

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08069

研究課題名（和文）心筋細胞核内情報伝達を標的とした左室拡張不全の新規薬物療法に向けた展開医療研究

研究課題名（英文）Translational Research toward novel pharmacotherapy for left ventricular diastolic dysfunction targeting intranuclear signal transduction in cardiomyocytes

研究代表者

長谷川 浩二（Hasegawa, Koji）

独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・展開医療研究部・研究部長

研究者番号：50283594

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：超高齢化社会の到来と共にますます増加する収縮能の保たれた心不全に対し、その発症を抑制する新たな治療法を確立することは、社会的・医療経済的急務である。申請者はこの20年間、心筋細胞核内情報伝達機構の解明から臨床現場への展開医療研究を精力的に行い、ヒストンアセチル化酵素（HAT）活性を持つp300による心筋細胞核の過剰なアセチル化が心不全発症に重要であること、ウコンの主成分でp300のHAT活性を特異的に抑制するクルクミンが、心不全の発症・増悪を抑制することを見出した。二重盲検無作為化比較臨床試験により、高血圧性心疾患患者において高吸収クルクミンが血中BNP濃度上昇を有意に抑制することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全は高血圧性心疾患、虚血性心疾患などすべての心疾患の共通最終像であるが、年齢と共に心臓は拡張能が低下し、収縮能が正常でも運動耐容能低下や肺うっ血などの心不全を来す。特に収縮能の保たれた心不全（HFpEF）に対して心筋を特異的に標的とした有効な薬物はなく、SGLT2阻害薬の利尿作用・腎保護作用に頼るのみである。超高齢化社会の到来と共に HFpEF は急増しており、心不全の発症と進展を抑制する新たな治療法を確立することは社会的、医療経済的急務である。本研究では情報伝達解明から臨床現場へと着実に研究を進めてきた。

研究成果の概要（英文）：With the arrival of a super-aging society, patients of heart failure with preserved ejection fraction are increasing in number, and it is an urgent necessity to establish a new treatment strategy to suppress the onset of heart failure. For the past 20 years, we have been energetically conducting medical research to elucidate the nuclear signal transduction mechanism in cardiac myocytes. We found that a main component of turmeric, curcumin, that specifically inhibits p300 HAT activity, suppresses the onset and exacerbation of heart failure. A double-blind randomized controlled clinical trial showed that high-absorption curcumin significantly suppressed the rise in blood BNP levels in patients with hypertensive heart disease.

研究分野：循環器内科学 予防医学 薬物療法学

キーワード：心不全 転写調節因子 薬物療法 情報伝達 心筋細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

年齢と共に心臓は拡張能が低下し、収縮能が正常でも運動耐容能低下や肺うっ血などの心不全を来す。心不全は高血圧性心疾患、虚血性心疾患などすべての心疾患の共通最終像であるが、心不全に対する従来の薬物療法には限界があり、特に拡張不全に対して既存の心不全治療薬は無効で、対症療法のみである。超高齢化社会の到来と共に左室拡張機能障害を伴った心不全は急増しており、心不全の発症と進展を抑制する新たな治療法を確立することは社会的、医療経済的急務である。

2. 研究の目的

高血圧による圧負荷、心筋梗塞による細胞死などのストレスが心臓に加わると、そのシグナルは様々な神経・体液性因子に変換される。これらが心不全の発症ならびに増悪に関与しており、
-交感神経遮断薬やアンジオテンシン拮抗薬が左室収縮心不全の治療の基本として確立された。しかし、高齢化とともに急増している左室拡張不全に対する有効な薬物療法は、未だ進展が見られてない。心不全発症・増悪の心筋細胞核内情報伝達において、p300/GATA4 経路が中心的な役割を果たしているという知見は、我々が世界で初めて見出したものであり、極めて独創性が高い。そして p300 の HAT 活性を特異的に抑制するクルクミンが左室拡張不全を改善する可能性をヒトで示し、細胞内情報伝達の最終共通経路を標的とした、より根本的な心不全発症・増悪抑制の薬物療法の確立が、21 世紀の超高齢化社会において是非必要である。申請者は本テーマを国際的にリードしてきた。

