

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16536

研究課題名（和文）心不全合併貧血における鉄代謝調節機構の関与とそれに基づく新規治療法の探索

研究課題名（英文）Role of iron regulating system in the mechanism of anemia in heart failure

研究代表者

康村 誠希（Yasumura, Seiki）

兵庫医科大学・医学部・助教

研究者番号：10784051

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：心不全患者は、貧血を合併することが多い。本研究では、心不全合併貧血における生体内鉄代謝調節機構、特に十二指腸における鉄吸収関連蛋白の役割について、基礎研究より検討した。主に、心不全モデル動物を用いてプロリン水酸化酵素阻害薬の効果を検討したところ、十二指腸における鉄吸収蛋白発現が上昇し、心不全合併貧血は改善傾向に進むことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者人口の増加に伴い、心不全患者数は増加の一途を辿っている。これまでの心不全の病態解明により、様々な心不全治療薬が使用されているが、心不全患者の予後はいまだ不良であり、新たな治療介入法が期待されている。本研究では、心不全患者の予後規定因子である貧血に着目し、生体内鉄代謝調節機構、特に十二指腸における鉄吸収関連蛋白が心不全に合併する貧血の治療標的になる可能性を、基礎研究より明らかにした。本研究成果は心不全合併貧血の新規予防及び治療法開発に寄与するため、学術的意義、社会的意義は高いと考える。

研究成果の概要（英文）：Anemia is common in patients with heart failure (HF), and related to increased morbidity and mortality. We investigated the role of the iron regulating system, particularly duodenal iron transporters, in HF by experimental studies. As results, we found that anemia tended to improve with increased duodenal expression of duodenal iron transporters by prolyl hydroxylase inhibitor in Dahl salt-sensitive HF model rats.

研究分野：循環器内科

キーワード：貧血 心不全 慢性腎臓病 鉄代謝調節機構 内科学

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

心不全患者は、貧血を合併することが多い。また、貧血は心不全患者の独立した予後規定因子である。心不全患者における貧血の治療については、鉄剤、赤血球造血刺激因子製剤などの貧血改善療法が試みられているが、これら薬剤による心不全患者の予後改善効果は示されていない。私達は、これまで心不全モデル動物を用いた検討より、心不全合併貧血の分子機構を検討してきた。そして、心不全モデル動物では生体内鉄代謝調節機構に異常があることを明らかにしてきた (Naito Y, et al. *Journal of Hypertension*. 29: 741-748, 2011)。本研究では心不全における生体内鉄代謝調節機構異常に着目し、心不全合併貧血に対する新規予防・治療法の開発を目指す。

2. 研究の目的

私達は心不全合併貧血の解明を進める中で、ダール心不全モデルラットが貧血を合併すること、血中鉄濃度が正常ラットに比べ低下していることに気がついた。そして、本心不全モデル動物を用いた検討にて、心不全モデル動物では生体内鉄代謝調節機構に異常があること、具体的には十二指腸鉄吸収関連蛋白の発現異常があることを見出した。そこで、本心不全モデル動物十二指腸鉄吸収関連蛋白に着目し、十二指腸鉄吸収関連蛋白を標的することで心不全合併する貧血を予防・治療することができるのではないかと考え、研究を続けている。本研究では、十二指腸鉄吸収関連蛋白を標的とする心不全合併貧血に対する新規治療戦略の開発を目指す。

3. 研究の方法

十二指腸における鉄吸収関連蛋白の制御因子として、低酸素誘導因子が報告されている (*Journal of Clinical Investigation*. 119: 1159-1166, 2009)。そこで、本研究では、6週齢雄性ダール食塩感受性ラットを用いて高食塩飼料給餌による心不全モデルを作成し、次の3群間で比較検討する。具体的には、通常飼料群(control)、8%高食塩飼料 vehicle 投与群 (vehicle control)、8%高食塩飼料に低酸素誘導因子・プロリン水酸化酵素阻害薬を投与する群の3群間で、貧血、血中エリスロポエチン濃度や十二指腸鉄吸収関連蛋白である鉄還元酵素 duodenal cytochrome b (Dcyt-b)、divalent metal transporter 1 (DMT-1)、フェロポルチン発現を比較検討する。

4. 研究成果

ダール食塩感受性ラットに8%高食塩飼料を給餌すると、ラット収縮期血圧は上昇し、収縮期血圧 200mmHg を超え、高血圧性心肥大、心不全が誘導される。本研究では、8%高食塩飼料給餌後、ラット収縮期血圧上昇が確認されたが、vehicle control、プロリン水酸化酵素阻害薬投与群間には著明な差は認めなかった。一方、ヘマトクリット値は、8%高食塩飼料給餌後心不全形成時に低下が確認されたが、その程度は vehicle control に比べ、プロリン水酸化酵素阻害薬投与群で抑制されることがわかった。さらに、血中エリスロポエチン濃度は vehicle control に比べ、プロリン水酸化酵素阻害薬投与群で上昇することが確認された。

心不全合併貧血における鉄代謝調節機構の関与を検討するために、十二指腸における鉄吸収関連蛋白の発現を検討したところ、8%高食塩飼料給餌後心不全形成時に、十二指腸鉄吸収関連蛋白遺伝子発現異常が確認された。興味深いことに、その程度はvehicle control に比べ、プロリン水酸化酵素阻害薬投与群で抑制傾向に進むことがわかった。本結果はプロリン水酸化酵素阻害薬の投与量に依存する可能性があり、今後投与量の再考は必要と考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 Seiki Yasumura, Yoshiro Naito, Tetsuo Horimatsu, Saki Tahara, Koichi Nishimura, Masanori Asakura, Masaharu Ishihara
2. 発表標題 Cardiac and Renal Function in Transferrin Receptor 1 Heterozygous deleted Mice with Chronic Kidney Disease
3. 学会等名 第25回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Seiki Yasumura, Yoshiro Naito, Tetsuo Horimatsu, Saki Tahara, Koichi Nishimura, Masanori Asakura, Masaharu Ishihara
2. 発表標題 Renal Fibrosis was Attenuated in Transferrin Receptor 1 Heterozygous deleted Mice with Chronic Kidney Disease
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

〔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
---------	---------