



## 心筋のタンパク質アフアディンが心不全を抑制

滋賀医科大学 生化学・分子生物学講座（分子病態生化学部門）の扇田久和教授とディミター・ツァンコフ特任助教らの研究グループは、心臓の心筋細胞に発現しているタンパク質の一つであるアフアディンが、心不全を抑制していることを突き止めました。

慢性心不全は、現在でも5年生存率が約50%しかないという予後不良の病態ですが、この病態の悪化を阻止しようとして、アフアディンが生体内で重要な役割を担っていることを世界で初めて明らかにしました。アフアディンの働きに着目した新たな心不全治療を今後開発することで、超高齢社会の日本において年々増加している心不全患者さんの救命に役立つことが期待されます。

この研究成果は、平成29年1月3日（英国時間）にNature 姉妹誌「Scientific Reports」に掲載されました。

## POINT

- ・アフアディンは心臓の中で心筋細胞どうしが連結している“介在板”という部位に存在しているタンパク質の一つです。
- ・心筋細胞からアフアディンの発現を無くしたノックアウトマウスを作製し、そのノックアウトマウスの心臓に負荷をかけたところ、通常のマウスと比較して、早期から心機能（心臓の働き）が悪くなり心不全の状態になりました。
- ・このことから、心筋細胞にあるアフアディンが正常に働くことで、心不全が起こりにくくなっていることがわかりました。
- ・アフアディンが心不全を抑制している詳細な分子メカニズムも明らかにしました。
- ・心不全の患者さんでアフアディンの遺伝子異常があれば、アフアディンの働きを正常化させる、あるいは、アフアディンと関連する分子の機能を強化させることで心不全の状態を改善できる可能性があります。

つきましては、本件について広く周知いたしたく、報道方よろしく願いいたします。  
(別紙) 内容詳細

### 《詳細に関するお問い合わせ先》

滋賀医科大学 生化学・分子生物学講座  
(分子病態生化学部門) 扇田[ホギタ]教授  
TEL : 077-548-2161  
e-mail : hogita@belle.shiga-med.ac.jp

### 《プレスリリース発信元》

滋賀医科大学 企画調整室 (阪井・奥村)  
TEL : 077-548-2012  
e-mail : hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

## (別紙) 内容詳細

### 心筋のタンパク質アフアディンが心不全を抑制

#### 【研究背景と経緯】

慢性心不全は、5年生存率が約50%しかないという予後不良の病態である。一方、がん全体の5年生存率は約60%であることから慢性心不全の重篤度がうかがわれる。慢性心不全の機序については未だ不明な点も多く残されており、この病態の根本的な治療の難しさにつながっている。

アフアディンは多くの組織において、細胞どうしが接着する部位に存在するタンパク質である。心筋細胞においても心筋細胞どうしの接着部位である“介在板”にアフアディンは存在する(図1)。介在板には他にも様々なタンパク質が存在し、そのいくつかについては心臓の働きに関連することが報告されている。しかし、心筋細胞のアフアディンの働きについては全く不明であった。

#### 【研究内容】

心筋細胞でアフアディンの発現がなくなるノックアウトマウスを作製した(図1)。次に、マウスの心臓に負荷をかけるため、大動脈の一部を狭窄(細く)した(図2)。このようなマウスを8週間飼育すると、ノックアウトマウスでは、野生型のマウスと比較して、心機能(心臓の動き・働き)が悪くなり、心不全の状態となった(図2)。すなわち、アフアディンが存在することで心不全を抑制していることが明らかになった。

ノックアウトマウスで心不全となる原因について検討したところ、i) 心臓内に炎症細胞(マクロファージ)が多く侵入し、ii) 心筋細胞の一部が線維化し、さらに、iii) 心筋細胞の死(アポトーシス)が増加していた(図3)。

アフアディンは、心筋細胞においてトランスフォーミング増殖因子 $\beta$  (TGF $\beta$ ) 受容体と一体となって働いていることも明らかにした。そうすることで、アフアディンはTGF $\beta$  受容体から生じる細胞内のシグナル伝達を制御して上記 i)、ii)、iii) が生じることを阻害し、心不全になることを抑制していた。しかし、アフアディンノックアウトマウスでは、この制御系が破綻して心不全になっていた。

#### 【今後の展開】

慢性心不全患者さんの心筋細胞でアフアディンの遺伝子異常、発現量やその働きを調べ、これらの点に問題があれば、アフアディンの働きを正常化させる、あるいは、アフアディンと関連する分子の機能を強化させることで心不全の状態を改善できると考える。冒頭で述べ

