

令和元年6月24日

心臓線維化と拡張障害型心不全に関わるタンパク質の発見！

名古屋大学大学院医学系研究科の原 昭壽（はら あきとし）客員研究者、高橋 雅英（たかはし まさひで）教授、室原 豊明（むろはら とよあき）教授、榎本 篤（えのもと あつし）准教授らの研究グループは、国立循環器病センター研究所の齋藤 茂芳（さいとう しげよし）上級研究員（大阪大学医学系研究科 助教 クロスアポイントメント）らと共同で、さまざまな心疾患に関わる現象である“心臓線維化”を制御する分子メカニズムを明らかにしました。今回、研究グループが注目する分子“メフリン”が、心臓線維化を起こす原因となる“筋線維芽細胞（マイオファイibroblast）^{*1}”の活性を抑える作用があること、未だ有効な治療法が確立されていない「拡張障害型心不全」の病態に関わっていることを報告しており、今後の創薬への可能性が期待されます。

私達の心臓は血液を体中に送るポンプの働きをしています。心臓が送った血液が酸素と栄養を運び、我々の体を維持しています。心不全とは、このポンプとしての機能が低下した状態を言います。弱った心臓では全身に血液が十分に送られず、息切れや倦怠感、むくみを起こします。心不全には大きく2つのタイプがあり、「収縮障害型心不全」と「拡張障害型心不全」に分けられます。収縮障害のある心不全は、左心室が縮む力が低下した状態で、昔からよく知られており、その治療も劇的に発展してきました。一方で、拡張障害のある心不全は、左心室が広がりにくいことによって生じる心不全です。その原因としては線維化^{*2}や心筋肥大による心臓の硬化が関わっていると言われていました。拡張障害型心不全の患者数はかなり多いことが近年わかってきましたが、その特異的な治療はまだ確立していません。本研究グループは、心臓に存在する線維芽細胞（ファイibroblast）^{*3}に発現している分子”メフリン”に注目し、線維芽細胞が心臓の線維化・硬化をもたらす筋線維芽細胞に変化する過程をコントロールするメカニズムを明らかにしました。メフリンの減少が心臓の硬化をもたらす、拡張障害型心不全を起こすことを報告しています。この成果により、未だ特異的な治療が存在しない拡張障害型心不全の治療開発において重要な知見となることが期待されます。本研究成果は、米国心臓学会雑誌「Circulation Research」電子版（日本時間2019年6月22日）に掲載されました。

ポイント

○心臓が固くなり広がりにくくなることで起こる心不全を「拡張障害型心不全」と言い、心不全全体の半分を占めていると言われていたのですが、この状態に有効な治療法は見つかっていません。

○心臓が固くなる原因のひとつに、心臓線維化という現象があります。線維芽細胞が活性化して筋線維芽細胞に変化し、線維化促進性のタンパク質を大量に作り出すことで線維化を起こします。

○本研究では線維芽細胞が筋線維芽細胞に活性化することを抑制するタンパク質“メフリン”の機能を明らかにし、さらにメフリンの不足が拡張障害型心不全を起こすことを示しました。

