

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は急務である。

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いる。

これらのことから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。

細菌やウイルスなど病原体由来のRNA、DNAなどの核酸は自然免疫系を活性化する。これらの核酸を認識する受容体の一つとしてToll-like receptor (TLRs)が知られており、エンドソーム 膜上に存在する TLR3、TLR7、TLR8、TLR9がその役割を担っている。これらの TLRs は抗ウイルス薬、アレルギー薬、ワクチンのアジュバンドなどのターゲットとして注目を集めている(3)。

TLRsのシグナル経路は心不全の新規治療薬ターゲットの一つになる可能性も報告されてきた(4)。

加えてTLRsはその刺激によりサイトカインストームを引き起こす。またCOVID-19もサイトカインストームを引き起こすことで心筋障害、肺障害など多臓器不全をきたすことが考えられTLRsがCOVID-19のサイトカインストーム、心筋障害に重要な役割を果たしている可能性が考えられる。

また我々は加齢や生活習慣病に伴う一般的な心筋障害、心不全の病態進行に心保護的機能を果たすオートファジーが重要な役割を担っていることを報告している。

現在全身のサイトカインストームに伴うCOVID-19関連心筋障害についてマウスサイトカインストームモデルを作成し研究を進めている。また心筋炎症の進展に保護的な役割を持つ心筋におけるオートファジーとCOVID19の心筋障害については報告がなく、これらに注目して研究を進めていくことは今後のCOVID19の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。

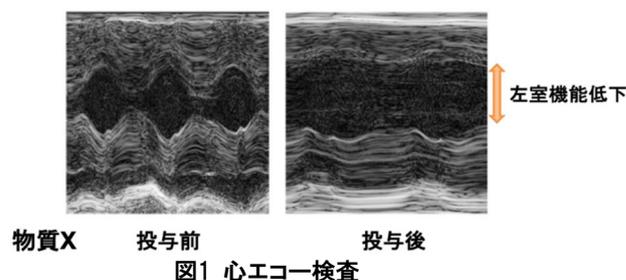
1. Gupta AK, Jneid H, Addison D et al. Current perspectives on Coronavirus 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: A white paper by the JAHA editors. J Am Heart Assoc 2020:e017013.
2. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020.
3. Medvedev AE, Sabroe I, Hasday JD, Vogel SN. Tolerance to microbial TLR ligands: molecular mechanisms and relevance to disease. J Endotoxin Res 2006;12:133-50.

4. Topkara VK, Evans S, Zhang W et al. Therapeutic targeting of innate immunity in the failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 2011;51:594-9.
5. Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. *Nature* 2012;485:251-5.

## 2. 研究成果・進捗状況

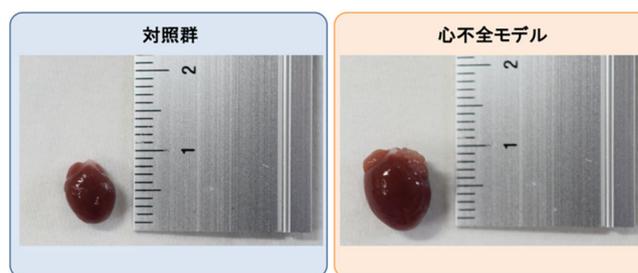
現在心疾患、動脈硬化疾患の病態解明をするためによく使用されるC57 black 6マウスにサイトカインストームを誘発する物質Xを投与することでサイトカインストームを生じ心機能低下を来すモデルマウスを構築中である。

物質Xの濃度を変化させることで、マウスの生存率、心エコー図検査 (Vevo® 1100 imaging system, FUJIFILM VisualSonics社) を施行することで、心臓拡大の指標として左室拡張期径/左室収縮期径、心機能の指標として左室内径短縮率% fractional shortening (%FS)を計測しサイトカインストーム



の重症度が心臓に与える影響を検討している。これらの検討を行うことにより本研究に適したサイトカインストームモデルマウスの適正化を行なっている。実際に物質Xを投与し、サイトカインストームを生じることで心機能低下を来すことは心エコー図検査で既に確認している (図1)。

また心不全既往歴がある患者は心不全既往歴がない患者よりも、入院期間が長く、人工呼吸管理になるリスクが高く、死亡率が高いことが報告されている(1)。これらのことから我々のグループでは新規心不全マウスモデルの作成に着手している。新規心不全モデルマウスでは図2のように対照群と比較して心臓の拡大を認めた。



1. 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;76:2334-2348.

## 3. 今後の研究計画

サイトカインストームモデルマウスを用いて、まずサイトカインストームが心臓に与える影響を組織学的、分子生物学的手法を用いて検証する予定である。また心不全マウスモデルの心筋性状を組織学的分析用いて検討する。

正常マウスと心不全マウスのサイトカインストームマウスモデルに抗サイトカインストーム作用が予測される既存の候補薬剤を投与することでその死亡率を改善できるか確認する。加えて心機能の改善に与える影響をサイトカインストームの鍵因子であるToll-like receptor (TLRs)、一般的な心筋障害、心不全の病態進行に心保護的機能を果たすオートファジーの観点から検証する予定である。