

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11766

研究課題名(和文) プログラニュリンの加齢性心肥大に伴う心不全における役割の解明

研究課題名(英文) The effect of progranulin on aging-related cardiac hypertrophy and heart failure

研究代表者

大濱 透 (Ohama, Tohru)

大阪大学・歯学研究科・助教

研究者番号：20467583

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Progranulin(PGRN)は脳科学分野では、その変異により脳の老化が促進して各種の認知症との関連が以前から報告されていた。我々は老化に伴って進行する心肥大、心不全や動脈硬化とPGRNとの関連について検討した。PGRN欠損に伴い、心筋細胞での老化現象は促進しており、また心肥大、心不全もコントロールマウスと比較して起こりやすかった。またそのメカニズムにbeta-cateninの活性化が関与する可能性を見出した。また、PGRN欠損に伴う動脈硬化進展過程にライソゾーム機能異常が関与することも見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦における高齢化社会がこの先も進んでいくと思われる。その中で認知症患者も同時に増加が見込まれるが、Progranulin(PGRN)変異と認知症患者との関連が示唆され、変異により老化が促進することが報告されていた。我々は老化に伴い、心肥大、心不全が今後も間違いなく増加すると思われるが、PGRN欠損による心不全、動脈硬化発症のメカニズムを見出し、老化に伴うこれらの疾患の治療ターゲットの一つを見出したことは学術的にも社会的にも意義は大きいものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Progranulin(PGRN) have been reported that its mutation might be associated with accelerated brain aging, leading to some types of dementia in the neuroscience field. We examine whether PGRN is related to aging-associated cardiac hypertrophy/heart failure and atherosclerosis. PGRN deficiency leads to accelerated aging in the cardiomyocyte and exhibits more severe cardiac hypertrophy and heart failure compared with control mice, possibly due to beta catenin activation. We also show that PGRN deletion enhances development of atherosclerosis, possibly due to lysosomal/autophagy dysfunction.

研究分野：循環器内科

キーワード：progranulin cardiac hypertrophy heart failure beta catenin aging

1. 研究開始当初の背景

我々は以前 Progranulin (PGRN)が炎症惹起蛋白である Granulin に分解されないように HDL (high density lipoprotein)の主要構成蛋白であるアポ A- と結合することを見出した。(HDL/apolipoprotein A-I binds to macrophage-derived progranulin and suppresses its conversion into proinflammatory granulins. Okura H, Yamashita S, Ohama T, Saga A, Yamamoto-Kakuta A, Hamada Y, Sougawa N, Ohyama R, Sawa Y, Matsuyama A. J Atheroscler Thromb. 2010 ;17(6):568-577.) その後、PGRN が動脈硬化進展に与える影響を検討するために、アポ E-KO マウスと掛け合わせて PGRN/アポ E のダブル KO マウスを作成してアポ E-KO マウスと動脈硬化への影響について比較検討したところ、ダブル KO マウスで動脈硬化がより強く進行していることを見出した。(Deletion of progranulin exacerbates atherosclerosis in ApoE knockout mice. Kawase R, Ohama T, Matsuyama A, Matsuwaki T, Okada T, Yamashita T, Yuasa-Kawase M, Nakaoka H, Nakatani K, Inagaki M, Tsubakio-Yamamoto K, Masuda D, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M, Ohmoto Y, Nishihara M, Komuro I, Yamashita S. Cardiovasc Res. 2013 ;100(1):125-133.) また、PGRN 欠損により脳の老化現象が促進して、各種認知症との関連が示唆される報告があったため、心臓においても PGRN 欠損と老化に伴い増加する心肥大、心不全との関連について検討したところ、PGRN 欠損により心臓での老化が促進して心肥大、心不全が発症しやすくなることを見出した。また、その詳細なメカニズムについて検討した。同時に、PGRN 欠損による動脈硬化進行でマクロファージの泡沫化過程にライソゾームの機能異常も見出しており、その詳細なメカニズムの検討も行っていった。PGRN 欠損と認知症との関連についての報告はすでになされていたが、これまでのマウス実験の結果から認知症の患者の中で PGRN 欠損または低値のケースで循環器疾患との関連についての検討を行うこととした。

