

令和 3 年 4 月 13 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17551

研究課題名(和文) エストロゲン非遺伝子経路を用いた、新規心不全治療の開発

研究課題名(英文) Development of Brandnew Heart Failure Therapy with Estrogen Non-nuclear Signaling

研究代表者

福馬 伸章 (Fukuma, Nobuaki)

東京大学・医学部附属病院・特任臨床医

研究者番号：30834634

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、エストロゲン受容体(ER)非遺伝子経路を障害した遺伝子改変マウスを作成し、以下の点を解明した。1. ER非遺伝子経路は、エストロゲンによる心保護作用に重要な役割を果たす。2. ER非遺伝子経路はNO-cGMP-PDE5経路を介して心保護効果をもたらす。3. sGC stimulatorは、PDE5阻害薬と異なりエストロゲン欠乏状態でも心収縮能、拡張能を改善させる。さらに、内皮特異的に非遺伝子経路を障害させた遺伝子改変マウスを用いて、心臓でのエストロゲンによる血管内皮増殖因子(VEGF)産生、および血管新生には、内皮における非遺伝子経路が重要な役割を果たすことを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、オスの動物モデルによるevidenceの構築が中心であったなかで、心不全の疫学、および心不全治療薬の効果に、性差があることが明らかになっている。今回の研究によって、拡張障害、収縮不全を含めた心不全の性差の機序を明らかにし、cGMP経路を介した心不全治療の性差の機序を解明した。これらは、実際にcGMP関連の心不全治療薬の効果を第三層試験にて証明したVICTORIA trial, PARAGONなどの性差の影響が考えられる臨床研究の背景機序を明らかにしており、これから性差に基づいた新たな心不全治療薬の開発に発展させる礎となっている。

研究成果の概要(英文)：We utilized a novel gene modified mice in that ER non nuclear signaling was ablated and clarified these things.

1. ER non nuclear signaling plays an important role in estrogenic cardio-protective effects 2. This estrogen derived cardio-protective effects are provided by NO-cGMP-PDE5 pathway in the heart 3. sGC stimulator can exert its cardio-protective effects regardless of the estrogen status, making sharp contrast with PDE5 inhibitor
Furthermore, We utilized endothelial cell specific knock-in mouse of ER non nuclear signaling. We clarified endothelial non-nuclear signaling works cardio-protective by VEGF production followed by the reactive angiogenesis.

研究分野：心不全

キーワード：心不全 cGMP エストロゲン non-nuclear signaling

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、性差医療に基づく心不全治療へのアプローチが注目されている。心不全イベントは、女性のほうが男性より多くなる傾向がある。^{1,2} 女性ホルモンであるエストロゲンが心保護効果をもつことについては多数の基礎、臨床の報告がなされているが、³⁻⁵ 現在までエストロゲンの心不全に対する臨床応用は実現していない。エストロゲンは性差を作り、生体の恒常性を保つ非常に広範な作用を持つホルモンであるため、心不全予後にとって有益な効果、有害となる効果が混在していることがこの原因として考えられる。また、心不全に対する新規治療薬として、cGMP シグナルを賦活化させる薬(PDE 阻害薬、soluble Guanylyl cyclase (sGC) stimulator、Neprilysin inhibitor (NEPi)が注目されているが、^{6,7} 興味深いことに、これら cGMP 経路に関わる心不全治療薬の効果には、性差が指摘されている。しかし、これらの機序の詳細はいまだ解明されていない。

2. 研究の目的

エストロゲンの心保護効果の機序、及び cGMP 経路を介する心不全治療薬の性差機序の解明

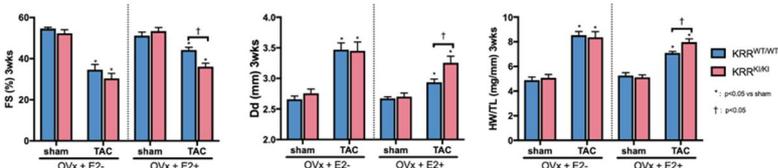
3. 研究の方法

Estrogen receptor α (ER α) が、細胞膜の anchor protein である striatin に結合できないよう遺伝子改変されたマウス (KRR^{KI/KI} マウス) を作成し、エストロゲンが eNOS を活性化させる経路として報告されている ER α non-nuclear signaling が障害されたモデルを作成した。このマウスに対し、圧負荷による心不全を誘発させ、エストロゲンによる心保護効果、および cGMP 関連心保護薬の効果への影響を検証した。

4. 研究成果

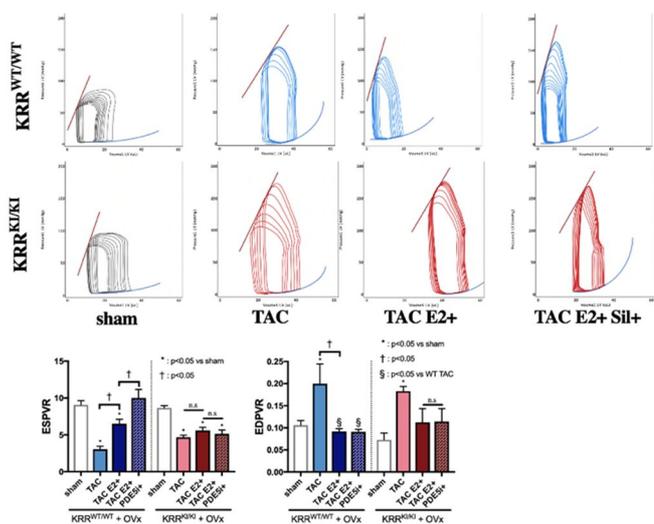
1 ER α non-nuclear signaling は、エストロゲンによる心保護作用で重要な役割を果たす