3. 研究の方法

申請者はこの 25 年間、心不全の根本的治療法開発のため心筋細胞肥大における核内情報伝達機構の解明を精力的に行い、この分野を国際的にリードしてきた。心筋細胞肥大においてヒストンアセチル化酵素 (HAT) 活性を持つ転写調節因子 p300 が GATA4 因子をアセチル化し、その DNA 結合能が増大させ心筋遺伝子発現を変化させることを見出し (*Mol Cell Biol* 2003; 23: 3593-606) GATA4 因子のアセチル化部位も同定した (*J Biol Chem* 2008; 283: 9828-35)。また心筋細胞で p300 を過剰発現するトランスジェニックマウスの心臓では核のアセチル化が亢進して梗塞後のリモデリングが増悪すること、その増悪には p300 の HAT 活性が必要であることを明らかにした (*Circulation* 2006; 113: 679-690)。そして、天然物ウコンの主成分で p300 の HAT 活性を特異的に抑制するクルクミンが、心筋 GATA4 のアセチル化を抑制することにより心不全の増悪を抑制することを、高血圧心疾患及び梗塞後心不全の 2 つの動物モデルで確認した (*J Clin Invest* 2008; 118: 868-78、下記図 2)。こうして心筋細胞核の過剰なアセチル化が病的な心筋細胞肥大から心不全発症に極めて重要であることが国際的に認識されてきた (*Circ J* 2010; 74: 1059-66 (review))。情報伝達に関するこれら極めて重要な知見を、健康長寿実現のための画期的医療に結び付けてゆくことが必須である。

4 . 研究成果

クルクミンは収縮機能不全への進展・増悪を抑制するのみならず、高血圧から高血圧性心肥大（左室拡張不全）の発症も抑制すること（*Nutrients*. 2021;13(8):2608）を見出し、心筋細胞核内情報伝達を標的とした薬物療法が HFpEF に有用である可能性を示した。そこで「高血圧性心肥大症例を対象とした高吸収クルクミンによる左室拡張障害改善効果検証のための二重盲検無作為化比較臨床試験」として、プラセボを対照として、天然より抽出したクルクミンを 90% 含み、Drug-delivery system を用いて高吸収化したクルクミン 180mg/日を、高血圧性心疾患患者に 24 週間内服して頂く臨床試験を施行した（UMIN000014232）。副作用などは認められず、プラセボに比較して高吸収クルクミンで血中 BNP 濃度上昇が有意に抑制されることを示した（*Eur Heart J Open*. 2022;2(5):oeac057）。このように情報伝達解明から臨床現場へと着実に研究を進めてきた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Funamoto Masafumi, Sunagawa Yoichi, Gempei Mai, Shimizu Kana, Katanasaka Yasufumi, Shimizu Satoshi, Hamabe-Horiike Toshihide, Appendino Giovanni, Minassi Alberto, Koeberle Andreas, Komiyama Maki, Mori Kiyoshi, Hasegawa Koji, Morimoto Tatsuya	4. 巻 14
2. 論文標題 Pyrazole-Curcumin Suppresses Cardiomyocyte Hypertrophy by Disrupting the CDK9/CyclinT1 Complex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1269 ~ 1269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14061269	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 -

1. 著者名 Shimizu Satoshi, Sunagawa Yoichi, Hajika Naruto, Yorimitsu Natsumi, Katanasaka Yasufumi, Funamoto Masafumi, Miyazaki Yusuke, Sari Nurmila, Shimizu Kana, Hasegawa Koji, Morimoto Tatsuya	4. 巻 18
2. 論文標題 Multimerization of the GATA4 transcription factor regulates transcriptional activity and cardiomyocyte hypertrophic response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 1079 ~ 1095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijbs.65664	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 -

1. 著者名 Katanasaka Yasufumi, Saito Ayumi, Sunagawa Yoichi, Sari Nurmila, Funamoto Masafumi, Shimizu Satoshi, Shimizu Kana, Akimoto Takehide, Ueki Chikara, Kitano Mitsuru, Hasegawa Koji, Sakaguchi Genichi, Morimoto Tatsuya	4. 巻 11
2. 論文標題 ANGPTL4 Expression Is Increased in Epicardial Adipose Tissue of Patients with Coronary Artery Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2449 ~ 2449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11092449	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 -

1. 著者名 Katagiri Takahiro, Sunagawa Yoichi, Maekawa Tatsuya, Funamoto Masafumi, Shimizu Satoshi, Shimizu Kana, Katanasaka Yasufumi, Komiyama Maki, Hawke Philip, Hara Hideo, Mori Kiyoshi, Hasegawa Koji, Morimoto Tatsuya	4. 巻 14
2. 論文標題 Ecklonia stolonifera Okamura Extract Suppresses Myocardial Infarction-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction by Inhibiting p300-HAT Activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 580 ~ 580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14030580	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 -

