

ミトコンドリアダイナミクスを標的とした新たな心不全治療の開発

吉田陽子

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学・先進老化制御学講座

【研究の背景】

重症心不全患者のうち、 β 拮抗薬をはじめとする集学的治療が有効なレスポonder群と、抵抗性を示すノンレスポonder群が存在し、ノンレスポonder群の予後は特に悪く医学管理上問題となる。ノンレスポonder群の詳細な分子機序や、両者を鑑別する確立したマーカーは存在せず、未だ満たされない医療ニーズが多く存在する。この困難な病態に対して有効な治療法を開発することは急務である。ヒト心不全患者の心筋組織を用いた予備的検討において、従来の集学的心不全治療が有効なレスポonder群と比べ、治療に不応性のノンレスポonder群で心筋ミトコンドリアの減少や Mitofusin-1 の発現低下を認めている。これらは心筋の代謝リモデリングを引き起こす可能性があり、その分子機序を明らかにすることで新たな心不全治療の開発に繋がる可能性が高い。

【目 的】

本研究では、心不全治療に対する抵抗性が生じる分子機序を明らかにし、重症心不全に対する新たな心不全治療を創出することを目的とした。

【方 法】

新潟大学医歯学病院循環器内科に入院した心不全患者のうち、フォローアップ時の心臓超音波検査にて心臓の収縮能 (Ejection Fraction (EF)) と左室拡張末期径が 10% 以上の改善を示さない群をノンレスポonderと定義し、レスポonder群と、治療抵抗群であるノンレスポonder群を鑑別する方法の探索を、ヒトの心臓検体を対象とし電子顕微鏡や qRT-PCR、免疫染色法を用いて行った。得られた結果からさらに詳細な機序を探るため、マウスモデルや培養心筋細胞を用いて検証した。

【結 果】

ヒト心臓サンプルを用いて検討した結果、ノンレスポonder群で、心筋細胞のミトコンドリア数やサイズが減少していること、また心筋細胞の Mitofusin-1 の発現が減少することがわかった。そこで培養心筋細胞において siRNA を用いて Mfn1 をノックダウンし細胞外フラックスアナライザーを用いて検討したところ、si-Mfn1 により、ミトコンドリア呼吸が抑制され、ミトコンドリア膜電位も低下することが明らかとなった。さらに Cre-LoxP システムを用いて心臓特異的 Mfn1 ノックアウトマウスを作製し、本マウスにおいて心不全モデルを作製したところ、Mfn1 ノックアウトにより圧負荷時の心機能低下がさらに増悪し、心臓の線維化もさらに悪化することがわかった。その分子機序として、交感神経刺激や cAMP アナログにより培養心筋細胞の Mfn1 の発現が亢進することから、過剰な交感神経から cAMP-PKA シグナル経路を介して Mfn1 の発現が制御されているものと考えられた。

【考 察】

今回の研究により、ノンレスポonder群では Mitofusin-1 の発現が低下することでミトコンドリア機能不全が生じて、心筋の代謝的リモデリングが生じることが強く示唆された。心不全時には交感神経シグナルが過剰に活性化していることが知られており、本研究においても過剰な交感神経シグナルによりcAMP-PKA 経路を介してMfn1 の発現が抑制されることが示された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究により、新たな心不全発症のメカニズムを明らかにすることで、心臓の Mitofusin-1 をノンレスポonder群のマーカーとして適切な時期に臓器移植や機械的サポートの導入ができ最重症心不全患者の生命予後が改善できる可能性があり、さらには心臓の Mitofusin-1 を標的とした心不全治療も創出できる可能性が高いと考えられる。

最後に、本研究に多大なご支援を賜りました公益財団法人 先進医薬研究振興財団に厚く御礼申し上げます。

【参考・引用文献】

Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. Lancet. 2015; 385: 812-24.

Ikeda Y, Inomata T, Fujita T, Iida Y, Nabeta T, Ishii S, Maekawa E, Yanagisawa T, Mizutani T, Naruke T, Koitabashi T, Takeuchi I and Ako J. Cardiac fibrosis detected by magnetic resonance imaging on predicting time course diversity of left ventricular reverse remodeling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart Vessels. 2016; 31: 1817-1825.