

第 11 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成） <概要>

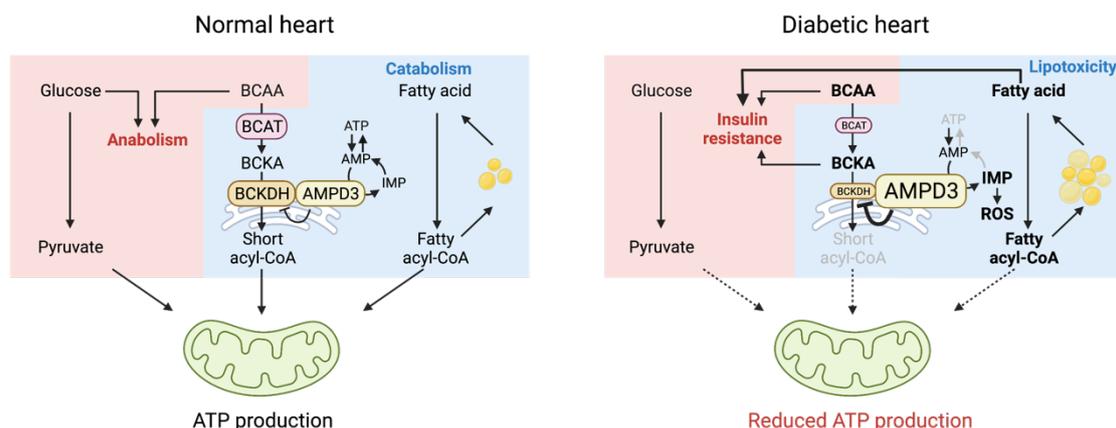
| | |
|--------------|--------------------------------|
| 現 所 属 | 札幌医科大学医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座 |
| 氏 名 | 神津 英至 |
| 研究テーマ | 分枝鎖アミノ酸-核酸代謝連関の制御による心不全の新規治療開発 |

- 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。
- 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)

【研究目的】近年、分枝鎖アミノ酸(BCAA)代謝異常が心不全の原因となる可能性が示唆されているが、その分子機序は明らかでない。本研究では申請者らのこれまでの研究成績より、心筋細胞における BCAA 代謝と核酸代謝との連関に着目し、その制御異常の心不全進展への寄与を明らかにすることを目的とした。

【研究手法】BCAA 代謝異常を有する心不全モデルである肥満 2 型糖尿病ラット OLETF を用いた。プロテオミクス解析にて、プリンヌクレオチド回路の代謝律速酵素である AMP deaminase 3(AMPD3)と結合する BCAA 代謝関連分子を同定し、その発現変化や AMPD3 との結合を細胞分画別にウエスタンブロットにて評価した。同定された変化が細胞エネルギー代謝へおよびす影響を、新生ラット初代心筋細胞(NRCM)および不死化細胞株において遺伝的機能喪失および機能獲得によって再現し、*in vitro*にて評価した。さらに、心不全症例におけるアミノ酸代謝障害の臨床的意義を、血漿アミノ酸プロファイルにより評価した。

【研究成果】心筋において、BCAA 代謝の律速酵素である BCKDH がミトコンドリアのみならず小胞体にも局在し、AMPD3 と結合していることを同定した。糖尿病心では BCKDH 活性が低下しており、小胞体において BCKDH 発現の低下および AMPD3 発現の上昇により AMPD3-BCKDH 結合の不均衡がみられた。*In vitro*にて、AMPD3 は BCKDH 活性を抑制し、BCKDH-E1α のノックダウンは AMPD3 の発現を上昇させ、両者は相互制御の関係にあることがわかった。BCKDH-E1α のノックダウンは、脂肪酸負荷に対する脂肪滴合成を抑制し、ミトコンドリアの脂肪酸酸化能を低下させた。さらに、インスリンによるグルコース代謝の促進反応も抑制された。以上より BCAA 代謝障害は、1)脂肪酸およびグルコース代謝障害および、2)AMPD3 発現誘導を介したアデニンヌクレオチド分解亢進によって、エネルギー代謝障害をきたすことが明らかとなった。BCAA はそれ自体のエネルギー基質としての寄与度は低いが、その代謝はグルコース・脂肪酸という主要なエネルギー基質の代謝制御において重要な役割を持つことが示唆された(下図)。さらに、血中アミノ酸プロファイルは心不全患者の予後予測や骨格筋変性のバイオマーカーとなることを見出した。アミノ酸代謝を標的とした心不全代謝療法の開発に向け、さらに研究をすすめていきたい。



