>。また、*in vivo*でも、マウスにANPを持続皮下注射し、寒冷刺激試験 (4°C, 4時間) を施行したところ、体温低下が防がれることがわかった (Fig. 6B)<sup>25)</sup>。さらに、各種心疾患精査目的で施行した心臓カテーテル検査のデータベースを解析したところ、心機能低下は体温低下と有意に相関する一方で、興味深いことに、BNP上昇は体温上昇と有意に相関することを報告した (Fig. 6C)<sup>26)</sup>。組織循環不全を伴う心不全の病態において、不全心より大量に分泌されるNPが炎症反応とは独立して低温感受性に代償的に保温効果を発揮する可能性が示唆された (Fig. 6D)。心不全症例において低体温が予後不良因子であることを考慮すると、NPは保温効果の観点からも心不全の病態改善に寄与している可能性が考えられる。こうした、神経体液性因子による生体温度制御の生理学的あるいは病態生理学的意義は興味深く<sup>27)</sup>、一連の研究は将来

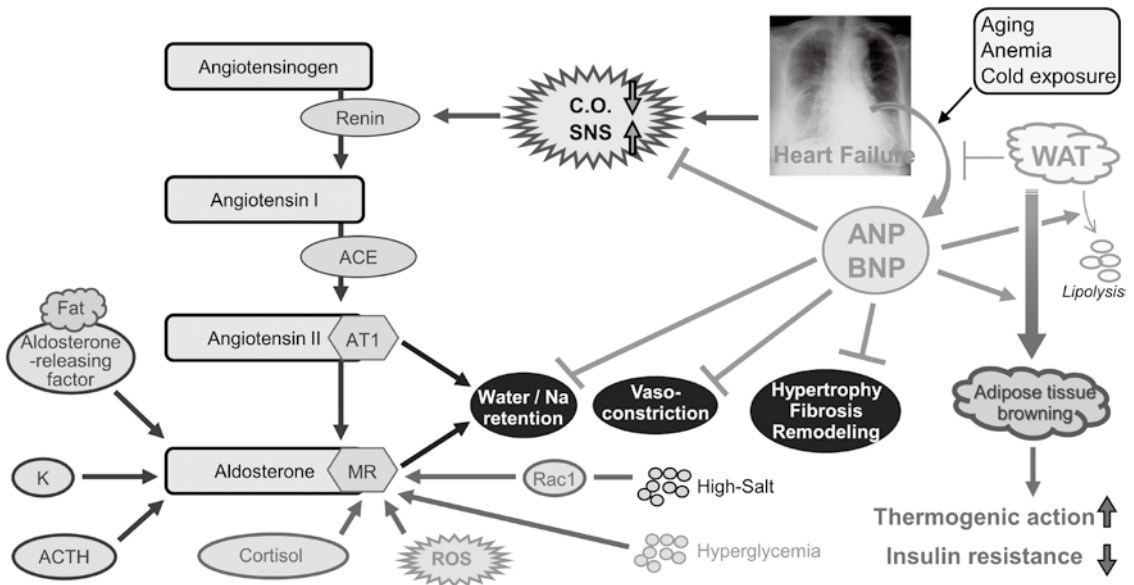


Fig.5. Natriuretic peptides coordinate inter-organ metabolic crosstalk. (Myocardial-Adipose crosstalk)

In addition to the classical actions of hemodynamic regulation on the renal and cardiovascular systems, natriuretic peptides (NP) regulate the energy balance and glucose homeostasis as well as thermogenesis through interorgan metabolic crosstalk between heart and other metabolic organ systems, such as adipose tissues.

AT1 = angiotensin II receptor type 1, C.O. = cardiac output, K = potassium, MR = mineralocorticoid receptor, SNS = sympathetic nerve system, WAT = white adipose tissue

