

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域
2. 研究開発課題名：心臓・骨・腎臓ネットワーク機構とこれを支える血管恒常性メカニズムの解明
3. 研究開発代表者： 望月直樹（国立研究開発法人国立循環器病研究センター研究所 副所長）
4. 研究開発の成果

Heart-derived osteogenesis and cardiogenesis inducer (HDOCI) のゼブラフィッシュとマウスでの遺伝子発現部位を調べた結果、前者では心臓と Stannius 小体、後者では四肢の遠位側の骨膜に特異的に発現していることがわかった。種によって発現部位の相違が明確になった。

ゼブラフィッシュでは、生理作用として心筋細胞の増殖効果を認めたが、さらに骨に対しては膜性骨化・内軟骨性骨化の両方の骨化メカニズムに関与することがわかった。その分子メカニズムとして HDOCI が Na 利尿ペプチド(NP) のクリアランス受容体 NPR3 と結合することにより、ANP, BNP, CNP のクリアランスを抑制して相対的に NP が増加することによるものと考えられた。この骨芽細胞、前軟骨細胞への作用は CNP が転写調節因子の Yap1 Wwtr1 を核外に移動させる働きに依存することも突き止めた。

マウスの生理的条件下での HDOCI の機能を調べるために、肝臓で強制的に過剰な HDOCI を分泌するマウス Tg(SAP-HDOCI) と LacZ ノックインマウス HDOCI^{LacZ/LacZ} を作製して発生・成長での効果を調べた。Tg(SAP-HDOCI) は骨の伸長が顕著で、心重量も低下していた。骨の長さは NP の増加によって説明可能であり、血圧も低下していることから、心肥大が成長期に生じないための心重量の減少と考えられた。

マウスの心筋細胞への増殖効果は、マウスの心筋梗塞モデルに 14 日間 HDOCI を 0.05 g あるいは 0.5 g 持続投与し、投与後 28 日目の心筋梗塞の縮小率ならびに梗塞領域以外の境界領域、正常部における残存心筋細胞の分裂能の増減によって検討した。心筋梗塞サイズは縮小傾向にあり、分裂心筋細胞数も投与群で有意に増加した。肺重量も HDOCI 投与群で減少していた。この原因として NP の増加による作用も考えられるために、HDOCI の NPR3 に結合できない変異体の持続投与による心筋梗塞縮小効果ならびに、心筋分裂能について再度心筋梗塞モデルマウスで検討を開始した。