

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 27 年4 月 5 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 徳島大学
職 名 助教
研究代表者 堤 理恵

下記のとおり平成26年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 14016)

1. 共同研究課題名	ACE2 を介したアミノ酸による心保護作用効果のメカニズムの解明		
2. 共同研究目的	心筋梗塞の予防的・治療的手段としてアミノ酸の効果を明らかにし、その効果における ACE2の役割と作用メカニズムを解明することを本共同研究の目的とする。		
3. 共同研究期間	平成 26 年 4 月 1 日 ~ 平成 27 年 3 月 31 日		
4. 共同研究組織			
氏 名	所属部局等	職名等	役割分担
(研究代表者) 堤理恵	ヘルスバイオサイエンス 研究部・代謝栄養学分野	助教	研究の実施・研究統括
(分担研究者) 阪上 浩	ヘルスバイオサイエンス 研究部・代謝栄養学分野	教授	研究の立案と助言
黒田 雅士	ヘルスバイオサイエンス 研究部・代謝栄養学分野	大学院生	研究の実施
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル解析	氏 名 北村忠弘

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

1. 心筋梗塞・虚血による心筋細胞死における ACE2 とアミノ酸の役割の解明

共同研究者の Penninger/Kuba らにより、ACE2 が心臓において重要であることが明らかにされている。本研究では ACE2KO マウスを用いて心臓虚血再灌流実験における ACE2 の役割を明らかにし、アミノ酸投与の有効性を検討する。また ex vivo 低酸素モデルを用いて有効なアミノ酸の同定を行う。

2. アミノ酸代謝とレニンアンジオテンシン系のクロストークの解析

これまでの結果より、アミノ酸による mTORC を介した心保護作用はオートファジーを制御し、ミトコンドリアにおける代謝システムを制御することによって生じていることが示唆された。レニンアンジオテンシン系の ACE2 をノックアウトし、アミノ酸の影響を検討することで、mTORC およびミトコンドリア代謝のシグナルの変動を解析し、代謝システムへの影響を明らかにする。

7. 共同研究の成果

1. 心筋梗塞・虚血による心筋細胞死における ACE2 とアミノ酸の役割の解明

本研究では、まず ACE2 ノックアウトマウスを入手し、繁殖させ、スクリーニングを行った。8週齢雄マウスを用いて心臓虚血再灌流実験を行い、ACE2 を欠損させると、心筋梗塞サイズが大きくなることが明らかとなった。またこれまでに有効性を確かめてきたロイシンやインスリンにおいてはこのサイズを縮小させることはできなかった。さらにスクリーニングとして網羅的に各アミノ酸を投与して検討を行ったところ、フェニルアラニンとグルタミン酸に有効性が確認された。

2. アミノ酸代謝とレニンアンジオテンシン系のクロストークの解析

mTORC 系を抑制することで、ミトコンドリアの融合因子である Opa1 が抑制され、エネルギー代謝が抑制された。ACE2 ノックアウトマウスでは mTORC シグナルを抑制しないと、ミトコンドリアのエネルギー代謝が活性化されていたが、抑制することにより、ミトコンドリアエネルギー産生が正常値となった。また、ACE2 ノックアウトではオートファジー関連分子 LC3 が活性化されていた。

現在これらについて論文を執筆すると共に、詳細なメカニズムについて追加実験を行っている。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載, 又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお, 論文の場合は, 別刷りを1部提出して下さい。)

特になし(現在執筆中)