

心不全の新たな発症・進展メカニズムの解明

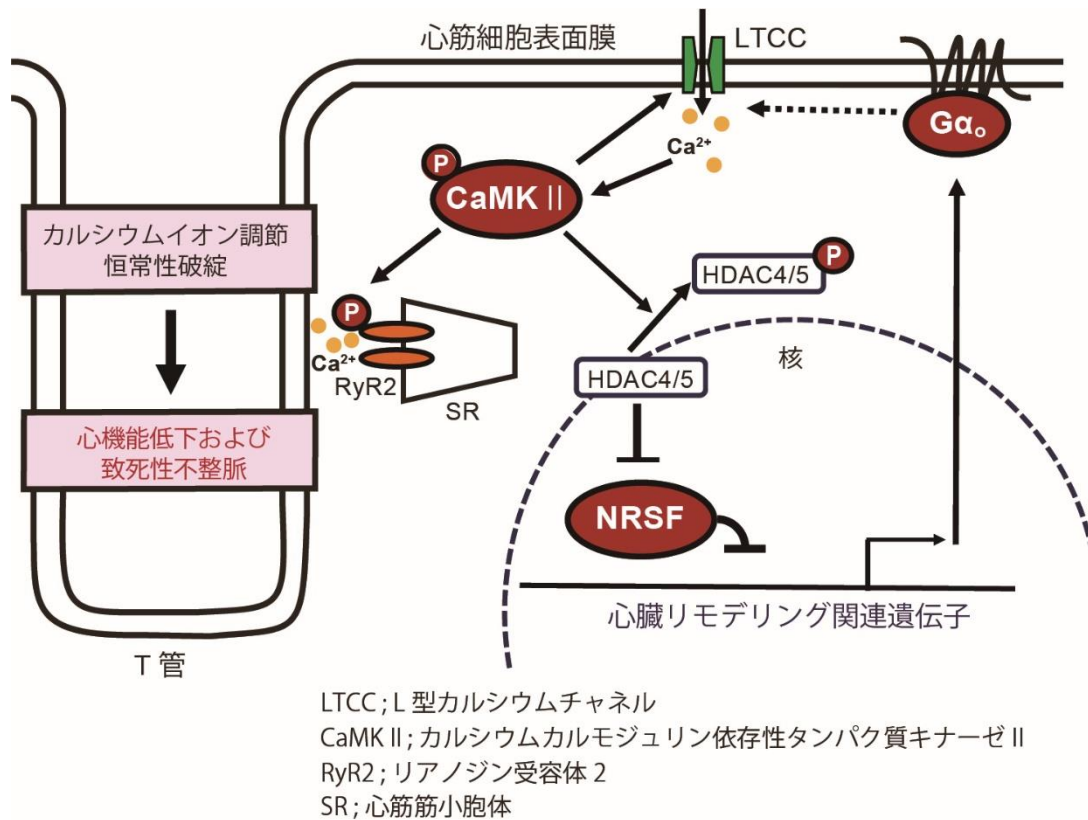
【研究成果のポイント】

心不全の新たな治療薬開発にも役立つ、新規心不全発症・進展メカニズムを解明しました。

【概要】

様々な循環器疾患の終末像である心不全は、心筋の収縮や弛緩の障害を基盤とする予後不良の症候群であり、その病態に心筋細胞内カルシウムイオン調節の異常が深く関与することが知られています。心筋細胞内カルシウムイオン調節においては細胞外から細胞内へカルシウムイオンを透過させる L 型カルシウムチャネル (LTCC) と、細胞内に存在しカルシウムイオンを蓄えている心筋筋小胞体 (SR) からのリアノジン受容体 2 (RyR2) を介したカルシウムイオン動員が重要な役割を果たします。正常な心筋の収縮には心筋に存在する T 管と呼ばれる膜構造における LTCC と SR との連関が重要であることが知られています。心不全ではこうしたカルシウムイオン動員機構に異常が生じており、T 管での LTCC 活性が低下し、それ以外の表面細胞膜において LTCC 活性が上昇することや、カルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ II (CaMKII) などの病的なカルシウムシグナルが活性化し SR 上の RyR2 のリン酸化を引き起こしその正常な機能を阻害していることなどが知られていますが、これらの病態形成に関与する詳細なメカニズムは明らかではなく、その解明による新規治療薬開発が望まれています。今回、信州大学医学部循環器内科学教室 桑原宏一郎教授、信州大学医学部分子薬理学教室 山田充彦教授、京都大学大学院医学研究科循環器内科学 中川靖章助教らの研究グループは、ミシガン大学、順天堂大学などとの共同研究により、転写抑制因子 NRSF により制御され不全心において発現亢進する遺伝子 GNAO1 の発現抑制が複数のマウス心不全モデルにおいてその病態を改善すること、逆に心筋における GNAO1 の過剰発現は心機能低下を引き起こすことを見出しました。また GNAO1 が心不全にかかわるメカニズムとして、GNAO1 によりコードされるタンパク質 Gαo の発現亢進が心筋表面細胞膜における LTCC の活性を上昇させることで心筋細胞内での病的カルシウムシグナル経路の活性化とカルシウムイオン調節恒常性破綻をきたすことを見出し、Gαo の病的ストレスによる心筋での発現亢進が心不全の発症・進展にかかわっていることを世界で初めて明らかにしました。本研究は心不全の新しい治療薬開発に役立つことが期待されます。

