

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15898

研究課題名(和文) 心臓局所のネプリライシンがANP系のパラクライン作用を減弱する機序の解明

研究課題名(英文) Cardiac Neprilysin Plays an Important Role in Hypertensive Cardiac Remodeling

研究代表者

中川 仁(Nakagawa, Hitoshi)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20533730

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ナトリウム利尿ペプチドを分解するネプリライシンが注目され、ネプリライシンを阻害する薬剤が大規模臨床試験において心不全の予後を改善し、2020年に日本でも心不全治療薬として承認された。心臓局所におけるネプリライシンの働きを検討するために、我々は心筋細胞でのネプリライシンの過剰発現マウスを作製した。心臓組織におけるネプリライシンの発現は心臓組織のcGMPを低下させ、大動脈縮窄術の圧負荷による心肥大、心臓間質の線維化、心機能の低下を引き起こした。心臓組織でのナトリウム利尿ペプチドに対するネプリライシンの局所的な働きが、心臓リモデリングに重要であると思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓組織におけるネプリライシンの発現は心臓組織のcGMPを低下させ、大動脈縮窄術後の心肥大、心臓間質の線維化、心機能の低下を引き起こした。心臓組織でのナトリウム利尿ペプチドに対するネプリライシンの局所的な働きが、心臓リモデリングに重要であると思われる。このことは、ネプリライシンを阻害する治療薬が、心臓の収縮能を改善することを示唆しており治療薬としての新たな意義を提唱するものである。

研究成果の概要(英文)：NEP (Neprilysin) degrades natriuretic peptides, and its inhibition is a clinically accepted target for heart failure treatment. To study the local function of NEP in the heart, we generated transgenic mice overexpressing NEP, specifically in cardiomyocytes (CM-NEP Tg). Transverse aortic constriction (TAC) surgery significantly induced cardiac hypertrophy and interstitial fibrosis in CM-NEP Tg mice as compared with wild type mice. TAC CM-NEP Tg, but not TAC WT, mice developed cardiac dysfunction secondary to TAC with echocardiography. Furthermore, administration of human ANP to raise plasma ANP levels comparable to those in WT mice neither improved the exacerbated cardiac hypertrophy and fibrosis nor recovered impaired cardiac function in CM-NEP Tg mice after TAC. In conclusion, overexpression of NEP in cardiomyocytes promoted degradation of natriuretic peptides in the heart and led to an exaggerated response of hypertrophy and fibrosis to pressure overload.

研究分野：心不全

キーワード：ネプリライシン ナトリウム利尿ペプチド

#### 1. 研究開始当初の背景

ナトリウム利尿ペプチド(NP)は心房・心室から分泌され、それぞれ ANP・BNP と呼ばれており、ナトリウム利尿作用や心臓リモデリングに対する抑制効果を持ち、心不全における保護的ホルモンとして作用している。近年、NP をはじめとするペプチドを分解するネプリライシン(NEP)が注目され、NEP 阻害薬と Angiotensin II 受容体拮抗薬との合剤が、心不全の予後を改善する事が大規模臨床試験で報告された。なぜ NEP 阻害薬が心不全の予後をこれほど改善したかについては、ホルモンとしての ANP・BNP の作用を亢進させた事によると考えられているが、心臓局所における ANP・BNP の局所組織濃度が血中よりもはるかに高い事を考えると、autocrine/paracrine としての NP の作用を増強させた可能性があり、さらに ANP・BNP 以外にも NEP 阻害薬により作用が増強したペプチドがあるのかについては明らかになっていない。

#### 2. 研究の目的

本研究の学術的な問いは、心筋または血管内皮細胞のネプリライシンが心臓局所においてナトリウム利尿ペプチドを分解し、autocrine/paracrine としてのナトリウム利尿ペプチドの作用を低下させる事により心臓リモデリングを促進させるか否かを確かめる事である。

#### 3. 研究の方法

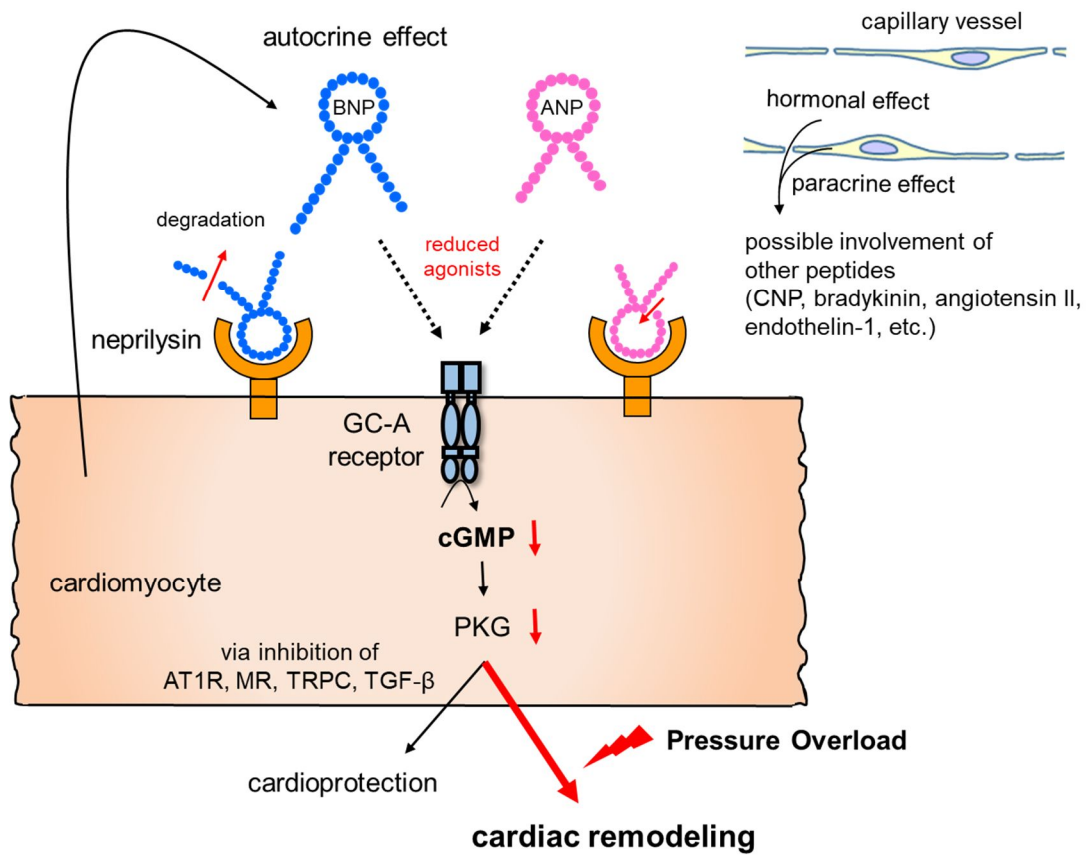
心臓組織でのNEPによるナトリウム利尿ペプチド/cGMPの低下が心臓リモデリングを引き起こすか否かを検証した。Wild type、心筋特異的NEP過剰発現 ( MHC-NEP Tg ) マウスに大動脈縮窄術(TAC)を施行し、3週後に心エコーによる心機能評価を施行し、解剖した心臓組織の線維化の評価と、心臓組織のcGMP濃度を測定した。

