令和 8 年 10 月 19 日

報道機関　各位

熊本大学

「収縮機能が保たれた心不全（HFpEF）」の新たな仕組みを解明

―日本人に多い非肥満型 HFpEF、高血圧ストレスによる心臓の免疫・代謝異常が鍵―

［記者発表について］
この成果についての詳細を、ZOOM によりご説明する機会を以下のとおり設けます。 参加をご希望の場合は、10 月 21 日（水）12：00 までに、 熊本大学総務部総務課広報戦略室までメール（sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp）にて、ご所属及びご氏名をご連絡いただくか下記フォームよりお申込みください。資料等詳細をお知らせします。多くの方々のご参加をお待ちしております。
・参加申込フォーム（下記リンクか QR より）
https://forms.gle/oHvKo73TpwRirCBP6

・記者発表日時：令和 8 年 10月21日（水）14：00～15：00（予定）
開催形式：ZOOM
URL: https://zoom.us/j/98503255274
ID: 985 0325 5274
パスコード: kumadai121
※参加される際は「所属＿氏名」で表示いただきますようお願いいたします。

（ポイント）

- 「収縮機能が保たれた心不全（HFpEF）」における日本人と欧米人の違いに着目：欧米では肥満を原因とする心不全として研究されています。しかし、日本人患者の多くは肥満を伴わず、その発症機構はほとんど解明されていませんでした。
- 高血圧ストレスによる新たな発症機構を解明：日本人患者の臨床データとマウスを用いた研究から、肥満がなくても、交感神経の活性化と血管機能の低下による高血圧ストレスが心不全を引き起こすことを示しました。さらに、高血圧ストレスが心臓内の免疫細胞の働きを変化させ、心筋のエネルギー代謝異常や炎症・線維化を引き起こすという、新たな病態メカニズムを明らかにしました。

- 新たな先制医療の可能性を提示:肥満を伴わないHFpEFの発症予防には、高血圧の厳格な管理が重要であること、さらに高血圧ストレスによる心臓内炎症制御が心不全の進行抑制に有効であることを示しました。これまで肥満を中心に進められてきたHFpEF研究に新たな視点をもたらすとともに、日本人に多い非肥満型HFpEF患者に対する、新たな予防・治療戦略の開発につながることが期待されます。

（概要）

熊本大学大学院生命科学研究部の尾池雄一教授、佐藤迪夫助教、門松毅講師らの研究グループは、日本人に多く見られる、肥満を伴わない「収縮機能が保たれた心不全（HFpEF）」について、その新たな発症機構を明らかにしました。HFpEFは、心臓が血液を送り出す力は保たれているものの、心臓が十分に広がって血液を取り込む機能が低下する心不全で、高齢化に伴い患者数が増加しています。欧米では肥満を伴う患者が多く、これまで肥満や糖尿病などに関連する代謝異常を中心に研究が進められてきました。一方、日本人では肥満を伴わない患者が多く、その病態が欧米と同じなのか、あるいは異なる仕組みで発症するのかは明らかではありませんでした。本研究グループは、国内3つの臨床研究集団の解析から、日本人HFpEF患者には肥満を伴わない高齢者が多く、高血圧や交感神経の活性化が重要な特徴であることを確認しました。さらに、交感神経の活性化と血管機能の低下を組み合わせたマウスモデルを開発し、肥満がなくても、高血圧による持続的な負担によってHFpEFが発症することを実験的に示しました。このマウスの心臓を詳細に解析した結果、高血圧ストレスによって、心臓内の免疫細胞である「マクロファージ」の種類や働きが大きく変化することを発見しました。通常、心臓を健康な状態に保つ役割を担うマクロファージが減少する一方、炎症に関わるマクロファージが増加し、心臓内の細胞同士の情報伝達が変化していました。その結果、心筋細胞では脂肪酸を利用するエネルギー代謝が低下し、同時に炎症や線維化(心臓の組織が硬くなる変化)が進行することが明らかになりました。さらに、炎症を増幅するタンパク質「ANGPTL2」に着目し、その働きを抑える抗体をマウスに投与したところ、マクロファージの異常な変化が抑制され、心筋の代謝異常や炎症・線維化が改善し、HFpEFの病態が抑制されました。本研究は、肥満を伴わなくても、高血圧ストレスによって心臓内の免疫細胞とエネルギー代謝のバランスが崩れ、心不全が引き起こされるという新たな仕組みを明らかにしたものです。 これまで肥満を中心に進められてきたHFpEF研究に新たな視点をもたらすとともに、日本人をはじめとする非肥満型HFpEF患者に対する、新たな予防・治療戦略の開発につながることが期待されます。本研究成果は、令和8年（2026年）10月16日に、国際科学雑誌「Nature Communications」にオンライン公開されました。

