

2020年7月20日

報道機関各位

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科  
国立大学法人東北大学病院

**収縮力の保たれた心不全に対する世界初の超音波治療の開発**  
- 急増する心不全に対する薬物を使用しない革新的治療法 -

【研究のポイント】

- 心不全は先進諸国における主要な死因となっており、なかでも、心臓の収縮力(左室駆出率<sup>注1</sup>)の保たれた心不全(heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)が世界的に急増していることが報告されている。
- HFpEFの予後を改善させる有効な薬剤は未だ開発されておらず、効果的な治療の開発が世界的に急務となっている。
- 低出力パルス波超音波(low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS)<sup>注2</sup>治療が、HFpEFに対し、有効かつ安全であることを動物モデルにおいて世界で初めて明らかにした。

【研究概要】

心不全には、心臓の収縮力(ポンプ機能、左室駆出率)が低下した心不全(HFrEF)と保たれた心不全(HFpEF)の2つのタイプがあり、近年、後者のHFpEFの急増が世界中で問題となっています。しかし、HFrEFに対する薬剤は数多く開発されましたが、HFpEFに有効な薬剤はまだ開発されておらず、この点でも世界的に大きな問題となっています。東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野の下川 宏明客員教授らの研究グループは、低出力パルス波超音波(low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS)<sup>注2</sup>がマウスのHFpEFモデルにおいて有効かつ安全であることを示し、その詳細な作用機序を明らかにしました。本研究は、未だ有効な治療法が開発されていないヒトのHFpEFに対してLIPUS治療が有効である可能性を示唆しており、薬物を使用しない世界初の革新的な治療法となることが期待されます。

本研究成果は2020年7月19日付(英国時間)に、欧州心臓病学会の学会誌である Cardiovascular Research 誌にオンライン掲載されました。



## 【研究内容】

心不全は先進諸国における主要な死因となっており、その患者数は増加しています。現時点において、全世界で患者数は約 2600 万人と想定されており、「心不全パンデミック」と称されています。わが国でも、心不全患者数は急激に増加しており、2030 年には約 150 万人に達すると予想されています。従来、心不全の原因は、左心室の収縮力が低下し(左室駆出率が 50%未満)、左心室が拡大した「収縮不全」が主な原因と考えられていました。しかし、近年では、心不全患者の中には、収縮力が保たれているにもかかわらず、左心室が硬くて広がりにくいために、心不全症状を呈する「拡張不全」というタイプの心不全があることが分かってきました。心臓へ血液を戻す力が弱くなっているため、うっ血が起り、むくみや労作時の息切れなどの症状が起こる特徴があります。このタイプの心不全を、「左室駆出率が保たれた心不全(heart failure with preserved ejection fraction:HFpEF)」と呼んでいます。さらにその患者数が心不全患者全体の半数以上を占め、かつ、世界的に急増中であり、世界的な問題となっています。

HFpEF の病態については未だ未解明な部分が多いのが現状ですが、近年では血管内皮障害、特に、内皮型一酸化窒素合成酵素(endothelial nitric oxide synthase:eNOS)の機能障害がその主な病態の一つではないかと考えられています。高血圧や糖尿病、脂質異常症といった併存症により、全身性に酸化ストレスや炎症が惹起された結果、血管内皮の障害、それに引き続く eNOS が関与するシグナル伝達経路(eNOS-NO-cGMP-PKG 経路<sup>注3</sup>)の障害が起こり、左室の拡張障害が生じ、HFpEF の発症に繋がるというものです。これまでの心不全治療薬の開発は、「収縮不全」タイプの心不全を治療標的としており、その結果、 $\beta$ 遮断薬、ACE 阻害薬など有効な薬剤が数多く開発されてきましたが、HFpEF に関しては有効な薬剤の開発には至っていないのが現状です。

このような中、近年、LIPUS は、細胞・組織障害が非常に少ない低侵襲治療として様々な分野で注目されています。これまでに、下川客員教授らの研究グループは、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患において、LIPUS が血管内皮細胞の細胞膜の窪み構造(カベオラ)を伸展させることで、細胞膜表面の機械刺激受容体を刺激し、eNOS の発現および血管新生を誘導することを明らかにしました。

そこで、今回、下川宏明(しもかわ ひろあき)客員教授、進藤智彦(しんどう ともひこ)助教、門間雄斗(もんま ゆうと)医師らの研究グループは、LIPUS 治療が HFpEF の拡張障害を改善し有効な治療法になるのではないかと着想し、HFpEF モデル動物(マウス)に対する有効性・安全性を検討する目的で一連の実験を行いました。その結果、LIPUS 治療を受けた動物では、(1) 左室拡張能の改善、(2) 心不全のバイオマーカーである BNP の低下、(3) 運動耐容能の改善、(4) 心筋の肥大・線維化の低減、(5) 心筋組織レベルでの弛緩特性の改善が認められ、その機序として eNOS-NO-cGMP-PKG 経路の活性化が関与していることを見出しました(図 1)。

**結論:**本研究は、HFpEF モデルマウスに対する LIPUS 治療が効果的かつ安全であることを示す世界で最初の報告です。本研究によって、未だ有効な治療法が確立されていない HFpEF 患者に対して、LIPUS 治療が新たな治療戦略になる可能性が示されました。