1. 著者名 Funamoto Masafumi, Sunagawa Yoichi, Katanasaka Yasufumi, Kato Toru, Funada Junichi, Ajiro Yoichi, Komiyama Maki, Akao Masaharu, Yasoda Akihiro, Yamakage Hajime, Satoh-Asahara Noriko, Wada Hiromichi, Ikeda Yasumasa, Morimoto Tatsuya, Hasegawa Koji	4. 巻 2
2. 論文標題 Effects of high-absorption curcumin for the prevention of hypertensive heart disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Heart Journal Open	6. 最初と最後の頁 oeac057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjopen/oeac057	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 -

1. 著者名 Sunagawa Yoichi, Katayama Ayumi, Funamoto Masafumi, Shimizu Kana, Shimizu Satoshi, Sari Nurmila, Katanasaka Yasufumi, Miyazaki Yusuke, Hosomi Ryota, Hasegawa Koji, Morimoto Tatsuya	4. 巻 106
2. 論文標題 The polyunsaturated fatty acids, EPA and DHA, ameliorate myocardial infarction-induced heart failure by inhibiting p300-HAT activity in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Nutritional Biochemistry	6. 最初と最後の頁 109031 ~ 109031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2022.109031	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 -

1. 著者名 Komiyama Maki, Ozaki Yuka, Wada Hiromichi, Yamakage Hajime, Satoh-Asahara Noriko, Kishimoto Atsuhiko, Katsuura Yasuhiro, Imaizumi Atsushi, Hashimoto Tadashi, Sunagawa Yoichi, Morimoto Tatsuya, Hasegawa Koji	4. 巻 12
2. 論文標題 Study protocol to determine the effects of highly absorbable oral curcumin on the indicators of cognitive functioning: a double-blind randomised controlled trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e057936 ~ e057936
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2021-057936	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 -

1. 著者名 Sunagawa Yoichi, Funamoto Masafumi, Shimizu Kana, Shimizu Satoshi, Sari Nurmila, Katanasaka Yasufumi, Miyazaki Yusuke, Kakeya Hideaki, Hasegawa Koji, Morimoto Tatsuya	4. 巻 13
2. 論文標題 Curcumin, an Inhibitor of p300-HAT Activity, Suppresses the Development of Hypertension-Induced Left Ventricular Hypertrophy with Preserved Ejection Fraction in Dahl Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2608 ~ 2608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13082608	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 -

1. 著者名 Sunagawa Y, Miyazaki Y, Funamoto M, Shimizu K, Shimizu S, Sari N, Katanasaka Y, Ito M, Ogawa T, Ozawa-Umeta H, Hasegawa K, Morimoto T	4. 巻 81
2. 論文標題 A novel amorphous preparation improved curcumin bioavailability in healthy volunteers: a single-dose, double-blind, two-way crossover study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Funct Foods	6. 最初と最後の頁 104443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jff.2021.104443	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 -

1. 著者名 Shimizu S, Sunagawa Y, Hajika N, Yorimitsu N, Katanasaka Y, Funamoto M, Miyazaki Y, Sari N, Shimizu K, Hasegawa K, Morimoto T	4. 巻 18
2. 論文標題 Multimerization of the GATA4 transcription factor regulates transcriptional activity and cardiomyocyte hypertrophic response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL SCIENCES	6. 最初と最後の頁 1079-1095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijbs.65664	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 -

1. 著者名 Takai H, Sunagawa Y, Funamoto M, Shimizu K, Shimizu S, Katanasaka Y, Miyazaki Y, Imaizumi A, Hashimoto T, Wada H, Hasegawa K, Morimoto T	4. 巻 16
2. 論文標題 A Novel Curcumin Formulation, ASD-Cur, Suppressed the Development of Systolic Dysfunction After Myocardial Infarction in Rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur Cardiol	6. 最初と最後の頁 e69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15420/ecr.2021.16.P013	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yoichi Sunagawa, Toshihide Hamabe-Horiike, Masafumi Funamoto, Yasufumi Katanasaka, Koji Hasegawa, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 Curcumin, an Inhibitor of p300-HAT Activity, Prevents Hypertension-induced Cardiac Hypertrophy with Preserved Systolic function in Dahl Rats
3. 学会等名 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Satoshi Shimizu, Kodai Hara, Asami Hishiki, Yoichi Sunagawa, Yasufumi Katanasaka, Yusuke Miyazaki, Masafumi Funamoto, Nurmila Sari, Kana Shimizu, Koji Hasegawa, Hiroshi Hashimoto, Tatsuya Morimoto
2. 発表標題 GATA4 dimerization may be a target for heart failure therapy
3. 学会等名 Basic Cardiovascular Sciences 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021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
---------	---------