（説明）

[背景] 心不全とは、心臓の働きが低下することで、全身に必要な血液を十分に送り届けられなくなり、息切れやむくみ、疲れやすさなどの症状が現れる

病気です。心不全には、心臓が血液を押し出す力が低下するタイプと、血液を押し出す力は保たれているものの、心臓が十分に広がらず血液を取り込みにくくなるタイプがあります。後者は「収縮機能が保たれた心不全（HFpEF）」（注1）と呼ばれ、高齢化とともに患者数が増加しています。しかし、その発症機構には未解明な点が多く、治療選択肢も限られています。欧米のHFpEF患者では肥満を伴う人が多いことから、これまで世界的には、肥満や糖尿病などに伴う代謝異常や慢性炎症がHFpEFを引き起こすという考え方を中心に研究が進められてきました。一方、日本人のHFpEF患者には肥満を伴わない人が多いという特徴があります。しかし、日本人は欧米人と比較してBMIが低くても内臓脂肪が蓄積しやすいことから、一見肥満ではない患者でも、実際には内臓脂肪の蓄積が病態に関与しているのではないかと考えられてきました。そのため、肥満を伴わないHFpEFが、肥満に関連するHFpEFとは異なる発症機構をもつのかについては、十分に検証されていませんでした。本研究では、「肥満がなくてもHFpEFは発症するのか。発症するとすれば、何が心不全を引き起こすのか」という根本的な疑問の解明に取り組みました。

［方法と成果］

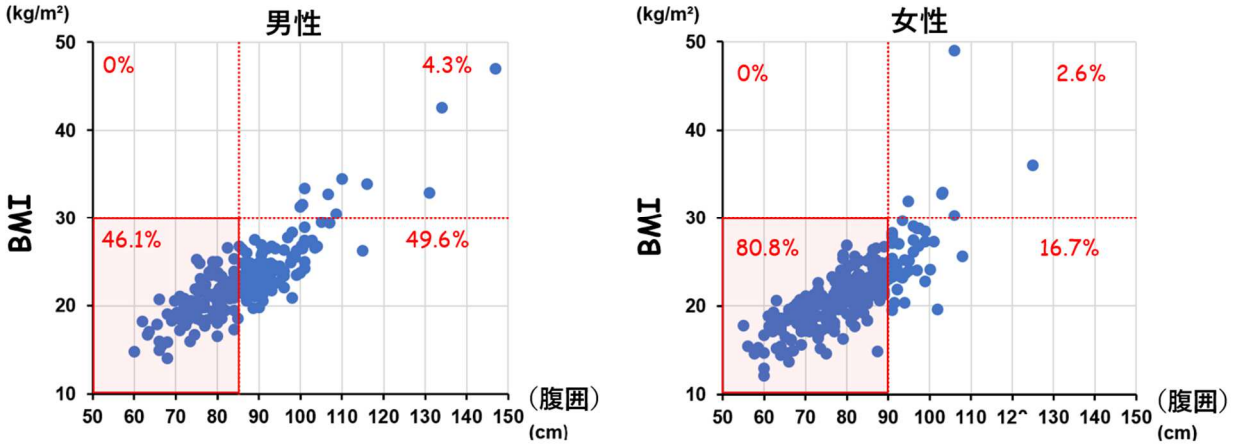
＜日本人HFpEF患者の特徴から、肥満とは異なる発症要因に着目＞

本研究グループは、まず日本人HFpEF患者の特徴を明らかにするため、佐賀大学、順天堂大学、神戸大学との共同研究により、国内3つの心不全臨床コホート（患者集団）のデータを解析しました。その結果、日本人HFpEF患者では、65歳以上の高齢者が約8～9割を占め、肥満者（BMI 30以上）は約3～9%と少ない一方、高血圧の合併が多く、β遮断薬の使用頻度も高いことが明らかになりました（表1）。

