

## 心不全における CaMK-NRSF-GalpaO 回路の治療標的としての意義

桑原宏一郎

信州大学医学部 循環器内科

### 【研究の背景】

慢性心不全はいまだ予後不良の症候群であり、高齢化および生活環境の変化に伴い患者数の増加が問題となっており、その病態解明に基づく新規予防・治療法開発が望まれている。申請者は今まで心不全に至る病的プロセスにおける遺伝子発現変化に介在する転写、エピゲノム制御機構、およびその上流シグナルや下流の標的遺伝子も含めた転写・エピゲノム制御回路の解明を目指した研究を行い、病的心筋におけるナトリウム利尿ペプチド遺伝子発現調節の分子機構をはじめとし、不全心において特徴的に認められる収縮蛋白やイオンチャネル、エネルギー代謝・ミトコンドリア機能関連遺伝子、線維化関連遺伝子などの遺伝子発現変化に関わる転写・エピゲノム制御経路を明らかにしてきた。

### 【目 的】

本申請研究では、近年病的心筋リモデリング進展に重要な転写・エピゲノム回路として申請者がみいだした、病的カルシウムシグナル回路の一つである CaMK-neuron-restrictive silencer factor (NRSF)- $G\alpha_o$  回路の心不全治療標的としての意義の研究を行う。

### 【方 法】

近年申請者はともに心不全を呈し突然死する NRSF 心筋特異的ノックアウトマウス (NRSF cKO) および優性抑制変異 NRSF 過剰発現マウス (dnNRSF-Tg) の遺伝子発現解析と引き続き ChIP-seq および生化学的解析により NRSF 機能低下による心筋収縮機能低下における  $G\alpha_o$  発現亢進の重要性を見出した。 $G\alpha_o$  はマウスの圧負荷モデルやヒトの不全心においても発現が亢進しており、このことは NRSF にて発現制御される  $G\alpha_o$  の発現亢進が幅広い心不全病態形成に関与していることを示すと同時に、 $G\alpha_o$  の新規心不全治療標的としての可能性を示す。本申請研究ではこれら心不全・突然死モデルマウスに加え、圧負荷心不全モデル、トロポニン T 変異拡張型心筋症モデルマウスをそれぞれ  $G\alpha_o$  をコードする遺伝子である GNAO1 のノックアウトマウスと交配し、その表現系を解析する。また GNAO1 心筋特異的過剰発現マウスも作成しその表現型を解析する。

### 【結 果】

dnNRSF-Tg、NRSF cKO のみならず圧負荷心不全モデル、トロポニン T 変異拡張型心筋症モデルいずれにおいても  $G\alpha_o$  発現は亢進しており、また  $G\alpha_o$  をコードする遺伝子 GNAO1 のノックアウトマウスとの交配はこれらモデルマウスの心機能低下を改善し、生存を延長させた。一方で GNAO1 心筋特異的過剰発現マウスは通常飼育条件下において、加齢に伴う心機能低下の進行を認めた。さらにこれらの分子機序として、 $G\alpha_o$  の発現亢進が心筋細胞において L 型カルシウムチャネル (LTCC) 活性の局在変化を引き起こし T-tubule での LTCC 活性の低下と筋細胞膜表面の LTCC 活性を亢進させることにより calcium-induced calcium release (CICR) の効率低下と CaMK など病的カルシウムシグナル活性化が起こり、SR 機能低下を引き起こすことを dnNRSF-Tg; GNAO1 ノックアウトマウスおよび GNAO1 心筋特異的過剰発現マウスの解析より明らかにした。

## 【考 察】

心筋において NRSF によって発現制御されている  $G\alpha_o$  は心不全の発症・進展過程において発現が亢進し、LTCC の活性局在を変化させることにより心機能低下に関与することが示された。これらの結果から  $G\alpha_o$  が新規心不全治療標的となる可能性が示された。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

いまだ予後不良の疾患症候群である心不全の増加に伴い、その病態解明に基づくさらなる新規予防・治療法開発が求められている。本研究の成果は、将来的な新規慢性心不全予防・治療薬開発を可能とし、心不全の有病率の減少、予後改善に寄与することが期待でき、さらに医療経済にも貢献が期待される。

## 【参考・引用文献】

1. Inazumi H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Numaga-Tomita T, Kashihara T, Nakada T, Kurebayashi N, Oya M, Nonaka M, Sugihara M, Kinoshita H, Moriuchi K, Yanagisawa H, Nishikimi T, Motoki H, Yamada M, Morimoto S, Otsu K, Mortensen RM, Nakao K, Kimura T. NRSF-*GNAOI* pathway contributes to the regulation of cardiac  $Ca^{2+}$  homeostasis. **Circ Res** 2021 Dec 8. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318898. Online ahead of print.
2. Yamada C, Kuwahara K, Yamazaki M, Nakagawa Y, Nishikimi T, Kinoshita H, Kuwabara Y, Minami T, Yamada Y, Junko Shibata J, Nakao K, Cho K, Arai Y, Honjo H, Kamiya K, Nakao K and Kimura T. The renin-angiotensin system promotes arrhythmogenic substrates and lethal arrhythmias in mice with non-ischemic cardiomyopathy. **Cardiovasc Res** 109(1):162-73. 2016.
3. Kuwahara K, Saito Y, Takano M, Arai Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Takahashi N, Adachi Y, Takemura G, Horie M, Miyamoto Y, Morisaki T, Kuratomi S, Noma A, Fujiwara H, Yoshimasa Y, Kinoshita H, Kawakami R, Kishimoto I, Nakanishi M, Usami S, Saito Y, Harada M, and Nakao K. NRSF regulates fetal cardiac gene program and maintains normal cardiac structure and function. **EMBO J** 22(23), 6310-6321.2003.