

## 低酸素環境下において LPL と AQP7 と GPD2 はグリセロール代謝を促進し 虚血時の心機能悪化を抑制する

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学の石濱総太 客員研究者、竹藤幹人 病院講師、室原豊明 教授らの研究グループは、心筋の虚血状態においてグリセロール代謝が活性化されることを明らかにしました。

急性心筋梗塞を代表とする心血管疾患は、世界中で依然として主な死亡原因となっています。心臓は通常時には脂肪酸代謝を中心としたエネルギー産生を行っていますが、心不全や心筋梗塞などの病的な状態においては、糖代謝を中心としたエネルギー産生にシフトすることが知られていますが、そのメカニズムに関してはいまだ不明な点を多く認めます。グリセロールは脂肪酸を分解する際に生成される副産物であり、本研究グループは糖代謝へと流入するグリセロールの代謝に注目し、心筋のグリセロール代謝の関与するリポプロテインリパーゼ (LPL)・アクアポリン 7(AQP7)・グリセロール-3-リン酸 デヒドロゲナーゼ 2(GPD2)について検討を行いました。その結果、グリセロールが心筋細胞のエネルギー産生の基質であることが明らかになりました。また、心筋梗塞によって LPL 分泌が増加することが判明し、AQP7 は心筋梗塞時にグリセロールチャネルとして機能し、取り込まれたグリセロールは GPD2 により解糖系に流入しエネルギー産生に寄与することを明らかにしました。

この研究成果は、2021年11月22日付けの「The FASEB Journal」電子版に掲載されました。

## ポイント

○心筋梗塞などの心血管疾患は、未だに世界中で多くの死亡原因である。

○心筋梗塞になると、心筋のエネルギー代謝は脂質中心から糖代謝へと変化することが知られていたが、仕組みに関しては不明な点も多い。

○グリセロール代謝は、心筋梗塞時に糖代謝のエネルギー源として関与しエネルギー産生に寄与することが分かった。

○LPL/AQP7/GPD2 を介したグリセロール代謝が心筋梗塞に対する新たな治療法の標的分子となることが示唆された。

## 1. 背景

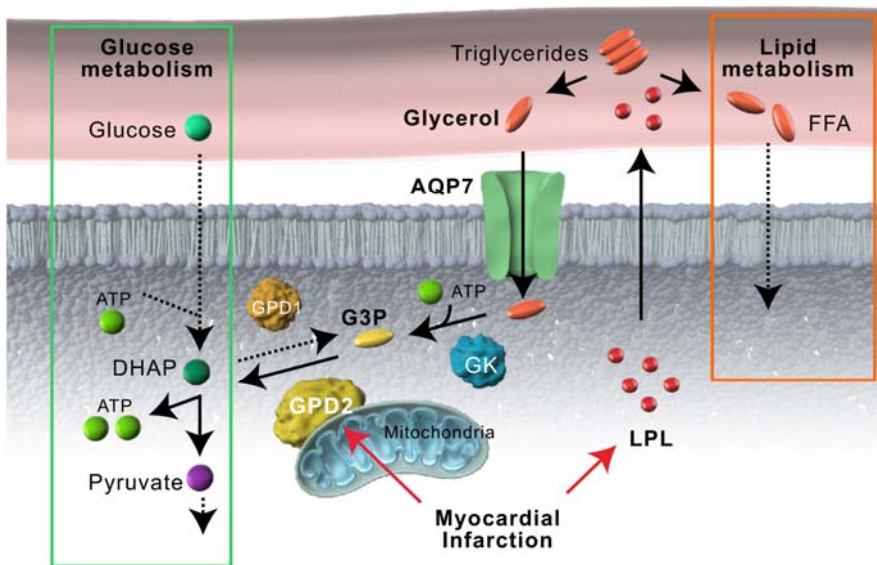
近年、喫煙、脂質異常症及び高血圧などの心血管疾患における危険因子がより厳密に治療されてきたことで、心筋梗塞の発生率は減少してきています。しかしながら、心筋梗塞を含む心血管疾患は世界中で依然として主な死亡原因です。以前より、心不全や心筋梗塞などの病的な状態においては、糖代謝を中心としたエネルギー産生にシフトすることが知られていますが、そのメカニズムに関してはいまだ不明な点を多くあります。本研究では、脂肪酸を分解する際に生成される副産物であるグリセロールに着目して研究を行いました。

