

解禁時間（ラジオ・テレビ・WEB）：2022年3月25日（金）午後7時（日本時間）

（新聞）：2022年3月26日（土）付 朝刊

## Press Release



神戸薬科大学

Kobe Pharmaceutical University

No.KPUnews202107

2022年3月31日

各報道機関 御中

### 心不全の新たな発症・進展メカニズムの発見

#### ～コンドロイチン硫酸鎖が心筋細胞を保護することを証明した世界初の成果～

心不全パンデミックと言われるように、人口の高齢化に伴って心不全患者数は急増しています。我が国における心不全罹患患者数は約120万人と推計されており、今後も1年間に1万人のペースで増加すると推定されています。一度心不全を発症すると根治することは困難であり、増悪と改善を繰り返しながら進行性に病態が悪化します。さまざまな薬によって心不全の病態コントロールが可能となりつつありますが、依然として重症心不全の予後は悪く、新たな治療標的に対する治療薬の開発が急務です。

今回、私たちは糖鎖の一種であるコンドロイチン硫酸鎖が心不全の発症や進展を予防する役割を果たすことを発見しました。進行した慢性心不全患者の心臓ではコンドロイチン硫酸鎖が多く蓄積し、心不全の更なる増悪に関与することを示した報告はありましたが、心不全発症の急性期におけるコンドロイチン硫酸鎖の役割は明らかとされていませんでした。急性圧負荷時には心臓線維芽細胞でコンドロイチン硫酸鎖の合成が増強され、心臓のコンドロイチン硫酸鎖が増加しました。コンドロイチン硫酸鎖を伸長する酵素であるChGn-2の働きを阻害すると急性圧負荷時に心臓でコンドロイチン硫酸鎖が増加せず、その結果、心不全の発症・進展が増悪することを明らかとしました。これらの成果をまとめた論文がアメリカ心臓協会の学術誌であるJournal of American Heart Association (JAHA) に日本時間2022年3月24日に掲載されましたので、報告いたします。

今回の発見は、心不全発症の新しいメカニズムを明らかにした画期的な成果です。将来的には心不全に対して、心臓のコンドロイチン硫酸鎖をターゲットとした新しい診断法や治療法の開発につながることで大いに期待されます。

#### <研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 臨床薬学研究室

担当者名 教授 江本 憲昭

〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7536(教授室直通)

E-mail: emoto@kobepharma-u.ac.jp

#### <報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 企画・広報課

〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7505 FAX: 078-414-8081

E-mail: kikaku@kobepharma-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharma-u.ac.jp>

## 【発表者】

神戸薬科大学

臨床薬学研究室 江本 憲昭 教授、池田 宏二 客員教授

生化学研究室 北川 裕之 教授

## 【研究成果のポイント】

- コンドロイチン硫酸鎖を伸長する酵素（ChGn-2）の機能を消失した遺伝子改変マウスでは急性圧負荷による心不全の発症・進展が増悪することがわかりました。
- 心臓線維芽細胞に伸展負荷がかかると ChGn-2 の発現が増加してコンドロイチン硫酸鎖の伸長・合成が増加しました。
- コンドロイチン硫酸鎖は心筋細胞の CD44 を活性化するとともに増殖因子の IGF-1 の作用を増強して心筋細胞を保護しました。
- ChGn-2 は将来的に心不全の診断や治療の新たなターゲットになる可能性が示唆されました。

## 【研究の背景】

心疾患は我が国における死亡原因の第二位であり、現在も増加傾向が続いています。多くの心疾患は心不全を合併・併発し、心不全患者は今後も年間に 1 万人のペースで増加すると推計されています。心臓は全身に血液を循環させるポンプの機能を担っており、1 日におよそ 10 万回も休むことなく拍動し続けています。心臓は常に大量の血液が流れ込む負荷（容量負荷）と血圧に逆らって血液を送り出す負荷（圧負荷）に晒されており、こうした負荷が過剰になると心筋細胞が障害されたり細胞死を来す結果、心不全を発症します。心不全が悪化すると僅かな労作でも動悸や息切れを自覚するようになり、活動性や生活の質が著しく低下します。現在までに多くの心不全治療薬が開発され、心不全の治療戦略は格段に改善しましたが、重症心不全の予後は未だに大変不良です。

私たちは、心臓のコンドロイチン硫酸鎖（用語解説 1）に着目し、心不全の発症メカニズムを明らかにする研究をおこなってきました。進行した慢性心不全患者の心臓ではコンドロイチン硫酸鎖が多く蓄積し、慢性炎症を増強して心不全を更に増悪させる可能性が報告されていましたが、心不全発症の急性期におけるコンドロイチン硫酸鎖の役割は明らかとされていませんでした。

## 【研究の内容】

私たちは初めに急性の圧負荷が加わると心臓でコンドロイチン硫酸鎖が増加することを見出しました。そこでコンドロイチン硫酸鎖を伸長する酵素である ChGn-2 の働きを消失したマウスを用いて心臓に急性圧負荷を加えたところ、このマウスでは心臓中のコンドロイチン硫酸鎖が増加せず、その結果、心不全が増悪することがわかりました。心臓では主に心臓線維芽細胞がコンドロイチン硫酸鎖を合成しているため、ヒトやマウスの培養心臓線維芽細胞を用いて検討した結果、急性の圧負荷によって ChGn-2 の発現が著明に増加し、より多くのコンドロイチン硫酸鎖が合成されることがわかりました。また心臓線維芽細胞は心筋細胞を保護する多くの増殖因子も合成・分泌しており、それらの合成も圧負荷時には増加することがわかりました。

