

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16098

研究課題名（和文）メカニカルストレス応答性分子を標的とした新規心不全治療への展開

研究課題名（英文）Development of a novel therapeutic approach targeting mechanosensor gene for heart failure

研究代表者

宮内 彩（Miyuchi, Aya）

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：20882434

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）：心筋リモデリングは血行力学的負荷に伴い生じる代償的応答であり、この状態が持続すると心不全に陥る。その機構として心筋細胞の肥大化や、線維芽細胞によるコラーゲンなど細胞外基質の蓄積を伴う間質の線維化が知られている。本研究では、肝線維症や大腸がんにおいて細胞外基質リモデリングの制御を介し、疾患の発症や進行を促進することが報告されている細胞接着斑アダプター分子 Hic-5 に着目し、心不全発症や進行における Hic-5 の役割を解析した。その結果、Hic-5 は心不全の進行を促進する分子であり、この分子の機能を抑制することで、心不全の進行を抑制できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全患者は今後も増加の一途を辿るとされており、心不全パンデミックの到来が危惧されている。しかしながら、心不全に対する薬物治療は症状の緩和と予後の改善を目的としており、根本治療は心移植以外存在しないことから、新規治療標的の確立が喫緊の課題となっている。本研究では、既に他疾患においても新規治療標的となっている分子について、心不全に対する新規治療標的としての可能性を見出した。

研究成果の概要（英文）：Chronic heart failure, attributed to various cardiac disorders, is characterized by fibrosis accompanied by the accumulation of extracellular matrix. This study investigated the role of Hic-5, a focal adhesion adapter molecule known to promote the progression of liver fibrosis and the development of colorectal cancer by regulating extracellular matrix remodeling, in the context of heart failure. The findings suggest that Hic-5 upregulates the progression of heart failure, and inhibition of Hic-5 might attenuate the progression of this condition.

研究分野：細胞生物学

キーワード：心不全 線維化 細胞外マトリックス

1. 研究開始当初の背景

心疾患は日本における死因の第2位に挙げられ、心疾患死で最も多い死因となっているのは心不全である。心不全は虚血性心疾患、高血圧、弁膜症そして心筋症など多くの心疾患の終末的な病態であり、線維芽細胞によるコラーゲンなど細胞外基質 (ECM) の蓄積による間質の線維化を伴うことが少なくない。今後も患者数の増加が予想され、心不全パンデミックの到来が危惧されているにもかかわらず、心不全に対する薬物治療は症状の緩和と予後の改善を目的としており、根本治療は心移植以外存在しない。

2. 研究の目的

申請者らは TGF- β や活性酸素により発現誘導される Hydrogen peroxide-inducible clone-5 (Hic-5) が ECM リモデリングを制御することで、肝線維症や脾線維症をはじめ、大腸がんや大動脈瘤の発症や進行を促進することを既に報告している。また、Hic-5 はメカノセンサーとしての機能も知られており、変形性膝関節症では Hic-5 がメカニカルストレスを介した ECM リモデリング制御により、病態の進行を促進することを見出した。そこで本研究では、メカニカルストレスに常にさらされている心臓に着目し、心不全発症や進行における Hic-5 の役割を明らかにすることを目的とした。

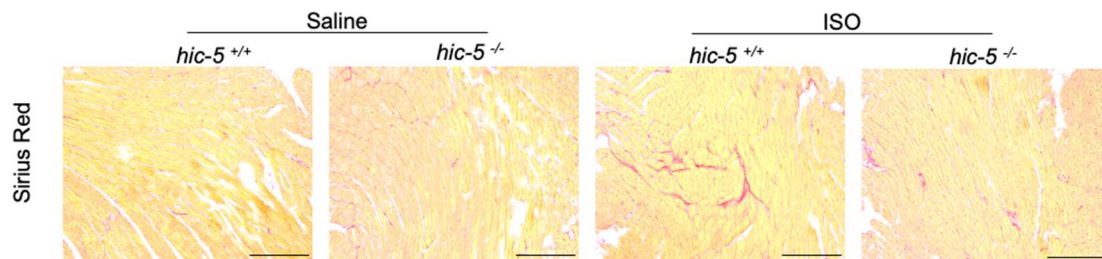
3. 研究の方法

まず公共データを用いて、拡張型心筋症患者の心臓における Hic-5 の発現を解析した。次にマウスに浸透圧ポンプを用いてイソプロテレノール (ISO) を連続投与することで心不全モデルを作成し、心臓における Hic-5 の発現をウエスタンブロットングで解析した。さらに野生型マウスおよび Hic-5 欠損マウスに ISO を連続投与し、心重量/体重比、超音波エコーおよび病理組織切片により線維化エリアを解析した。

4. 研究成果

心不全へ至るリスクがある拡張型心筋症患者の公共データを用い、トランスクリプトーム解析を行ったところ、拡張型心筋症患者の心臓では Hic-5 の発現が増加していることが示唆された。次に心不全モデルマウスを作成し、心肥大と心臓線維化に着目して Hic-5 の機能解析を行った。まず野生型マウスでは ISO 連続投与により、心臓における Hic-5 のタンパク発現が増加していたことから、Hic-5 は心不全の進行に関与していることが推察された。そこで Hic-5 欠損による影響を検討すべく、Hic-5 欠損マウスと野生型マウスを比較したところ、ISO 連続投与による心重量/体重比の増加が Hic-5 欠損マウスでは抑制されることを見出した。さらに心エコー解析においても、Hic-5 欠損マウスでは左室拡張末期径の増加が見られず、左室内径短縮率が有意に高値であったことから、Hic-5 欠損により心肥大や心機能低下の抑制されていることが示唆された。また、Hic-5 欠損マウスでは ISO により誘導される線維化エリアが減少傾向にあった。

図. Hic-5 欠損マウスでは ISO による心筋線維化が抑制傾向にあった



以上の結果から、Hic-5 は心不全の進行を促進する分子であり、Hic-5 の発現を抑制することで心肥大、心機能低下および心臓線維化抑制を介し、心不全の進行を抑制できる可能性が示された。

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 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Miyauchi Aya, Noguchi Masahito, Lei Xiao-Feng, Sakaki Masashi, Kobayashi-Tanabe Momoko, Haraguchi Shogo, Miyazaki Akira, Kim-Kaneyama Joo-ri	4. 巻 13
2. 論文標題 Knockdown of mechanosensitive adaptor Hic-5 ameliorates post-traumatic osteoarthritis in rats through repression of MMP-13	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7446
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-34659-x	査読の有無 有
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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮内 彩, 田辺 桃子, 金山 朱里
2. 発表標題 メカニカルストレス応答性アダプター分子 Hic-5 抑制による変形性膝関節症進行抑制
3. 学会等名 第41回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮内 彩
2. 発表標題 細胞接着斑メカニカルストレス応答性アダプター分子Hic-5欠損による変形性膝関節症発症抑制
3. 学会等名 第35回日本軟骨代謝学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮内 彩, 雷 小峰, 張 成虎, 齋藤 琢, 宮崎 章, 金山 朱里
2. 発表標題 細胞接着斑メカニカルストレス応答性アダプター分子 Hic-5欠損による変形性膝関節症発症抑制
3. 学会等名 第39回日本骨代謝学会学術集会
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
---------	---------