

令和元年10月23日

心不全治療薬の新規開発に期待！ ～ 心不全のメカニズムを新たに解明 ～

名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学の 坂口 輝洋 客員研究者、竹藤 幹人 助教、室原 豊明 教授、同大神経情報薬理学の 天野 睦紀 准教授、貝淵 弘三 教授らの研究グループは、プロテインキナーゼ N (PKN) ※¹ が関与した心不全の新規メカニズムを明らかにしました。

心臓は血液を全身に送り出すポンプの役割をしています。心臓が送った血液が酸素と栄養を運び、我々の組織を維持しています。心不全とは、心臓に異常が生じ、ポンプとしての機能が破綻した結果、息切れや倦怠感、むくみを起こし、運動能力が低下する症候群です。心疾患の死亡は日本において、悪性新生物（癌）に次ぎ 2 番目の死亡原因となっており、回復する見通しの低い疾患として知られています。

キナーゼとは目的とする分子にエネルギーを付加(リン酸化)することで、その分子を活性化または非活性化させる酵素のことで、多くのタンパク質がキナーゼによる変化を受けています。また、細胞内の様々なシグナル伝達※²、物質の化学反応や合成を調節する因子としても機能しており、近年、創薬のターゲットとして注目されています。これまでの研究で低分子量 GTP 結合タンパク質の RhoA※³ は myocardin-related transcription factor A (MRTFA) ※⁴ を介し、転写因子※⁵ serum response factor (SRF) ※⁶ を活性化し、心不全関連遺伝子の発現を促進することが報告されています。MRTFA はアクチン※⁷ との結合により SRF 活性を抑制しますが、MRTFA とアクチンとの結合の制御に関わるメカニズムはわかっていませんでした。

今回、MRTFA を PKN の新規基質と同定し、MRTFA がアクチンと結合する部位が PKN により、リン酸化され、アクチンとの結合を明らかに阻害していることを発見しました。心筋細胞で特異的に遺伝子から PKN を取り除いたマウス(PKN ノックアウトマウス)では、心不全によって促進された MRTFA/SRF が複合体の形成を抑制し、心不全関連遺伝子の発現が抑制されることが示されました。これらの成果から、PKN が心不全の新たな病態の解明や新規治療薬の開発への貢献が期待されます。

本研究成果は、2019 年 9 月 30 日付け米国心臓学会雑誌「Circulation」電子版に掲載されました。

ポイント

- 心不全をはじめとした心血管疾患は、世界中で多くの死亡原因となっており、心不全の新規治療法の開発が期待されています。
- PKNはMRTFAのリン酸化によりアクチンとの結合を阻み、SRFを介した心不全関連遺伝子の発現を活性化していることが証明されました。
- PKNが心不全の新たな病態の解明、治療の標的になることが期待されます。

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ます。日本においても、心疾患の死亡は悪性新生物（癌）に次ぎ2番目に多く、心不全による死亡は心疾患の内訳のなかで、もっとも死亡数が多い疾患であり、今後の高齢化に伴い、更に患者数の増加が予想されます。心不全治療は、 β 遮断薬やアンギオテンシン受容体阻害薬^{※8}の有効性が報告されていますが、1980年代以降治療薬の目立った進歩がなされていないのが現状となっています。そのような状況のなかで、心不全治療薬の新規開発が期待されています。

2. 研究成果

今回、研究チームではPKNが心不全に関する役割を明らかにすることを目的として、マウスの心不全モデルを作成しました。実験では、マウスの心筋でPKNが活性化していることが分かりました。次に、PKNノックアウトマウスを作成し、心不全を誘導する手術を行うと、心臓の肥大化や心臓の線維化^{※9}が通常のマウスに比較して抑制されていました。生化学実験^{※10}では、MRTFAのアクチンに結合する部位がPKNによりリン酸化され、アクチンとの結合を明らかに阻害していることを見出しました。続いて、心不全モデルの心臓を用いた免疫沈降法^{※11}では、PKNノックアウトマウスで心不全によって促進されたMRTFA/SRFの複合体の形成を抑制し、SRFと心不全関連遺伝子のプロモーターとの結合が阻害されることが示されました。本研究によりPKNはMRTFA/SRFを介して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

