

平成 30 年 9 月 20 日

運動による心臓病の改善メカニズムを解明！ ～骨格筋から産生される善玉ホルモンを発見～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・門松健治）分子循環器医学寄附講座の大内 乗有（おおうち のりゆき）寄附講座教授、循環器内科学の室原 豊明（むろはら とよあき）教授、大高 直也（おおたか なおや）大学院生らの研究チームは、急性心筋梗塞に効果のある骨格筋由来の善玉ホルモンを発見し、このホルモンが運動による心保護効果において、重要な働きをすることを明らかにしました。本研究成果は、米国の科学雑誌「Circulation Research」（9月12日付けの電子版）に掲載されました。

運動療法は、心筋梗塞をはじめとした心臓病の予防と治療に対して有効性が示されていますが、その分子レベルでのメカニズムについては十分には明らかにされていません。研究チームは、体内の骨格筋が産生しているマイオネクチン^{*1}というホルモンに着目し、持久性運動によって産生が増加するマイオネクチンが、動物モデルにおいて心保護作用を有することを明らかにしました。マイオネクチンを産生しないマウスにマウス急性心筋梗塞モデルを作製すると、同様の心筋梗塞モデルを作製したマイオネクチンを産生する対照マウスに比べて、心筋組織内の細胞死や炎症反応が促進され、心筋梗塞サイズは明らかに増大し、心機能が悪化しました。持久性運動で比較すると、対照マウスにおいては血中マイオネクチン濃度が上昇し、急性心筋梗塞モデルでの心筋組織障害が改善されましたが、マイオネクチンを産生しないマウスにおいては持久性運動による心筋保護効果は減弱していました。また、マイオネクチンは心筋細胞に作用して細胞死を抑制し、炎症に関わる免疫細胞にも作用し炎症反応を抑制していました。

本研究の結果より、マイオネクチンは抗細胞死作用と抗炎症作用を有し、急性心筋障害を抑制する骨格筋由来のホルモンであることが明らかとなりました。さらに、マイオネクチンは運動による心保護効果において重要な役割を果たすと考えられ、虚血性心疾患の予防・治療薬開発及び運動を模倣する創薬開発の標的分子になりうることも示唆されました。

運動による心臓病の改善メカニズムを解明！ ～骨格筋から産生される善玉ホルモンを発見～

ポイント

- マイオネクチンは骨格筋が産生するホルモンであり、マウス急性心筋梗塞モデルにおいて心筋組織での細胞死と炎症を抑制し、心筋障害を改善しました。
- マウスにおける持久性運動は、マイオネクチンの血中濃度の増加を介して急性心筋梗塞モデルでの心筋障害を改善しました。
- 運動による心保護効果においてのマイオネクチンの重要性がはじめて示され、マイオネクチンは虚血性心疾患の予防・治療薬開発、及び運動を模倣する創薬開発の標的分子になりうると期待されます。

1. 背景

心臓病は我が国の死亡原因の第二位であり、中でも代表的疾患として心筋梗塞などの虚血性心疾患^{※2}があげられます。我が国において、動脈硬化や虚血性心疾患を含む心血管病対策は重要な健康課題であり、心血管病の発症予防と重症化予防の徹底は健康政策として重要です。運動療法は、ジョギングやウォーキングを主体とした持久性運動と、筋力トレーニングなどの抵抗性運動に分類できます。これらの運動療法は、代謝異常や心血管病をはじめとした多くの疾患の予防と治療に対して有効性が示されていますが、その分子レベルでのメカニズムについては十分には明らかにされていません。

近年の研究により、骨格筋はホルモンを産生する内分泌臓器として重要であり、これらのホルモンが代謝性疾患や心血管疾患の病態に関わることが明らかとなってきました。しかし、骨格筋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おらず、特に、持久性運動によりコントロールされ、心血管疾患に直接影響する骨格筋由来ホルモンについては報告がありません。また、運動により調節を受け、虚血性心疾患の病態に関与するホルモンを明らかにすることは、心筋梗塞の病態解明や予防法と治療法の開発につながるのみならず、運動を模倣する創薬開拓へ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す。

2. 研究成果

本研究チームは骨格筋が産生しているマイオネクチンというホルモンに着目し、急性心筋梗塞モデルを用いて、マイオネクチンの虚血性心疾患に対する作用と、マイオネクチンの運動による心筋障害制御における役割を解明しました。

心筋に酸素や栄養を供給している動脈を一時的に遮断(結紮)し解除する方法によって、マウス急性心筋梗塞(虚血再灌流)モデルを作成しました。マイオネクチンを産生しないマウスでは、同様の心筋梗塞モデルを持つもののマイオネクチンを産生する対照マウスと比べて、心筋虚血再灌流後の心筋梗塞サイズの増加と心機能の低下が認められ、心筋組織内の細胞死と炎症反応の悪化を伴っていました。従って、マイオネクチンは抗細胞死作用と抗炎症作用を有し、心保護作用を示す分子である考えられました。

次に、マウスの持久性運動モデルとしてランニングマシンでの運動を行うと、血中マイオネクチン濃度は明らかに上昇しました。持久性運動は対照マウスでは心筋虚血再灌流後の心筋の細胞死と炎症反応を抑制し、心筋梗塞サイズを縮小させましたが、マイオネクチンを産生しないマウスにおいては持久性運動による心筋虚血障害に対する保護効果は減弱していました。従って、マイオネクチンは運動によって血中濃度が増加し、持久性運動による心保護作用に関与していると考えられました。

