

2018年7月10日

東北大学大学院医学系研究科

左心不全に伴う肺高血圧症の発症メカニズムを解明 - 新規の心不全治療薬候補の同定 -

【研究のポイント】

- 左心不全に伴う肺高血圧症は、心不全患者の予後（治療とその後の回復）に大きく影響するが、その発症メカニズムについては未だ不明な点が多い。
- Rho-kinase^{注1}の遺伝子破壊マウスを用いた解析により、左心不全に伴う肺高血圧症発症においてタンパク質サイクロフィリンA（CyPA^{注2}）が重要な役割を果たしていることを発見した。
- CyPAの発現を抑制する低分子化合物を探索し、心不全治療効果のあるセラストールを同定した。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川宏明（しもかわ ひろあき）教授、佐藤公雄（さとう きみお）准教授、砂村慎一郎（すなむら しんいちろう）医師の研究グループは、左心不全に伴う肺高血圧症発症における分子メカニズムを解明しました。類似した2つのRho-kinase（ROCK1とROCK2）のそれぞれの遺伝子破壊マウス（ノックアウトマウス）を用いた解析により、心不全の進展において心筋細胞のROCK1とROCK2が異なる役割を担っていることを発見しました。また、Rho-kinaseの下流でCyPAが酸化ストレス^{注3}を増幅することにより、左心不全に伴う肺高血圧症の発症に深く関わっていることを解明しました。さらに、CyPAを標的とした新規心不全治療薬の探索を行い、生薬の成分であるセラストールを同定しました。

本研究は、心不全患者の予後に影響する重要な因子である肺高血圧症の分子メカニズムの解明した重要な報告です。また、心不全治療効果のある低分子化合物を同定したことから、今後、臨床応用につながることを期待されます。

本研究成果は、7月9日午後3時（米国東部時間、日本時間7月10日午前4時）に米国科学アカデミー（National Academy of Sciences, NAS）の学会誌であるProceedings of the National Academy of Sciences of the USA, PNAS 誌（電子版）に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業、及び日本学術振興会科学研究費助成金の支援を受けて行われました。

【研究内容】

心不全は、心臓の筋肉が障害されることにより心臓のポンプ機能が低下し、肺や全身の臓器に必要な血液量を送り出すことができない病態です。心不全患者の一部において、左心房の血圧の上昇が肺に血液を送り出す動脈(肺動脈系)に影響し、肺動脈の収縮や肥厚(リモデリング)が引き起こされ、肺高血圧症の発症に至ることが知られています(図1)。この左心不全に伴う肺高血圧症は心不全患者の治療とその後の回復(予後)に重要な影響を与えますが、その肺高血圧症の発症メカニズムについては未だ完全には解明されていません。現状では、薬剤治療やペースメーカーといった植込み型のデバイス治療などが心不全治療に用いられていますが、依然として死亡率が高く、新規の心不全治療薬の開発が待ち望まれています。

