

## 心不全における心-血管-骨髄老化シグナルの意義

清水逸平

新潟大学大学院医歯学総合研究科 先進老化制御学

### 【研究の背景】

重症心不全の予後は依然として不良であり、新たな治療標的や治療コンセプトの創出が急務である。炎症を介した機序は心不全の中心的役割を担うと考えられている。心不全時には心臓炎症が生じ、心筋組織のリモデリングを介して心機能が低下することがわかっている。これまでの予備実験の結果、心不全時には心筋組織内の血管内皮の p53 や ICAM-1 シグナルが増強し、骨髄細胞内の p53 と Integrin シグナルの増強を介して心不全が進行する可能性が示唆されている。そこで、本研究において p53 シグナルを介して ICAM-1-Integrin 相互作用が増強しマクロファージや単球といった炎症性細胞が心筋組織内に浸潤し、心臓炎症と心筋組織リモデリングが生じるという仮説を検証することにした。

### 【目的】

本研究の目的は、心不全時に増強する心-血管-骨髄老化シグナルの病態生理学的意義を検証すること、である。

### 【方法】

#### 1) 心不全モデルにおける、p53 の動態の解析

野生型マウスに圧負荷モデルを作成し、心機能が低下する2週間後に評価を行い、心不全時に p53 が上昇する細胞を同定する。圧負荷モデルに伴い、心筋炎症が生じるか評価する。血管内皮 p53 knockout (KO) マウスに心不全モデルを作成し、圧負荷作成後の心機能低下や心臓炎症が改善するか検証する。

#### 2) 血管内皮や骨髄における p53 の発現調整を行ったモデルの解析

予備実験の結果、心不全モデルマウスの骨髄で p53 レベルが上昇することがわかっている。骨髄で p53 が上昇する病態生理学的意義を検証するために、骨髄細胞で p53 レベルが抑制されたマウス(BM-p53 KO マウス)に圧負荷モデルを作成し、心機能低下や心臓炎症が改善するか検証する。p53 は MDM により負に制御されているが、骨髄で Mdm が抑制され p53 のレベルが上昇したマウスに圧負荷モデルを作成し、心機能低下が増悪するか検証する。

#### 3) 心不全時に血管内皮や骨髄で p53 が上昇し心不全が増悪する分子機序の解明

心不全時には交感神経系が亢進し、病態に負に作用することが複数の臨床研究により示されている。そこで、圧負荷時に血管内皮と骨髄細胞で p53 レベルが上昇する分子機序として過剰な交感神経シグナルを介した機序に着目する。血管内皮培養細胞や骨髄細胞、マクロファージや単球の細胞ラインにノルエピネフリンやイソプロテノール処理を行い、p53 レベルが上昇するか検証する。

### 【結果】

野生型マウスに圧負荷術を用いて心不全モデルを作成したところ、圧負荷時には心筋組織内の血管内皮と骨髄において p53 シグナルの上昇を認めた。血管内皮 p53 ノックアウト (KO) マウスに圧負荷モデルを作成したところ、術後の心機能低下や心臓炎症が改善した。骨髄細胞で p53 レベルが抑制された (BM-p53 KO) マウスに圧負荷モデルを作成したところ、心

機能低下と心臓炎症が改善し、骨髓 p53 過剰発現マウスでは反対に心機能低下を認めた。心不全時には過剰な交感神経刺激を介した p53 レベルの上昇により、血管内皮細胞における ICAM1、マクロファージにおける Integrin 発現が増強し、血管内皮細胞—炎症細胞間接着が亢進することがわかった。中和抗体を用いて ICAM1 や Integrin を抑制すると心臓炎症と心不全が改善することより、圧負荷時に上昇する p53 シグナルによる血管内皮細胞-炎症細胞間コンタクトの増強を介して、心筋組織リモデリングが進行し心不全が発症・進展することがわかった。また、血管内皮や骨髓細胞において交感神経シグナルを伝達する受容体として  $\beta$ 2 アドレナリン受容体(Adrb2)が重要であり、骨髓細胞の Adrb2 を抑制したマウスや、血管内皮の Adrb2 を抑制したマウスに圧負荷モデルを作成すると、心機能低下が抑制されることがわかった(*J Mol Cell Cardiol.* 2015 June 85:183-198.)。

### 【考 察】

現行の心不全治療において、血管や骨髓の老化シグナルを標的とした治療法は存在しない。本研究により、圧負荷時には過剰な交感神経刺激を介した血管内皮細胞—炎症細胞コンタクトの増強による心筋組織リモデリング機構が存在することが明らかになった。血管内皮や骨髓の老化シグナルを治療標的とすることで、心不全に対する次世代の治療法を創出できる可能性が高い。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

非選択的  $\beta$  拮抗薬であるカルベジロールは重症心不全治療の第一選択薬であるが、 $\beta$ 2 受容体を介したシグナルを抑制することで心不全に伴う心筋炎症を抑制し、心筋リモデリングと生命予後を改善している可能性が本研究により示唆された。

### 【参考・引用文献】

- Yoshida Y\*, Shimizu I\*, Katsuumi G\*, Jiao S, Suda M, Hayashi Y, Minamino T. *J Mol Cell Cardiol.* 2015 June 85:183-198. p53-induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during pressure overload. \*Co-first author