

慢性心不全に關与する CRHR2 受容体の役割について

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長 門松 健治）循環器内科学の津田 卓眞（つだ たくま）大学院生、竹藤 幹人（たけふじ みきと）助教、室原 豊明（むろはら とよあき）教授らの研究グループは、マックスプランク心臓肺研究所の Stefan Offermanns 博士と自治医科大学の小谷 和彦（こたに かずひこ）博士らの研究グループとの共同研究で、Gタンパク質共役受容体の Corticotropin releasing hormone receptor 2（以下、CRHR2）が慢性心不全発症に關与していることを明らかにしました。

心臓は全身に血液を送るポンプ器官として機能しています。この心臓のポンプ機能低下は腎臓・肺・脳などの主要臓器への血液供給が不足し、多臓器不全に至る重篤な病態である心不全を発症します。高齢化社会を迎える我が国では、心不全治療の重要性が増していくと考えられています。心不全治療は、急性期治療と慢性期治療に分けられ、救命センターなどの施設が充実し、急性心不全の救命率は改善していますが、慢性心不全に関しては、内服治療としてβ遮断薬・アンギオテンシン受容体阻害薬の有効性が報告された1980年代以降、治療の目立った進歩がなされていないのが現状です。慢性心不全の治療に難渋し、息苦しさなどの症状により日常生活に支障を来している方が増えており、慢性心不全の新規治療法の開発が期待されています。

本研究では、CRHR2が心不全の心臓に高発現することを見出し、CRHR2欠損マウスでは心不全の発症が抑制されることを示しました。CRHR2阻害薬をマウス心不全モデルに1カ月間、投与したところ、心不全が有意に改善いたしました。また、健常者と心不全患者の血中CRHR2アゴニスト濃度を測定したところ、心不全患者では血中CRHR2アゴニスト濃度が上昇することも明らかになりました。以上のことから、CRHR2が心不全の新規検査法と新規治療薬の開発へ貢献することが期待されます。本研究の成果は国際医学雑誌であるThe Journal of Experimental Medicine（米国東部時間2017年5月26日付け）に掲載されました。

慢性心不全に関与する CRHR2 受容体の役割について

ポイント

- CRHR2 受容体阻害薬がマウス心不全モデルを改善
- ヒト心不全患者の血中 CRHR2 アゴニストの上昇
- CRHR2 により cAMP を介した心不全シグナルを活性化

1. 背景

全身臓器に十分な血液量を供給できない循環動態の破綻である心不全の患者数は、増加傾向にあります。患者調査（厚生労働省）によると、心不全の主要疾患別入院患者数は第2位、外来患者数は第3位で、心不全に罹患されている患者は非常に多くなっています。人口動態統計（厚生労働省）の疾患別死因では、心疾患による死亡は悪性新生物に次いで第2位で、予後不良の疾患として知られています。

循環動態の破綻は、心筋症や弁膜症などの心臓疾患によって生じますが、近年、糖尿病・腎不全・高血圧のような生活習慣病や慢性疾患が循環動態破綻の原因になることが注目されています。救命センターなどの施設が充実し、重篤な循環不全であるショック病態の救命率が改善している一方、これまで救命し得なかった心不全・循環不全の慢性期治療の必要性が高まっています。循環動態破綻のため入院を繰り返し、息苦しさなどに苦しむ患者が増えており、循環動態を改善する新規治療法の開発が期待されています。

2. 研究成果

循環動態破綻（心不全）マウスモデルを用いて、マウス遺伝子コード上から推測される600種の全GPCRの心臓における発現量を網羅的に解析しました。各GPCRに特異的なプライマーを作製し、定量PCR法によりmRNAのコピー数を定量しました。心不全群は、大動脈弓に狭窄を作製する圧負荷による循環動態破綻マウスモデル(Transverse Aortic Constriction: TAC)を用い、圧負荷2週間後の心臓を解析しました。非心筋細胞を除くため、酵素を用いて心臓の全細胞を単離後、低遠心法により心筋細胞のみを分離しています。網羅的解析の結果、CRHR2が慢性心不全時に有意に上昇していました。