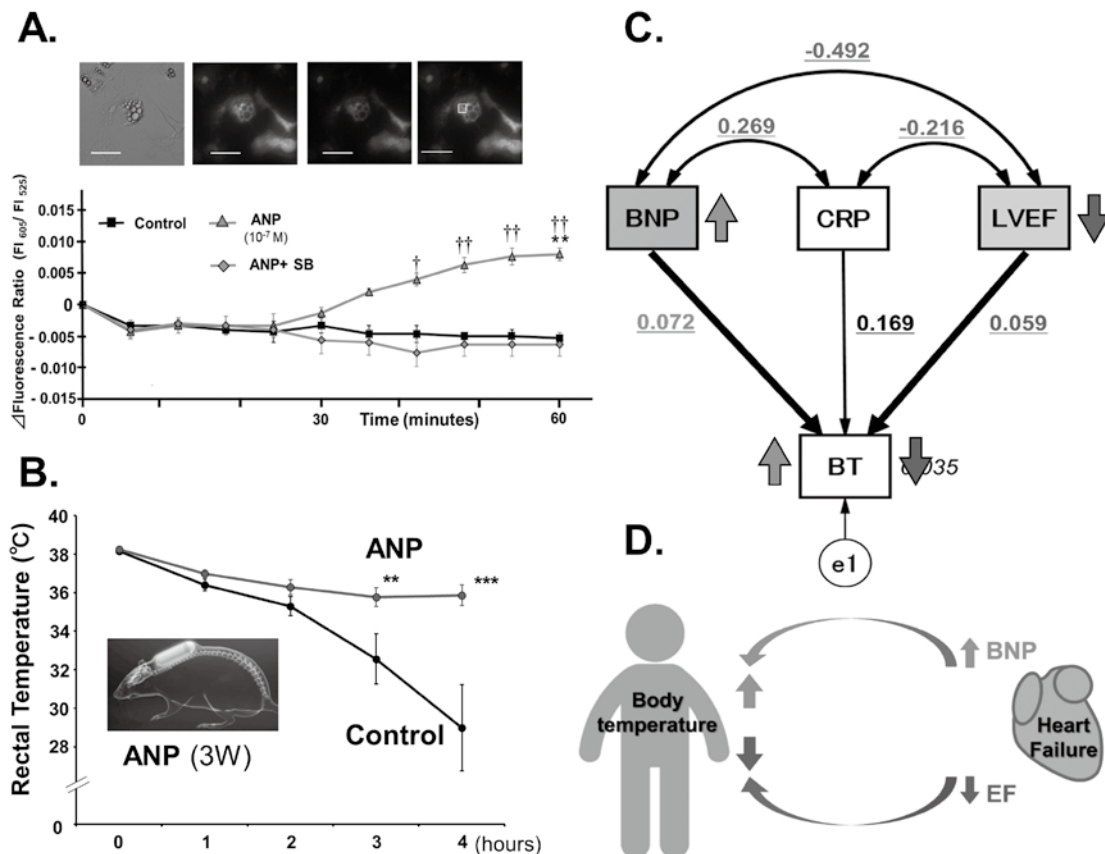


Fig.6. Adaptive heat retaining property of natriuretic peptides in a low-temperature-sensitive manner.

(A) Microscopic images of rat brown adipocytes treated with the fluorescent polymeric thermometer and the profile of the intracellular temperature change are shown. ANP raises brown adipocyte intracellular temperature *in vitro*<sup>24</sup>. \*\*P<0.01 versus control; †P<0.03 and ††P<0.01 versus ANP+SB at each time point. (B) Rectal temperature profiles during cold exposure (4°C, 4h). ANP treatment maintained euthermy upon cold exposure *in vivo*<sup>25</sup>. \*\*P<0.01 and \*\*\*P<0.001 versus NFD at each time point. (C) Covariance structure analyses of cardiac catheter database (n=1985)<sup>26</sup>. The path has a coefficient showing the standardized coefficient of a regressing independent variable on a dependent variable of the relevant path. These variables indicate standardized regression coefficients (direct effect) (underlined portions indicate remarkable values), squared multiple correlations (narrow italics) and correlations among exogenous variables (green). Patients with cardiac dysfunction manifest a decrease in BT, whereas BNP elevation is associated with an increase in BT. (D) Proposed mechanism.

BT = body temperature, SB = p38MAPK inhibitor

的に生体温度調節を介した新たな心不全治療概念の確立につながるものと考える。

我々はさらに、NPの脂肪組織を介したインスリン抵抗性改善効果についても検討した。HFDによる肥満マウスにANPを持続皮下投与したところ (Fig. 7A), 肥満マウスにおける褐色脂肪の白色脂肪化や白色脂肪の膨化, 肝臓steatosis (NAFLD) がいずれも有意に改善した (Fig. 7B)<sup>25</sup>。これに伴い, 糖負荷試験・インスリン耐性試験の結果, NP投与が肥満マウスの全身のインスリン抵抗性を改善することがわかった (Fig. 7C)。さらに,

