

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16031

研究課題名（和文）心不全患者の心筋組織を用いたβアドレナリン受容体遮断薬の治療反応性予測指標の探索

研究課題名（英文）Research for predictive indicators of therapeutic response of beta-adrenergic receptor blockers using myocardial tissue of patients with heart failure

研究代表者

中野 知哉 (Nakano, Tomoya)

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：60822343

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000 円

研究成果の概要（和文）：β-アドレナリン受容体（AR）遮断薬は左室駆出率の低下した心不全（HFrEF）患者の予後改善治療薬として知られている。しかし、β-AR遮断薬に対して治療反応性を示すHFrEF患者は約40%とされ、β-AR遮断薬に対する治療反応性を予測する指標は存在しない。本研究では、β-AR遮断薬に対して治療反応性を示さないHFrEF患者の心筋細胞において、β-ARシグナル伝達経路のうち、主にGタンパク質依存性β-ARシグナル伝達経路の下流因子の発現が亢進していた。心筋組織を用いて同β-ARシグナル伝達経路の下流因子の発現量を評価することで、β-AR遮断薬に対する治療反応性を予測できることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

迫り来る“心不全パンデミック”に対応するため、個々の心不全患者における病態を評価し、その病態に適した薬物治療を提供する個別化治療が望まれている。今回、HFrEF患者の心筋組織を用いたβ-ARシグナル動態評価からβ-AR遮断薬の有効性を裏付ける心筋細胞内分子機序の一端を解明することができた。さらにβ-ARシグナル伝達経路の下流因子がβ-AR遮断薬に対する治療反応性を予測できる指標になり得ることを示したことは意味のあることである。HFrEF患者においてβ-AR遮断薬に対する治療反応性は予後予測につながることから、本研究結果は今後の実臨床における治療選択に役立つものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Beta-adrenergic receptor (AR) blockers are a well-known treatment that improve the prognosis of patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF). However, beta-AR blockers are effective in approximately 40% of patients with HFrEF, and there are no established indicators that predict response to beta-AR blockers.

We showed that downstream molecules of G protein-dependent beta-AR signaling pathway were overexpressed in cardiomyocytes of HFrEF patients with poor response to beta-AR blockers. We suggest that assessing the expression levels of downstream molecules of G protein-dependent beta-AR signaling pathway could predict therapeutic response to beta-AR blockers.

研究分野：心不全

キーワード：非虚血性拡張型心筋症 β-アドレナリン受容体シグナル 心筋組織検体 免疫組織学的評価 RNAシーケンス解析

※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

超高齢社会を迎える我が国において、心不全患者数は増加の一途にあり“心不全パンデミック”と呼ばれる事態が進行している。左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) 患者では交感神経系などの神経体液因子亢進により左室収縮能低下と左室内腔拡大、いわゆる左室リモデリングを呈する。交感神経活性を受容体レベルで抑制する β -アドレナリン受容体 (AR) 遮断薬は HFrEF 患者の予後改善治療薬として確立しており、左室収縮能改善と左室内腔縮小をもたらす“左室逆リモデリング (LVRR)”効果を有する。しかし、 β -AR 遮断薬の有効性を裏付ける心筋細胞内分子機序は十分解明されていない。また、HFrEF 患者のうち β -AR 遮断薬により LVRR を呈し予後改善効果が期待される患者は約 40%とされるが、 β -AR 遮断薬に対する治療反応性を予測する有用な指標も未だ解明されていない。

β -AR シグナル伝達経路には、G タンパク質依存性 β -AR シグナル伝達経路と β -arrestins 依存性 β -AR シグナル伝達経路が存在する。交感神経活性亢進下では心筋細胞で G タンパク質依存性 β -AR シグナル伝達経路が活性化し、同シグナル伝達経路下流因子である G タンパク質共役受容体キナーゼ 2 (GRK2) と β -arrestins の発現が亢進し、細胞質から細胞膜上に移行することで β -AR に結合、その結果 β -AR の脱感作が生じ β -AR シグナル伝達経路が抑制され心筋収縮は低下する。また、 β -arrestins 依存性 β -AR シグナル伝達経路も交感神経活性亢進下で活性化し、同シグナル伝達経路の下流に存在する分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ関連因子等と相互作用することで心筋保護効果を示すことが報告されている。

