

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

COVID-19 は呼吸器感染症として発症する一方で、重症例では全身性炎症、血管内皮障害、凝固異常、免疫応答の破綻などを介して、多臓器障害を引き起こすことが知られている。特に心血管系への影響は臨床上重要であり、COVID-19 患者では心筋障害、心不全増悪、不整脈、血栓塞栓症などの合併が問題となる。心筋トロポニン上昇を伴う心筋障害は、COVID-19 患者の重症度および死亡率と関連することが報告されており、感染症に伴う心筋障害の発症機序を理解することは、重症化予防および治療戦略の構築において重要である。

一方で、心不全患者は COVID-19 罹患時に重症化しやすい高リスク群であり、感染を契機とした炎症応答や循環動態の変化が、既存の心筋リモデリングをさらに悪化させる可能性がある。したがって、COVID-19 そのものに対する解析に加え、感染症や全身炎症を背景として心不全がどのように進展するかを検討することは、臨床的にも意義が大きい。

本研究では、COVID-19 を含む重症感染症に関連する心筋障害および心不全増悪の病態理解を目的として、圧負荷心不全モデルを用いた基礎的解析を行った。特に、心不全進展に伴う心筋組織内の遺伝子発現変化、炎症・線維化反応、ならびに組織局所における分子発現の変化に着目し、心不全病態を規定する分子基盤の解明を目指した。

## 2. 研究成果・進捗状況

令和7年度は、これまでに構築してきた圧負荷心不全モデルを基盤として、心不全進展に伴う分子病態の統合的解析をさらに進めた。具体的には、左室心筋組織を対象とした網羅的遺伝子発現解析の結果を再評価し、心機能低下や心筋リモデリングと関連する遺伝子群の抽出を行った。これにより、心不全の進行に伴って変動する複数の分子経路が明らかとなり、炎症応答、細胞外基質リモデリング、酸化ストレス、代謝制御に関連するシグナルが病態形成に関与する可能性が示された。

また、組織学的解析を通じて、圧負荷後の心筋における線維化、心筋細胞肥大、炎症細胞浸潤などの変化を評価した。これらの変化は遺伝子発現解析で認められた分子変化と整合しており、心不全進展において構造的リモデリングと炎症性反応が相互に関連している可能性が示唆された。さらに、候補分子の発現局在を検討することで、心筋組織内における病的変化が一様ではなく、特定の細胞集団や局所環境に依存して進行する可能性が考えられた。

加えて、候補遺伝子の一部については、遺伝子欠損モデルを用いた機能解析を継続した。圧負荷後の心機能、心重量、組織リモデリング、炎症関連マーカーの変化を比較することで、候補遺伝子が心不全進展を修飾する可能性について検討した。その結果、一部の分子は心筋リモデリングの進展に関与し、心不全病態を促進または抑制する調節因子として作用する可能性が示された。

以上より、本年度の研究では、心不全進展に関与する分子候補を整理し、その機能的意義を検討するための基盤をさらに強化することができた。これらの成果は、COVID-19を含む重症感染症に伴う心筋障害や、既存心不全の増悪機序を理解する上で重要な知見となると考えられる。

### 3. 今後の研究計画

本研究により、圧負荷心不全モデルにおける遺伝子発現変化と組織リモデリングの関連が明らかとなり、心不全進展に関与する複数の候補分子を抽出することができた。

今後は、これらの候補分子について、心不全病態における役割をより詳細に検証し、感染症や全身炎症に伴う心筋障害との関連を明らかにしていく。

具体的には、候補分子の発現変化を経時的に解析し、心不全発症初期から進行期に至るまでの病態変化との関連を検討する。また、心筋細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞、免疫細胞など、各細胞種における発現パターンを評価することで、心筋組織内でどの細胞集団が病態形成に重要な役割を果たすのかを明らかにする。

さらに、遺伝子改変モデルや薬理的介入を用いて、候補分子が心不全進展に及ぼす影響を検証する。特に、炎症応答や線維化を制御する分子については、心筋障害の抑制や心不全進行予防につながる治療標的となり得るかを検討する予定である。

本研究で得られた知見を基盤として、今後はCOVID-19に伴う心血管合併症のみならず、重症感染症や全身炎症に関連した心不全増悪の病態解明へと発展させる。最終的には、心不全患者における感染症罹患時のリスク評価、新規バイオマーカーの探索、ならびに新たな治療戦略の開発につなげることを目指す。