

**研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>現 所 属</b>	神戸大学大学院医学研究科 立証検査医学分野
<b>氏 名</b>	長尾 学
<b>研究テーマ</b>	分岐鎖アミノ酸由来マイオカインに着目した糖尿病性心筋症の治療戦略の構築
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。          (図表、写真等の貼付を含む)</li> </ul>	
<p><b>【背景】</b> 糖尿病患者では動脈硬化の進展による冠動脈病変を認めないにも関わらず、心不全を発症する例が少なからず存在し、糖尿病性心筋症として知られている。</p> <p>β-アミノイソ酪酸 (beta-aminoisobutyric acid; BAIBA) は分岐鎖アミノ酸の一つであるバリンの代謝過程で産生されるマイオカインである。BAIBA は、白色脂肪の褐色化を誘導し、熱産生を促進すること、肝臓での脂肪酸β酸化を活性化させること、マウスへの投与は血中脂質代謝パラメーターを改善し、体重を減少させることなどが明らかにされている。しかし、糖尿病性心筋症を含む心筋障害・心不全と BAIBA の関連については報告がない。</p> <p><b>【目的】</b> インスリン抵抗性を呈する心筋における BAIBA の代謝調節機構と生理作用を解明し、糖尿病性心筋症の新たな治療戦略を構築する。</p> <p><b>【方法】</b> 本研究ではインスリンシグナルの中心的役割を担う PDK1( phosphoinositide-dependent protein kinase 1 )を脂肪組織特異的にノックアウトした Adipo-PDK1 Knockout マウスを糖尿病性心筋症のモデル動物として用い、BAIBA 投与による心臓フェノタイプへの影響を検証した。</p> <p><b>【結果】</b> Adipo-PDK1 Knockout マウスへ 50-100mg/kg の BAIBA を離乳後より 6 週間飲水投与し、心重量脛骨長 (HW/TL) 比を測定した。また、インスリン抵抗性を phospho-Akt のウエスタンブロットにより評価した。BAIBA の投与により、KO 群における心筋インスリン抵抗性は改善傾向を示したが、HW/TL 比も含め、統計的な有意差は認められなかった。</p> <p><b>【考察】</b> BAIBA の飲水摂取量にばらつきがあったことが、結果へ影響を及ぼした可能性も考慮し、今後ゾンデによる一定量の経口投与を検討している。心臓リハビリを始めとした運動療法が心不全患者の予後を改善することはよく知られているが、骨格筋から分泌される BAIBA を含めた種々のマイオカインの不全心へ与える生理作用は、十分に解明されておらず、今後の解明が待たれる。</p> <p><b>【結論】</b> 糖尿病性心筋症において BAIBA は心筋インスリン抵抗性の改善に寄与している可能性が示唆された。</p>	

## 研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	神戸大学大学院医学研究科 立証検査医学分野
氏 名	長尾 学
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。</li> </ul>	
1	Takuya Iino, <u>Manabu Nagao*</u> , Hidekazu Tanaka, Sachiko Yoshikawa, Junko Asakura, Makoto Nishimori, Masakazu Shinohara, Amane Harada, Shunsuke Watanabe, Tatsuro Ishida, Ken-Ichi Hirata, Ryuji Toh. Assessment of transthyretin instability in patients with wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. <i>Sci Rep.</i> 2024;14(1):20508. 査読あり、*Corresponding author
2	Wataru Fujimoto, <u>Manabu Nagao*</u> , Makoto Nishimori, Masakazu Shinohara, Makoto Takemoto, Koji Kuroda, Soichiro Yamashita, Junichi Imanishi, Masamichi Iwasaki, Takafumi Todoroki, Masanori Okuda, Hidekazu Tanaka, Tatsuro Ishida, Ryuji Toh, Ken-ichi Hirata. Association between serum 3-hydroxyisobutyric acid and prognosis in patients with chronic heart failure: An analysis of the KUNIUMI registry chronic cohort. <i>Circ J.</i> 2023; 88(1):110-116. 査読あり、*Corresponding author
3	Junko Asakura, <u>Manabu Nagao*</u> , Masakazu Shinohara, Makoto Nishimori, Sachiko Yoshikawa, Takuya Iino, Yutaro Seto, Hidekazu Tanaka, Seimi Satomi-Kobayashi, Tatsuro Ishida, Ken-Ichi Hirata, Ryuji Toh. Plasma cystine/methionine ratio is associated with left ventricular diastolic function in patients with heart disease. <i>Heart Vessels.</i> 2023; 38(12):1422-1430. 査読あり、*corresponding author
4	
5	
6	
7	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年12月	ATP citrate lyase promotes cardiac fibrosis via the regulation of de novo lipogenesis and histone acetylation. 桑原 直也, <u>長尾 学</u> , 他. 第8回日本循環器学会基礎フォーラム (BCVR) .
2	2024年7月	転写因子 TCF21 による血管平滑筋形質変換の制御. <u>長尾 学</u> . 第56回日本動脈硬化学会学術集会.
3	2024年3月	Implications of Altered Amino Acid Metabolism in the Failing Heart. <u>長尾 学</u> , 第88回日本循環器学会学術集会.
4	2024年3月	Plasma cystine/methionine ratio is associated with left ventricular diastolic function in patients with Heart failure. 朝倉 絢子, <u>長尾 学</u> , 他. 第88回日本循環器学会学術集会.
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2024年12月	Impaired cardiac branched-chain amino acid metabolism in a novel model of diabetic cardiomyopathy. Junko Asakura, <u>Manabu Nagao</u> et al. <i>Cardiovascular diabetology</i> . In revision.
2		
3		
4		
5		
6		