

文部科学記者会・科学記者会

厚生労働記者会、厚労日比谷クラブ 同時発表

2021 年 10 月 25 日

横浜市立大学

心筋炎の改善や心筋症の発症予防における 新たな治療薬候補を発見

横浜市立大学大学院医学研究科 救急医学 西井基継講師や、本学医学部 6 年生の高熊 朗さんらの研究グループは、自己免疫性心筋炎心筋症モデルを用いて、プロスタグランジン E2 受容体4 (EP4) *1 刺激が心筋炎による心ポンプ失調を改善するのみならず、拡張型心筋症の発症を阻止することを世界に先駆けて明らかにしました。本研究の成果は、若年者の重症心不全の代表疾患であり、有効な薬物治療がない劇症型心筋炎や特発性拡張型心筋症*2 の新たな治療法開発に資することが期待されます。

本研究成果は、自然科学誌「Scientific Reports」に掲載されます。(日本時間 2021 年 10 月 26 日 18 時)

研究成果のポイント

- EP4 受容体作動薬が、劇症型心筋炎を改善するのみならず心筋炎後拡張型心筋症の発症を阻止する可能性が示唆された。
- 心筋炎後心室リモデリングおよび心臓線維化を制御する新たな分子機序として、EP4 受容体刺激による組織型マトロプロテアーゼ阻害因子 (TIMP) 3*3 の正制御が、持続的マトリックスマトロプロテアーゼ (MMP) 2*4 活性による過剰な心筋細胞外基質代謝*5 を抑制することを明らかにした。

研究背景

近年、心不全による死亡は増加の一途を辿っており、心不全対策は世界的な課題です。特に、心筋炎の劇症化 (心ポンプ不全) と、その後の特発性拡張型心筋症 (IDC) は若年者における重症心不全を来す代表的な心疾患です。IDC は既存の標準的心不全治療薬に対して反応性が悪く、根本治療として心移植しかありません。IDC の治療薬開発は喫緊の課題とされています。

心筋炎から IDC への進展においては、自己免疫応答とそれに伴う心室リモデリング (心室再構築) や心臓線維化が重要であることが示唆されてきました。これまで、EP4 は心筋に多く存在し、組織炎症に重要な役割を果たすことが報告されており、虚血性再還流モデルマウスでは心室リモデリングを改善することが示されてきました。しかしながら EP4 の IDC における治療効果とその機序はこれまで不明でした。

そこで本研究では、心筋炎および IDC の解析に有用な自己免疫性心筋炎マウスモデル (EAM) を用いて、EP4 刺激の難治性心不全における治療的意義とその分子機序を検討しました。

報道解禁：日本時間 2021 年 10 月 26 日 18 時・27 日朝刊

研究内容

EAM 炎症活動期の心臓において、EP4 受容体発現が亢進しており、選択的 EP4 作動薬投与により、炎症極期での心機能障害と血圧低下が改善し、慢性期で心拡大やコラーゲン沈着が抑制されることを見出しました。一方、これらの心保護効果は選択的 EP4 阻害剤の併用により阻害されました。以上より EP4 受容体シグナルが、心筋炎による心ポンプ失調の改善および IDC への進展を予防する新たな治療標的として期待されることが示されました。

心筋炎後 IDC 発症を予防する新たな分子機序として、EP4 シグナルによる TIMP3 発現の増加が、心筋炎後の持続的な MMP2 活性を抑制し、その結果過剰な心筋細胞外マトリックス代謝が制御されることで心筋炎に引き続く心室リモデリング及び心臓線維化の進行が阻止されることを明らかにしました (図 1)。

