

## 令和4年度福島医学会受賞記念講演抄録

日時：令和5年1月26日（木） 16：30～

場所：福島県立医科大学 第二臨床講義室

### 1. 心不全における臓器連関と病態評価

福島県立医科大学医学部 循環器内科学講座

佐藤 悠

我々はこれまでに心不全の病態生理を明らかにするために数多くの臨床研究を行い、心不全と他の臓器との関係や心不全をとりまく病態について報告を行ってきた。

心不全の血行動態は主にうっ血と末梢低灌流に特徴づけられるが、臨床的には前者が高頻度に認められる。中心静脈のうっ血により肝臓、腎臓などの臓器に機能障害や機能不全が生じる。例えば肝臓のうっ血は肝臓のスティフネスの上昇を来し、心不全患者の不良な予後と関連している。肝臓の線維化を血液学的に評価する方法として非アルコール性脂肪性肝疾患患者ではFIB4 Indexという計算式が報告されているため、我々は心不全患者をFIB4 Indexを用いて評価した。心不全入院患者をFIB4 Indexにより3分位に分類すると、FIB4 Indexが最も高い群にて血清IV型コラーゲン7Sやヒアルロン酸といった肝臓線維化マーカーが高値であり、心エコーでは下大静脈径や右房面積が高値であり中心静脈系のうっ血が示唆された。退院後の予後では高FIB4 Index群にて総死亡が最も高率に発生した。心不全と腎臓の関係については、日本で行われた収縮力の保たれた心不全患者の多施設レジストリーに参加し、入院中の血清クレアチニンの0.3 mg/dL以上の増加を腎機能悪化と定義した場合、総死亡や総死亡または心不全再入院で定義した退院後の予後は腎機能悪化群にて有意に不良であった。腎機能悪化群の患者特性として入院時により高値であった血圧が退院までにより低下し、また末梢動脈疾患や慢性腎臓病の合併が多く、利尿薬の使用率が高率であった。以上から背景として腎機能障害や動脈硬化があった患者に過剰な降圧が起こることで低灌流による腎機能悪化を来し不良な予後につながった可能性が示唆された。そこで我々は心不全患者の臓器のうっ血と低灌流を非侵襲的に評価する方法として、これまでに腹部エコーの有用性を報告してきた。腎区域動脈血流速度の時間積分からは低灌流を、腎内静脈波形からはうっ血を評価することができる。例えば、腎

内静脈波形はうっ血が増悪するのに従い連続性から二峰性、そして単峰性へと変化する。さらに腹部エコーにて低灌流とうっ血の両方の所見が揃っている心不全患者にて特にその後の心予後が不良であることを報告した。心不全と甲状腺との関係については、甲状腺ホルモンT3は心血管系全体へ影響を与えるため、心不全入院患者を甲状腺機能により分類したところ82.8%を甲状腺機能正常患者が占め、次に12%を潜在性甲状腺機能低下症患者が占めていた。そこで両者を比較すると潜在性甲状腺機能低下症患者にて運動耐容能の指標である最高酸素摂取量が低値であり、またうっ血の指標であるB型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が高値、肺動脈圧や肺・全身血管抵抗が高値であった。さらに退院後の予後では同群にて総死亡の発生が高率であった。尚、心不全や心筋梗塞のような重篤な病態下では末梢臓器にて甲状腺ホルモンのT4からT3への変換が低下しlow T3症候群が生じる。先程の甲状腺機能正常患者をさらに血中free T3の値で評価すると、35.2%がlow T3症候群を呈していた。Low T3症候群患者をfree T3が正常範囲であった患者と比較すると、より高齢でBNPが高値であり、心筋障害の指標であるトロポニンIが高値、栄養指標のアルブミンが低値、最高酸素摂取量が低値であり、退院後の総死亡の発生がより高率であった。これらの結果は2021年のヨーロッパ心臓学会の心不全ガイドラインに引用され、心不全患者の甲状腺機能の評価の重要性が強調された。

心不全患者を取り巻く病態として、心不全患者には不眠症の合併が多いことが報告されている。交感神経系やレニンアンギオテンシン系の活性化が共通の病態生理として報告されている。不眠症治療薬の心不全への影響を評価するため、心不全入院患者のうち普段ベンゾジアゼピン系睡眠薬を内服している患者とZ薬（ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン）と呼ばれる非ベンゾジアゼピン系睡眠薬を内服している患者を比較した。結果としてベンゾジアゼピン系睡眠薬を内服している患者群にて心不全再入院の頻度が多く、睡眠薬の選択に関するプロペンシティスコアでマッチングを行って比較をしても同様の結果であった。近年冠動脈疾患患者を中心に出血リスクの評価に注目が集まっている。しかし心不全患者の出血リスクの評価法は明らかではなかったため、現在世界的に使用されているARC-HBR評価基準の簡易版を用いて心不全患者を評価

した。心不全患者には心房細動の合併率が高く、高出血リスクの主要評価項目である抗凝固薬の使用に該当する患者が50%を超えていた。出血性脳卒中または消化管出血からなる退院後の出血イベントの頻度は、高出血リスクと評価された患者群にて有意に高率であった。

以上のように心不全の病態生理を明らかにしていくことでリスクの層別化ができるようになり、新たな治療戦略の提案につながることを期待される。

## 2. 新しい核内受容体の転写活性調節機能の解明と病理学への展開

福島県立医科大学医学部 基礎病理学講座

杉本幸太郎

核内受容体はDNA結合ドメインを持つ転写因子で、ヒトでは48種類が知られている。ビタミンA(レチノイン酸; RA), ビタミンD, 性ホルモン, 副腎皮質ホルモン, および甲状腺ホルモンなど様々な脂質を天然リガンドとし、それらと結合することによって下流標的因子の発現を調節している。個体発生, 性成熟, 恒常性維持, 炎症や感染防御, および組織の再生と修復など, 様々な生命現象が核内受容体によって制御されている。さらに核内受容体は腫瘍の発生や進展にも深く関与しており, 例えばエストロゲン受容体(ER)は乳癌や婦人科癌の, アンドロゲン受容体は前立腺癌の進行を促進し, 一方でレチノイン酸受容体(RAR)やビタミンD受容体は多くのがんに対して抑制的に作用する。実際に核内受容体に対する複数のアゴニストやアンタゴニストが抗腫瘍薬として応用されている。

核内受容体の活性状態はリガンドの種類や多寡のみならず, リガンドを細胞内で代謝する酵素とその調節因子, 核内受容体と転写因子複合体を形成するパートナー分子, および核内受容体を翻訳後修飾(特にリン酸化)するシグナル分子など, 多くの内因性蛋白質によって調節されている。しかしながら化学的スクリーニングを用いた新規脂質リガンド探索と比較して, 核内受容体の翻訳後修飾に関わる分子の同定や制御機構の解明は相対的に立ち遅れている。例えば核内受容体のうちRARは上皮系や神経系組織を中心に全身諸臓器に広く分布しており, 多くの場合は増殖抑制と分化誘導に機能する。ところが心臓の発生と再生においては, RAは心筋細胞の増殖亢進に寄与する。私はオーストラリア・ビクター・チャン・心臓研究所発生生物学部門心臓再生研究室

において, ゼブラフィッシュ成体で機能するコンディショナル・ノックアウト系を開発し, その系を用いて, 心外膜中皮細胞のヘッジホッグ・シグナルが心外膜のRA分泌を介して心筋増殖を亢進することを明らかにした(Sugimoto et al., *eLife*, 2017)。またRAシグナルは心臓の正常発生ではオートクリンによる心外膜からのインスリン様成長因子の分泌などを介して間接的に心筋細胞に働きかける一方で, 成体での心筋再生では心筋のRARに直接作用していた。これらの事実は, 核内受容体シグナルが細胞の種類や状況に応じて使い分けられていることや, さらにはその調節機構に貢献するシグナル伝達経路が存在することを裏付けるものである。

ところで私は以前, 細胞間接着分子クローディン-6(CLDN6)がマウスF9幹細胞の上皮分化を誘導することを明らかにした(Sugimoto et al., *PLoS ONE*, 2013)。この際に誘導される分子群や上皮分化した細胞の形態が, 以前千葉らが報告したRAによる上皮分化誘導(Chiba et al., *J Cell Biol*, 1997)と類似していたことから, CLDN6シグナルがRARの活性化に帰結するのではないかと仮説を立てた。免疫沈降法, 阻害剤処理, および変異体導入などの手法を用いて研究を進め, CLDN6がSrcファミリーキナーゼと共役してPI3KとAKTを順次活性化し, AKTがRARのリガンド結合ドメインにあるセリン残基をリン酸化することによって, RARのリガンド感受性を数百倍に亢進させるという新しいシグナル伝達経路を発見した(Sugimoto et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019)。またこのセリン残基が他の複数の核内受容体に保存されていることに着目し, 同様のシグナルがERの活性化を介して子宮体癌の悪性形質を増強することも突き止めた(Kojima et al., *Cancers*, 2020; Kojima et al., *Mol Cancer Res*, 2021)。これらの研究結果は核内受容体の翻訳後修飾やそれに関係するシグナル分子が潜在的ながん治療標的であることを示すもので, 新規リガンド探索に偏りがちだったこれまでの核内受容体を標的とする新薬開発にブレイクスルーをもたらす可能性を秘めている。現在はこのシグナル経路によるがん悪性形質制御機構について, 乳癌, 肝癌, 膵癌, および肺癌などに展開して研究を進めている。また同時にCRISPRスクリーニング法を用いた順遺伝学的解析によって核内受容体シグナルを制御する内因性蛋白質を網羅的に同定することも目指している。