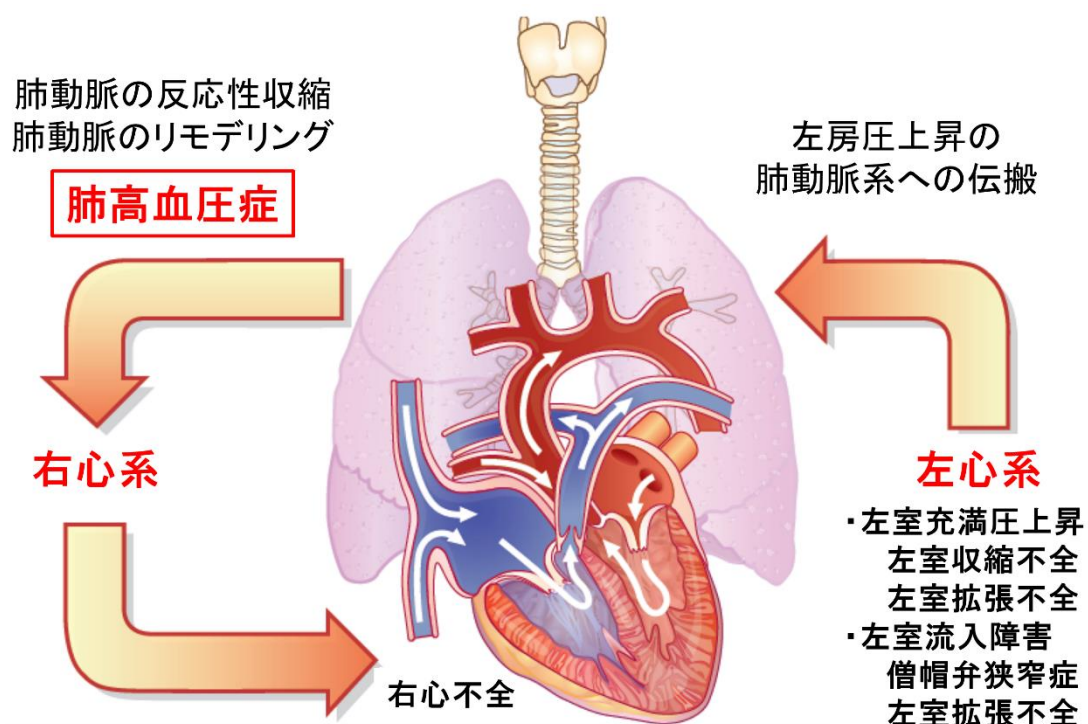
下川教授の研究グループは、これまで細胞の重要な生理機能に関与しているタンパク質ローキナーゼ(Rho-kinase)が循環器疾患に深く関与していることを報告してきました。本研究では、遺伝子改変動物や臨床検体を用いた解析の結果、左心不全に伴う肺高血圧症発症の分子メカニズムにおいてRho-kinaseとシクロフィリンA(CyPA)が、酸化ストレスの増幅を介して重要な役割を果たしていることを発見しました。

本研究では、類似した2つのRho-kinaseであるROCK1とROCK2の遺伝子破壊マウス(ノックアウトマウス)において、大動脈をゆるく縛ることで左心房圧を上昇させた圧負荷心不全モデルを作成することにより、心不全の病態の進行でROCK1とROCK2が異なる役割を担っていることを世界で初めて証明しました(図2)。さらにその下流で、酸化ストレス増幅タンパク質CyPAが、左心不全に伴う肺高血圧症発症に深く関わっていることを解明しました(図3)。また、CyPAを標的とした新規心不全治療薬の探索を行った結果、生薬成分であるセラストールを投与すると心不全が改善されることを発見しました(図4)。

本研究の成果から、左心不全に伴う肺高血圧症の新たな発症メカニズムが明らかになり、肺高血圧症においてRho-kinaseとCyPAが重要な役割を担っている可能性が示されました。今後本研究に基づき、基礎研究から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチを進展させ、新規治療薬の開発につながることを期待されます。

【用語解説】

- 注1. Rho-kinase: 低分子量 GTP 結合タンパク質 Rho の標的タンパク質であり、収縮、増殖、遊走、遺伝子発現誘導など細胞の重要な生理機能に関与している。これまで多くのグループが Rho-kinase の活性化が様々な循環器疾患に深く関与していることを報告している。
- 注2. CyPA: 酸化ストレスにより Rho-kinase 依存性に細胞から分泌されるタンパク質。分泌された細胞外 CyPA が酸化ストレスをさらに誘導することで、酸化ストレスの悪循環を形成することが知られている。
- 注3. 酸化ストレス: 反応性の高い活性酸素により細胞が障害されている状態。



(Rosenkranz S, et al. *Eur Heart J*. 2016.)