NP投与は, 肥満マウスの心臓組織インスリン抵抗性も改善した (Fig. 7D)<sup>28</sup>。電顕を用いた微細構造解析の結果, ANPが投与された肥満マウスの心臓では, ミトコンドリアに隣接してlipid dropletが増加していた (Fig. 7E)。心臓組織におけるATGL, HSLなどのlipaseの発現・活性化レベルも, 全身の脂肪組織とは逆にANP投与群で低下しており, ANPがlipid droplet形成を促進していることが裏付けされた。ANP投与が肥満マウスの心臓組織に余剰に取り込まれている脂肪をlipid dropletとして“trap”することで, ミトコンドリ



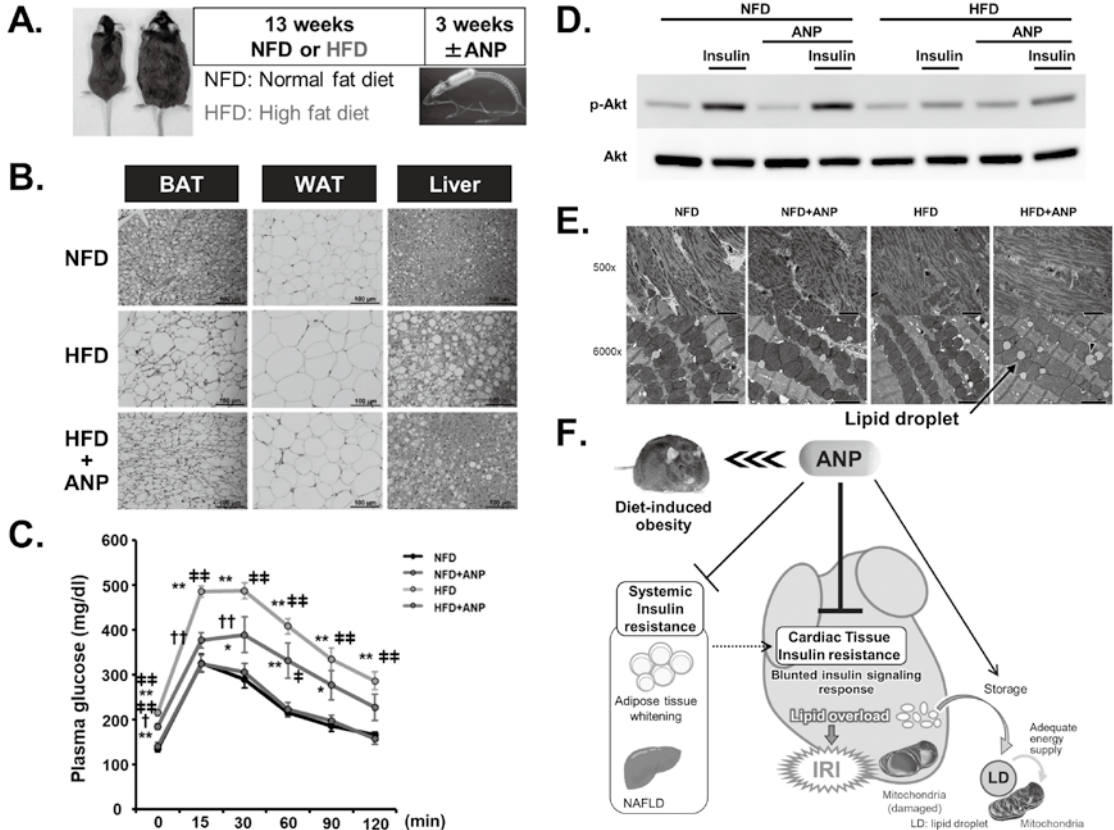


Fig.7. Exogenous ANP treatment ameliorates systemic and myocardial insulin resistance in diet-induced obesity. (A) A schematic diagram of the experimental protocol<sup>25), 28)</sup>. (B) Histological images (hematoxylin–eosin staining) of each tissue harvested from the indicated mice at three weeks after treatment with or without ANP<sup>25)</sup>. ANP improves enlarged lipid droplets accumulation in BAT and WAT, and fatty liver in HFD mice. (C) Plasma glucose levels during IPGTT<sup>25)</sup>. ANP ameliorates systemic insulin resistance in HFD mice. \* $P < 0.05$  and \*\* $P < 0.01$  versus NFD at each time point; † $P < 0.05$  and †† $P < 0.01$  versus HFD at each time point; \* $P < 0.05$  and \*\* $P < 0.01$  versus NFD+ANP at each time point. (D) *In vivo* myocardial insulin sensitivity was assessed by measuring insulin-induced phosphorylation of Akt<sup>28)</sup>. ANP ameliorates myocardial tissue insulin resistance. (E) Electron micrographs of heart sections<sup>28)</sup>. ANP traps excessive lipids in HFD hearts by facilitating lipid droplets formation and may protect mitochondria from lipid overload. (F) Exogenous ANP treatment in diet-induced obesity ameliorates not only systemic insulin resistance but also myocardial insulin resistance and protects against ischemia–reperfusion injury, which is associated with significant modifications of mitochondrial ultrastructure<sup>28)</sup>.