しかし、HFrEF 患者における心筋細胞レベルでの β -AR シグナル動態は十分解明されておらず、 β -AR 遮断薬の有効性を裏付ける心筋細胞内分子機序も未だ不明である。そのため、HFrEF 患者の心筋組織を用いて心筋細胞レベルにおける β -AR シグナル動態を詳細に評価することは、 β -AR 遮断薬に対する治療反応性を予測する指標の解明につながる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では、HFrEF 患者の心筋組織を用いて心筋細胞における β -AR シグナル動態を詳細に解析し、これらの情報と臨床情報を組み合わせることで、 β -AR 遮断薬に対する治療反応性を予測する指標を探索することを目的とした。

3. 研究の方法

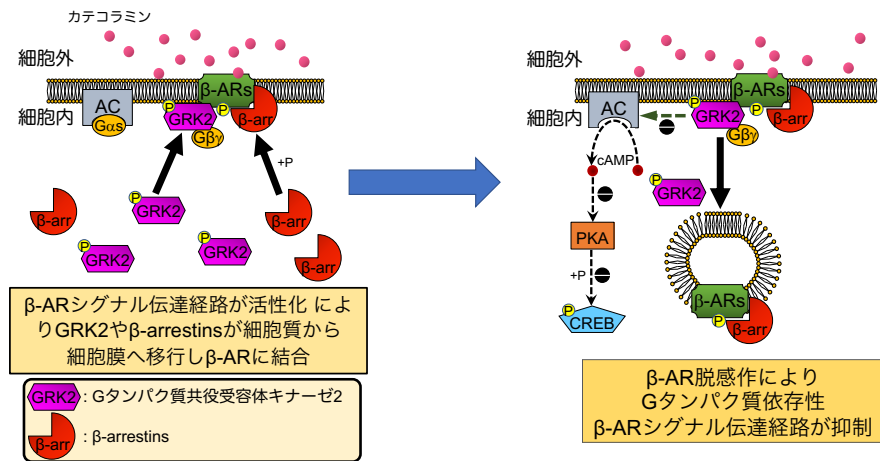
本研究では、HFrEF を代表する疾患である非虚血性拡張型心筋症 (NIDCM) 患者に注目し、新規に β -AR 遮断薬を導入された NIDCM 患者 130 例の組織診断に用いたパラフィン包埋残余心筋組織検体を収集した。この心筋組織検体を用いて、心筋細胞レベルにおける β -AR シグナル動態を検討した。これまでに、我々は、交感神経活性過亢進が病態に寄与している“たこつぼ症候群”患者の心筋組織検体を用いて G タンパク質依存性 β -AR シグナル伝達経路の下流因子の発現と局在を免疫組織学的に検討することにより、心筋細胞レベルでの β -AR シグナル動態を精密に評価できることを報告している。そこで、NIDCM 患者の心筋細胞における G タンパク質依存性 β -AR シグナル伝達経路の下流因子の発現と局在を免疫組織学的に評価し、G タンパク質依存性 β -AR シグナル動態を解析した。 β -arrestins 依存性 β -AR シグナル動態に関しては、パラフィン包埋心筋組織検体から Smart-3SEQ 法を用いて RNA を抽出し、RNA シーケンス解析から心筋細胞における β -arrestins 依存性 β -AR シグナル伝達経路を網羅的に解析した。

NIDCM 患者と正常心機能患者の心筋細胞における G タンパク質および β -arrestins 依存性 β -AR シグナル伝達経路の下流因子の発現を評価することで、HFrEF 患者の心筋細胞における β -AR シグナル動態を検討した。そして、臨床情報から NIDCM 患者を β -AR 遮断薬導入後に LVRR を呈した患者 (LVRR 群) と呈していない患者 (非 LVRR 群) に層別化し、両群の心筋細胞における G タンパク質および β -arrestins 依存性 β -AR シグナル伝達経路の下流因子の発現量を評価することで、 β -AR 遮断薬に対する治療反応性を予測する指標を探索した。

