

群馬大学大学院医学系研究科

循環器内科学

URL : <http://gunma-u-med2.jp/>

■研究テーマ

- 動脈硬化の分子メカニズムの研究
- 心不全の分子メカニズムの研究
- 致死性不整脈の分子メカニズムの研究

■キーワード

動脈硬化、心不全、不整脈

■産業界の相談に対応できる技術分野

遺伝子診断、分子標的薬の薬効評価

■主な設備

細胞培養室、遺伝子工学室、細胞組織化学設備



倉林正彦 教授

連絡先

群馬大学大学院医学系研究科 倉林正彦 TEL 027-220-8140, FAX 027-220-8150 e-mail mkuraba@gunma-u.ac.jp

研究概要

動脈硬化の分子メカニズムの研究

私たちは血管平滑筋細胞(SMC)の形質変換の分子機構の解析によって、動脈硬化のメカニズムを説明することを目指してきた。その中で、動脈硬化病変では、SMCは脱分化するだけでなく、骨芽細胞様の形質を持つ細胞に変換することを示した。さらに、SMCに豊富に存在するACSL3 (Acyl Co-A synthetase)の活性化やBMP2/Msx2 経路の活性化を介して、SMCが骨芽細胞へと分化することを報告してきた。

脂肪酸には炭素数や不飽和結合の数など異なる多様な分子種が存在する。脂肪酸は、細胞質でアシル化された後、ミトコンドリア内でβ酸化を受けエネルギー産生の基質となる他、細胞内情報伝達分子や細胞膜の構成成分となり、脂肪酸代謝は、細胞の増殖、分化、アポトーシスなどの調節、各組織の構造と機能の恒常性維持に極めて重要な役割をもつ。Elovl6は生体内で最も組成割合の多い炭素数16と18の飽和脂肪酸および一価不飽和脂肪酸の合成を触媒する。SCD1は、飽和脂肪酸を一価不飽和脂肪酸に変換する酵素で、パルミチン酸 (C16:0)をパルミトレイン酸 (C16:1)に、ステアリン酸 (C18:0)をオレイン酸 (C18:1)

に変換する(図1)。これまで、私たちは、Elovl6やSCD1の発現や活性の変化が、心不全や肺疾患の病態形成に密接に関与する可能性を見出した。

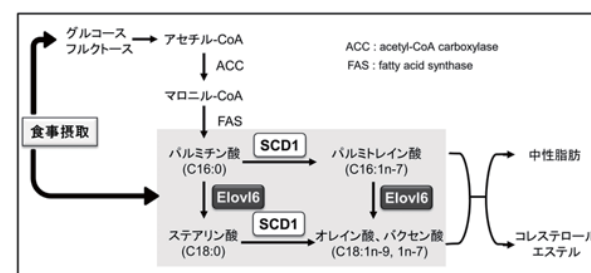


図1 脂肪酸合成系における各酵素の役割

心不全の分子メカニズムの研究

心不全の主要な病態として神経体液性因子の活性化がある。β遮断薬やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)の阻害薬が心不全の予後を改善することはそれを示している。しかし、心不全患者の予後は依然として不良であり、新たな作用メカニズムをもつ薬剤の開発が待たれている。

心肥大から心不全に移行する過程でATPの産生が低下し、やがてエネルギー枯渇になる。このメカニズムとしてミトコンドリアの障害が提唱されているが、未だ、有効な治療法の実現には至っていない(図2)。

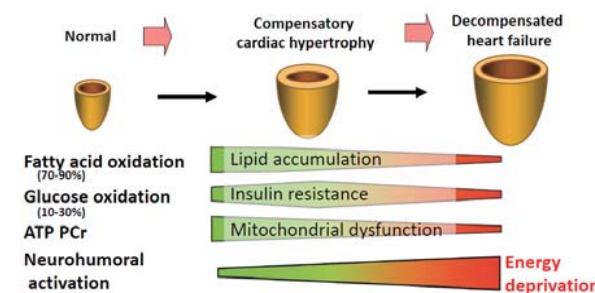


図2 心肥大から心不全への進行過程での心筋エネルギー代謝の変化

私たちは、脂肪酸結合蛋白FABP4/5の欠損マウス(DKOマウス)の心臓エネルギー基質は、脂肪酸代謝が低下し、グルコース代謝が亢進している特徴を持つことから、心肥大や心不全の心筋に見られる代謝リモデリングと類似していることを見出した。そこで、DKOマウスの大動脈縮窄(TAC)モデルを用いて、心肥大や心不全過程で見られる代謝リモデリングの分子メカニズムとその病態生理的意義を解析した。その結果、DKOマウスは野生型マウスに比較して、圧負荷に対して容易に心不全に陥ること、そのメカニズムとして、圧負荷心筋では、取り込まれた糖は、TCA回路を経てATP産生に利用されるよりも、解糖系とペントースリン酸経路を経て、核酸合成、NADPH合成により優先的に利用されることが明らかになった。つまり、心機能の維持にとって、ATP産生以外に細胞膜構築の維持や補強が重要な役割を果たすことを示している。心筋代謝変化の全体像(ATP産生経路+非ATP産生経路)を理解することが、心不全治療開発戦略の包括的なアプローチを促進するものと考えられる。

致死性不整脈の分子メカニズムの研究

致死性不整脈を起こす疾患の遺伝子診断を行っています。これらの疾患では、イオンチャネル遺伝子の点突然変異が原因であることが明らかにされているが未だ、多くの患者では原因遺伝子が特定されていない。私たちは、発熱によって心室細動が誘発される患者の遺伝子解析から、KCNH2遺伝子の特定の変異が関係することを明らかにした(図3)。

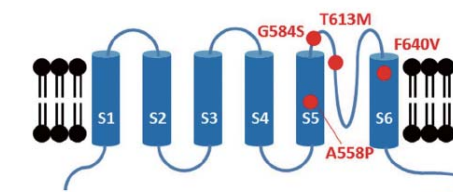


図3 発熱により誘発される心室細動：KCNH2の変異

特徴と強み

超高齢化社会における予防医学

疾病構造をみますと、日本人の死因の約3割は心血管病であり、この対策が急務である。特に、心血管病を未然に防ぐための予防医学を進展させることが重要となっている。私たちの研究は、心筋梗塞や脳卒中など動脈硬化が原因で発症する疾患を予防する上で社会的に大きく貢献できる。

今後の展開

バイオマーカーやゲノム医学による循環器病の発症予防

2002年にヒト全ゲノム配列の解読が終了し、ポストゲノムの時代となった。個々の遺伝子の機能解析は勿論であるが、それまで機能が不明であった遺伝子間の配列やイントロン配列、あるいはマイクロRNAの機能などの解明が進んで新たな時代となっている。また、GWAS(genome wide association study)によって網羅的に、疾患感受性遺伝子を同定することも行なわれ、糖尿病や心筋梗塞の発症リスクと関連する遺伝子座が報告されている。こうした時代があり、私たちは、心筋梗塞、脂質異常症、心不全、不整脈などの疾患を対象にして疾患感受性遺伝子の同定を目指している。