図 1. 左心不全に伴う肺高血圧症

左心不全による左房圧の上昇が肺動脈系に持続して伝搬されることにより、肺動脈の収縮や肥厚（リモデリング）が引き起こされ、肺高血圧症に至ることが知られている。

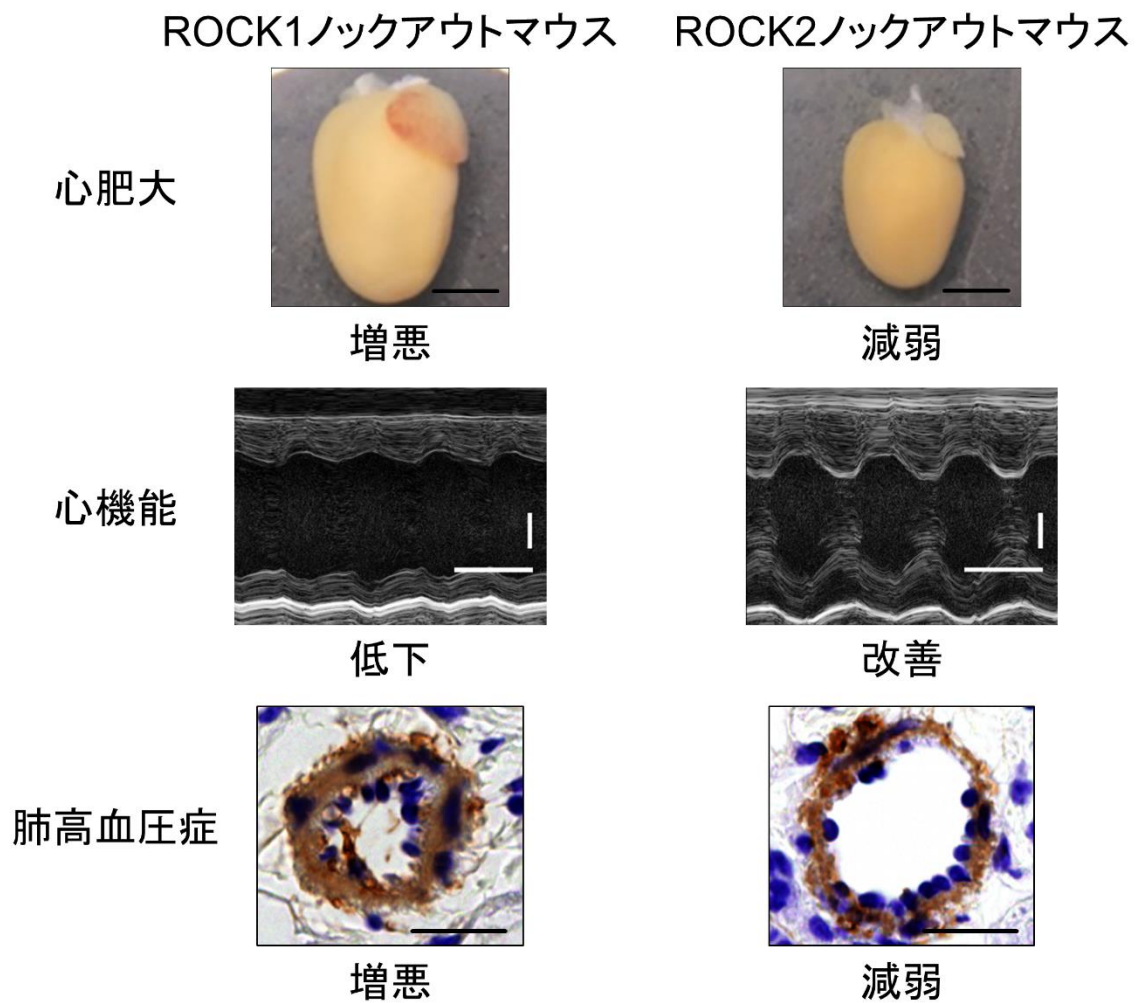


図 2. ROCK1 ノックアウトマウスと ROCK2 ノックアウトマウスの圧負荷応答の違い

圧負荷による心機能低下とそれに伴う肺高血圧症が、ROCK1 ノックアウトマウスでは増悪し、ROCK2 ノックアウトマウスでは減弱することを発見した。

