

# Joint/Usage Research Seminar

Co-organized by Life-style diseases program Project

## "Metabolic regulation of cardiogenesis"

Date : 30<sup>th</sup> June, 2017 17:30-

Location: IMCR Gunma Univ. 1F Conference Room

### Atsushi Nakano, MD, PhD

Associate Professor/ Department of Molecular,  
Cell & Developmental Biology, University of California,  
Los Angeles, USA

心臓発生の過程において、心臓の主なエネルギー源は出生直後にグルコースから脂肪酸に移行する。この現象は、生後のエネルギー需要の急激な増加に対する適応であると一般に考えられている。しかし、代謝メカニズムの変化が心筋分化の単なる結果であるのか、あるいは逆に代謝メカニズムの変化が心筋分化プログラムを誘導しているのかは不明である。そこでわれわれは、心臓発生におけるグルコースの役割をマウス胎児およびヒト胎生幹細胞の心筋分化系を用いて検討した。マウス胎児のグルコース取り込みを<sup>18</sup>F-FDGで測定したところ、グルコース取り込みは胎生12日からすでに低下し始めることが明らかとなった。さらに妊娠Akitaマウスによる母体高血糖は胎児心筋の分化を抑制し分裂を促進することが判明した。グルコースによる心筋分化抑制のメカニズムを検討するため、ヒト胎生幹細胞由来の心筋細胞をグルコース濃度を変えて培養したところ、形態・遺伝子発現・代謝動態・電気生理学的パラメータすべてにおいて、低グルコース条件下で培養した心筋細胞がより分化度が高かった。グルコースはTCAサイクル・ペントースリン酸経路・ヘキソサミン経路等によって代謝されるが、酵素阻害剤を用いたスクリーニングから、グルコースによる心筋分化抑制は、ペントースリン酸経路による核酸合成が主要な役割を果たしていることが判明した。したがって、高グルコースは核酸合成を介して心筋分化を抑制することが示唆される。

#### 参考文献

Zhu H, et al. Two dimensional electrophysiological characterization of human pluripotent stem cells derived cardiomyocyte system. *Sci Rep*. 2017

Young CS, et al. A Single CRISPR-Cas9 Deletion Strategy that Targets the Majority of DMD Patients Restores Dystrophin Function in hiPSC-Derived Muscle Cells. *Cell Stem Cell*. 2016. PubMed PMID: 26877224.

Nakano H, et al. Glucose inhibits cardiac muscle maturation through nucleotide biosynthesis. *In revision*

担当：分子糖代謝制御 藤谷 (8855)