○心不全または線維化に関わる多くの疾患の治療ターゲットとして期待できます。

1. 背景

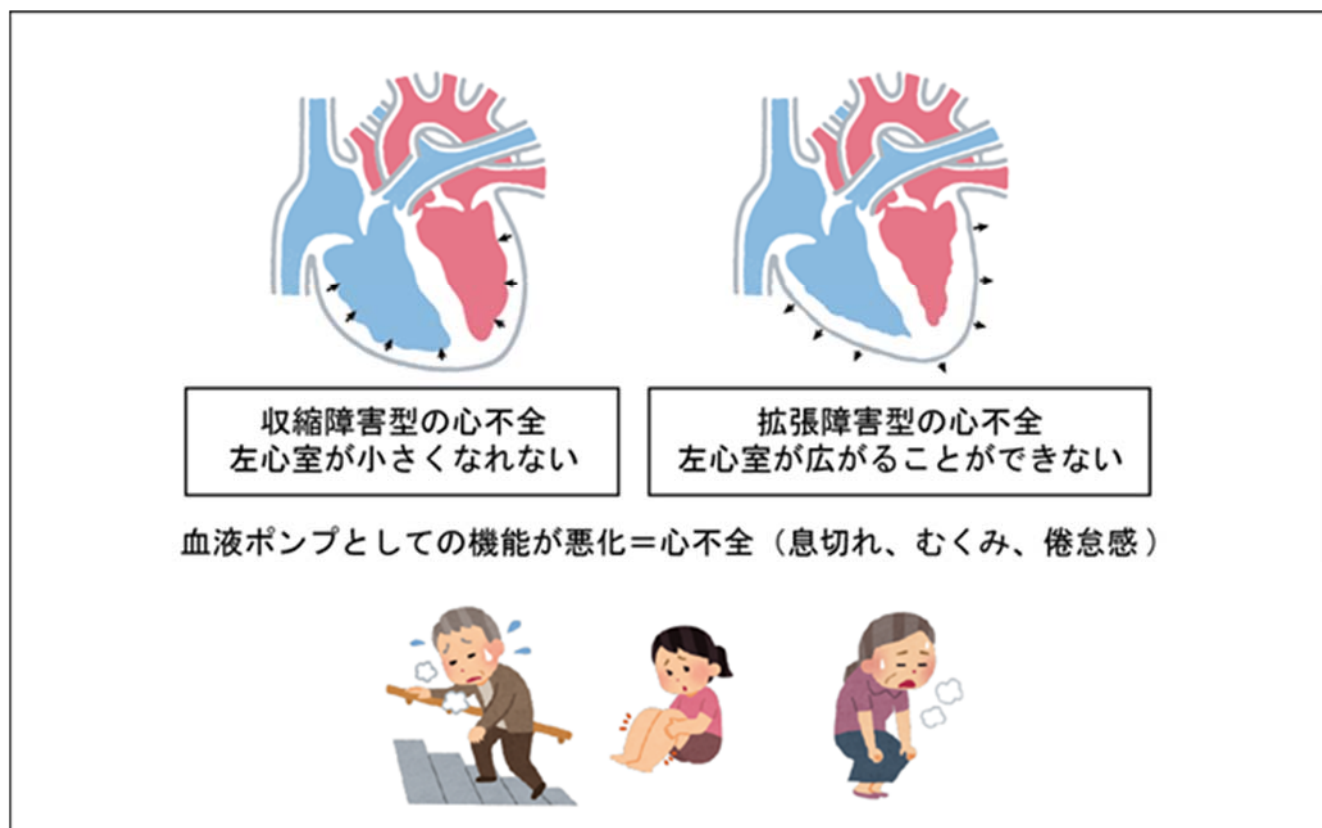
心不全は未だに世界中で多くの死亡原因となっている疾患群です。心不全とは、全身に血液を送り出すという心臓のポンプ作用がうまく行かずに、息切れ・足のむくみ・倦怠感などの症状が出る状態です。心臓を構成する心筋細胞の収縮力が落ちるタイプの心不全は収縮障害型心不全と呼ばれ、以前よりよく知られその治療も研究され発展してきました。近年、心不全全体の半分近くに拡張障害が関係していることもわかり注目されるようになってきました。拡張障害を伴う心臓は、加齢や高血圧、虚血性心疾患、心筋症、炎症性疾患、糖尿病などの原因により心臓の線維化が誘導され、組織が固くなることが示されています。しかし、どのようなメカニズムが心臓線維化を誘導し、どのような治療が有効であるかは詳細にはわかっていません。

線維化は、コラーゲンなどを多く含む細胞外構成タンパク質（細胞外マトリクス）が過剰に蓄積し、正常な組織と置き換わってしまう現象で、線維化により臓器が固くなったり正常に機能しなくなったりします。この線維化に密接に関わっているのが細胞外マトリクスタンパク質を多量に産生する機能をもつ筋線維芽細胞（マイオファibroblast）です。病的な状態で分泌される TGF- β ※4 というタンパク質は筋線維芽細胞の活性化を誘導し、線維化を促進します。また、今までの研究で、筋線維芽細胞は心臓に存在する線維芽細胞（fibroblast）が変化した細胞であるということがわかっていました。