血漿中CyPA濃度

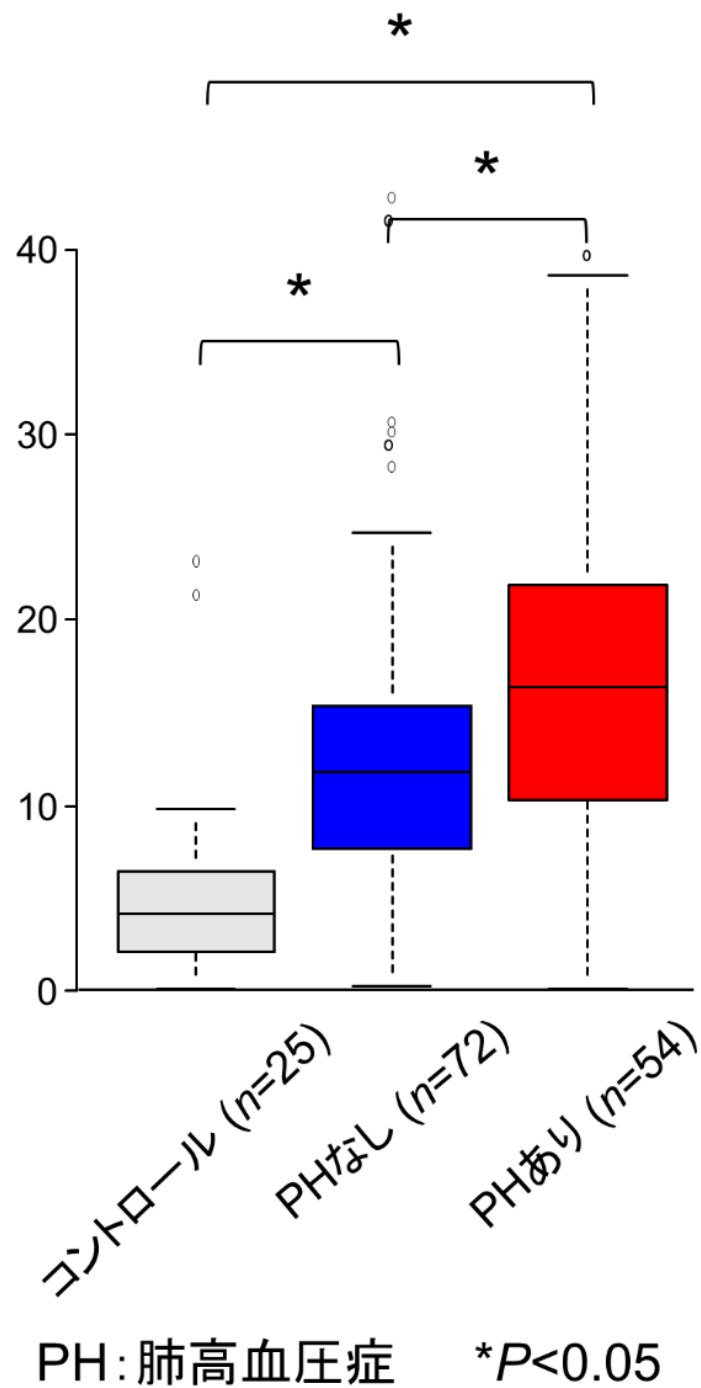
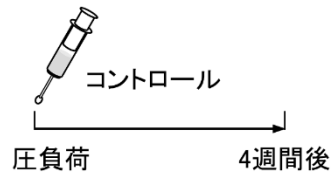
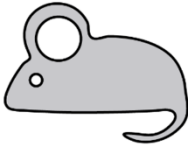
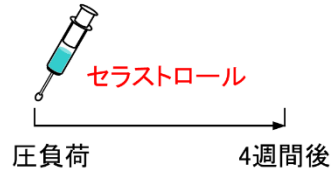
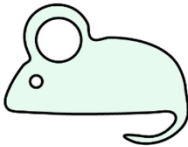