IRI = ischemia–reperfusion injury; LD = lipid droplet, NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease

アへの脂肪毒性を緩和し、組織インスリン抵抗性を改善している可能性が示唆された (Fig. 7F). これに伴い、ANP投与により肥満マウス心の虚血再灌流傷害が有意に軽減された<sup>28)</sup>.

NPのインスリン抵抗性改善効果は臨床でも観察された。急性冠症候群 (ACS) のデータベースを解析したところ、虚血発作急性期に、ノルアドレナリンはインスリン抵抗性を増大し、血糖値を上昇させる一方で、BNPはインスリン抵抗性を改善すると同時に血糖値を低下させることがわかった<sup>29)</sup>。つまり、糖代謝の重要度が増すACS

急性期の病態において、ノルアドレナリンが糖を供給する一方で、BNPは直接的に、あるいはインスリン抵抗性改善を介し間接的に、糖利用を促進する方向に働いている可能性が考えられた。言い換えれば、ノルアドレナリンとBNPの両者が協調して、それぞれ、糖の“供給”と“利用”を行っていることが示唆されたわけである。

一方、肥満などインスリン抵抗性状態においてはNP産生・分泌抑制や分解促進により、心疾患重症度に比して血中BNP濃度が低い傾向にあることが報告され<sup>30)</sup>、“NP handicap”または“NP低

反応性”という概念が提唱されつつある (Fig. 5)<sup>31)</sup>。裏を返せば、本来ならNPが必要な病態であるにもかかわらず、実際には量的にも質的にも十分な効果を発揮しておらず、結果的に“NP欠乏状態”にあるとも考えられる。これが逆にインスリン抵抗性を増大し、心不全や動脈硬化の病態形成を促進している可能性もある。この肥満・インスリン抵抗性に伴うNP低反応のメカニズムは、今後基礎研究を中心に解明していくことになるであろう。

## VI. NPの多面的作用

NPは前述の脂肪組織を介したエネルギー代謝改善効果だけでなく、重症心疾患において活性化される様々な神経体液性因子と連携し、多面的効果を発揮する。我々はつい最近、BNPがACSの虚血発作急性期のみ、ストレスホルモンであるACTHの血漿レベルを抑えている可能性を、心カテデータベース解析から報告した<sup>32)</sup>。つまり、NPはACS虚血発作極期のストレスを緩和している可能性が考えられた。

このように、心臓を内分泌臓器として確立させたNPは、様々な臓器・神経体液性因子と密接に関わり合いながら、心血管疾患の病態において、多面的効果を発揮し、病態改善に寄与している可能性が一連の研究から明らかになった。

## VII. おわりに

インスリン抵抗性を主体としたエネルギー代謝障害は、重症心疾患の病態生理の根幹であり、様々な神経体液性因子による、心筋代謝の緻密なregulationのバランスの崩れが、病態を形成し促進させる。つまり、進化の時間軸からするとあまりに劇的に変化した現代の生活環境において、本来、生命の維持に不可欠であるはずの各種神経体液性因子は、その生理学的意義に反して、様々な心血管疾患の病態形成に寄与している。したがって、“内分泌臓器”としての心臓を中心に、全身の臓器間ネットワークを包括的にとらえた研究を展開することで、心血管疾患の未だ解明されていない病態生理の真髄に迫ると同時に、新たな治療

戦略概念の確立につながるものと考えている。我々はこれまで一貫して心臓エネルギー代謝研究を、特にインスリン、アルドステロン、ANP・BNP、甲状腺ホルモン代謝産物といった神経体液性因子との関わりを中心に、基礎及び臨床の両面からアプローチしてきた。臨床上の問題点・疑問点を実験的に検証し、そこで得られたデータを再び臨床データへフィードバックし検証する、いわゆる臨床と基礎の相互研究を展開している。そうすることで、臨床現場での疑問が基礎研究のテーマになり、基礎研究で証明された事象が臨床研究のテーマになる、というアイデア自体の双方向性が成立する。社会の高齢化を背景に、心不全パンデミックと呼ばれる事態が進行している中で、重症心疾患の克服を目指し、Physician Scientistとしてより一層精進する所存である。

