

# 心不全の病態における生体温度調節と代謝制御に関する基礎的・臨床的研究

名越智古

東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科

## 【研究の背景】

ナトリウム利尿ペプチド (ANP、BNP) のエネルギー代謝への関与が注目されている。我々はこれまでに、NP が、白色脂肪の褐色化や褐色脂肪そのものの活性化を介し、低温感受性に保温効果を発揮することを、in vitro 細胞内温度測定実験、in vivo マウス寒冷曝露試験、さらには心臓カテーテル検査データベース解析による臨床データで示した。また、甲状腺ホルモン代謝産物 T1AM が心筋細胞内温度を低下させる一方で、BNP 産生を促進することを示した。一方、肥満に代表されるインスリン抵抗性状態においては、NP 産生抑制と血中 NP レベル低値を示すことを報告した。

## 【目 的】

温度変化が心筋細胞にどのような影響を及ぼすのか、また、肥満で BNP 産生が抑制されるメカニズムは何か、について、培養心筋細胞を用いて明らかにする。低温環境、さらには肥満では心組織が低酸素環境になっていると仮定し、酸素欠乏環境が心筋細胞における BNP 産生に及ぼす影響について検討する<sup>1)</sup>。

## 【方 法】

日齢 1 の仔ラット初代培養心筋細胞を単離し、CO<sub>2</sub> 濃度 5%、37°C のインキュベーター内、ならびに室温 (25°C) で培養した。また、95% N<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub> で飽和した 37°C の気密チャンバー内で、プロトコールで定めた時間培養し、一部は、その後 5% CO<sub>2</sub> 環境に戻し、再酸素化した。凍結保存した培養心筋細胞より RNA を抽出し、BNP の mRNA 発現レベルを評価した。

## 【結 果】

室温培養した心筋細胞では、37°C 培養したものと比較し、BNP mRNA 発現は、むしろ低下傾向を示した。

無酸素環境で培養した心筋細胞では、通常酸素濃度環境で培養したものと比較し、培養時間 8 時間以後、BNP mRNA 発現は、有意に抑制された。しかしながら、その後再酸素化したところ、BNP mRNA レベルは時間依存的に回復し、24 時間後には無酸素曝露開始前と比較して有意に上昇した。無酸素環境で心筋 NHE1 活性が低下するという既報に基づき、その関与を検討したところ、無酸素環境で抑制された BNP は、アルドステロン刺激による NHE1 活性化により有意に増加したが、この効果は NHE1 阻害薬でキャンセルされた。

## 【考 察】

T1AM により心筋細胞内温度が低下する一方、BNP 発現が上昇した、という我々の以前の報告より、低温環境下で BNP 発現は上昇する、という仮説を立てたが、逆に低下することがわかった。T1AM は細胞内温度低下作用とは独立して、BNP 産生を亢進することが示唆された。

一方、酸素環境と心臓における BNP 産生の関係については、低酸素環境で BNP 産生が増加することがこれまでに複数報告されている。これに対し、機械的伸展刺激(ストレス)や、神経体液性因子刺激、さらには非心筋細胞との細胞間相互作用がない状況下では、無酸素環境において心筋細胞の BNP 産生がむしろ抑制されることが明らかとなった。メカニズムとして、無酸素状態が心筋細胞の NHE1 活性を低下させ、それにより BNP 産生が抑制される可能性が示唆された。しかし、アルドステロンを含む様々な NHE1 活性化因子による刺激を行っても、BNP mRNA は部分的にしか回復しなかったことから、別のメカニズムの関与も示唆された。いずれにしても、低酸素環境と無酸素環境では、心筋細胞が全く異なる生物学的応答を示すことが明らかになった。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

実臨床においては、様々な心血管疾患で血漿 BNP 濃度が上昇することが一般的である。一方で、肥満患者では心不全の重症度に比して BNP 値が低い傾向にあることが、我々を含む複数の報告で示されている<sup>2)</sup>。心血管疾患の病態に関連する様々な因子の多くが、心臓における BNP 産生を促進させることを考えると、低温及び無酸素という二つの因子が、少なくとも心筋細胞単独に影響を及ぼした場合に、逆に BNP 産生を抑制するという知見は、大変興味深い。本研究結果は、心筋梗塞をはじめとする様々な心血管疾患において、単一の心臓組織内でも、無酸素領域と低酸素領域で心筋細胞の生物学的応答が根本的に異なる可能性を示唆している。今後、その詳細なメカニズムを追究することで、肥満患者における“NP 上昇反応の鈍化”の病態生理学的意義が明らかになる可能性がある。

### 【参考・引用文献】

1. Yasutake R, Nagoshi T, Yoshii A, Takahashi H, Oi Y, Kimura H, et al. Suppression of B-type natriuretic peptide gene expression in cardiomyocytes under anoxic conditions. *Peptides*. 2024;171316.
2. Okuyama T, Nagoshi T, Hiraki N, Tanaka TD, Oi Y, Kimura H, et al. Blunted increase in plasma BNP during acute coronary syndrome attacks in obese patients. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2024;54:101508.