図 3. 肺高血圧症を伴う左心不全では血漿中 CyPA 濃度が上昇
心不全患者の血漿中 CyPA 濃度は、健常者に比し上昇を認め、特に肺高血圧症
を伴うと有意に高値であることを発見した。

野生型マウス



野生型マウス



■ コントロール ■ セラストロール * $P < 0.05$

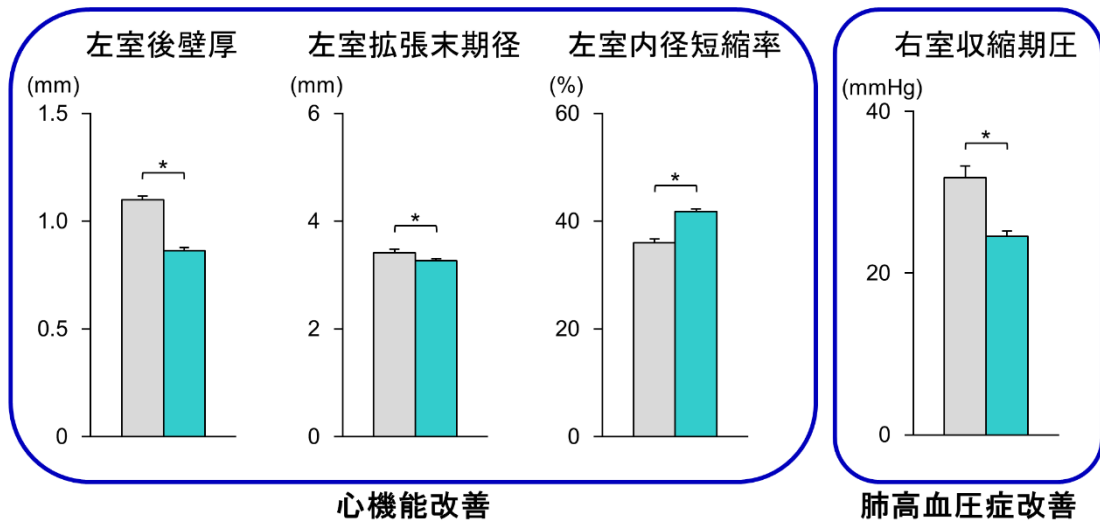


図 4. セラストロールによる圧負荷心不全の改善

セラストロールを圧負荷後の野生型マウスに投与すると、圧負荷による心機能低下とそれに伴う肺高血圧症が改善することを発見した。

【論文題目】

(英語)

Title: Different Roles of Myocardial ROCK1 and ROCK2 in Cardiac Dysfunction and Postcapillary Pulmonary Hypertension in Mice

Authors: Shinichiro Sunamura, Kimio Satoh, Ryo Kurosawa, Tomohiro Ohtsuki, Nobuhiro Kikuchi, Md. Elias-Al-Mamun, Toru Shimizu, Shohei Ikeda, Kota Suzuki, Taijyu Satoh, Junichi Omura, Masamichi Nogi, Kazuhiko Numano, Mohammad Abdul Hai Siddique, Satoshi Miyata, Masahito Miura, and Hiroaki Shimokawa

(日本語)

タイトル：左心不全に伴う肺高血圧症発症における ROCK1 と ROCK2 の役割分担の解明

著者名：砂村 慎一郎, 佐藤 公雄, 黒澤 亮, 大槻 知広, 菊地 順裕, Md Elias Al-Mamun, 清水 亨, 池田 尚平, 鈴木 康太, 佐藤 大樹, 大村 淳一, 野木 正道, Mohammad Abdul Hai Siddique, 宮田 敏, 三浦 昌人, 下川 宏明

掲載誌名: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2018; (in press) .

【お問い合わせ先】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号： 022-717-7152

Eメール： shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号： 022-717-7891

FAX 番号： 022-717-8187

Eメール： pr-office@med.tohoku.ac.jp