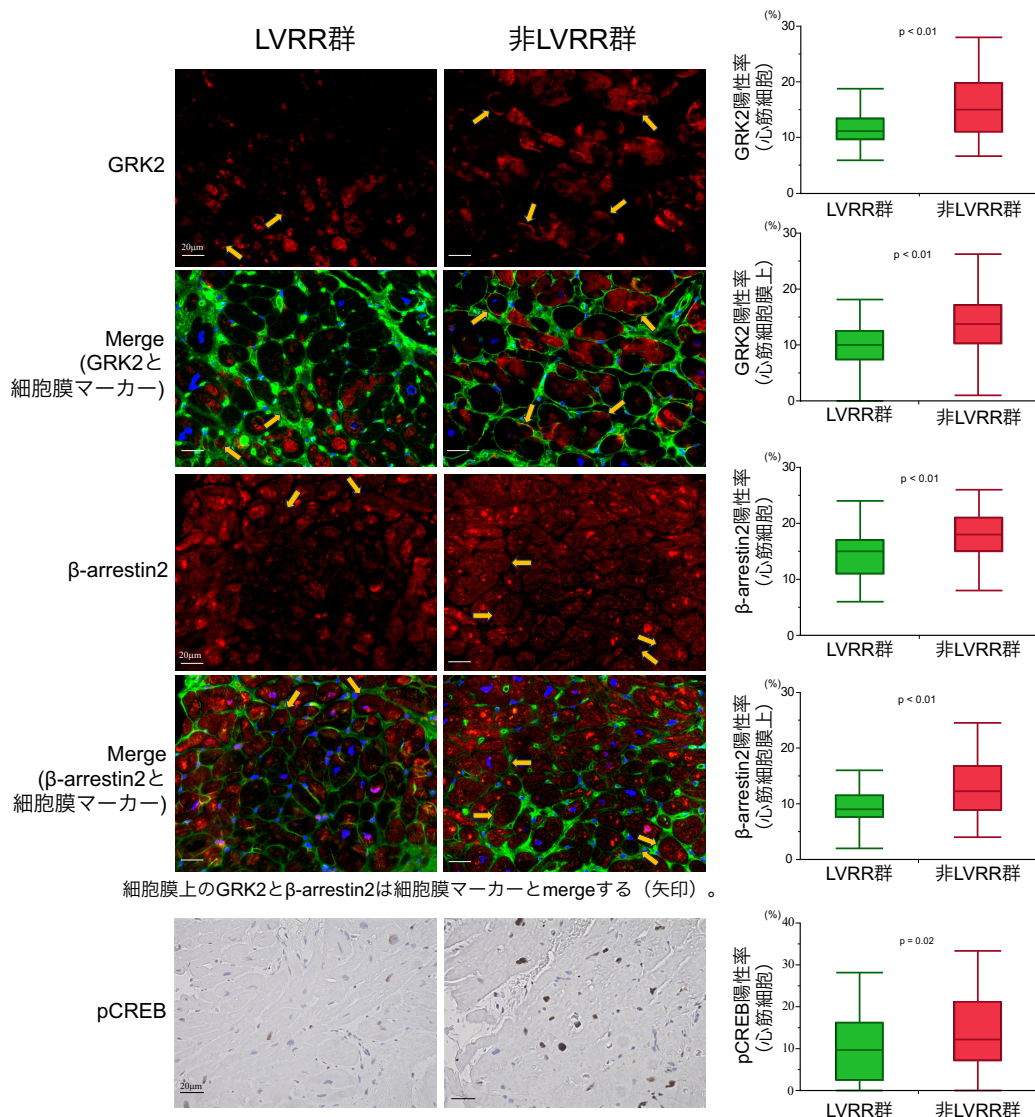
4. 研究成果

まず、NIDCM 患者の心筋組織を用いて心筋細胞における β -AR シグナル動態について評価した。NIDCM 患者では、正常心機能患者と比較して、心筋細胞における G タンパク質依存性 β -AR シグナル伝達経路の下流因子である GRK2 と β -arrestin2 の発現が有意に亢進し、細胞膜だけでなく細胞膜上にも認められた。同シグナルの下流因子である pCREB の発現も NIDCM 患者において有意に亢進していた。 β -arrestins 依存性 β -AR シグナル伝達経路においては、NIDCM 患者の心筋組織では正常心機能患者と比較して ERK1/2 の発現が亢進傾向を示していたが、有意差を認めなかった。これらの結果から、HFrEF 患者の心筋細胞では、交感神経活性亢進により β -AR シグナル動態のうち、主に G タンパク質依存性 β -AR シグナルの下流因子の発現が亢進することで β -AR の脱感作が生じ、 β -AR シグナル伝達経路が抑制されていることが示唆された。