次にコンドロイチン硫酸鎖が心筋細胞を保護するメカニズムの解析を行い、コンドロイチン硫酸鎖は心筋細胞上の CD44 と直接結合して、細胞生存シグナルを活性化すると同時に増殖因子の IGF-1（用語解説 2）と結合し、IGF-1 の心臓保護作用を増強することがわかりました（図 1）。

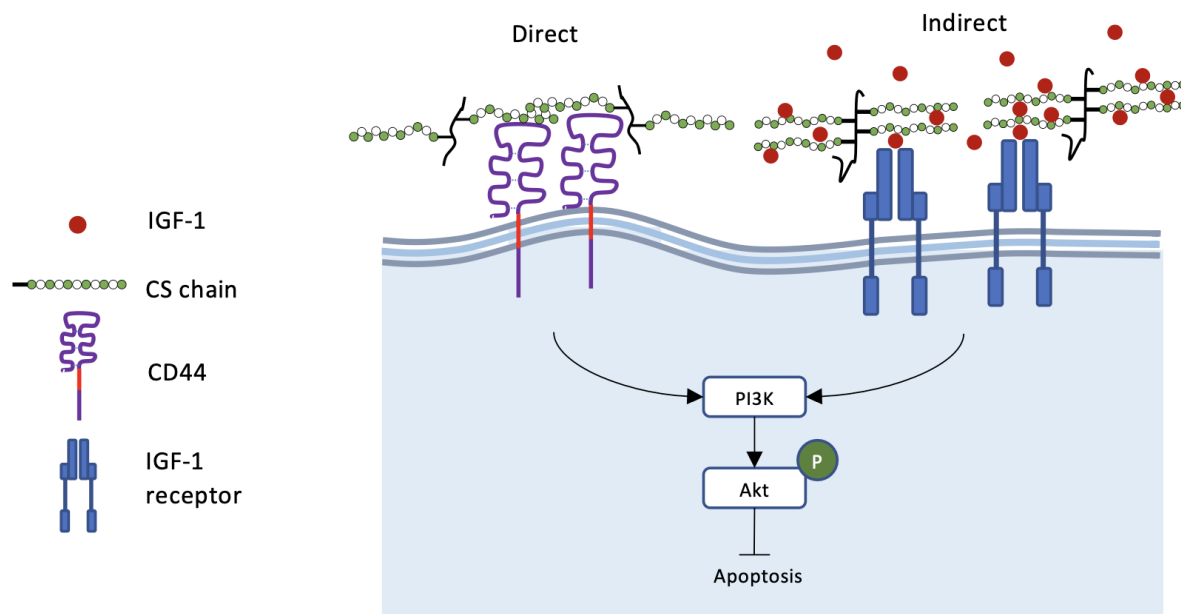


図 1 コンドロイチン硫酸鎖（CS chain）が心筋細胞を保護する仕組み

以上の結果から急性圧負荷時には心臓線維芽細胞でコンドロイチン硫酸鎖の合成が増強され、その結果心筋細胞が圧負荷のストレスから保護される仕組みが働くことが明らかとなりました。

#### 【考察と治療への応用】

我が国では人口の高齢化に伴って心不全の患者数が顕著に増加しています。心不全が進行すると治療に反応しにくくなり、その生命予後は多くの癌よりも悪くなることが知られています。そのため、心不全の発症・進展をいかに早期に予防・治療するかが大変重要になっています。

今回の研究成果は、心臓のコンドロイチン硫酸鎖やその長さを調節する ChGn-2 が急性心不全の発症・進展予防のための診断や治療のターゲットになる可能性を示しています。過去の報告ではコンドロイチン硫酸鎖の過剰な蓄積が慢性心不全を増悪させる可能性が示唆されており、心不全の発症・進展におけるコンドロイチン硫酸鎖の作用（役割）は病気のステージによって異なることがわかりました。今後、コンドロイチン硫酸鎖や ChGn-2 を標的とした心不全治療を確立する際には、ステージに応じた治療戦略を考慮する必要があると考えられます。

#### 【用語解説】

1. **コンドロイチン硫酸鎖**：糖鎖とは、核酸、タンパク質に次ぐ第 3 の生命鎖を形成する生体情報高分子です。ヒトの場合にはブドウ糖など約 10 種類の単糖から構成される樹状分子ですが、多くの場合、単独で存在するのではなくタンパク質や脂質に結合した複合糖質（糖タンパク質、糖脂質）として存在します。細胞と細胞のすきまを埋める結合組織の主要成分で、軟骨、皮膚、血管、靭帯、粘液などあ

らゆるところに広く分布し、様々な機能を持っています。

2. **IGF-1** : Insulin-like growth factor-1 の略称。様々な臓器や細胞で合成される増殖因子であり、ホルモンの一種でもあります。主に IGF 受容体に結合して細胞の増殖や生存を強化する細胞内シグナルを活性化します。

**【発表雑誌】**

雑誌名 : Journal of American Heart Association (2022 年 3 月 24 日に掲載)

論文名 : ChGn-2 plays a cardioprotective role in heart failure caused by acute pressure overload

**【参照 URL】**

Journal of American Heart Association 誌ウェブページ

(<https://www.ahajournals.org/journal/jaha>)