

部署・職名 愛媛大学大学院医学系研究科 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学講座・教授
氏名 山口 修

研究課題	Coronavirus Disease 2019に合併する 重症心筋障害・心不全・重症肺炎・急性呼吸促迫症候群の発症機序の検討
------	--

1. 研究概要

新型コロナウイルス感染症（以下 COVID-19）は重症化すると、急性呼吸促迫症候群や多臓器不全を発症し、急激な病態の進行を伴い致命的になることが知られており、その病態進展のメカニズムを解明することが必要である。COVID-19 患者においてしばしば心筋障害を反映した心筋逸脱酵素 心筋トロポニンの上昇を認め、それ自体が病態の重症度や死亡率と関連があると報告されている(1,2)。また COVID-19 の経過中に心筋障害を認めるとより予後が悪化することが報告されており、治療効果向上を目指すため COVID-19 に合併する心筋障害の分子機構を含めたメカニズムの解明は非常に重要な研究課題である。加えて心不全の既往のある患者が COVID-19 に感染した場合、致命率が高いことが報告されており(3,4)、これらの病態に注目し研究を進めていくことは今後の COVID-19 感染と重症心臓合併症に対する新規治療戦略を開発する上で非常に重要な試みであると考えている。

1. Gupta AK, Jneid H, Addison D et al. Current perspectives on Coronavirus 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: A white paper by the JAHA editors. Am Heart Assoc. 2020 Jun 16;9(12):e017013.
2. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020 Jul 1;5(7):802-810.
3. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020 Nov 17;76(20):2334-2348.
4. Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Signorovitch J, Thune JJ, Vardeny O, Solomon SD. Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Hospitalized With COVID-19. JACC Heart Fail. 2021 Jan;9(1):65-73.

2. 研究成果・進捗状況

前回の報告書で提示したように我々のグループでは新規心不全マウスモデルを開発した。現在一般的に使用されている心不全モデルマウスは左室から出た大動脈弓を結紮する手術（TAC：transverse aortic constriction）を行い圧負荷誘発性の心肥大および心不全を発症させるモデルで非常に有用なモデルである反面、その作成手技に熟練を要するため、手技習得に非常に時間がかかり、また確実な再現性を得ることもその手技の熟練度に多大に依存していた。そこで我々はO-ringを用いた変法TAC心不全マウスモデル（OTAC心不全マウスモデル）を開発した。OTAC手技もしくはSham手技を施行したマウスの左室心筋において、RNAseq解析を施行した。RNAseq解析とは、次世代シーケンサーを用いて転写物の塩基配列を決定する方法である。この配列をリファレンスゲノムへアライメントし、転写産物毎の発現量を測定し、サンプル間の発現量の比較解析を行った。OTAC手技による心不全マウス(HF)とSham手技によるマウス(Sham)の左室心筋を用いて、2群間で有意に発現量の差がある遺伝子群を特定した（図）。

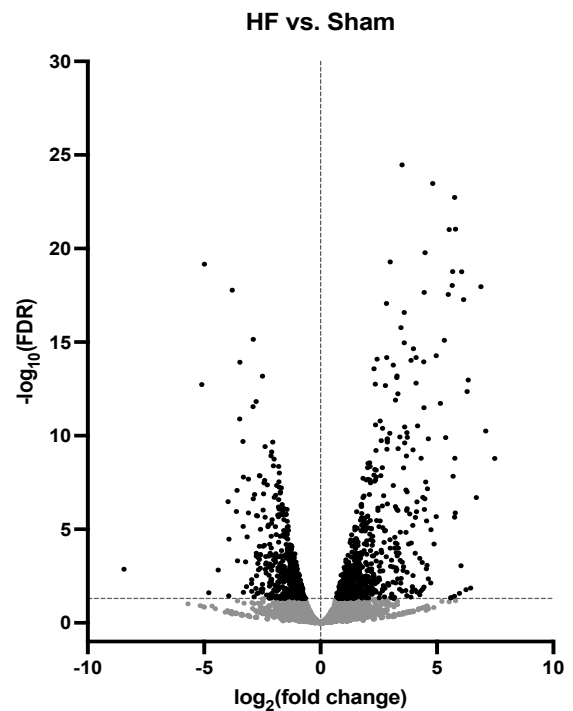


図. 心不全マウス(HF)と正常マウス(Sham)の心筋を用いたRNAseq解析

3. 今後の研究計画

RNAseq解析で見出した遺伝子群の中で、新型コロナウイルス感染症に伴う心筋障害の一因となりうる遺伝子を同定し、研究・検討を進める予定である。