プロテインキナーゼ N による心不全制御機構の解明
～難治性である心臓線維症に新たな治療ターゲット～

【本研究のポイント】

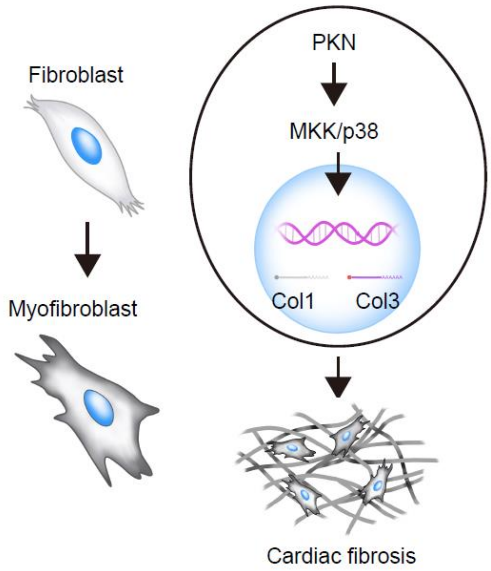
・高齢化社会を背景に心不全パンデミックと呼ばれるほど心不全患者は増加しており、心不全の新たな治療法の開発は急務の課題である。

・心不全には心臓線維化が大きく関与しており、その主体は心臓線維芽細胞が担っているが、詳細なメカニズムは未だ解明されていない。

・心筋梗塞および心不全モデルにおいて、心臓線維芽細胞にあるプロテインキナーゼ N（PKN）は心臓線維化や心機能を制御していることを発見した。

・PKN は心臓線維芽細胞の分化を調整することで、心臓線維化を制御していることを解明した。

・本研究で初めて示した PKN による心臓線維化制御機構から、今後 PKN が心不全の新たな治療標的になることが期待される。



引用：Nature Communications（掲載論文）より

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学講座の吉田 聡哉 大学院生、竹藤 幹人 講師、室原 豊明 教授らの研究グループは、心臓の線維化においてプロテインキナーゼ N(PKN)が重要な役割を担っていることを明らかにしました。

高齢化社会を背景に急増している心不全は、予後不良で難治性の疾患で今や社会問題となっています。心臓は障害を受けると線維化を形成し心臓の構造を維持しようとしますが、過剰な線維化は心臓の機能を障害、低下させ、心不全の発症および進展に大きく寄与します。この心臓線維化のメカニズムに関しては未だ不明な点を多く認めます。以前、本研究グループは心筋細胞の PKN の活性が心筋肥大や心不全に関与することを報告しました(Sakaguchi *et al.*, Circulation 2019)。今回の研究では、心臓線維化を形成する主要な細胞である心臓線維芽細胞に注目し、心臓線維芽細胞に存在する PKN の役割について検討を行いました。心筋梗塞や代謝障害により過剰な心臓の線維化が引き起こされ心臓の機能は低下していきますが、心臓線維芽細胞の PKN 欠損マウスは、野生型マウスに比べこれらによる過剰な線維化が減少し、心臓の機能低下も改善されました。また PKN が心臓線維化を制御している機序として、PKN は p38 MAPK 活性を介して心臓線維芽細胞の分化を調整していることを明らかにしました。

本研究成果は、2024 年 9 月 12 日付で英国、米国科学誌『Nature Communications』に掲載されました。

1. 背景

近年、世界的に心不全患者は急増しており、その難治性と厳しい予後を背景に社会問題となっています。心臓は障害を受けると線維組織を形成することで構造を維持しますが、慢性的な線維組織形成は心臓の機能低下を引き起こし、心不全の発症と増悪に大きく寄与します。心臓の線維化を担っている主体は心臓線維芽細胞ということは知られていますが、そのメカニズムに関しては未だ不明な点が多くあります。以前、本研究グループは心筋細胞のプロテインキナーゼ N(PKN)の活性が心筋肥大や心不全に関与することを報告しました。今回の研究では、心臓線維芽細胞に注目し、心臓の線維化における PKN の役割について検討を行いました。

