

令和 4 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)		神経調節が心不全において重要な役割を担っていると考えられているが、心不全発症におけるゲートウェイ反射と神経・免疫調節の関係については未解明である。モデルマウスを用いて、ストレスによるゲートウェイ反射を介した神経調節が心臓に組織特異的な炎症を誘導するか、さらに心不全誘導のメカニズムに関与するかを解明する。		
研究目的 (300 字程度)		現在の慢性心不全治療において β 遮断薬は key drug の一つであり、β アドレナリン受容体シグナル経路が心不全の発症や増悪に重要な役割を担っていると考えられるが、その作用機序は解明されておらず、そのため急性心不全に対する β 遮断薬の有効性についても議論が残されている。共同研究先の村上教授が発見されたゲートウェイ反射では、$\beta 1$ 受容体を介して血管内皮細胞からのケモカインの産生が誘導され、胃・十二指腸炎症や心機能低下を生じることが示されているが、様々な発症要因を持つ心不全との直接的関係は未解明の部分がある。 本研究の目的は、ゲートウェイ反射の心臓への影響を生体内で確認し、心不全の発症予防および治療法を開発し、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)		ゲートウェイ反射の経路と現在わかっている心不全の要因の共通の要素である β アドレナリン受容体シグナルに着目している。 昨今、多臓器連関の重要性が認知されており、脳心連関に関しても研究が進んでいる。心疾患に関しては交感神経と副交感神経の役割が注目されており、特に心不全治療薬の β 受容体遮断薬は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いる。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いるため、その有効性を示すメカニズムにはまだ不明な点が多		

	く残っている。β受容体の役割を解明するために、当研究室では$\beta 1$受容体コンディショナルノックアウトマウスを用いて、心筋細胞特異的$\beta 1$受容体ノックアウトマウスを樹立した。本マウスを用いて横行大動脈弓縮窄術により急性圧負荷ストレスを与えた実験を行った。負荷前および負荷中の心機能はノックアウトマウスと野生型マウスの間に有意な差は認めずいずれも心機能が低下したが、むしろ負荷解除後にノックアウトマウスにおいて心機能回復が遅延した。この結果は、急性負荷に対する交感神経の保護作用を示している。この反応について、ゲートウェイ反射による神経調節や炎症の誘導がどのように関与するか検証を進める予定である。 また、発症に身体的・精神的ストレスが関与することが知られている心疾患として、冠動脈に狭窄病変を伴わないものの胸痛や心筋梗塞類似の心電図異常を認め、心基部の過収縮と心尖部の無収縮を生じるタコツボ型心筋症がある。同疾患の発症の機序については未解明で、予防や治療方法も確立されていない。我々は交感神経作動薬としてエピネフリンを選択し、マウスに単回投与することで、ヒトのタコツボ心筋症と同様の表現型を示すモデルを作成した。現状では急性ストレスで心収縮が低下することは説明できておらず、今後このモデル動物を用いて、タコツボ型心筋症を発症する機序およびその機序におけるゲートウェイ反射の関与を詳しく検討する予定である。
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
	【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
	【新聞報道】