

令和 3 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 ・ <u>継続</u>		
研究代表者	所属	東京大学	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	教授・小室一成		
研究分担者 (適宜行を追加し 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 (100～150 字程度)		ストレスによるゲートウェイ反射を介した神経・免疫調節は組織特異的な炎症を誘導する。心不全では交感神経活性化や炎症性サイトカイン上昇を認め、慢性炎症が組織リモデリングや機能障害に関与する。しかし、ゲートウェイ反射との関係は未解明であり、種々のモデルマウスを用いて心不全誘導メカニズムとの関連を探索する。		
研究目的 (300 字程度)		私たちは様々な病態モデルマウスを用いて、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を目標とした橋渡し研究を展開している。β 遮断薬は心不全治療薬の要であり、心臓の神経調節に深く関与する。そこで β アドレナリン受容体シグナル経路などに着目し、加齢や生活習慣病などの慢性ストレスが心臓に与える影響を研究している。共同研究先の村上教授は、ゲートウェイ反射が炎症を誘導することを発見されたが、心不全との関係は未だ明らかではない。本研究の目的は、我々の心臓への病態生理学および分子生物学的アプローチにゲートウェイ反射の新規概念を融合させ、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 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		ゲートウェイ反射と心不全の関連を明らかにするため、昨年に引き続きストレスゲートウェイ反射モデル、後負荷不適合急性心不全モデル、たこつぼ型心筋症モデルなどを用いた解析を行っている。 慢性心不全治療薬の β 受容体遮断薬は心不全の神経調節に関与し、多くの臨床試験で生命予後効果が証明されてきた。しかし、β 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、その有効性を示すメカニズムに関しては依然不明である。そこで私たちは心筋細胞における β1 受容体の役割を検討するため、世界に先駆けて β1 受容体心筋細胞特異的ノックアウトマウスを作成した。急性圧負荷に対し、ノックアウトマウスと野生型マウスの負荷前、負荷中の心機能に差異は認めなかったが、負荷解除後は		

	ノックアウトマウスの心機能回復が大きく遅延した。急性負荷に対する交感神経の保護作用が示唆された。今後はゲートウェイ反射によって調節される神経調節や免疫細胞による炎症の誘導に差異があるか検証する。 また私たちは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マウスの作成に成功した。タコツボ型心筋症には肉体的・精神的ストレスが関与することが知られているが、その詳細な機序は報告されていない。タコツボ型心筋症モデルでは、ストレスゲートウェイ反射の関与が推測され、ストレスにより心臓の特定血管部位が変化し部分的に炎症を誘導している可能性がある。心臓のみならず臓器連関にも着目する必要がある、共同研究先の大型切片作製機マクロトーム、超高速細胞分離装置などを利用し、マウスの全身状態を観察している。
成果	【学会報告】 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なし
	【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のことなし
	【新聞報道】 なし