2. 研究成果

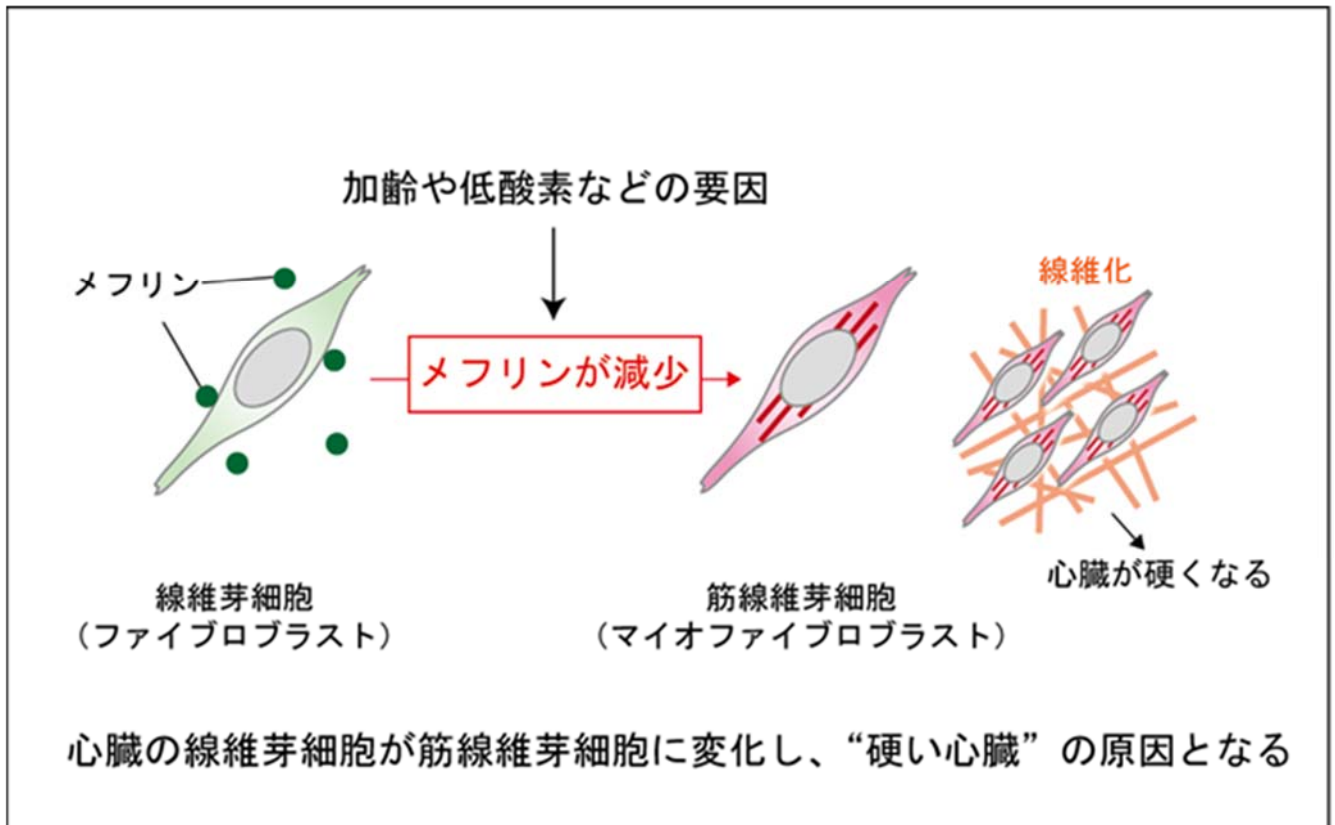
今回、研究チームは、心臓線維化を促進する細胞である筋線維芽細胞の活性化前の状態である線維芽細胞が細胞膜にもつ分子“メフリン”に注目しました。メフリンを持つ細胞を培養し、メフリンを強制的かつ多量に発現させる遺伝子操作を行ったところ、筋線維芽細胞への変化が起こりにくいことがわかりました。反対に、メフリン発現を抑制する遺伝子操作を行うと、より多くの細胞が筋線維芽細胞に変化しました。今までに線維化に関わる因子として報告がある TGF- β 、低酸素環境、基質硬度の高い環境、加齢などの要素で、細胞のメフリン発現が抑えられてしまうことがわかりました。そこで、メフリンを全く持たない動物はどのような変化を起こすのかを見るために、遺伝子からメフリンを取り除いたマウス（ノックアウトマウス）を作成しました。このマウスに心不全を誘導する手術を行ったところ、ノックアウトマウスは通常マウスに比べて心