### 著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

名越智古 : 研究費・助成金 ([ 科研費 ] 基盤(C)23K07563, 基盤(C)20K08435, 基盤(C)17K0953, 若手(B)23790881, 若手(B)21790753

[その他の競争的研究費] 先進医薬研究振興財団 (2023年及び2020年), 万有生命科学振興国際交流財団 (2013-2015年), 上原記念生命科学財団 (2011年), 東京慈恵会医科大学研究奨励費 (2016/2014/2013年), 高血圧と冠動脈疾患研究会奨励賞 (2009年), 東京都医師会医学研究賞 (2006年), 東京慈恵会医科大学大学院優秀論文賞 (2005年), 米国心不全学会 Jay N. Cohn New Investigator Award最優秀賞 (2004年), 米国心不全学会 Travel Grant (2004年, 2003年), GlaxoSmithKline Research & Education Foundation for Cardiovascular Disease, International Competitive Grants Award (2003-2005年))

## 文 献

- 1) Nagoshi T, Matsui T, Aoyama T, Leri A, Anversa P, Li L, et al. PI3K rescues the detrimental effects of chronic Akt activation in the heart during ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest.* 2005;115: 2128-38.
- 2) Nagoshi T, Yoshimura M, Rosano GM, Lopaschuk GD, Mochizuki S. Optimization of cardiac metabolism in heart failure. *Curr Pharm Des.* 2011; 17: 3846-53.
- 3) Matsui T, Nagoshi T, Rosenzweig A. Akt and PI 3-Kinase signaling in cardiomyocyte hypertrophy and survival. *Cell*

