

## 心臓から産生されるホルモンの急性心筋梗塞に対する効果を発見。大型動物において効果を確認。

この度、名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）分子循環器学 大内乗有（おおうちのりゆき）教授、循環器内科学 室原豊明（むろはらとよあき）教授、小椋康弘（おぐらやすひろ）客員研究員らの研究チームは、心臓から分泌されるホルモンが急性心筋梗塞の時に心保護効果を示すことを発見しました。

急性心筋梗塞は、我が国において、いまだ主要な死因の一つです。急性心筋梗塞後の心臓機能の低下はその後の心不全につながりますが、その一因として「再灌流障害」という問題が挙げられています。「虚血再灌流障害」とは、途絶した冠動脈の血流が緊急治療により再開した後に生じる心筋障害のことですが、その有効な予防・治療法は見つかっていません。研究チームは、心臓が産生する FSTL1（Follistatin-like 1）というホルモンのに着目し、小動物、大動物モデルにおいて、心筋虚血前にヒト FSTL1 を全身投与すると心筋梗塞サイズが縮小し、心機能回復を認め、ヒト FSTL1 が心臓保護効果を有することを明らかにしました。

本研究の結果より、FSTL1は、細胞死抑制作用、抗炎症作用を有し、急性心筋障害を抑制する心臓由来のホルモンであることが明らかとなりました。FSTL1は、急性心筋梗塞時の再灌流障害の予防・治療薬開発の標的分子になりうると考えられます。

本研究成果は、米国の科学雑誌『Circulation』（8月28日付けの電子版、10月号の印刷版予定）に掲載されました。

# 心臓から産生されるホルモンの急性心筋梗塞に対する効果を発見。 大型動物において効果を確認。

## ポイント

○FSTL1 (Follistatin-like 1) は心臓が産生するホルモンであり、マウスの急性心筋梗塞モデルにおいて FSTL1 を全身投与すると、心筋梗塞サイズが縮小した。

○大型動物であるブタの急性心筋梗塞モデルにおいて、FSTL1 を冠動脈内投与すると、心筋梗塞サイズの縮小と、心機能改善効果を認めた。

○急性心筋梗塞時の FSTL1 投与は心保護効果を有すると考えられ、FSTL1 は急性心筋梗塞の治療薬開発の標的になりうる。

## 要旨

この度、名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）分子循環器学 大内 乗有（おおうちのりゆき）教授、循環器内科学 室原 豊明（むろはらとよあき）教授、小椋 康弘（おぐらやすひろ）客員研究員らの研究チームは、心臓から分泌されるホルモンが急性心筋梗塞の時に心保護効果を示すことを発見しました。本研究成果は、米国の科学雑誌『Circulation』（8月28日付けの電子版、10月号の印刷版予定）に掲載されました。

急性心筋梗塞は、緊急心臓カテーテル治療が普及した我が国においても、いまだ主要な死因の一つです。急性心筋梗塞後の心臓機能の低下はその後の心不全につながりますが、その一因として「再灌流障害」という問題が挙げられています。「虚血再灌流障害」とは、途絶した冠動脈の血流が緊急治療により再開した後に生じる心筋障害のことですが、その有効な予防・治療法は見つかっていません。

研究チームは、心臓が産生する FSTL1 (Follistatin-like 1) というホルモンの着目し、小動物、大動物モデルにおいてヒト FSTL1 が心臓保護効果を有することを明らかにしました。マウス急性心筋梗塞モデルにおいて、心筋虚血前にヒト FSTL1 を全身投与したところ、心筋組織内の細胞死や炎症反応が抑制され、心筋梗塞サイズは有意に縮小し、心機能回復を認めました。同じモデルにおいて心筋虚血後にヒト FSTL1 を全身投与しても、同様に心筋梗塞サイズは縮小しました。さらに大型動物であるブタの急性心筋梗塞モデルにおいても、心筋虚血時のヒト FSTL1 の冠動脈内投与により、心筋梗塞サイズが縮小し、心機能が改善しました。また、FSTL1 は心筋細胞に作用し、細胞死や炎症反応を抑制し、炎症性細胞であるマクロファージにも作用し炎症反応を抑制していました。