さらに、骨格筋のみにマイオネクチンが多量に存在し、血中マイオネクチンが増加するマウスにおいては、心筋虚血再灌流後の心筋障害は抑制されていました。また、心筋虚血直前にマイオネクチン蛋白を全身投与すると、非投与群に比し、心筋梗塞サイズが縮小しました。マイオネクチンは骨格筋に多量に存在しますが、心筋組織にはほとんど存在しません。従って、骨格筋由来のマイオネクチンの増加や血中マイオネクチンの上昇は心保護的に作用すると考えられました。

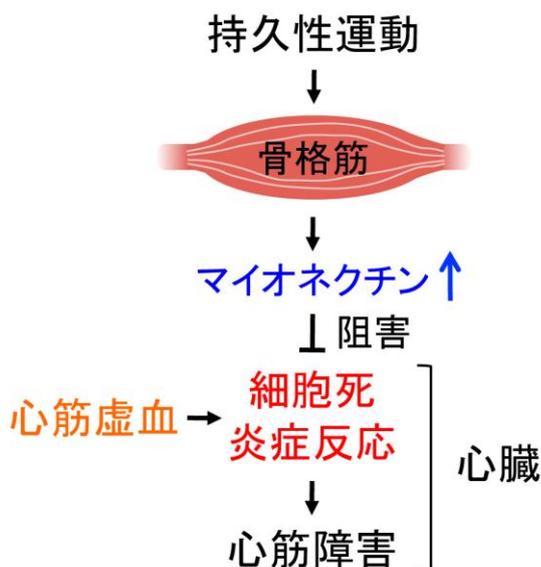
細胞実験においては、培養心筋細胞にマイオネクチンを添加すると低酸素／再酸素化刺激による細胞死が抑制されました。また、炎症に深く関与する免疫細胞であるマクロファージにおいて、マイオネクチンは炎症性蛋白質の産生を抑制していました。これらのメカニズムには、マイオネクチンがスフィンゴシン 1 リン酸^{※3}の分泌を増加させ、細胞死や炎症を制御する細胞内シグナルを活性化する経路が関与していました。

以上により、マイオネクチンは持久性運動によって血中濃度が増加し、心筋組織に直接作用し、細胞死や炎症反応を抑制して虚血性心疾患に対して保護的に作用する骨格筋由来ホルモンであると考えられました(図)。また、持久性運動による心筋虚血保護作用はマイオネクチンを介している可能性も示唆されました。

3. 今後の展開

本研究では、マイオネクチンが持久性運動により誘導され心保護作用を有する骨格筋由来ホルモンとして機能し、運動による心保護作用においても重要な役割を果たすことがはじめて明らかになりました。

マイオネクチンの体内でのより詳しい機能がわかれば、運動（特に持久性運動）によって制御される虚血性心疾患をはじめとする心血管病の原因の解明につながるだけでなく、心血管疾患の予防・治療薬開発及び運動を模倣する創薬開発に対して、マイオネクチンが標的分子になりうると考えられます。また、マイオネクチンは持久性運動で産生が増加するため、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、心血管病のみならず運動療法が必要である健康障害全般を改善する可能性があり、マイオネクチンの産生調節や作用機序の解明が期待されます。



マイオネクチンによる心保護作用

4. 用語説明

1. マイオネクチン(Myonectin) : 骨格筋から産生・分泌されるホルモンの一種で骨格筋に非常に多く発現しています。今回の研究で、マイオネクチンが心保護作用を有することが明らかとなりました。

2. 虚血性心疾患 : 心筋に酸素や栄養を供給している冠動脈に狭窄や閉塞が起こり、心筋への血液量が下がる病気です。心筋梗塞や狭心症が含まれます。臓器に酸素と栄養が十分に供給されない虚血状態は、臓器の障害につながります。

3. スフィンゴシン1リン酸 : 生体膜を構成するスフィンゴ脂質の代謝産物であり、膜から切り出され生理活性物質として働きます。炎症や細胞死を制御することが知られています。

5. 発表雑誌

雑誌名 : Circulation Research (アメリカ東部時間 2018 年 9 月 12 日付けの電子版に掲載)

論文タイトル : Myonectin is an exercise-induced myokine that protects the heart from ischemia-reperfusion injury

著者 : Naoya Otaka, MD¹, Rei Shibata, MD, PhD², Koji Ohashi, MD, PhD³, Yusuke Uemura, MD, PhD¹, Takahiro Kambara, MD, PhD¹, Takashi Enomoto, MS, PhD³, Hayato Ogawa, MD¹, Masanori Ito, MD¹, Hiroshi Kawanishi, MD¹, Sonomi Maruyama, MD, PhD¹, Yusuke Joki, MD, PhD¹, Yusuke Fujikawa, MD¹, Shingo Narita, MD¹, Kazumasa Unno, MD, PhD¹, Yoshiyuki Kawamoto, PhD⁴, Takashi Murate, MD, PhD⁴, Toyoaki Murohara, MD, PhD¹ and Noriyuki Ouchi, MD, PhD³

¹Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, ²Department of Advanced Cardiovascular Therapeutics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, ³Department of Molecular Medicine and Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, ⁴College of Life and Health Sciences, Chubu University, Kasugai, Japan

DOI : [10.1161/CIRCRESAHA.118.313777](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313777)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Circulation_R_20180920en.pdf