臓の壁が厚く、より繊維化の強い、硬い心臓になることがわかりました。この特徴は、高齢者の「拡張障害型心不全」によく似ていました。また、心臓線維化を抑制する因子 BMP7^{※5} とメフリンが分子的に結合すること、メフリンを多く発現する細胞では BMP7 の効果が増強されることを発見しました。このことにより、メフリンは BMP7 とともに筋線維芽細胞の活性化に抑制的な作用をもつこと、メフリンが不足した状態は「拡張障害型心不全」の病態に関わることが示されました。



3. 今後の展開

本研究の重要な点として、今まで病態に不明な点が多く、特異的な治療選択肢がなかった「拡張障害型心不全」の病態の一部を解明し、創薬の可能性を提案したことです。今後、メフリンを投与した動物で心不全が改善する、などの結果が得られれば、メフリンそのものまたはメフリンの発現を誘導する薬剤が有効な心不全治療薬となる可能性があります。また、病的な線維化は心不全だけでなく、腎不全・肝不全・がん・各種肺疾患にも関わる全身的な現象です。さらなる研究を進め、多くの線維性疾患の治療につながることを期待しています。



4. 用語説明

(※1) 筋線維芽細胞 (マイofibroプラスト)

コラーゲンなど線維化に必要な細胞外構成タンパク質を多く産生する細胞。この細胞の過剰な活性化は病的な線維化を引き起こすことになる。

(※2) 線維化

体を構成する細胞でない部分 (細胞外) を構成するコラーゲンなどのタンパク質が蓄積すること。傷が治る際には必要な過程だが、過度な線維化は臓器の機能を障害する。

(※3) 線維芽細胞 (ファイibroプラスト)

心臓の心筋以外の部分である“間質”に存在する細胞。心臓の構造を維持する機能があり、病的状態では筋線維芽細胞に変化する。

(※4) TGF- β

線維芽細胞の筋線維芽細胞への変化を誘導するタンパク質。病的線維化にはこのタンパク質が強く関わっている。

(※5) BMP7

TGF- β の作用とは反対に、線維化を抑制する機能を持つタンパク質

5. 発表雑誌

雑誌名 : Circulation Research (2019 年 6 月 22 日の電子版に掲載)

論文タイトル : Roles of the mesenchymal stromal/stem cell marker meflin in cardiac tissue repair and the development of diastolic dysfunction

著者 : Akitoshi Hara^{1,2,11}, Hiroki Kobayashi^{1,3,11}, Naoya Asai^{1,4}, Shigeyoshi Saito⁵, Takahiro Higuchi⁵, Katsuhiko Kato², Takahiro Okumura², Yasuko K Bando², Mikito Takefuji², Yasuyuki Mizutani^{1,6}, Yuki Miyai¹, Shoji Saito⁷, Shoichi Maruyama⁷, Keiko Maeda⁶, Noriyuki Ouchi², Arata Nagasaka⁸, Takaki Miyata⁹, Shinji Mii¹, Noriyuki Kioka¹⁰, Daniel L. Worthley³, Toyooki Murohara², Masahide Takahashi^{1,4,*} & Atsushi Enomoto^{1,*}

所属 : ¹Department of Pathology, ²Cardiology, ⁴Division of Molecular Pathology, Center for Neurological Disease and Cancer, ⁶Gastroenterology, ⁷Nephrology, and ⁹Anatomy and Cell Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

³School of Medicine, University of Adelaide and South Australian Health and Medical Research Institute, Adelaide, South Australia, Australia

⁵Department of Biomedical Imaging, National Cardiovascular and Cerebral Research Center, Suita, Osaka, Japan

⁸Division of Anatomy, Department of Human Development and Fostering, Meikai University School of Dentistry, Saitama, Japan

¹⁰Division of Applied Life Sciences, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Sakyo, Kyoto, Japan

¹¹These authors contributed equally

DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.119.314806](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.314806)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Cir_Res_190624en.pdf