

## 質疑応答

### (質問) 心血管リモデリングの現在における考え方 についてご教示下さい

(神奈川 : S. R.)

(回答) 朝倉正紀\*, 北風政史\*

心臓は、さまざまなストレスに対し適応現象を示すが、その適応メカニズムが十分作動しなかったり誤った方向に向いていると適応不全が生じ心不全の原因となる。かかる心血管自体のストレスに対する変化を心血管リモデリングと総称している。一般的には、急性心筋梗塞後に生じる梗塞部分の菲薄化、非梗塞部分の肥大・拡大を伴う左室腔拡大現象や PTCA 後に生じる血管内膜肥厚を指す。心血管リモデリングを予防することは、生命予後や QOL の改善に有用である。ACE 阻害薬の心血管リモデリング予防効果は、心筋梗塞後の治療に非常に有用であると考えられてきた。また、最近心筋細胞だけではなく、細胞外マトリックスの重要性が強くと示唆されている。最近の話題として、我々はアデノシン刺激をすることにより心筋梗塞後リモデリングを改善する結果が得られている。これらに関して、簡単に概説する。

#### 心筋虚血後の心筋リモデリング

急性心筋梗塞後の経過とともに梗塞部・非梗塞部に質・量的変化が生じ、左室形態の再構築が生じる。まず、梗塞部に生じる壁の菲薄化・左室腔の拡大が生じこれらにひきつづいて非梗塞部の伸展・肥大が生じる。この非梗塞部で認められる肥大プロセスは種々の MAP キナーゼを介した細胞内情報伝達系により惹起される。梗塞部分については梗塞により活性化されたセリンプロテアーゼがプロコラーゲンに作用する結果、コラーゲナーゼ活性が高まっている。この活性化が梗塞部残存心筋の細胞外マトリックスであるコラーゲンを分解し、

細胞間のズレを生じ梗塞部の伸展を惹起する。その結果、瘤状になった梗塞部位は駆出機能を低下させる。これらのリモデリングの進展にはエンドセリン・アンジオテンシン II の関与が大きいことが明らかとなり、生理学的には梗塞サイズの大きさが残存心筋へのストレスを強める重要なファクターとなっている。

#### メタロプロテアーゼと心臓リモデリング

**A. 心臓における Matrix Metalloproteinase (MMP)**  
心臓リモデリングにおいて認められるコラーゲン分解には、MMP の関与が強く関与している。MMP には、可溶型と膜結合型の 2 種類が存在することが知られており、多くの MMP は可溶型であり、proMMP として細胞外に放出される。心臓リモデリングにおいて重要な基質であるコラーゲンに対するコラーゲン分解酵素 (collagenase) として、MMP-1, MMP-8, MMP-13, Mcol-A と Mcol-B の 5 つからなっている。また、膜結合型 MMP (MT-MMP) も 6 種類存在することが知られており、MT1-MMP は、MMP2 や MMP13 を活性化することが報告されている。ペーシング心不全モデルにて、心拡大および心収縮力低下に伴い MMP-1 と MMP-3 活性が上昇し、心筋収縮力が低下する前より、MMP 活性が上昇することが報告されている。また、シリアンハムスター心不全モデルや SHR 高血圧ラット心不全モデルにおいても、MMP 活性が上昇することが報告されており、心不全という心臓リモデリングにおいて MMP 活性の上昇は重要な役割を演じていることが示唆されている。また、圧負荷心臓モデルから興味深い結果が得られている。圧負荷をかけた急性期には、心筋の MMP 活

\*国立循環器病センター心臓血管内科

性が上昇しているが、慢性期には MMP 活性化は正常化してくる一方、TIMP の活性が上昇してくる。これらの結果は、圧負荷の急性期に MMP 活性を上げることにより、心筋細胞の周りの細胞外マトリックスのリモデリングを惹き起こすことが示唆される。さらに重症心不全患者における心筋においても、MMP-2、MMP-9 活性が上昇していることが報告されており、動物モデルのみならず、ヒトにおいても MMP が重要な役割を演じていることが示唆される結果である。さまざまな研究から、MMP の活性化と心臓リモデリングのかかわりの重要性が明らかとなりつつあり、いかに MMP の活性を調節するかが治療への応用の課題となっている。

## B. ADAM系と心臓リモデリング

ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) は、MMP と並ぶ大きなメタロプロテアーゼファミリーとして知られている。近年、増殖因子活性化に関与するプロテアーゼとして脚光を浴びている蛋白群である。最近我々は、ADAM12 が心肥大シグナルに関与することを明らかにした。従来知られている心肥大シグナルであるカテコラミン、アンジオテンシン、エンドセリンなどの刺激により、ADAM12 が活性化され、この活性化された ADAM12 が HB-EGF を遊離させ、EGF 受容体に結合することにより心肥大が生じることを報告した。また非常に興味深いことに、メタロプロテアーゼ阻害薬を大動脈縮窄による圧負荷心不全モデルに投与したところ、MMP の項でも述べたように、心肥大および心拡大を抑制し、心収縮力を回復させる結果が得られた。このことは、メタロプロテアーゼ阻害薬は、細胞外マトリックスに作用する

だけではなく、HB-EGF という増殖因子の調節にも作用することにより、心臓リモデリングを抑制する効果が期待される。先ほどの MMP に述べた結果とあわせて考えると、メタロプロテアーゼ阻害薬は、細胞外マトリックスおよび心筋細胞両者に作用する非常に有用な薬物として期待される。

## アデノシンによる心臓リモデリングの 治療の可能性

我々は、心筋保護効果を有するアデノシンに関して、一貫して研究を行ってきた。最近、我々はラット心筋梗塞モデルにおいて、アデノシンによる心臓リモデリング改善効果を明らかにした。ラットの冠動脈を結紮後 1 週間後にアデノシン取り込み阻害剤ペルサンチンもしくはアデノシンアナログを投与した。両薬剤を投与した群においては、梗塞サイズには有意な改善は得られなかったが、左室拡張末期圧、左室短縮率、LVdp/dt などの左心機能の改善を認めた。また興味深いことに、梗塞後に認められる非梗塞領域の線維化が両薬剤の投与により有意に抑制されていた。これらの結果は、アデノシンが心臓リモデリング改善効果を有することを強く示唆する所見であり、今後臨床応用に向けて期待される結果と考えている。

以上、心臓におけるリモデリングについて概説した。心臓がその機能又は形態を変えることがリモデリングであり、心臓を構成する蛋白の機能的・質的・量的変化によるものである。これらは心臓の機能にとって不利な場合が多く、如何に予防・治療していくかがその主眼となる。