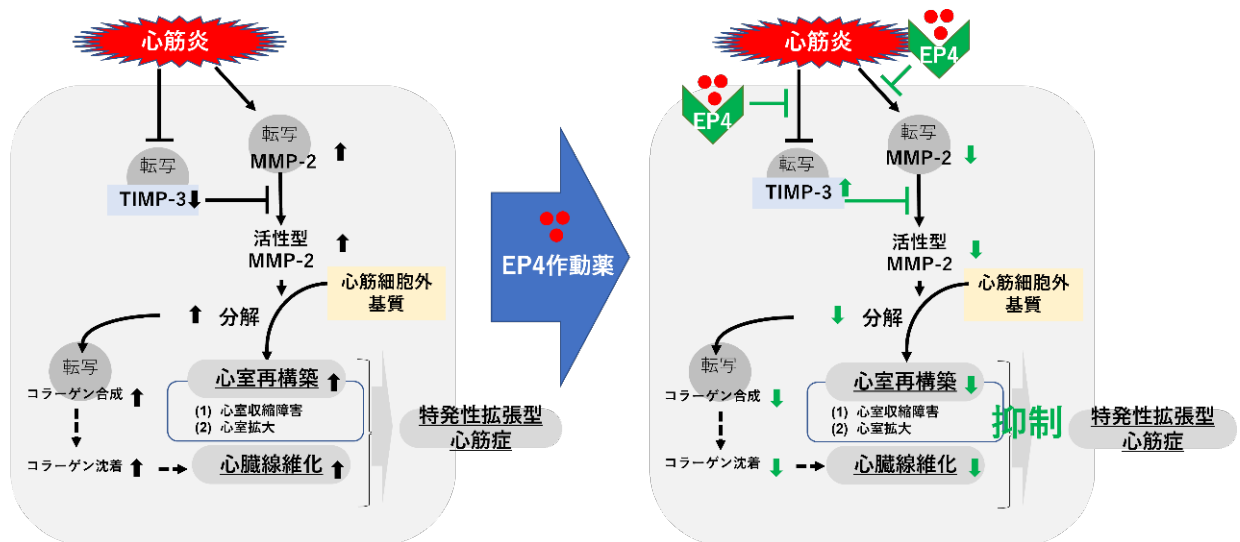


図 1：心筋炎後拡張型心筋症(特発性拡張型心筋症)の発症とその抑制における新たな分子機序

心筋細胞外基質の過剰な分解亢進は、特発性拡張型心筋症の主病態である心室再構築と線維化を誘導することが知られており、この病的な基質分解の分子機序において持続的なマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)2 活性が重要な役割を果たしていることが示唆された(左図)。一方、EP4 作動薬は、TIMP (組織抑制型メタロプロテアーゼ) 3 の発現を増加し、MMP2 の活性を制御することで、過剰な心筋細胞外基質分解を抑制し、その結果特発性拡張型心筋症の発症を抑制する可能性が示された(右図)。

今後の展開

ヒト心筋炎患者において EP4 選択的作動薬の臨床研究を推進していくための研究体制を構築し、若年者における重症心不全に対する治療法の確立に貢献していきます。

研究費

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業基盤研究 (C) および横浜学術教育振興財団研究助成を受けて実施されました。また、小野薬品工業株式会社からの薬剤原末提供支援を受けました。

報道解禁：日本時間 2021 年 10 月 26 日 18 時・27 日朝刊

論文情報

タイトル：Prostaglandin-E2 Receptor-4 Stimulant Rescues Cardiac Malfunction during Myocarditis and Protects the Heart from Adverse Ventricular Remodeling after Myocarditis

著者：Akira Takakuma, Mototsugu Nishii, Alan Valaperti, Haruto Hiraga, Ryo Saji, Kazuya Sakai, Reo Matsumura, Yasuo Miyata, Nozomu Oba, Fumiya Nunose, Fumihiro Ogawa, Kouichi Tamura, Ichiro Takeuchi.

掲載雑誌：Scientific reports

DOI：10.1038/s41598-021-99930-5

用語説明

*1 プロスタグランジン E2 受容体 4 (EP4)：

プロスタグランジン E2 (PGE2) は組織炎症において重要な役割を果たしている。その生理作用は PGE2 受容体である EP1-EP4 受容体を介して発揮される。特に EP4 は心筋細胞に存在することが知られており、虚血性心疾患において EP4 が関与することが報告されている。

*2 特発性拡張型心筋症 (IDC)：

若年者の重症心不全の代表疾患であり、現在その患者数は約 3 万人と推計されている。根本的治療法は心移植しかなく、心移植適応症例の 80~90%を占める疾患である。

*3 組織抑制型メタロプロテアーゼ (TIMP)：

TIMP は MMP の活性を制御する分子であり、TIMP-1 から-4 までのファミリーメンバーからなる。

*4 基質 (マトリックス) メタロプロテアーゼ (MMP)：

細胞外基質分解酵素であり、基質の種類により活性化される MMP タイプが異なる。

*5 心筋細胞外基質代謝：

心筋細胞外基質は心臓の構造維持や心機能において重症な役割を果たしている。炎症や虚血ストレスにより基質分解が促進し、炎症や梗塞部位が排除され修復される一方で、過剰に促進されることで心臓構造異常による心拡大や心筋機能障害が生じる。さらに、コラーゲン合成が亢進し心臓線維化が生じる。この一連の代謝過程を言う。