

心不全進展過程におけるβ-アレスチン偏向性受容体 CXCR7 の機能解明

原田睦生

東京大学大学院医学系研究科 先端臨床医学開発講座

【研究の背景】

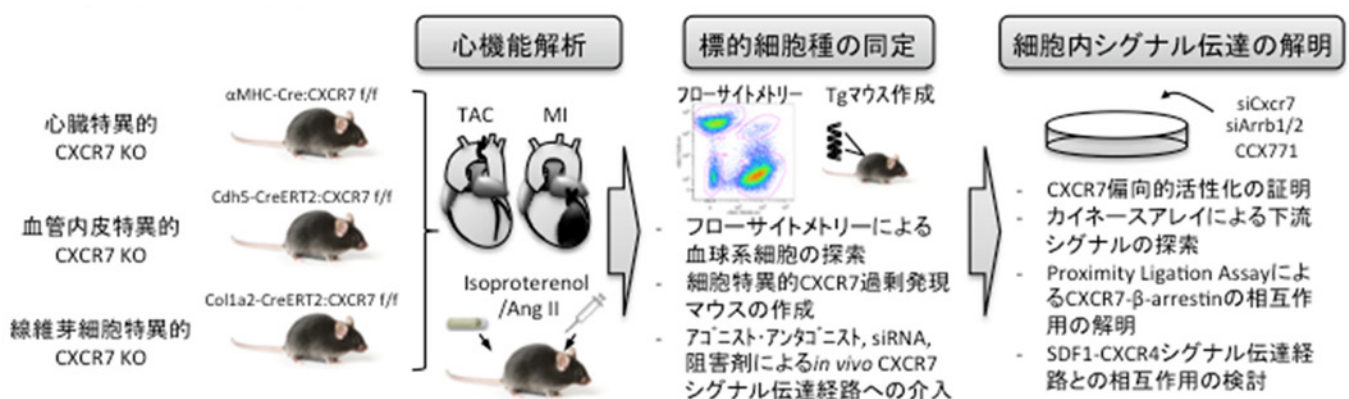
β-アレスチン偏向性受容体 CXCR7 は、成体マウス心臓に発現する GPCR のなかで最も発現が高い一方で、その役割は不明である。

【目 的】

本研究の目的は、心不全病態の進展過程における CXCR7 の機能を解明するために以下の点を明らかにすることである。
 ①心不全における CXCR7 機能の主座となる細胞種の同定、②心不全における SDF1-CXCR4 シグナルと CXCR7 シグナルの関連、③心不全における CXCR7/β-アレスチン経路活性化の証明と生理的機能の評価、④CXCR7 下流シグナルの網羅的解析と治療標的の探索。

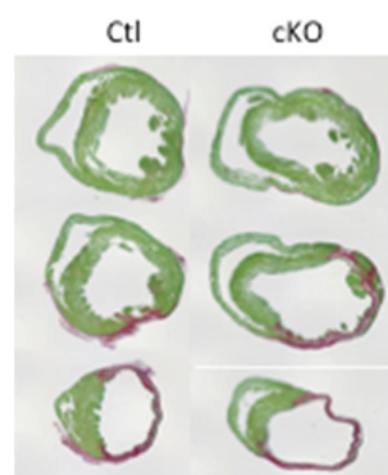
【方 法】

心臓内の多彩な細胞種のうちどの細胞における CXCR7 が心不全に影響するかを検証するために、心筋細胞特異的 (αMHC-Cre)、血管内皮細胞特異的 (VE-cadherin-CreERT2)、線維芽細胞特異的 (Col1a2-CreERT2) の 3 種の cKO マウスを用いて心臓組織内細胞の 90% 以上を網羅した解析系を用いた。TAC モデルマウスを作成し心機能を解析するとともに、血球系の関与、β-アレスチン経路の関与、下流シグナル分子の検索を *in vivo/in vitro* アッセイ系で検証した。表現型が明らかであれば、CXCR7 遺伝子過剰発現マウスを作成することで表現型の裏を取り、逆に表現型が明らかに出ない際は心筋梗塞モデルやβ刺激薬投与モデルなどに変更し再検証する。



【結 果】

α MHC-Cre;CXCR7^{fllox/fllox}を用いた心筋細胞特異的 CXCR7 遺伝子欠損マウスに圧負荷心不全を誘導すると、野生型マウスと比較して心不全増悪傾向が認められた。一方で Ve-Cadherin-CreERT と Col1a2-CreERT2 を用いた血管内皮細胞特異的あるいは線維芽細胞特異的 CXCR7 遺伝子欠損マウスではそれを認めなかった。次に心筋梗塞モデルを心筋細胞特異的 CXCR7 遺伝子欠損マウスに作成すると、有意に心収縮力が低下し、心拡大が増強した。このような虚血性心不全の増悪は ERK シグナルの活性化と炎症細胞浸潤の低下所見を伴っており、CXCR7 シグナルのこれらの因子が関与している可能性が示唆された。



【考 察】

本研究結果は CXCR7 による心不全抑制作用を示唆するものであった。その効果は高血圧性心肥大を背景とした圧負荷心不全よりも、心筋虚血を背景とした梗塞後リモデリング心臓において明らかとなった。また、心臓を構成する多くの細胞種において CXCR7 の発現がある一方で、心不全抑制作用を見いだす CXCR7 は心筋細胞に発現するものが主体であることも分かった。心筋梗塞においては虚血後数分で細胞死が誘導され、数週間かけて梗塞後リモデリングが進行することが知られている。CXCR7 がこの過程の早期(細胞死)に働くのか、あるいは中期(細胞浸潤)や後期(線維化の進展)に働くのか現時点で不明である。本研究でえられた炎症性細胞浸潤の低下所見は、中期における炎症性細胞を介した梗塞リモデリング進展を抑制作用を示唆するが、がん細胞では CXCR7 と血管新生の関与も示唆されており、より長期にわたって血管新生を介した血流の増加により虚血心臓を助けている可能性もありえる。この点を明らかにすることで、より詳細な CXCR7 による心不全軽減メカニズムが見えてくると考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

CXCR7 シグナルのアンタゴニストとして、すでに CCX771 という低分子化合物が製造されている。この低分子化合物はマウスにおいて安全に投与できることがすでに証明されており、マウスがんモデルにおいて CXCR7 を介してがん増殖、癌転移、血管新生を抑制することが知られている。しかしながら心不全のような心血管疾患に投与された報告は少ないため、その心臓における作用は明らかでない。今後、本研究で示唆されるような心不全予防効果が証明されれば、社会構造の高齢化に伴って予期されている「心不全パンデミック」を回避できる可能性もある。

【参考・引用文献】

Wang, C., Chen, W. & Shen, J. CXCR7 Targeting and Its Major Disease Relevance. *Front Pharmacol* 9, 641 (2018).