- Cycle. 2003; 2: 220–3.
- 4) Matsui T, Nagoshi T, Hong EG, Luptak I, Hartil K, Li L, et al. Effects of chronic Akt activation on glucose uptake in the heart. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 290: E789–97.
  - 5) Kashiwagi Y, Nagoshi T, Yoshino T, Tanaka TD, Ito K, Harada T, et al. Expression of SGLT1 in human hearts and impairment of cardiac glucose uptake by phlorizin during ischemia–reperfusion injury in mice. *PLoS One.* 2015; 10: e0130605.
  - 6) Yoshii A, Nagoshi T, Kashiwagi Y, Kimura H, Tanaka Y, Oi Y, et al. Cardiac ischemia–reperfusion injury under insulin–resistant conditions: SGLT1 but not SGLT2 plays a compensatory protective role in diet–induced obesity. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18: 85.
  - 7) Connelly KA, Zhang Y, Desjardins J–F, Thai K, Gilbert RE. Dual inhibition of sodium–glucose linked cotransporters 1 and 2 exacerbates cardiac dysfunction following experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 99.
  - 8) van der Horst IC. Acute coronary syndromes: Early metabolic modulation—a solution for MI? *Nat Rev Cardiol.* 2012; 9: 377–8.
  - 9) Ito S, Nagoshi T, Minai K, Kashiwagi Y, Sekiyama H, Yoshii A, et al. Possible increase in insulin resistance and concealed glucose–coupled potassium–lowering mechanisms during acute coronary syndrome documented by covariance structure analysis. *PLoS One.* 2017; 12: e0176435.
  - 10) Sekiyama H, Nagoshi T, Komukai K, Matsushima M, Katoh D, Ogawa K, et al. Transient decrease in serum potassium level during ischemic attack of acute coronary syndrome: Paradoxical contribution of plasma glucose level and glycohemoglobin. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:4.
  - 11) Nagoshi T, Date T, Fujisaki M, Yoshino T, Sekiyama H, Ogawa K, et al. Biphasic action of aldosterone on akt signaling in cardiomyocytes. *Horm Metab Res.* 2012;44:931–7.
  - 12) Fujisaki M, Nagoshi T, Nishikawa T, Date T, Yoshimura M. Rapid induction of aldosterone synthesis in cultured neonatal rat cardiomyocytes under high glucose conditions. *BioMed Res Int.* 2013;2013:161396.
  - 13) Yoshino T, Nagoshi T, Anzawa R, Kashiwagi Y, Ito K, Katoh D, et al. Preconditioning actions of aldosterone through p38 signaling modulation in isolated rat hearts. *J Endocrinol.* 2014;222:289–99.
  - 14) Opie LH. Allopurinol for heart failure: novel mechanisms. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:809–12.
  - 15) Bottomley PA, Panjrath GS, Lai S, Hirsch GA, Wu K, Najjar SS, et al. Metabolic rates of ATP transfer through creatine kinase (CK Flux) predict clinical heart failure events and death. *Sci Transl Med.* 2013;5(215):215re3.
  - 16) Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure– Digest Version. *Circ J.* 2019;83:2084–184.
  - 17) Tanaka Y, Nagoshi T, Kawai M, Uno G, Ito S, Yoshii A, et al. Close linkage between serum uric acid and cardiac dysfunction in patients with ischemic heart disease according to covariance structure analysis. *Sci Rep.* 2017;7:2519.
  - 18) Tanaka Y, Nagoshi T, Yoshii A, Oi Y, Takahashi H, Kimura H, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates doxorubicin–induced cardiotoxicity in mice. *Free Radic Biol Med.* 2021;162:298–308.
  - 19) Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi–Okuma E, Xu N, Ishizawa K, Hosoyamada M, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP–binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313:F826–F834.
  - 20) Tanaka Y, Nagoshi T, Takahashi H, Oi Y, Yoshii A, Kimura H, et al. URAT1–selective inhibition ameliorates insulin resistance by attenuating diet–induced hepatic steatosis and brown adipose tissue whitening in mice. *Mol Metab.* 2022;55:101411.
  - 21) Tanaka Y, Nagoshi T, Takahashi H, Oi Y, Yasutake R, Yoshii A, et al. URAT1 is expressed in cardiomyocytes and dotinurad attenuates the development of diet–induced metabolic heart disease. *iScience.* 2023;26:107730.
  - 22) Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, Tamura N, Fukunaga Y, Sone M, et al. Natriuretic peptides/cGMP/cGMP–dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. *Diabetes.* 2009;58:2880–92.
  - 23) Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessi–Fulgheri P, Zhang C, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest.* 2012;122:1022–36.
  - 24) Kimura H, Nagoshi T, Yoshii A, Kashiwagi Y, Tanaka Y, Ito K, et al. The thermogenic actions of natriuretic peptide in brown adipocytes: The direct measurement of the intracellular temperature using a fluorescent thermoprobe. *Sci Rep.* 2017;7:12978.
  - 25) Kimura H, Nagoshi T, Oi Y, Yoshii A, Tanaka Y, Takahashi H, et al. Treatment with atrial natriuretic peptide induces adipose tissue browning and exerts thermogenic actions in vivo. *Sci Rep.* 2021;11:17466.
  - 26) Kang R, Nagoshi T, Kimura H, Tanaka TD, Yoshii A,

- Inoue Y, et al. Possible association between body temperature and B-type natriuretic peptide in patients with cardiovascular diseases. *J Card Fail.* 2021;27:75–82.
- 27) Takahashi H, Nagoshi T, Kimura H, Tanaka Y, Yasutake R, Oi Y, et al. Substantial impact of 3-iodothyronamine (T1AM) on the regulations of fluorescent thermoprobe-measured cellular temperature and natriuretic peptide expression in cardiomyocytes. *Sci Rep.* 2022;12:12740.
- 28) Oi Y, Nagoshi T, Kimura H, Tanaka Y, Yoshii A, Yasutake R, et al. Exogenous ANP treatment ameliorates myocardial insulin resistance and protects against ischemia-reperfusion injury in diet-induced obesity. *Int J Mol Sci.* 2022;23: 8373.
- 29) Uno G, Nagoshi T, Yoshii A, Inoue Y, Tanaka Y, Kimura H, et al. Collaborative activities of noradrenaline and natriuretic peptide for glucose utilization in patients with acute coronary syndrome. *Sci Rep.* 2019;9:7822.
- 30) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004;109:594–600.
- 31) Nagoshi T. Close linkage between natriuretic peptides and obesity- impact of sex on the interorgan metabolic crosstalk. *Circ J.* 2021;85:655–6.
- 32) Hiraki N, Nagoshi T, Okuyama T, Tanaka TD, Oi Y, Kashiwagi Y, et al. Inhibitory action of B-type natriuretic peptide on adrenocorticotrophic hormone in patients with acute coronary syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023;325:H856–H865.