



京都大学
KYOTO UNIVERSITY

配付先：文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、松本市政記者会、長野市政記者会
京都大学記者クラブ

2021年12月15日

報道機関 各位

国立大学法人信州大学
国立大学法人京都大学

心不全の新たな発症・進展メカニズムの解明

【研究成果のポイント】

心不全の新たな治療薬開発にも役立つ、新規心不全発症・進展メカニズムを解明しました。

【概要】

様々な循環器疾患の終末像である心不全は、心筋の収縮や弛緩の障害を基盤とする予後不良の症候群であり、その病態に心筋細胞内カルシウムイオン調節の異常が深く関与することが知られています。心筋細胞内カルシウムイオン調節においては細胞外から細胞内へカルシウムイオンを透過させるL型カルシウムチャンネル(LTCC)と、細胞内に存在しカルシウムイオンを蓄えている心筋筋小胞体(SR)からのリアノジン受容体2(RyR2)を介したカルシウムイオン動員が重要な役割を果たします。正常な心筋の収縮には心筋に存在するT管と呼ばれる膜構造におけるLTCCとSRとの連関が重要であることが知られています。心不全ではこうしたカルシウムイオン動員機構に異常が生じており、T管でのLTCC活性が低下し、それ以外の表面細胞膜においてLTCC活性が上昇することや、カルシウムカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼII(CaMKII)などの病的なカルシウムシグナルが活性化しSR上のRyR2のリン酸化を引き起こしその正常な機能を阻害していることなどが知られていますが、これらの病態形成に関与する詳細なメカニズムは明らかではなく、その解明による新規治療薬開発が望まれています。今回、信州大学医学部循環器内科学教室 桑原宏一郎教授、信州大学医学部分子薬理学教室 山田充彦教授、京都大学大学院医学研究科循環器内科学 中川靖章助教らの研究グループは、ミシガン大学、順天堂大学などとの共同研究により、転写抑制因子NRSFにより制御され不全心において発現亢進する遺伝子GNAO1の発現抑制が複数のマウス心不全モデルにおいてその病態を改善すること、逆に心筋におけるGNAO1の過剰発現は心機能低下を引き起こすことを見出しました。またGNAO1が心不全にかかわるメカニズムとして、GNAO1によりコードされるタンパク質Gαoの発現亢進が心筋表面細胞膜におけるLTCCの活性を上昇させることで心筋細胞内での病的カルシウムシグナル経路の活性化とカルシウムイオン調節恒常性破綻をきたすことを見出し、Gαoの病的ストレスによる心筋での発現亢進が心不全の発症・進展にかかわっていることを世界で初めて明らかにしました。本研究は心不全の新しい治療薬開発に役立つことが期待されます。

この研究成果は2021年12月8日に国際学術誌「Circulation Research」にオンライン掲載されました。

【波及効果・今後の予定】

本研究は心不全の発症・進展の新たなメカニズムの解明であり、超高齢社会の到来により急増する心不全の病態の理解をさらに進めるものとなります。また本研究は $G\alpha_o$ を標的とした新しい心不全治療薬の開発にもつながる可能性があり、いまだ予後不良の疾患症候群である心不全に対する新しい治療薬の開発に役立つことが期待されます。

【論文タイトルと著者】

タイトル : NRSF-*GNAOI* Pathway Contributes to Regulating Cardiac Ca^{2+} Homeostasis

著者 : Hideaki Inazumi, Koichiro Kuwahara, Yasuaki Nakagawa, Yoshihiro Kuwabara, Takuro Numaga-Tomita, Toshihide Kashihara, Tsutomu Nakada, Nagomi Kurebayashi, Miku Oya, Miki Nonaka, Masami Sugihara, Hideyuki Kinoshita, Kenji Moriuchi, Hiromu Yanagisawa, Toshio Nishikimi, Hirohiko Motoki, Mitsuhiko Yamada, Sachio Morimoto, Kinya Otsu, Richard M. Mortensen, Kazuwa Nakao, Takeshi Kimura.

掲載誌 : Circulation Research (2020 Impact Factor 17.367)

D O I : <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318898>

【問い合わせ先】

〈研究内容に関する問い合わせ先〉

信州大学医学部 循環器内科学教室 教授 桑原宏一郎

Tel:0263-37-3352 Fax:0263-37-3195

京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 助教 中川靖章

Tel:075-751-4287 Fax:075-771-9452

〈報道に関する問い合わせ先〉

国立大学法人信州大学 総務部総務課広報室

Tel: 0263-37-3056 Fax:0263-37-2188

国立大学法人京都大学 総務部広報課国際広報室

Tel:075-753-5729 Fax:075-753-2094