特徴	佐賀大学病院 HFpEF 患者	順天堂大学病院 HFpEF 患者	淡路島 HFpEF 患者（神戸大学）
65 歳以上	79.3%	87.5%	91.2%
肥満（BMI 30 以上）	8.7%	3.4%	3.4%
高血圧	42.1%	59.5%	76.3%
β遮断薬使用	33.5%	38.2%	64.4%

表1. 日本人HFpEF患者の特徴

さらにHFpEF患者の男性の約半数、女性の17%が内臓肥満を示していましたが、内臓肥満も含めても、HFpEF患者の男性の約半数、女性の80%は、肥満に関係なくHFpEFが発症していることが確認されました（図１）。



＊日本人においては、男性の腹囲85cm以上、女性の腹囲90cm以上という基準は、CTで測定した内臓脂肪面積100cm²以上と対応しており、内臓脂肪型肥満の診断指標として用いられています。

図1．日本人HFpEF患者の背景

日本人のHFpEF患者では、男性の46.1%、女性の80.8%が、BMIと腹囲の基準をともに満たす「非肥満」の患者であることが分かりました。また、糖尿病や脂質異常症の合併は少なく、反対に高血圧の合併が多いことが特徴でした。さらに、高血圧の治療として、β遮断薬の処方頻度が高いことも明らかになりました。これらの結果は、肥満を伴うHFpEFが多い欧米とは異なり、日本人では交感神経の活性化を背景とした高血圧症を特徴とする、“非肥満型HFpEF”が多数を占めていることが示されました。

また、一部の患者では、実際に心臓や血管の働きを調節する交感神経の活性化を示す特徴も認められました（図２）。これらの結果から、本研究グループは、肥満とは異なるHFpEFの発症要因として、交感神経の活性化と、加齢に伴って生じやすい血管機能の低下による高血圧ストレスに着目しました。

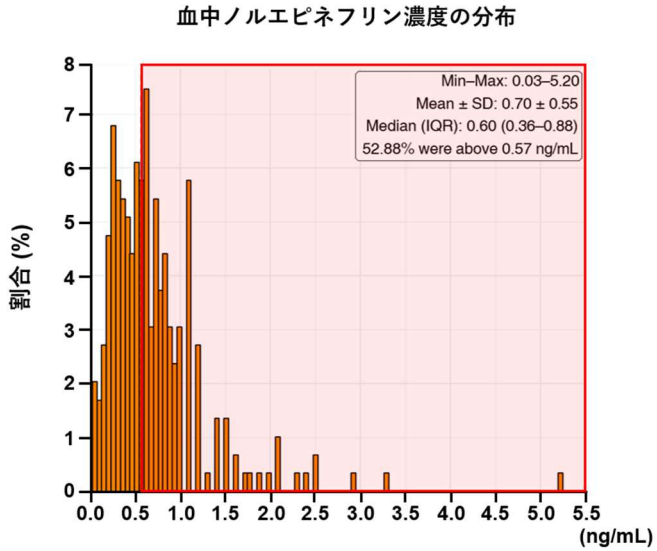


図２．日本人HFpEF患者における交感神経活性化

順天堂大学のデータでは、HFpEF患者のうち、半数以上の52.9%において交感神経活性化のマーカーである血中ノルエピネフリン濃度が基準値（0.57ng/ml）を超えていることが明らかとなりました。