**支援:**本研究は、日本学術振興会科研費を用いて行われました。

## 【用語説明】

- 注1. 左室駆出率:心臓が1回の収縮で拍出する血液量を、心臓が最も拡張したときの容積を 100%として表した値。左心室の収縮力(ポンプ能力)の指標。ヒトにおける正常値は 50~80%。
- 注2. 低出力パルス波超音波:人間の可聴域を超える周波数(20kHz 以上)を持った波は超音波と呼ばれ、媒質を振動して伝導する縦波(疎密波)から構成される。パルス波は、連続的に音波を発信し続ける連続波とは対照的に、断続的に音波を発信する照射方法であり、生体内の機械的振動によって生じる熱の発生を抑えられるため、連続波よりも高い強度での照射が可能になる。
- 注3. eNOS-NO-cGMP-PKG 経路:eNOS は内皮型一酸化窒素合成酵素という血管内皮に発現する NO(一酸化窒素)合成酵素であり、正常な血管内皮においては、ホルモンによるシグナルや血流などによる物理刺激が eNOS を活性化し、NO が生成されます。NO は 周囲の組織や細胞に拡散し、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)という酵素を刺激し、cGMP(環状グアノシンーリン酸)の産生を活性化します。細胞内の cGMP レベルの上昇は、cGMP 依存性プロテインキナーゼ(PKG)の活性化を介して、血管機能の維持や心機能の維持などさまざまな心保護的な効果を発揮することが分かっています。

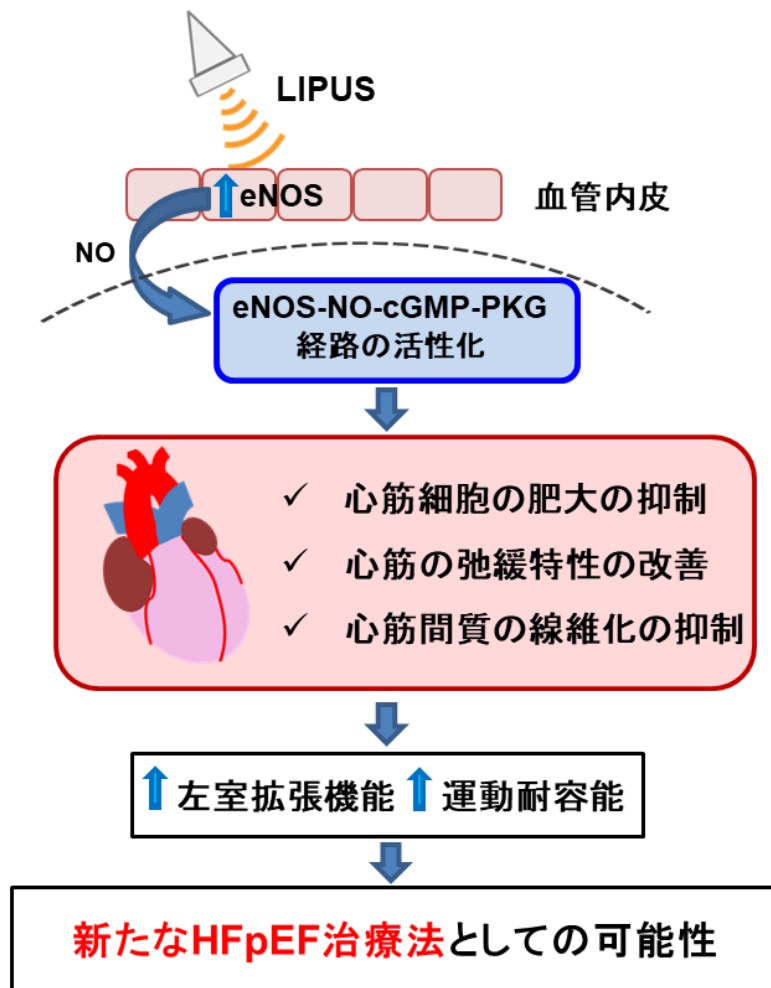


図 1. HFpEF に対する LIPUS の作用機序

LIPUS 治療は、血管内皮細胞に作用し eNOS-NO-cGMP-PKG 経路を活性化させることで、心筋細胞の肥大の抑制、心筋の弛緩特性の改善、ならびに心筋間質の線維化の抑制を介して、左室拡張能と運動耐用能を改善させることが明らかになった。

**【論文題目】**

Title: Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates cardiac diastolic dysfunction in mice -A possible novel therapy for HFpEF-

Authors: Yuto Monma, Tomohiko Shindo, Kumiko Eguchi, Ryo Kurosawa, Yuta Kagaya, Yosuke Ikumi, Sadamitsu Ichijo, Takashi Nakata, Satoshi Miyata, Ayana Matsumoto, Haruka Sato, Masahito Miura, Hiroshi Kanai, Hiroaki Shimokawa.

タイトル:低出力パルス波超音波治療(LIPUS)はマウスの心臓拡張機能低下を抑制する-新たな HFpEF 治療法としての可能性-

著者名:門間 雄斗、進藤 智彦、江口 久美子、黒澤 亮、加賀谷 裕太、井汲 陽祐、一條 貞満、中田 貴史、宮田 敏、松本 彩那、佐藤 遥、三浦 昌人、金井 浩、下川 宏明

雑誌名: Cardiovascular Research. 2020. (in press)

DOI: 10.1093/cvr/cvaa221

**【お問い合わせ先】**

**(研究に関すること)**

東北大学大学院医学系研究科・循環器 EBM 開発学寄附講座

客員教授 下川 宏明(しもかわ ひろあき)

(現職:国際医療福祉大学 副大学院長)

電話番号:022-717-7152

Eメール:shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

**(報道に関すること)**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号:022-717-7891

FAX 番号:022-717-8187

Eメール:pr-office@med.tohoku.ac.jp