左室駆出率の低下した心不全患者におけるβ-ARシグナル動態



次に、LVRR群と非LVRR群の心筋細胞におけるβ-ARシグナル動態を検討し、β-AR遮断薬に対する治療反応性を予測する指標を探索した。非LVRR群では、LVRR群と比較して、心筋細胞内におけるGタンパク質依存性β-ARシグナル伝達経路の下流因子であるGRK2とβ-arrestin2の発現が細胞質だけでなく細胞膜上で有意に亢進していた。また同シグナルの下流因子であるpCREBの発現も非LVRR群で有意に亢進していた。β-arrestins依存性β-ARシグナル伝達経路に関しては、同シグナル伝達経路の下流因子を網羅的に解析したが、両群間で有意な発現差を認める因子を認めなかった。以上の結果から、NIDCM患者をはじめとしたHFrEF患者の心筋細胞において、Gタンパク質依存性β-ARシグナル動態がβ-AR遮断薬の有効性を裏付ける心筋細胞内分子機序の一端であることが示唆された。さらに、Gタンパク質依存性β-ARシグナル伝達経路の下流因子がβ-AR遮断薬に対する治療反応性を予測する指標になりえることも示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakano Tomoya, Onoue Kenji, Terada Chiyoko, Terasaki Satoshi, Ishihara Satomi, Hashimoto Yukihiro, Nakada Yasuki, Nakagawa Hitoshi, Ueda Tomoya, Seno Ayako, Nishida Taku, Watanabe Makoto, Hoshii Yoshinobu, Hatakeyama Kinta, Sakaguchi Yasuhiro, Ohbayashi Chiho, Saito Yoshihiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Impact of Transthyretin Amyloid Deposition in Myocardium on Cardiac Morphology and Function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 792～792
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jpm12050792	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 Nakano Tomoya, Onoue Kenji, Seno Ayako, Ishihara Satomi, Nakada Yasuki, Nakagawa Hitoshi, Ueda Tomoya, Nishida Taku, Soeda Tsunenari, Watanabe Makoto, Kawakami Rika, Hatakeyama Kinta, Sakaguchi Yasuhiro, Ohbayashi Chiho, Saito Yoshihiko	4. 巻 8
2. 論文標題 Involvement of chronic inflammation via monocyte chemoattractant protein - 1 in uraemic cardiomyopathy: a human biopsy study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 3156～3167
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.13423	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10件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 玉置智隆、中野知哉、井岡朋子、尾上健児
2. 発表標題 ホルマリン固定パラフィン包埋心筋生検検体に対するSmart-3SEQ法の適用
3. 学会等名 第9回 心筋症研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中野知哉、尾上健児、石原里美、中田康紀、渡邊真言、坂口泰弘、彦惣俊吾
2. 発表標題 心筋生検検体を用いた非虚血性拡張型心筋症における左室リバースリモデリング予測因子の検討
3. 学会等名 第45回 心筋生検研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名	Tomoya Nakano, Kenji Onoue, Satomi Ishihara, Yasuki Nakada, Hitoshi Nakagawa, Makoto Watanabe, Takehito Nakai, Yasuhiro Sakaguchi, Yoshihiko Saito, Shungo Hikoso
2. 発表標題	Clinical and Pathological Features in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy with and without Left Ventricular Reverse Remodeling
3. 学会等名	第88回日本循環器学会学術集会（国際学会）
4. 発表年	2024年

1. 発表者名	中野知哉、尾上健児、中田康紀、橋本行弘、中川仁、上田友哉、妹尾絢子、西田卓、渡邊真言、坂口泰弘、斎藤能彦
2. 発表標題	LMNA関連家族性拡張型心筋症に対する抗アンドロゲン療法の治療効果の検討
3. 学会等名	第26回 日本心不全学会学術集会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	中野知哉、尾上健児、妹尾絢子、中田康紀、中川仁、畠山金太、坂口泰弘、斎藤能彦
2. 発表標題	Involvement of Chronic Non- infectious Inflammation via Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Uremic Cardiomyopathy; A Human Biopsy Study
3. 学会等名	第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	中野知哉、尾上健児、妹尾絢子、石原里美、中田康紀、中川仁、渡邊真言、畠山 金太、坂口泰弘、大林千穂、斎藤能彦
2. 発表標題	尿毒症性心筋症発症におけるMonocyte Chemoattractant Protein-1を介した非感染性慢性炎症の関与
3. 学会等名	第43回心筋生検研究会
4. 発表年	2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

奈良県立医科大学循環器内科学教室ホームページ
<https://naramed-cardiology.com>

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
---------	---------