



## 拡張型心筋症における心臓迷走神経調節機構異常と 新規治療薬の開発



国立研究開発法人国立循環器病研究センター心臓生理機能部

戦 冬雲

(第6回 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞

[心臓・循環部門] 受賞)

この度は入澤宏・彩記念若手研究奨励賞を頂き、大変光栄に思っております。今回の受賞は海外からの若手研究者である私を指導して下さった先生たちのおかげだと思っております。この場をお借りして、今まで指導して下さった先生方や暖かく見守って下さった研究室の皆様に、厚く御礼を申し上げます。

私は、2004年より、九州大学において、世界初の拡張型心筋症 (DCM) ノックイン (KI) マウスの作製に従事してきました。このDCMマウスは、家族性DCM患者で見つかった心筋トロポニンTの210番アミノ酸残基リジンをコードする三つの塩基対が欠失した突然変異 ( $\Delta K210$ ) を、内在性ゲノム遺伝子に導入することによって作製されたもので、心拡大、頻発する突然死等、ヒトDCM患者と非常に良く似た表現型を示しています[1]。また、このDCM KIマウスに対して、3種類の $\beta$ アドレナリン受容体拮抗薬の治療効果を検討し、脂溶性かつ選択的 $\beta_1$ 受容体拮抗薬であるメトプロロールのみが心臓リモデリングを有意に抑制し、生命予後を改善することを見出しました[2]。本研究において、血液-脳関門を通過する脂溶性 $\beta_1$ ブロッカーは、中枢を介して心臓迷走神経活動を亢進させることで、DCMの心不全進行を抑制することが強く示唆されました。

2010年より、私は国立循環器病研究センター心臓生理機能部に研究の場を移し、心臓迷走神経活動の直接的評価法である心臓 microdialysis 法を、

マウスの心臓に初めて応用することに成功し、マウスにおいて心臓迷走神経活動評価を可能にしました[3]。その後、マウス心臓 microdialysis 法をDCM KIマウスに応用し、心臓迷走神経調節機構を調べたところ、DCM KIマウスにおいて心臓迷走神経の末梢調節機構は維持されていましたが、中枢の $\alpha_2$ アドレナリン受容体を介した心臓迷走神経活性は減弱していることが明らかになりました。また、この研究と同時に、生理活性ペプチド・グレリンのDCM KIマウスに対する治療効果を調べたところ、グレリンはDCM KIマウスの死亡率を低下させ、心臓の構造的及び機能的リモデリングを改善させることを明らかにしました[4]。これらのグレリンの治療効果には、グレリンの交感神経活動抑制作用および迷走神経活動活性作用が関与していることが示唆されました。有効な治療法が見つからないDCMにおいて、グレリンは有効な治療薬となる可能性が期待されます。

最後に、まだまだ浅学未熟な私ですが、これからも、循環生理学の研究をつづけていきたいと思っておりますので、ご指導・ご鞭撻のほど、よろしくお願いたします。

1. Du CK et al. *Circ Res* **101** (2): 185-194, 2007
2. Zhan DY et al. *Cardiovasc Res* **84** (1): 64-71, 2009
3. Zhan DY et al. *Auton Neurosci* **176** (1-2): 91-94, 2013
4. Du CK et al. *Pharmacol Res Perspect* **2** (5): e00064, 2014

略歴

2009年 九州大学大学院医学研究院分子常態医学専攻博士課程終了

2009年 九州大学大学院医学系学府分子常態医学専攻 訪問研究員

2010年 国立研究開発法人国立循環器病研究センター ポスドク

2015年 日本学術振興会外国人特別研究員