

令和2年度 共同研究報告書

|                                  |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |            |
|----------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| 研究区分                             |       | 一般共同研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |            |
| 研究課題名                            |       | 心不全発症における神経活性化の役割の解明                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |            |
| 新規・継続の別                          |       | 新規・継続                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |            |
| 研究代表者                            | 所属    | 東京大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 40歳<br>以下○ | 35歳<br>以下○ |
|                                  | 職名・氏名 | 教授・小室一成                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |            |
| 研究分担者<br>(適宜行を追加し<br>て下さい)       | 所属    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |            |
|                                  | 職名・氏名 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |            |
|                                  | 所属    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |            |
|                                  | 職名・氏名 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |            |
| 受け入れ教員                           | 職名・氏名 | 教授・村上正晃                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |            |
| 概要<br>(100～150字程度)               |       | 臓器連関の新規概念であるゲートウェイ反射と心疾患との関係は未解明である。しかし、 $\beta$ 遮断薬が心不全治療薬として有効であることを勘案すると、神経調節は心不全において重要な役割を担っていると考え。そこでゲートウェイ反射を介した神経調節が心不全誘導のメカニズムに関与するかを、種々のモデルマウスを用いて解明する。                                                                                                                                                                                                                     |            |            |
| 研究目的<br>(300字程度)                 |       | 私たちは様々な病態モデル動物を用いて、病態生理学および分子生物学的アプローチにより心不全の病態解明を目指すとともに、新規心不全治療法の開発につながるシーズの探索を行う橋渡し研究を展開している。現在は $\beta$ アドレナリン受容体シグナル経路などに着目し、心不全発症の分子メカニズムの解明を目指した研究を行っている。心不全状態では様々な臓器の疾患が心臓に負荷を与えうするため、臓器連関の観点からも研究を進めることが必要である。共同研究先の村上教授は、臓器連関の新規概念であるゲートウェイ反射を発見されたが、ゲートウェイ反射を介した神経調節と心不全との関係は未だ明らかではない。そこで本研究の目的は、私たちのこれまでの心臓に関する研究と村上教授のゲートウェイ反射のコンセプトを融合させ、心不全の予防・治療法を開発し、社会に貢献することである。 |            |            |
| 研究内容・成果<br>(1000字程度・Web会議の回数も記載) |       | 心臓の収縮・弛緩は交感神経・副交感神経により調節されている。現在 $\beta$ 受容体遮断薬は慢性心不全治療薬として広く使用されているが、 $\beta$ 受容体は心筋細胞のみならず内皮細胞や線維芽細胞にも発現しており、 $\beta$ 受容体遮断薬が慢性心不全において有効性を示すメカニズムに関しては依然不明な点が多い。私たちは世界に先駆けて $\beta 1$ 受容体コンディショナルノックアウトマウスを作成した。まず心筋細胞における $\beta 1$ 受容体の役割を検討するた                                                                                                                                  |            |            |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>め、心筋細胞特異的 <math>\beta 1</math> 受容体ノックアウトマウスを作成した。このマウスに急性圧負荷ストレスを与えると、ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して負荷前、負荷中の心機能には差異は認めなかったが、負荷解除後の心機能回復が大きく遅延していた。この結果は急性負荷に対する交感神経の保護作用を示唆している。今後、この反応におけるゲートウェイ反射の関与を詳細に検討する予定である。</p> <p>また神経調節異常が主原因と考えられているタコツボ型心筋症モデルにおいてもゲートウェイ反射の関与を検討する予定である。これまでにマウスを用いタコツボ型心筋症モデルを作成した報告がほとんどないため、まず私たちは種々の交感神経作動薬をいくつかの濃度で投与しモデル作成を試みた。最終的にエピネフリンの単回投与により、心臓基部の過収縮と心尖部の無収縮を生じるヒトのタコツボ型心筋症と同様の表現系を示すモデルの作成に成功した。今後このモデル動物を用い、タコツボ型心筋症を発症する機序、またその機序におけるゲートウェイ反射の関与を検討する予定である。</p> <p>これまでに上記の研究内容や今後の実験手法に関して、1回 Web 会議で討論を行っている。</p> |
| 成果 | <p><b>【学会報告】</b><br/>参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと</p> <p>なし</p> <p><b>【論文発表】</b><br/>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</p> <p>なし</p> <p><b>【新聞報道】</b></p> <p>なし</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |