

オートファジーが拡張型心筋症の予後予測に 重要な判断材料となり得ることを発見

【発表のポイント】

- 拡張型心筋症においてリバースリモデリングに成功した症例は心血管イベントが抑制されていました。
- 心筋細胞のオートファジーは心不全に影響し亢進していることが示されました。
- 心筋オートファジーの指標であるオートファジー空胞の数やカテプシン D の活性状態は、拡張型心筋症の左室リバースリモデリングの予測因子となり得ることが示されました。
- 心筋オートファジーの活性化は心不全治療の手段として期待されます。

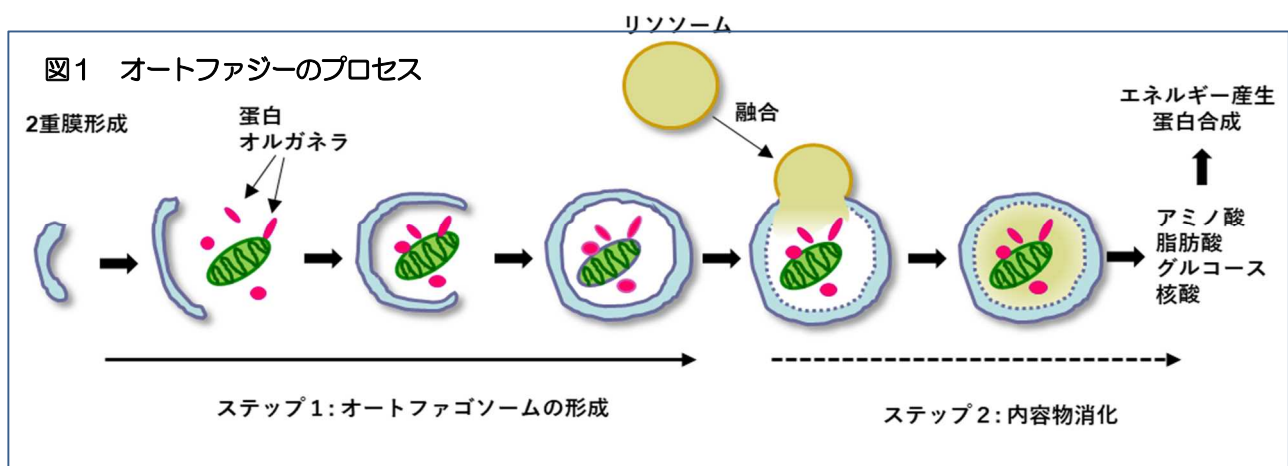
【概要】

岐阜大学大学院医学系研究科循環器内科学 大倉宏之教授、金森寛充准教授のグループは拡張型心筋症¹⁾の心筋生検を用いた方法で心筋オートファジー²⁾が重要な予後予測因子となり得ることを明らかにしました。

拡張型心筋症 (DCM) は左室の拡大と心筋の収縮力低下により心不全を呈する疾患です。治療によって拡張した左心室が縮小し心機能が改善する現象があり、左室リバースリモデリング (以下: LVRR) と呼ばれています。そのメカニズムや予測因子は不明です。心臓は絶え間ない収縮と拡張を繰り返すために多くのエネルギーを必要とする臓器です。オートファジーは細胞内の蛋白分解機構でありエネルギー産生や自浄作用の役割を担うことから心臓において注目されています。本研究では、ヒト拡張型心筋症における LVRR と心筋オートファジーの関連について心筋生検検体を用いて、心筋オートファジーは LVRR に成功した症例で活性化していることを見出し、オートファジー空胞の数やカテプシン D の発現状況が LVRR の予測因子となることを報告しました。オートファジーは生存するための重要な機構である一方で、自己貪食なので長期に亢進することが果たして病態の改善につながるか懸念されてきました。今回の結果はオートファジーの長期的な活性化が予後の改善につながることを示しています。今後心筋オートファジーを制御する新たな治療法の開発が進むことが期待されます。本研究成果は、2022年2月21日(米国時間)に、学術誌「Journal of the American College of Cardiology」のオンライン版で発表されました。

【背景】

拡張型心筋症 (DCM) は左室の拡大と心筋の収縮力低下により心不全を呈す難治性の疾患です。薬物治療、機械的補助治療が行われ、場合によっては心移植も考慮されます。近年の報告では治療法の開発により DCM 症例の約 4 割が拡張した左室が縮小し収縮が改善するとされています。この現象は LVRR と呼ばれていますがそのメカニズムや予測因子は不明です。オートファジーとは細胞内の蛋白分解機構でありエネルギー産生や自浄作用の役割を担うメカニズムです。心臓は絶え間ない収縮と拡張を繰り返すために多くのエネルギーを必要とし老廃物 (不要蛋白) を生成する臓器であることから、近年では心臓におけるオートファジーの役割が注目されています。オートファジーは細胞内で 2 重膜を構成し分解すべき小器官を取り込みリソソームと融合し内容物を消化する一連の流れです。(図 1) これまでに不全心筋に対するオートファジーの活性化は短期的な動物実験では治療効果が示されていますが長期的な治療効果は不明です。さらにヒト心筋でオートファジー



へ長期に直接介入した報告はなくその動態は不明なことから、DCMの心筋生検標本を用いてオートファジーの状況と病気の経過との関連を調べることにしました。

【研究成果】

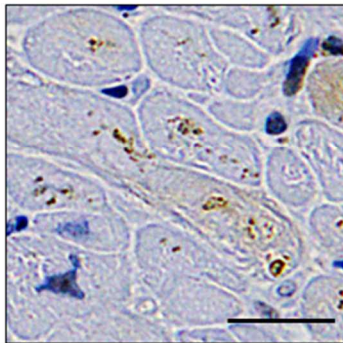
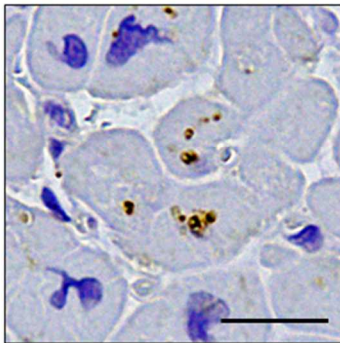
2005年～2017年に岐阜大学医学部附属病院で施行された心筋生検症例からDCMに起因する心不全症例を抽出し分類・整理しました。追跡可能であった症例について心エコー検査結果を後ろ向きに解析し、LVRRに成功した症例とLVRR不成功の症例、各21症例を抽出しました。LVRRの成否においてベースラインの臨床的パラメーターを比較し、LVRR不成功群ではLVRR成功群より左房径が大きく、肺動脈血楔入圧が高く、β遮断薬の処方が多くみられました。心筋生検の一般的病理所見において、DCMでは心筋細胞肥大、線維化率増加、心筋細胞変性、核異型が見られましたが2群間に有意差はみられませんでした。電子顕微鏡観察を行ったところDCM症例では、心筋線維の粗鬆化や核の異型に加えオートファジー空胞（オートファゴソーム、オートリソソーム）が多数みられました。そこでオートファジーに関する所見に注目しました。LVRRに成功した群ではオートファジー空胞が多数みられましたが、その中でオートリソソームの割合が大きく、またリソソームも多数みられました。一方でLVRR不成功群ではオートファゴソームの割合が大きく、オートファジー空胞のサイズが大きいことが確認されました。次にパラフィン切片を用い、オートファジー空胞とリソソームのマーカーとしてLC3、カテプシンDの免疫染色を用い定量評価を行いました。LVRR成功群はLVRR不成功群と比較しオートファジー空胞の数が多く、リソソームの発現が高いことが分かりました。（図2）これらにロジスティック回帰分析を行ったところオートファジー空胞の数とリソソーム発現のLVRRにおけるオッズ比は各々1.02（95% CI: 1.00-1.04、P=0.013）、2.1（95% CI: 1.23-3.57、P=0.006）でした。またLVRR成功群はLVRR不成功群と比較し心血管イベントが有意に抑えられていました（P<0.001）。

図2 オートファジーマーカーの免疫染色

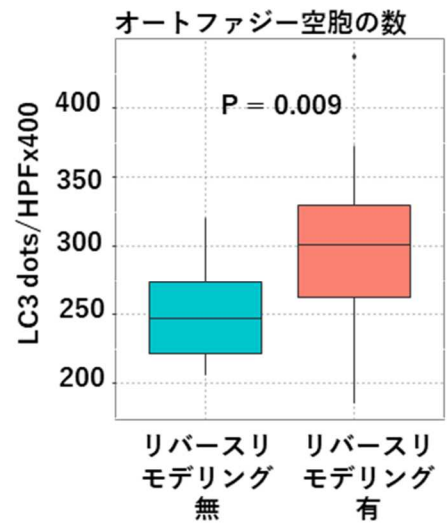
免疫染色：LC3

リバースリモデリング無

リバースリモデリング有



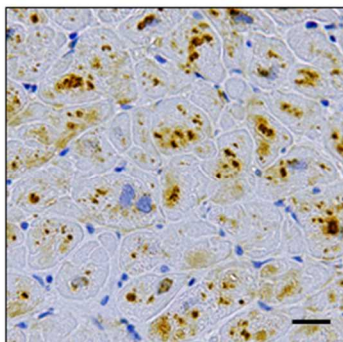
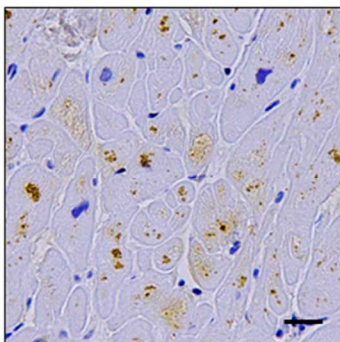
Bar 20μm



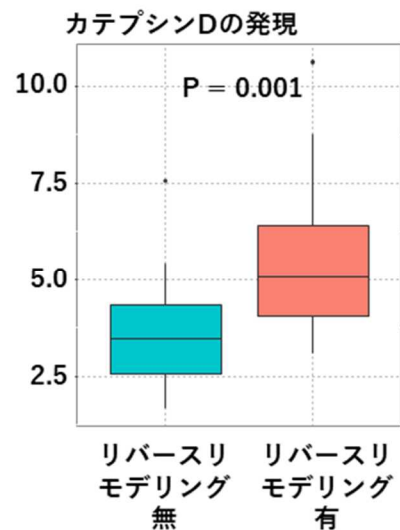
免疫染色：カテプシンD

リバースリモデリング無

リバースリモデリング有



Bar 20μm



【今後の展開】

以上より DCM の不全心筋ではオートファジーが亢進し、オートファジーの活性化状態は LVRR の予後予測因子となり得ることが示されました。LVRR の予後を推測できれば、徒に薬物治療にこだわらず補助循環治療など次の治療ステップへ早期に進める指標となるなど、治療方針への応用が期待されます。一方で今回の成果はオートファジーマーカーの定量が単なる DCM の予後予測のツールとして期待されるだけでなく、オートファジーそのものが治療手段になることを示しています。心筋オートファジーは合目的な生理的機構ではありますが、自己貪食なので短期間で効果は期待できるものの、果たして長期的に亢進することが病態の改善につながるかがこれまで懸念される点でした。今回の長期的な観察研究で心不全予後の改善効果が確認できたことから、心筋オートファジーを制御する新たな心不全治療法の開発が進むことが期待されます。

【論文情報】

雑誌名：Journal of the American College of Cardiology

タイトル：Impact of Autophagy on Prognosis of Patients With Dilated Cardiomyopathy

著者：Hiromitsu Kanamori, Akihiro Yoshida, Genki Naruse, Susumu Endo, Shingo Minatoguchi, Takatomo Watanabe, Tomonori Kawaguchi, Toshiki Tanaka, Yoshihisa Yamada, Nobuhiro Takasugi, Takuma Ishihara, Atsushi Mikami, Nagisa Miyazaki, Kazuhiko Nishigaki, Shinya Minatoguchi, Tatsuhiko Miyazaki, Hiroyuki Okura

DOI 番号：10.1016/j.jacc.2021.11.059.

論文公開URL：

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109721084527?via%3Dihub>

【用語解説】

- 1) 拡張型心筋症：心筋細胞の変性により心筋は菲薄化し心室が拡大します。原因は不明であり次第に心筋の収縮力が低下し心不全を呈する進行性・難治性の疾患です。薬物治療、機械的補助治療が行われますが場合によっては心移植も考慮されます。
- 2) オートファジー：細胞が細胞内で自己成分を分解する機構。細胞内で 2 重膜の隔離膜を作り細胞を構成する成分を取り囲みリソソームと融合し内容物を消化します。分解されたアミノ酸やグルコース、核酸、脂肪酸などはエネルギー源となります。またこれらを原料として蛋白を再合成するリサイクルとしての役割も持っています。こうした生理的役割以外に近年ではオートファジーは生理的な役割のみならずがん、神経変性、糖尿病、心不全、腎症、感染症、炎症性疾患など様々な疾患に深くかかわっていることが報告され注目されています。

【研究者プロフィール】

大倉 宏之（おおくら ひろゆき）

岐阜大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授

<略歴>

1989年 奈良県立医科大学卒業

1989年 天理よろづ相談所病院 ジュニアレジデント

1991年 兵庫県立尼崎病院 循環器内科 専攻医

1992年 神戸市立中央市民病院 循環器センター内科 専攻医

1995年 神戸リハビリテーション病院 内科医員

1998年 スタンフォード大学医学部 ポストドクトラルフェロー

2000年 生長会 府中病院 循環器科 医長

2000年 生長会 ベルランド総合病院 循環器科 医長

2003年 生長会 ベルランド総合病院 心臓病センター循環器内科 部長

2005年 川崎医科大学 循環器内科 助教授（准教授）

2015年 奈良県立医科大学 第一内科（循環器内科） 准教授

2019年 岐阜大学大学院医学系研究科 循環病態学（循環器内科学） 教授



金森 寛充 (かなもり ひろみつ)

岐阜大学医学部附属病院 循環器内科・第2内科 准教授

<略歴>

1998年 岐阜大学医学部医学科卒業

2004年 岐阜大学大学院医学系研究科 再生医科学専攻 医学博士取得

2007年 岐阜大学医学部附属病院 検査部 助教

2015年 岐阜大学医学部附属病院 循環器内科 講師

2019年 岐阜大学医学部附属病院 循環器内科 准教授