#### 4. 研究成果

心臓局所における NEP の働きを検討するために、我々は心筋細胞での NEP の過剰発現マウス ( CM- NEP Tg ) を作製した。Tg マウスのベースラインの評価として、血中の ANP 濃度が著明に低下し、血中 cGMP と心臓組織の cGMP 濃度が野生型マウス(WT)と比較して有意に低下していた。Tg マウスの血中 ANP 濃度の低下を補正するために、外因性に human ANP ( hANP ) を浸透圧ポンプで投与し ( 0.66 ug/kg/min )、WT マウスの内因性マウス ANP 濃度と同程度まで上昇させた。3 週間の大動脈縮窄術(TAC)を施行したところ、心重量、心臓の線維化、心機能の低下と肺重量の増加が Tg マウスにおいて WT マウスより有意に認められ、心臓組織での cGMP は Tg マウスにおいて WT マウスよりも有意に低下していた。そして、外因性の hANP を投与しても、Tg マウスにおける TAC による心臓リモデリングと心機能低下は改善することができず、心臓組織の cGMP は Tg マウスにおいて WT マウスよりも有意に低下したままであった。これらのことは、心臓組織の NEP の働きは、血中 ANP よりも心臓組織の ANP に対してより重要であることが示唆される。興味深いことに、Tg マウスにおける TAC 後の肺

重量の増加は、外因性 hANP を投与すると改善し、ホルモンとしての hANP の利尿作用により肺重量が低下したことが示唆される。

結論として、心臓組織における NEP の発現は心臓組織の cGMP を低下させ、TAC 後の心肥大、心臓間質の線維化、心機能の低下を引き起こした。心臓組織での ANP に対する NEP の局所的な働きが、心臓リモデリングに重要であると思われる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Nakagawa Hitoshi, Kumazawa Takuya, Onoue Kenji, Nakada Yasuki, Nakano Tomoya, Ishihara Satomi, Minamino Naoto, Hosoda Hiroshi, Iwata Nobuhisa, Ueda Tomoya, Seno Ayako, Nishida Taku, Soeda Tsunenari, Okayama Satoshi, Watanabe Makoto, Kawakami Rika, Saito Yoshihiko	4. 巻 77
2. 論文標題 Local Action of Nephilysin Exacerbates Pressure Overload Induced Cardiac Remodeling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1931 ~ 1939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16445	査読の有無 無
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4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Hitoshi Nakagawa, Takuya Kumazawa, Kenji Onoue, Yasuki Nakada, Tomoya Nakano, Satomi Ishihara, Naoto Minamino*, Hiroshi Hosoda*, Nobuhisa Iwata**, Tomoya Ueda, Tsunenari Soeda, Makoto Watanabe, Rika Kawakami, Yoshihiko Saito
2. 発表標題 Local Action of Nephilysin Exacerbates Hypertensive Cardiac Remodeling
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (AHA) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hitoshi Nakagawa, Takuya Kumazawa, Yuko Yoshioka, Tomoko Ioka, Yasuki Nakada, Tomoya Nakano, Satomi ISHIHARA, Naoto Minamino*, Nobuhisa Iwata**, Kenji Onoue Yoshihiko Saito
2. 発表標題 Regulatory Effect of Nephilysin on cGMP Plays an Important Role in Cardiac Remodeling
3. 学会等名 第36回国際心臓病研究会日本部会 (ISHR) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hitoshi Nakagawa, Takuya Kumazawa, Yuko Yoshioka, Tomoko Ioka, Yasuki Nakada, Tomoya Nakano, Satomi ISHIHARA, Naoto Minamino*, Nobuhisa Iwata**, Kenji Onoue Yoshihiko Saito
2. 発表標題 Nephilysin Plays an Important Role in Regulation of Cardiac cGMP
3. 学会等名 日本循環器学会基礎フォーラム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hitoshi Nakagawa
2. 発表標題 Impairment of Cardiac cGMP Exacerbates Hypertensive Cardiac Remodeling
3. 学会等名 日本循環器学会総会（招待講演）
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