第 11 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

| | |
|---|---|
| 現 所 属 | 札幌医科大学医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座 |
| 氏 名 | 神津 英至 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 | |
| 1. 論文発表実績 | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 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。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 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。 | |
| 1 | <u>Kouzu H</u> , Yano T, Katano S, Kawaharata W, Ogura K, Numazawa R, Nagaoka R, Ohori K, Nishikawa R, Ohwada W, Fujito T, Nagano N, Furuhashi M. Adverse plasma branched-chain amino acid profile mirrors fatty muscle degeneration in diabetic heart failure patients. ESC Heart Fail 11, 2941-2953 (2024). 査読あり。 |
| 2 | Miura T, <u>Kouzu H</u> , Tanno M, Tatekoshi Y, Kuno A. Role of AMP deaminase in diabetic cardiomyopathy. Mol Cell Biochem 479, 3195-3211 (2024). 査読あり。 |
| 3 | Osanami A, Sato T, Toda Y, Shimizu M, Kuno A, <u>Kouzu H</u> , Yano T, Ohwada W, Ogawa T, Miura T, Tanno M. Adenosine monophosphate deaminase in the endoplasmic reticulum-mitochondria interface promotes mitochondrial Ca ²⁺ overload in type 2 diabetes rat hearts. J Diabetes Investig 14, 560-569 (2023). 査読あり。 |
| 4 | Ogawa T, <u>Kouzu H</u> *, Osanami A, Tatekoshi Y, Sato T, Kuno A, Fujita Y, Ino S, Shimizu M, Toda Y, Ohwada W, Yano T, Tanno M, Miki T, Miura t. Downregulation of extramitochondrial BCKDH and its uncoupling from AMP deaminase in type 2 diabetic OLETF rat hearts. Physiol Rep 11, e15608 (2023). 査読あり。*筆頭共著者 |
| 5 | <u>Kouzu H</u> , Katano S, Yano T, Ohori K, Nagaoka R, Inoue T, Takamura Y, Ishigo T, Watanabe A, Koyama M, Nagano N, Fujito T, Nishikawa R, Ohwada W, Miura T. Plasma amino acid profiling improves predictive accuracy of adverse events in patients with heart failure. ESC Heart Fail 8, 5045-5056 (2021). 査読あり。 |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |

様式 4-3②

| 2. 学会発表実績 | | |
|--|----------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 国内外を問わない。 | | |
| | 発表時期 | 発表学会名、発表者名、演題 |
| 1 | 2024年11月 | American Heart Association (AHA) Scientific Session 2024. 発表者: 川原田航 Detecting Myosteatorosis-Related Low Physical Function in Heart Failure Patients Using Abdominal Computed Tomography and Plasma Amino Acid Profile. |
| 2 | 2024年10月 | 第28回日本心不全学会学術集会, 発表者: 川原田航 心不全患者におけるレニン-アンジオテンシン系阻害薬の骨格筋維持効果と血漿 3-メチルヒスチジンの関連. |
| 3 | 2024年3月 | 第88回日本循環器学会学術集会, 発表者: 川原田航 Distinct contribution of regional body compositions to adverse plasma amino acid profile in heart failure patients with and without diabetes. |
| 4 | 2023年10月 | 第27回日本心不全学会学術集会, 発表者: 川原田航 Psoas muscle lipid infiltration assessed by CT imaging represents adverse plasma amino acid profile in patients with heart failure. |
| 5 | 2023年3月 | 第87回日本循環器学会学術集会, 発表者: 小川俊史 Downregulation of BCKDH activity and uncoupling from AMP deaminase underlie substrate inflexibility in type 2 diabetic hearts. |
| 6 | | |
| 3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める） | | |
| | 投稿/発表時期 | 雑誌名、学会名等 |
| 1 | 2025年3月 | 第89回日本循環器学会学術集会, 発表者: 神津英至 Low Plasma Branched-chain Amino Acids under SGLT2 Inhibitor Administration Predict Poor Prognosis in Heart Failure Patients. |
| 2 | 2025年3月 | 第89回日本循環器学会学術集会, 発表者: 川原田航 Distinct Impacts of Myosteatorosis and Skeletal Muscle Mass on Physical Function and Prognosis in Heart Failure Patients. |
| 3 | 2025年3月 | 第89回日本循環器学会学術集会, 発表者: 小川俊史 Global Deletion of AMP Deaminase 3 (AMPD3) Exacerbates Diabetes Mellitus-Induced Sarcopenia in Mice. |
| 4 | | |
| 5 | | |
| 6 | | |