## 2. 研究成果

マウスに心筋梗塞を作成し LPL の心臓での発現を観察したところ、心筋梗塞 1 時間後に発現の増加を認めました。また、心筋特異的 LPL のノックアウトマウスとコントロールマウスの心筋梗塞 1 日後の心機能を比較すると、心臓特異的 LPL ノックアウトマウスにより心機能の低下を認めました。単離マウス心筋細胞を通常酸素と低酸素条件下で培養し、グリセロールによる細胞生存率改善効果を検討したところ、グリセロールは通常酸素条件下では心筋細胞の生存率を用量依存的に増加させ、低酸素条件下ではさらにその効果が増強されました。このグリセロールの低酸素下での細胞生存率の改善効果は、AQP7 のノックアウトマウスを用いた単離マウス心筋細胞では効果の減弱が認められました。AQP7 のノックアウトマウスとコントロールマウスの心筋梗塞 7 日後の心筋梗塞の大きさを比較すると AQP7 のノックアウトマウスで有意に心筋梗塞領域の増加が認められました。

次に、グリセロール代謝と糖代謝のつなぎ目である GPD2 の働きに関して検討しました。GPD2 はミトコンドリア膜上に局在することから、マウス心臓からミトコンドリアを単離し GPD2 活性を評価しました。心筋梗塞 1 時間後の心筋からミトコンドリアを単離し GPD2 活性を測定したところ、心筋梗塞後のミトコンドリアで有意に GPD2 活性の亢進が認められました。単離マウス心筋細胞を用い、心筋のエネルギー産生を比較すると、正常酸素条件下ではグリセロールの有無で有意なエネルギー産生量の差を認めませんでした。低酸素条件下ではグリセロール非存在下ではエネルギー産生が有意に低下し、グリセロール存在下では有意にエネルギー産生が増加しました。低酸素条件下でのグリセロールによるエネルギー産生効果は GPD2 阻害剤により用量依存的に抑制されましたが、正常酸素条件下ではエネルギー産生に影響を与えませんでした。GPD2 のノックアウトマウスとコントロールマウスの心筋梗塞 1 日後の心機能を比較する

と、GPD2 のノックアウトマウス群では、心筋梗塞に伴う心機能低下と梗塞領域率の増加が認められました。



心臓におけるグリセロール代謝の模式図(FASEB J. 2021 Dec;35(12): e22048.より)

### 3. 今後の展開

本研究の結果、LPL/AQP7/GPD2 を介したグリセロール代謝が心筋梗塞に対する新たな治療法の標的分子となることが示唆されました。虚血条件下においてグリセロール代謝が活性化されるメカニズムについては、今後の検討が必要であると考えられます。

### 4. 発表雑誌

掲雑誌名：The FASEB Journal

論文タイトル：LPL/AQP7/GPD2 promotes glycerol metabolism under hypoxia and prevents cardiac dysfunction during ischemia

著者：Sohta Ishihama 1, Satoya Yoshida 1, Tatsuya Yoshida 1, Yu Mori 1, Noriyuki Ouchi 2, Shunsuke Eguchi 1, Teruhiro Sakaguchi 1, Takuma Tsuda 1, Katsuhiko Kato 1, Yuuki Shimizu 1, Koji Ohashi 2, Takahiro Okumura 1, Yasuko K Bando 1, Hiroaki Yagyu 3, Nina Wettschureck 4, Naoto Kubota 5, Stefan Offermanns 4, Takashi Kadowaki 5, Toyoaki Murohara 1, Mikito Takefuji 1

所属：

1. Department of Cardiology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan.
2. Department of Molecular Medicine and Cardiology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan.
3. Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan.
4. Department of Pharmacology, Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Bad Nauheim, Germany.

5. Department of Diabetes and Metabolic Diseases Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.

DOI : <https://doi.org/10.1096/fj.202100882R>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_E/research/pdf/Fas\\_Jou\\_20211122en.pdf](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Fas_Jou_20211122en.pdf)