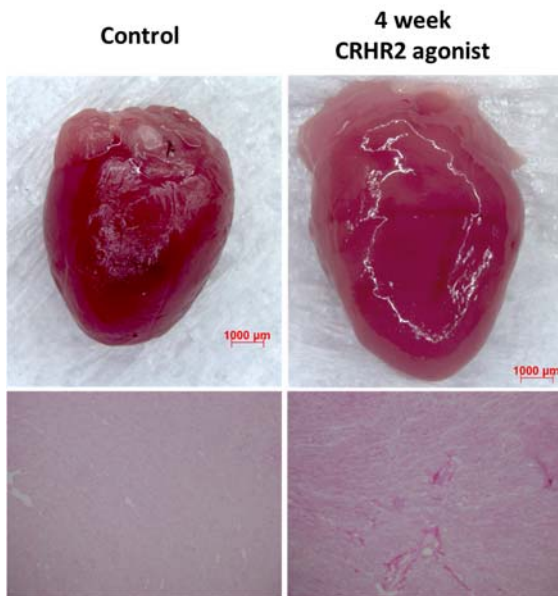
CRHR2アゴニストの循環動態への影響を確かめるため、埋め込み型浸透圧ポンプを用いて、CRHR2アゴニストをマウスに2週間持続投与したところ、投与量依存的に心機能が低下し、一方で、CRHR2阻害薬をマウス心不全モデル(TAC)に4週間投与したところ、心不全マーカーであるBNP上昇が抑制され、心臓超音波検査上、心収縮力の改善を示しました。

自治医科大学で集められた健常者200名と、名古屋大学にて拡張型心筋症患者60名の血液サンプルを採取し、血中CRHR2アゴニスト濃度を測定しました。心不全は弁膜症、虚血性心疾患、膠原病など様々な疾患によって引き起こされるため、冠動脈造影および心臓病理所見から特発性拡張型心筋症と診断した患者について解析しました。解析の結果、拡張型心筋症患者の血中CRHR2アゴニスト濃度が高値を示しました。

以上のことから、CRHR2が心不全の新規治療薬、診断薬に発展することが期待されます。

3. 今後の展開

本研究に用いた血中 CRHR2 アゴニスト測定は研究用測定法です。測定法を臨床検査用に用いられる精度に高め、心不全診断に用いられる検査キット開発を目指しています。本研究では、CRHR2 阻害薬はマウス心不全モデルにおいて評価をしていますが、今後、臨床応用にむけた創薬研究へ発展させます。



4. 用語説明

5. 発表雑誌

Takuma Tsuda^{1#}, Mikito Takefuji^{1#*}, Nina Wettschureck², Kazuhiko Kotani³, Ryota Morimoto¹, Takahiro Okumura¹, Harmandeep Kaur², Shunsuke Eguchi¹, Teruhiro Sakaguchi¹, Sohta Ishihama¹, Ryosuke Kikuchi⁴, Kazumasa Unno¹, Kunihiro Matsushita⁵, Shizukiyo Ishikawa³, Stefan Offermanns², and Toyoaki Murohara¹

Affiliations:

¹Department of Cardiology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan. ²Department of Pharmacology, Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Bad Nauheim, Germany. ³Center for Community Medicine, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan. ⁴Department of Medical Technique, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan. ⁵Department of Epidemiology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA.

T. Tsuda and M. Takefuji contributed equally to this paper.

* To whom correspondence should be addressed: Mikito Takefuji,

“Corticotropin releasing hormone receptor 2 exacerbates chronic cardiac dysfunction.”

The Journal of Experimental Medicine (2017 年 5 月 26 日 (米国東部時間) に掲載)

<http://jem.rupress.org/content/early/2017/05/25/jem.20161924>

English ver.

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Experimental
Medicine_20170529en](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Experimental_Medicine_20170529en)