

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改良型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。さらに、マウスの左室心筋においてRNAseq解析を実施し、OTAC手技により誘導された心不全マウス（HF群）とSham手技を施行した対照マウス（Sham群）の左室心筋を比較することで、両群間で有意な発現変動を示す遺伝子群を特定した。これらの遺伝子は、空間トランスクリプトーム解析においても、左室心筋で発現上昇を認めた。特定した遺伝子に関しては、対応するノックアウトマウスにOTAC手技を施行し、表現型の違いや心機能指標、組織学的変化、ならびに分子レベルでの反応の違いを詳細に解析した。その結果、特定の遺伝子の欠損が心不全進展に抑制的または促進的に作用する可能性が示唆された。

3. 今後の研究計画

今後は、これらの遺伝子の機能的役割をさらに明らかにするため、遺伝子発現の時系列解析および細胞種特異的発現パターンの評価を進める予定である。また、同定された遺伝子を標的とした介入実験を通じて、心不全に対する新規治療標的としての有用性を検証する計画である。