たように、慢性心不全は予後不良の病態であり、また、超高齢化社会の日本において年々増加している。したがって、慢性心不全に対する新たな治療開発は喫緊の課題である。アファディンに着目した心不全治療開発は、今後、心不全患者さんの救命率向上に貢献できる可能性がある。

【参考図】

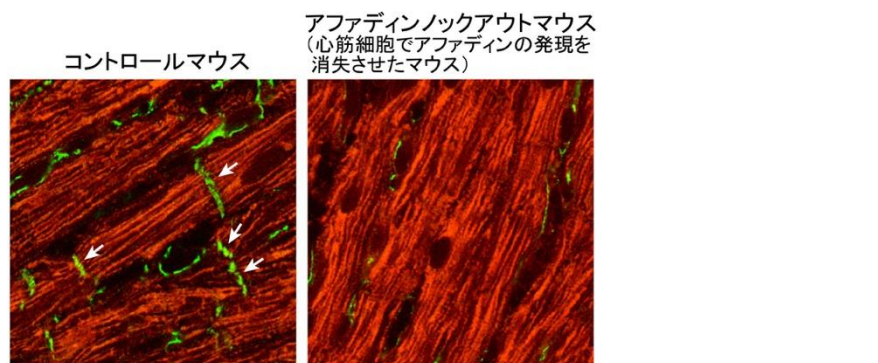


図1. コントロールマウスの心筋で介在板に存在するアファディン（白矢印で示される緑色に染色される部位）は、ノックアウトマウスでは消失（赤色の染色は、アクチン線維を表す）

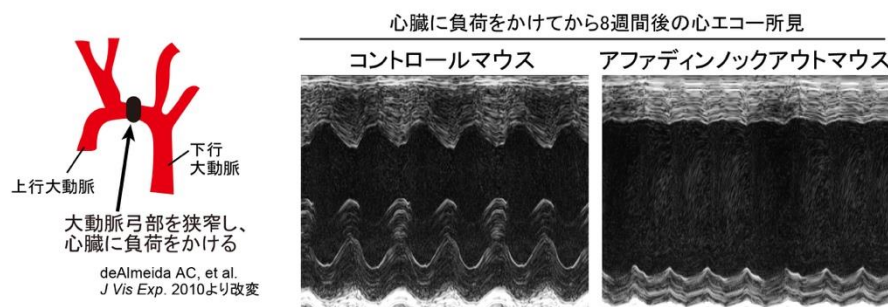


図2. アファディンノックアウトマウスでは、心臓に負荷をかけると心機能が悪くなり心不全となった

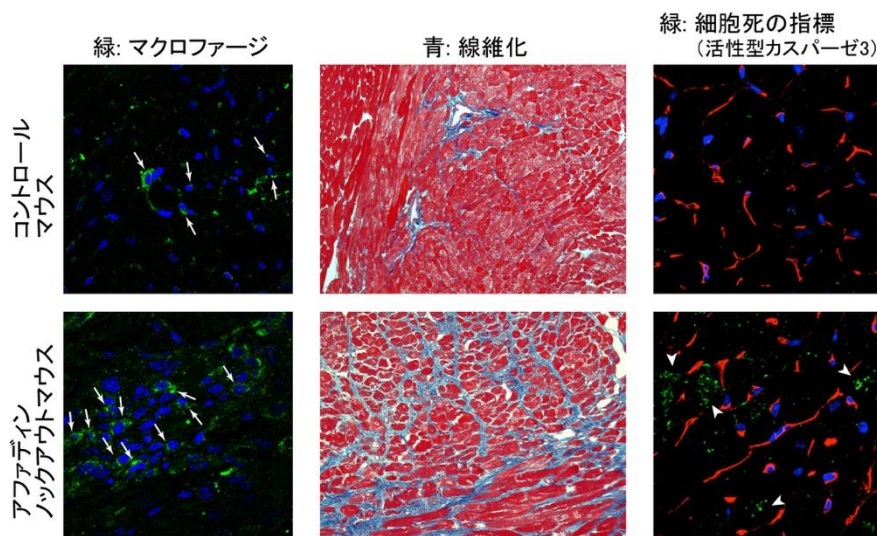


図3. アファディンノックアウトマウスでは、心筋内にマクロファージが多く侵入し（左図：矢印）、心筋の線維化が増加し（中図）、細胞死も増加した（右図：矢頭）