この研究成果は 2021 年 12 月 8 日に国際学術誌「Circulation Research」にオンライン掲載されました。



【背景】

心疾患は本邦において悪性新生物に次いで死因の第2位であり、心不全は心疾患の中で最も高い割合を占めています。超高齢社会の到来により、今後さらに心不全患者が増加することが予想されています。またあらゆる心血管疾患の終末像である心不全は、近年の治療法の進歩にもかかわらず、いまだ予後不良の疾患症候群でもあります。そのため、心不全の発症・進展のメカニズムを明らかにすることによる新規治療標的の同定、新規治療法開発が急務とされています。

【研究手法・成果】

心不全の心臓において発現が亢進する遺伝子群に注目し、それら遺伝子の発現を制御する因子として転写抑制因子 neuron-restrictive silencer factor (NRSF) の意義を以前見出していました (Kawahara K, et al. EMBO J 2003)。今回共に心不全を呈する心筋特異的 NRSF ノックアウトマウスおよび心筋特異的優勢抑制変異型 NRSF 過剰発現マウスの解析を通じて、NRSF により制御される遺伝子である GNAO1 が不全心筋において発現亢進していることを見出しました。ノックアウトマウスによる GNAO1 の発現抑制が上記マウスを含む複数の心不全モデルマウスにおいてその病態を改善すること、逆に心筋における GNAO1 の過剰発現は心機能低下を引き起こすことを確認し、GNAO1 によりコードされるタンパク質である Gαo の病的ストレスによる心筋での発現亢進が、心機能低下および心不全の発症・進展に重要な役割を果たしていることを世界で初めて明らかにしました。またそのメカニズムとして、Gαo の発現亢進が心筋表面細胞膜における L 型カルシウムチャネルの局在活性を上昇させることで心筋細胞内での病的カルシウムシグナル経路の活性化とそれに引き続くカルシウムイオン調節の恒常性破綻をきたすことを明らかにしました。

【波及効果・今後の予定】

本研究は心不全の発症・進展の新たなメカニズムの解明であり、超高齢社会の到来により急増する心不全の病態の理解をさらに進めるものとなります。また本研究は $G\alpha_o$ を標的とした新しい心不全治療薬の開発にもつながる可能性があり、いまだ予後不良の疾患症候群である心不全に対する新しい治療薬の開発に役立つことが期待されます。

【論文タイトルと著者】

タイトル : NRSF-*GNAOI* Pathway Contributes to Regulating Cardiac Ca^{2+} Homeostasis

著 者 : Hideaki Inazumi, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa, Yoshihiro Kuwabara, Takuro Numaga-Tomita, Toshihide Kashihara, Tsutomu Nakada, Nagomi Kurebayashi, Miku Oya, Miki Nonaka, Masami Sugihara, Hideyuki Kinoshita, Kenji Moriuchi, Hiromu Yanagisawa, Toshio Nishikimi, Hirohiko Motoki, Mitsuhiko Yamada, Sachio Morimoto, Kinya Otsu, Richard M. Mortensen, Kazuwa Nakao, Takeshi Kimura.

掲 載 誌 : Circulation Research (2020 Impact Factor 17.367)

D O I : <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318898>