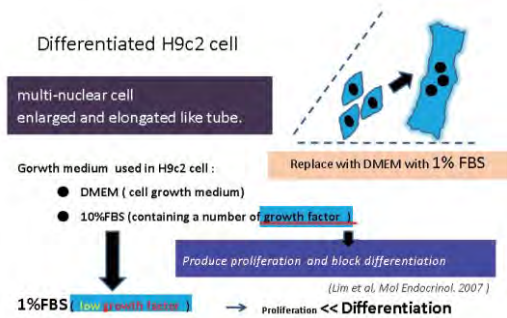


# 心不全時のインスリン抵抗性心筋細胞を再現したex vivoシステム

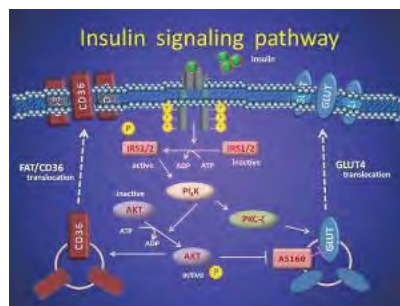
## ■ 概要

わが国では高齢化社会が進み、慢性心不全の患者数は100~250万人おり、今も増え続けている。また、慢性心不全における心筋細胞では、基質代謝の変化とインスリン抵抗性が病態を悪化させる増悪因子であることが知られている。現在、慢性心不全の再入院を減らし、医療費負担を軽減させるために、新しい心不全治療薬の開発が求められ、慢性心不全のインスリン抵抗性を改善させる“代謝改善薬”の心不全治療に対する効果が期待されているが、まだ十分な研究開発は行われていない。

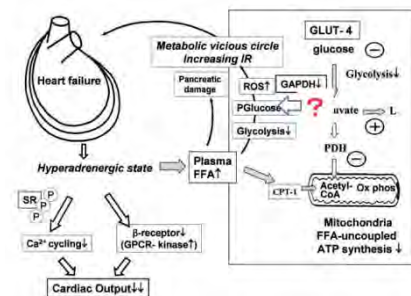
## ■ 株化された心筋芽細胞からより心筋細胞に近い細胞を創出



図：細胞の分化方法



図：インスリンシグナルパスウェイ

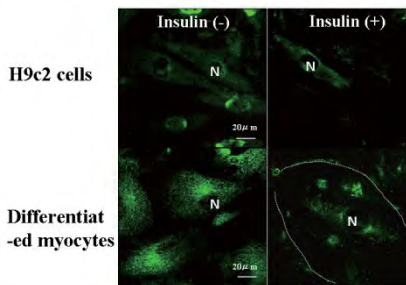


図：Metabolic Vicious Cycle

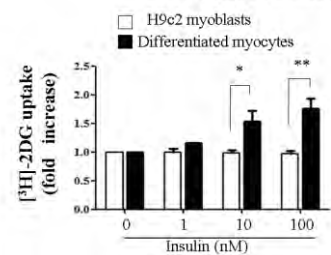
分化したH9c2細胞では、(1)原性蛋白(Myogenin, TroponinT)とインスリンシグナル蛋白(insulin receptor, IRS 1, GLUT4)の発現が亢進し、(2)インスリン刺激によるGLUT4 translocationと2-DG 取り込みが明らかであった(右図)。

これらのことは、分化したH9c2細胞は糖代謝の実験に適した性質を持つことを示す。

### GLUT4 translocation after insulin



### Insulin-induced 2-DG uptake in differentiated cells

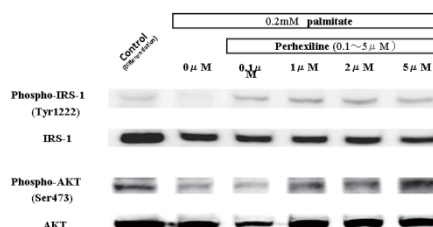


さらに、パルミチン酸負荷した細胞で、(1)インスリン刺激による糖取り込みが低下、(2)インスリン刺激によるIRS-1とAKTのリン酸化が抑制、(3)IRS-1-serineの過リン酸化が生じ、同レベルでのシグナルの抑制、を確認している。これらのことは、パルミチン酸負荷によるEx vivoインスリン抵抗性心筋細胞モデルが確立したことを示唆する。

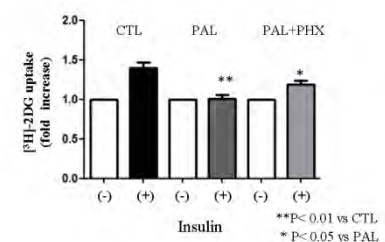
## ■ 心不全に対する心筋代謝改善薬の効果を簡易にスクリーニング

ペルヘキシリン(Perhexiline)を前投与した細胞では、(1)パルミチン酸によるインスリンシグナルのリン酸化抑制が改善、(2)パルミチン酸による糖取り込み抑制が改善した(右図)。このことは、ペルヘキシリンはパルミチン酸による心筋インスリン抵抗性を改善したことを示す。このように、Ex vivoインスリン抵抗性心筋細胞モデルは、心筋代謝改善薬の効果判定に有用となる。

### Phosphorylation of IRS-1 and AKT by insulin Under Perhexiline treatment



### Glucose uptakes in perhexiline-treated cell



## □ 想定される用途

- ・ 心不全時の心筋細胞の基質代謝・エネルギー代謝を簡易に評価
- ・ 新規または既存薬からの抗心不全薬のスクリーニング