2. 研究の目的

高齢化社会に飛躍的に増加すると予想される心不全、特に現在病態が明らかではない HFpEF のモデル動物となりうる Progranulin (PGRN)-knockout (KO)マウスを用いて、心臓における老化促進とそれに伴う心肥大、さらには心不全の病態を明らかにして心不全の新たな治療ターゲットを見出すことである。特に PGRN は近年、脳神経科学の分野では極めて注目されており、その変異による前頭側頭変性症やアルツハイマー病との関連が示唆されており、アルツハイマー病のモデルマウスに PGRN を投与すると脳でのアミロイドの沈着が抑制されることを示した報告も出てきている。一方、認知症と同様に加齢に伴い増加する心不全と PGRN との関連についての報告は皆無である。我々は今回、PGRN が欠損すると心臓においても老化が促進することを見出し、野生型マウスと比較して心肥大が促進して、負荷により心不全を発症することを見出した。その心不全のメカニズムの検討とさらに PGRN 欠損で動脈硬化が著しく進行するメカニズムの検討を行う。また認知症患者の中で PGRN 欠損、低値の患者での動脈硬化や心肥大、心不全の進行などの循環器疾患との関連を検討する。

3. 研究の方法

前頭側頭変性症、アルツハイマー病患者における PGRN 低値患者の心機能の検討を行うため、PGRN 変異と発症との関連が示唆されている前頭側頭変性症、アルツハイマー病患者において、血中 PGRN 低値患者は PGRN 変異が疑われるため、倫理委員会の審査を経て、承認されれば、本邦

認知症の第一人者である当大学精神医学講座の池田教授との共同研究で心肥大を含む心機能の検討を心エコーなどで行うことも検討していたが、欧米と比較して本邦では前頭側頭変性症、アルツハイマー病患者における PGRN 変異が少ないことや実際にパイロット的に行った検討でもコントロールと比較して両認知症患者の PGRN 濃度で有意に低下している症例は認めず、また明らかな心肥大症例も認めなかった。我々は以前より PGRN 欠損で動脈硬化が進展するにあたり、ライソゾームの機能異常が関与することを見出しており、そのメカニズムの検討を行うこととした。また PGRN が欠損することで脳の老化が促進することが報告されていたこともあり、心臓においても心肥大、心不全が促進することを見出し、そのメカニズムの詳細な検討を行うこととした。

4 . 研究成果

残念ながら、PGRN 低値や欠損の患者を見出すことには至らず、PGRN と循環器疾患の関連性を人で示すことはできなかった。

脳において PGRN が欠損すると老化が促進することから、心臓においても加齢に従い、心肥大、心不全を引き起こす要因になるのかを対照マウスと比較検討し、PGRN-KO マウスが加齢に従い、心肥大を強く引き起こし、また高齢マウスでは有意に著明な心不全を惹起することを見出していたが、これらの心肥大のメカニズムとして、 β -catenin 依存性に引き起こされることを in-vitro でも証明し、論文発表した(Progranulin deficiency leads to enhanced age-related cardiac hypertrophy through complement C1q-induced β -catenin activation. Zhu Y, Ohama T, Kawase R, Chang J, Inui H, Kanno K, Okada T, Masuda D, Koseki M, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S. J Mol Cell Cardiol. 2020 Jan;138:197-211. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.12.009.)。また PGRN 欠損に伴う動脈硬化進展の過程でライソゾームの機能異常を見出していたが、その詳細なメカニズムの検討も行い、NPC2 の trafficking 異常で autophagy-lysosome 系のコレステロール分解障害を認めることを見出し、現在論文投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Zhu Y, Ohama T, Kawase R, Chang J, Inui H, Kanno K, Okada T, Masuda D, Koseki M, Nishida M, Sakata Y, Yamashita S.	4. 巻 138
2. 論文標題 Progranulin deficiency leads to enhanced age-related cardiac hypertrophy through complement C1q-induced beta-catenin activation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular and Cellular Cardiology	6. 最初と最後の頁 197-211
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yjmcc.2019.12.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Yinghong Zhu
2. 発表標題 Progranulin deficiency leads to enhanced age-related cardiac hypertrophy through complement C1q-induced beta-catenin activation
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zhu Y
2. 発表標題 Progranulin deficiency leads to enhanced age-related cardiac hypertrophy through complement C1q-induced beta-catenin activation.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions Meeting.
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------