

心不全の病態形成分子機序の解明と臨床的エビデンスの創出

Elucidation of molecular mechanisms of pathogenesis of heart failure and generation of its clinical evidence



松島 将士

九州大学大学院医学研究院循環器内科学
九州大学病院循環器内科

心不全診療では血行動態、形態・機能、組織学的変化などを評価するが、心不全の病態進展には日常診療では捉えることが難しい細胞機能変化、細胞小器官変化、遺伝子・蛋白発現変化などが深く関わっている。これらの視点から心不全の病態を解明、理解し、新たな治療法の開発を目指すためには基礎研究が極めて重要である。私は2001年に九州大学循環器内科に入局し、2003年から筒井裕之先生の研究室で大学院生として心不全の基礎研究を始めた。当時、不全心ではミトコンドリアの電子伝達系からリークする電子が酸素と反応しスーパーオキシドが過剰に産生されることで、ミトコンドリアDNAが酸化障害を受け、ミトコンドリアでの酸化ストレスが増加することが分かっていた。私はミトコンドリアの抗酸化酵素であるperoxiredoxin-3の過剰発現はミトコンドリアの酸化ストレスを軽減することで、心筋リモデリングが抑制されることを明らかにした(Circulation. 2006)。

基礎研究では1つのタンパクへの介入により心不全という複雑な病態を改善できる可能性を見出すことができる点に魅力を感じ、心不全基礎研究を続けるために2010年からはニュージャージー医科歯科大学の佐渡島純一先生の研究室へ留学し、スーパーオキシドの産生源として重要なNADPH oxidase 4(Nox4)の研究に従事させていただいた。Nox4は能動的にスーパーオキシドを産生する点で特徴的であるが、心臓における役割は不明であった。そこで心肥大、心虚血再灌流障害、

心不全におけるNox4の機能解析に取り組んだ。Nox4が心筋細胞の核膜に局在すること、核のNox4がhistone deacetylase 4(HDAC4)を酸化し、HDAC4の核外移行を介して心肥大を引き起こすことを見出した(Circ Res. 2013)。虚血再灌流障害においてNox4は主要な活性酸素種の産生源であること、ただし、Nox4とNox2の両方をノックアウトすると活性酸素種を過度に抑制し、むしろ心筋障害をきたすことを明らかにした(Circ Res. 2013)。さらに、チロシンキナーゼFynはNox4C末端の566番目のチロシンをリン酸化することでNox4とp22の相互作用を阻害し、Nox4の活性を負に制御することを解明した。このチロシンはマウス、ラット、ヒトにおいて進化上保存されていることから、ヒトの心不全でも重要な役割を担っていることが推測された。実際にNox4のリン酸化はヒトの重症心不全患者で低下していた(J Clin Invest. 2016)。これら留学中に行った研究で、心不全の病態に関与するタンパクやシグナルは繊細な調整を受けており、それらに介入するためにはより詳細な分子機序の解明が重要であることを実感した。

2013年に帰国し北海道大学において心不全の臨床および研究に従事させていただいた。2016年からは九州大学に戻りNox4制御の実用化に関する研究を行った。DPP-4阻害やGLP1経路の刺激により心筋のNox4が低下し、HDAC4の核外移行を抑制することで心肥大を軽減することを明らかにした(Hypertension. 2020)。心不全の病態解明では炎症に着目した研究も行い、NKT細

胞による $\text{INF } \gamma$ が放出され心筋細胞のSTAT1シグナルを刺激することでERKが活性化し薬剤性心筋障害抑制することを明らかにした(JACC Basic Transl Sci. 2023)。さらに、細胞質内に存在するミトコンドリアDNAが心筋炎症を惹起すること、また、アダプタータンパクであるZBP1がミトコンドリアDNAを捕捉することで抗炎症的に機能することを報告した(Circ Res. 2023)。

臨床研究として我が国最大規模の心不全コホート研究であるJROADHF studyを推進した(Circ J. 2021)。JROADHFにおいてDPP-4阻害薬はHFrEF患者ではなく、心肥大をベースとするHFpEF患者の予後の改善と関連することを報告した(JACC Asia. 2023)。基礎研究における知見が臨床でも有用である可能性が示唆された。また、今まで入院中のリハビリテーションの開始が心不全患者の予後に与える影響は不明であったが、JROADHFにおいて入院中のリハビリテーション開始は良好な長期予後と関連することを明らかにした(Circ Heart Fail. 2023)。特発性心筋症に関する調査研究班の研究課題として心筋症のリアルワールドデータベースの構築も進めた。2003年から登録が開始となった拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症の臨床個人調査票のデータを元に、4万例規模のデータベースを作成した。このデータベースは我が国における心筋症の実態、疫学を解明する上で重要と考えられた。特に、ガイドラインによる心不全、心筋症治療の普及の実態を解明するべく、心筋症患者における薬物治療の経年的変遷を解析したところ、経時的に β 遮断薬、MRAの処方率が確実の増加ジキタリスの処方率は低下していることが明らかとなった(Circ J. 2023)。

今まで心不全の臨床および臨床研究、基礎研究に携わってきた。最近、基礎研究を敬遠する風潮が広がっているが、「基礎研究と臨床研究のどちらが重要か」ではなく「いずれも重要」であり、患者さんに還元できるエビデンスを基礎、臨床の両面から創出することが必要であり、心不全の病態解明と新たなエビデンスの創出を目指して若い先生方と苦楽を共にしながら頑張っていければと考えている。