本研究の結果より、FSTL1 は、細胞死抑制作用、抗炎症作用を有し、急性心筋障害を抑制する心臓由来のホルモンであることが明らかとなりました。FSTL1 は、急性心筋梗塞時の再灌流障害の予防・治療薬開発の標的分子になりうると考えられます。

## 1. 背景

心臓病は我が国の死亡原因の第二位であり、その中でも代表的疾患として心筋梗塞などの虚血性心疾患が挙げられます。急性心筋梗塞は緊急心臓カテーテル治療の普及により致死率は減少傾向にあるものの、依然として主要な死因の一つです。急性心筋梗塞時の虚血再灌流障害は心機能を低下させ、心不全を引き起こす原因の一つです。虚血再灌流障害とは途絶した冠動脈の血流が緊急治療により再開した後に生じる心筋障害のことですが、その有効な予防・治療法は見つかっていません。近年、心臓から分泌される多くのホルモンが様々な心血管病の病態に関与していることがわかってきましたが、これらのホルモンの虚血性心疾患における役割については十分には解明されていません。急性心筋梗塞後の心筋障害を軽減し、心機能を改善させるホルモンの同定は、心筋梗塞の病態解明のみならず、新規の予防法と治療法の開発につながると考えられ、非常に注目されている研究課題の一つです。

## 2. 研究の内容

研究チームは心筋梗塞の際に心臓から分泌が増加する FSTL1 というホルモンに着目し、急性心筋梗塞の虚血再灌流障害に対する作用を解明しました。

冠動脈を一時的に結紮し血流を遮断（虚血）後、解除する方法にてマウス急性心筋梗塞モデルを作成しました。心筋虚血直前にヒト FSTL1 を全身投与すると、非投与群に比し、心筋梗塞サイズが縮小し、心エコー検査でも心機能が改善しました。さらに、心筋虚血直後にヒト FSTL1 を全身投与しても、心筋梗塞サイズの縮小効果を認めました。これらの FSTL1 による心筋保護作用は心筋組織内の細胞死と炎症反応の抑制を伴っていました。

前臨床的実験として、大型動物であるブタの冠動脈をバルーンカテーテルで閉塞、再開通させることで、ブタ急性心筋梗塞モデルを作成しました。心筋虚血時にヒト FSTL1 をカテーテルから冠動脈内投与すると、非投与群に比較して心筋梗塞サイズが縮小し、心臓カテーテル検査でも心機能が改善していました。

細胞実験においては、培養心筋細胞にヒト FSTL1 を添加すると低酸素／再酸素化刺激による細胞死が抑制され、炎症性サイトカインの産生も抑制されていました。また、炎症に深く関与する細胞であるマクロファージにおいても炎症性サイトカインの産生を抑制していました。その機序として、FSTL1 による細胞死や炎症を抑制する AMP 活性化プロテインキナーゼの活性化と細胞死や炎症を惹起する骨形成タンパク-4 の作用の阻害が考えられました。

以上より、FSTL1 は、急性心筋梗塞時に投与することで、心筋組織での細胞死と炎症反応抑制を介して、心筋障害を軽減させ、心機能を改善させると考えられます。FSTL1 は、急性心筋梗塞時の再灌流障害の予防・治療薬開発の標的分子になりうると示唆されます。

## 3. 今後の展開

FSTL1 の体内でのより詳しい機能がわかれば、心筋梗塞などの虚血性心疾患の病態解明や急性心筋梗塞時の生体防御の機序解明につながるかも知れません。FSTL1 はヒトの体内に存在するホルモンであるため、投与に関する安全性は比較的高いと考えられ、FSTL1 投与が急

性心筋梗塞に対する有効な治療法になりうる可能性があります。さらに、FSTL1 の量を増加させることや、このホルモンの働きを良くすることは、虚血性心疾患のみならず炎症に関連する健康障害を改善する可能性があり、多くの疾患の予防法、治療法の開発につながることで期待されます。

**【論文名】**

**Therapeutic Impact of Follistatin-like 1 on Myocardial Ischemic Injury in Preclinical Animal Models**

※米国科学雑誌『Circulation』8月28日号電子版に掲載