2. 研究成果

心臓線維芽細胞には PKN1、PKN2 が発現しており、AngⅡ[*1] および TGFβ[*2] 刺激により PKN が活性化されることを確認しました。そして、心臓線維芽細胞特異的 PKN ノックアウトマウスを作製し、心筋梗塞後の線維化範囲および心機能を野生型マウスと比較したところ、心臓線維芽細胞特異的 PKN ノックアウトマウスは心臓の線維化が抑制され、左室収縮能の低下も改善されました。

次に、心臓線維芽細胞における PKN の働きに関して検討しました。心臓線維芽細胞には主に増殖能、移動能、筋線維芽細胞[*3] への分化能があります。心臓線維芽細胞の PKN をノックダウンさせ TGFβで刺激をすると、コントロールと比較して増殖能と移動能は有意な変化は認めませんでしたが、αSMA[*4] の発現が著明に低下し、コラーゲンⅠ、コラー

ゲンⅢ[*5]の産生も抑制されました。

続いて、PKN が心臓線維芽細胞の分化を調整するメカニズムを検証しました。心臓線維芽細胞の分化には p38 MAPK[*6]と smad2/3[*7]が関与していることが明らかになっていますが、PKN をノックダウンさせると p38 MAPK の活性が著明に抑制され、反対に PKN を過剰に発現させると p38 MAPK の活性が亢進しました。一方で smad2/3 への影響は認めませんでした。

また心筋梗塞に加え、収縮の保たれた心不全(HFpEF)[*8]についても検証したところ、心臓線維芽細胞特異的 PKN ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較し線維化が抑制され、拡張障害の進行抑制も確認されました。

3. 今後の展開

本研究の結果、心臓線維芽細胞の PKN は心臓線維化を制御していることが明らかになりました。今後 PKN を標的とした心不全の新たな治療法開発を展開する予定です。

【用語説明】

＊1)AngⅡ:アンジオテンシンⅡ。強力な血管収縮作用を持ち、副腎皮質で作られるアルドステロンの分泌を促進させます。心不全を引き起こす原因因子の一つとされています。

＊2)TGFβ:サイトカインの一種で、細胞の増殖、分化、細胞死など様々な作用を促すことが知られており、心筋梗塞や心不全でも分泌が亢進しています。

＊3)筋線維芽細胞:線維芽細胞が分化した細胞で、損傷組織の修復、再生、恒常性維持のためにコラーゲンを分泌し、線維化形成に関与しています。

＊4)αSMA:alpha-smooth muscle actin。収縮性を持ったタンパク質であり、線維芽細胞には発現せず、筋線維芽細胞に発現することから、筋線維芽細胞マーカとして用いられています。

＊5)コラーゲンⅠ、Ⅲ:組織損傷時に筋線維芽細胞などが分泌する線維化組織の主成分です。

＊6)p38 MAPK:MAPK ファミリーに属し、様々なストレスやサイトカインによって活性化されます。線維芽細胞の分化を調整していることが知られています。

＊7)smad2/3:TGFβの刺激を細胞表面から核に伝達する転写因子です。p38 MAPK と同じく線維芽細胞の分化を調整していることが知られています。

＊8)HFpEF:heart failure with preserved ejection function。左室駆出率が維持されている心不全で、拡張不全を認めます。駆出率が低下した心不全同様、難治性で有効な治療法が乏しい病態です。

【論文情報】

雑誌名:Nature Communications

論文タイトル:Protein kinase N promotes cardiac fibrosis in heart failure by fibroblast-to-myofibroblast conversion

著者:Satoya Yoshida,[1] Tatsuya Yoshida,[1] Kohei Inukai,[1] Katsuhiro Kato,[1]

Yoshimitsu Yura,[1] Tomoki Hattori,[1] Atsushi Enomoto,[2] Koji Ohashi,[3] Takahiro Okumura,[1] Noriyuki Ouchi,[3] Haruya Kawase,[1, 4] Nina Wettschureck,[4] Stefan Offermanns,[4] Toyoaki Murohara,[1] and Mikito Takefuji.[1]
所属：
[1]Department of Cardiology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan
[2] Department of Pathology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan
[3]Department of Molecular Medicine and Cardiology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan
[4]Department of Pharmacology, Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Bad Nauheim, Germany

DOI:10.1038/s41467-024-52068-0

English ver.
https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical E/research/pdf/Nat 240912en.pdf

【関連情報】
インタビュー記事「静かなるキナーゼ、その働きとは？」（名大研究フロントライン）