E2 が欠乏した閉経後モデル (卵巣摘出モデル) において、圧負荷による心不全ではエストロゲン投与の野生型マウスに比べ大きな心機能の低下と心拡大を認めた。また、ER α non-nuclear signaling を障害した KRR^{KI/KI} 群において、エストロゲンによる心リモデリングの抑制に有意な低下が認められた。これから、ER α non-nuclear signaling がエストロゲンによる心保護効果に寄与していることが考えられた。



2 ER α non-nuclear signaling は cGMP-PDE5 経路を介して心保護効果をもたらす

閉経後マウス、および KRR^{KI/KI} において、cGMP-PDE5 経路を賦活化する Sildenafil (PDE5 阻害薬) の効果が消失した。このことからエストロゲンの non-nuclear signaling は cGMP 経路を介した心保護効果をもたらすことが示唆された。また、この経路は心拡張能に対する保護的な効果も有していることがわかり、ER α non-nuclear signaling の選択的な賦活化によって心不全の約半数を占める HFpEF に対する心保護効果も期待できることが示唆された。

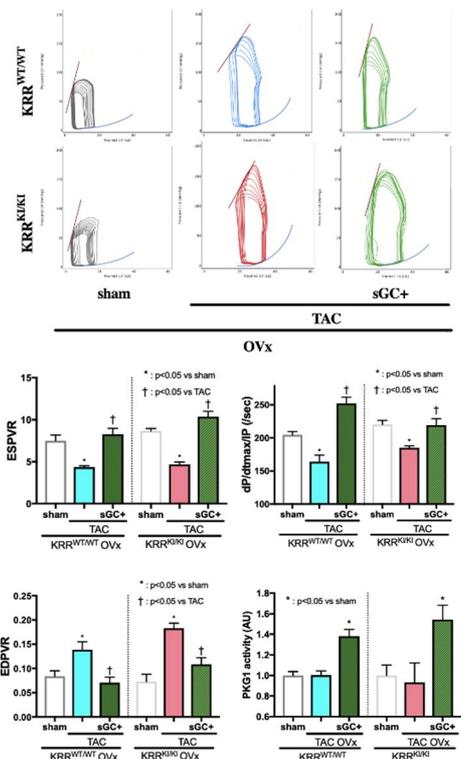


3 sGC stimulator は、エストロゲン欠乏状態でも心保護作用をもたらす

一方、Sildenafil と同様に cGMP 経路を賦活化させる sGC stimulator は、エストロゲンの状態に関わりなく効果を認めた。このことは、sGC stimulator は PDE 5 阻害薬と異なり、閉経後の女性であっても心保護効果があることを示唆していた。

これらの結果から、ER α non-nuclear signaling が cGMP 経路を介して心保護的な効果をもたらしていること、新規心不全治療薬である sGC stimulator は閉経後女性であっても、心保護効果を認めることが示された。

今までオスの動物モデルによる検証が中心であったなかで、メスの遺伝子改変マウスを用いた実験系を用いることにより、これから臨床適用が本格化すると考えられる cGMP 経路を介した心不全治療薬の効果に、性差があることを証明した。さらに、エストロゲンによる心保護的な経路を特定し、心不全治療に生かすことができると考えられ、新たな心不全治療を臨床に応用する端緒となる可能性がある。



参考文献

1. Adams KF, Jr., Sueta CA, Gheorghide M, O'Connor CM, Schwartz TA, Koch GG, Uretsky B, Swedberg K, McKenna W, Soler-Soler J and Califf RM. Gender differences in survival in advanced heart failure. Insights from the FIRST study. *Circulation*. 1999;99:1816-21.
2. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Pina IL, Granger CB, Ostergren J, Michelson EL, Solomon SD, Pocock S, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA and Investigators C. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007;115:3111-20.
3. Skavdahl M, Steenbergen C, Clark J, Myers P, Demianenko T, Mao L, Rockman HA, Korach KS and Murphy E. Estrogen receptor-beta mediates male-female differences in the development of pressure overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H469-76.
4. Menazza S and Murphy E. The Expanding Complexity of Estrogen Receptor Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2016;118:994-1007.
5. Pelzer T, Loza PA, Hu K, Bayer B, Dienesch C, Calvillo L, Couse JF, Korach KS, Neyses L and Ertl G. Increased mortality and aggravation of heart failure in estrogen receptor-beta knockout mice after myocardial infarction. *Circulation*. 2005;111:1492-8.
6. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM and Group VS. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-1893.
7. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Investigators P-H and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nobuaki Fukuma, MD, PHD, Eiki Takimoto, MD PHD, Kazutaka Ueda, MD, PHD, Pangyen Liu, MD, Miyu Tajima, MD, Yu Otsu, MD, PHD, Taro Kariya, MD, PHD, Mutsuo Harada, MD, PHD, Haruhiro Toko, MD, PHD, Kaori Koga, MD, PHD, Robert M. Blanton, JR, MD, Richard H. Karas, MD, PHD, Issei Komuro, MD, PHD	4. 巻 5(3)
2. 論文標題 Estrogen Receptora Non-Nuclear Signaling Confers Cardioprotection and Is Essential to cGMP-PDE5 Inhibition Efficacy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JACC BASIC TO TRANSLATIONAL SCIENCE	6. 最初と最後の頁 282-295
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Nobuaki Fukuma
2. 発表標題 Endothelial estrogen non-nuclear signaling plays a key role in cardio-protective effects via cGMP signaling in failing heart
3. 学会等名 BCVS（国際学会）
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
---------	---------