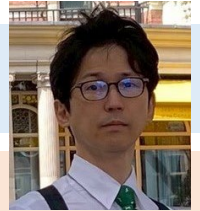


研究所 心不全病態制御部 部長

大宮 茂幹 (OMIYA Shigemiki)

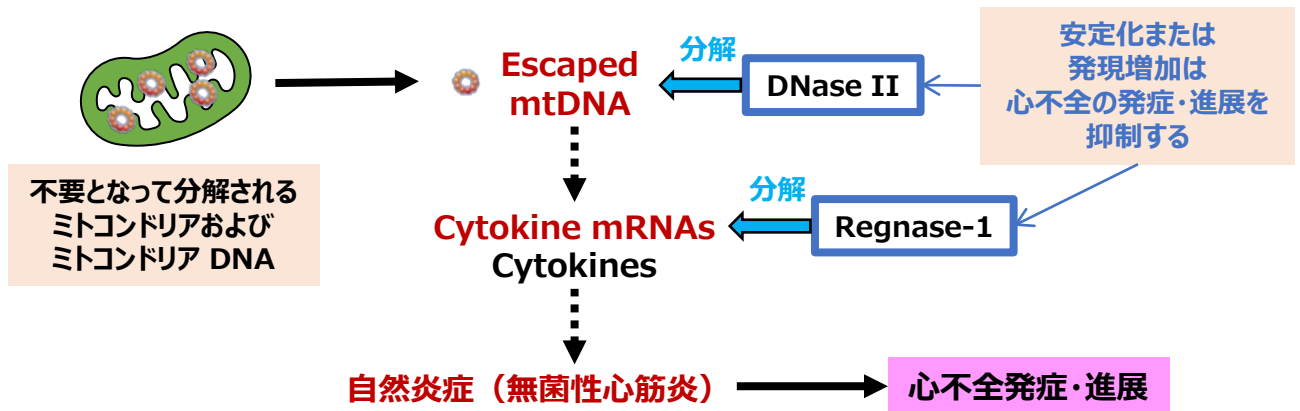


研究の背景・目的

先進国における主要な死因の一つである心不全は、今後は世界中で患者数の増加が続くと予想されています。炎症を惹起するサイトカインである $TNF\alpha$ や $IL-6$ の血中濃度の上昇が心不全の重症度や予後と相関することから、無菌性炎症（自然炎症）が心不全の病態形成に重要な役割を果たすと考えられています。心不全における炎症反応惹起機構または同制御機構を解明し、新規心不全治療標的の同定および有効な心不全治療薬の開発を目指します。

研究内容

高血圧症が心不全の主要原因の一つであることから、我々は主に心臓へ圧負荷刺激を加えることによって作製する心不全モデルマウスを用いた実験を行っています。圧負荷刺激下の心筋細胞内において、細胞内の不要成分を分解する過程で遺残したミトコンドリア DNA (mtDNA) が無菌性心筋炎を惹起して心不全を発症させ、同細胞における $IL-6$ をコードするメッセージ RNA (mRNA) ($I/6$ mRNA) の持続的な発現が心不全における炎症応答の遷延に寄与することを明らかにしました。加えて、心筋細胞のリソソーム内 DNA 分解酵素 DNase II や RNA 分解酵素 Regnase-1 が、それぞれ mtDNA または $I/6$ mRNA を分解することで、心筋炎および心不全の発症・進展を抑制することも報告しました。心筋細胞内の核酸分解酵素を安定化または増加させ、心臓における無菌性心筋炎を制御する心不全治療薬の開発に取り組んでいます。



期待される効果・応用分野

心筋細胞内の mtDNA やサイトカイン mRNA を制御する心不全治療薬は、心筋細胞の保護や同細胞への負荷軽減が主である従来の治療薬と組み合わせることで、心不全患者の症状や生命予後をより一層改善させるものと期待されます。自然炎症は生活習慣病や神経変性疾患の病態にも関連するため、本研究の成果や知見は他分野に適用ないしは応用可能であると思われます。

特許・共同研究等

共同研究：大阪大学循環器内科
Nature. 2012 May 10;485(7397):251-5.
Circulation. 2020 Feb 25;141(8):667-677.

産連本部から一言

心不全の病態形成における炎症機構を分子レベルで解明し、心筋細胞内の核酸分解酵素に着目し、炎症に起因する心不全の発症・進展を抑制する新規治療薬の開発、臨床応用を目指しています。