本研究の重要な点は、PKNを介した心不全メカニズムを新たに解明したことです。PKNはMRTFAのリン酸化を介してアクチンとの結合を阻害し、SRFを介した心不全関連遺伝子の発現をもたらすことを証明しました。近年、キナーゼ阻害薬は高い選択性^{※13}が得られ、創薬のターゲットとしても注目されており、上記のメカニズムの解明による新規創薬の可能性が期待されます。

4. 用語説明

※1 プロテインキナーゼN

1990年代に発見されたタンパク質をリン酸化するキナーゼ（プロテインキナーゼ）の一つ。その作用については不明な点が多い。

※2 シグナル伝達

刺激となる何らかの形の生化学的情報を受けた分子が、他の分子に別の刺激を誘導することで

次々と情報を伝えていくこと。

※3 RhoA

不活型から活性型に変換されることで下流の標的分子に情報を伝達するタンパク。細胞極性、細胞周期、細胞接着、平滑筋収縮に関連する。

※4 MRTFA (myocardin-related transcription factor A)

アクチン結合性転写活性因子で、アクチンとの結合が外れると核内に移行し、serum response factor (SRF)を活性化する。

※5 転写因子

DNA に特異的に結合するタンパク質の一群で、DNA の遺伝情報を RNA に変換する過程を進めたり、抑えたりする。

※6 SRF (serum response factor)

心血管系の分化や病態形成、筋分化、胚発生など多彩な生命現象に関与する転写因子

※7 アクチン

すべての真核生物に多量に存在するタンパクで、細胞骨格の主要な構成成分。球状の G-アクチンという単量体と G-アクチンが多数重合した繊維状の F-アクチンという 2 つの形で存在している。

※8 β 遮断薬・アンギオテンシン受容体阻害薬

β 受容体と呼ばれる交感神経に関わる部位の作用を抑えることで心臓を保護する薬。血管を収縮させ血圧を上昇させるアンギオテンシンというホルモンの働きを抑えることで心臓を保護する薬。

※9 線維化

臓器に膠原線維(コラーゲン)などの細胞外基質と呼ばれる物質が蓄積し、臓器が硬くなること。

※10 生化学実験

生命現象を化学的に研究し、細胞器官内で生じる反応を、試験管のなかで再現する実験。

※11 免疫沈降法

抗原と抗体が結合することを利用して目的の抗原を検出・分離する、化学の実験手法のこと。

※12 プロモーター

遺伝子の上流部分にあり、プロモーターに転写因子が結合することで、DNA から RNA への合成が始まる。

※13 選択性

ある化学反応が、それと同時に生じうる他の化学反応より優先して起こること。高い選択性がある薬剤は副作用が少なくなる。

5. 発表雑誌

掲載紙：Circulation

論文名：Protein kinase N promotes stress-induced cardiac dysfunction through phosphorylation of myocardin-related transcription factor A and disruption of its interaction with actin.

著者：Teruhiro Sakaguchi¹, Mikito Takefuji^{1*}, Nina Wettschureck², Tomonari Hamaguchi³, Mutsuki Amano³, Katsuhiko Kato¹, Takuma Tsuda¹, Shunsuke Eguchi¹, Sohta Ishihama¹, Yu

Mori¹, Yoshimitsu Yura^{1, 3}, Tatsuya Yoshida¹, Kazumasa Unno¹, Takahiro Okumura¹, Hideki Ishii¹, Yuuki Shimizu¹, Yasuko K. Bando¹, Koji Ohashi⁴, Noriyuki Ouchi⁴, Atsushi Enomoto⁵, Stefan Offermanns², Kozo Kaibuchi³ & Toyoaki Murohara¹

所属 : ¹Department of Cardiology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan.

²Department of Pharmacology, Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Bad Nauheim, Germany. ³Department of Cell Pharmacology, Nagoya University School of

Medicine, Nagoya, Japan. ⁴Department of Molecular Medicine and Cardiology, Nagoya

University School of Medicine, Nagoya, Japan. ⁵Department of Pathology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

DOI : 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041019

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Circ_190930en.pdf