〈肥満がなくても心不全が発症することをマウスで実証〉

次に、交感神経の活性化と血管機能の低下が、肥満を伴わずにHFpEFを引き起こすかを検証しました。まず、交感神経刺激を模倣する薬剤（イソプロテレノール：ISO）をマウスに投与したところ、心臓が血液を送り出す力は保たれたまま、心臓が広がる機能の低下や心筋肥大、線維化が認められました。しかし、心不全を示す血液マーカーの上昇や運動能力の低下は認められず、症状が現れる前の心不全前段階に相当する状態でした。そこで、ISOに加えて、血管内皮機能を低下させる薬剤（L-NAME）を投与しました。その結果、心臓の拡張機能障害や心筋肥大、線維化に加えて、心不全マーカーの上昇と運動能力の低下が認められ、臨床的なHFpEFに類似した状態が再現されました（図3）。重要なことに、これらのマウスは肥満を伴っていませんでした。すなわち、肥満がなくても、交感神経の活性化と血管機能の低下が重なることで、HFpEFに特徴的な病態が引き起こされることを実験的に示しました。

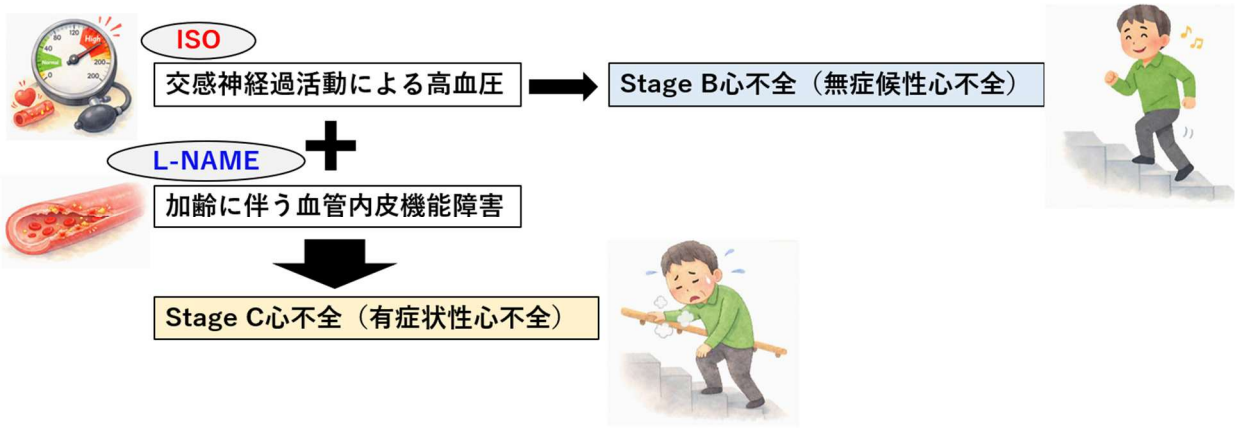


図3. 日本人HFpEFの特徴を再現したマウスモデルの病態
交感神経刺激薬イソプロテレノール（ISO）による負荷に加えて、内皮機能障害を誘導するL-NAMEを併用することで、左室駆出率を保ちながら、拡張機能低下、心筋肥大・線維化、運動耐容能低下を呈する症候性HFpEF様の病態が再現されました。

〈高血圧ストレスが心臓内の免疫細胞を変化させ、代謝異常と線維化を引き起こす〉　では、高血圧ストレスは、どのようにして心臓の機能を低下させるのでしょうか。その仕組みを明らかにするため、本研究グループは、心臓を構成するさまざまな細胞について、遺伝子の働きを細胞の種類ごとに調べる「単一核RNA解析（snRNA-seq）」（注3）を行いました。その結果、高血圧ストレスによって、心臓内の免疫細胞であるマクロファージの構成と働きが大きく変化することを発見しました。マクロファージは、病原体や不要な細胞を除去するだけでなく、臓器を健康な状態に保つ役割も担っています。健康な心臓では、心臓に常在するマクロファージが心筋細胞などと情報をやり取りし、組織の機能維持に関わっています。ところが、HFpEFを発症したマウスの心臓では、こうした組織の維持に関わるマクロファージが減少する一方、炎症に関わる性質をもつマクロファージが増加していました。この変化に伴い、心臓内では2つの重要な異常が生じていました。第一に、マクロファージから心筋細胞に伝わるBMPシグナル（注5）が低下し、心筋細胞が脂肪酸を利用してエネルギーを生み出す働きが弱まっていました。心筋細胞は、低下した脂肪酸利用を補うように糖の利用を高め、エネルギー産生を維持しようと

する代謝変化を示していました。第二に、マクロファージから線維芽細胞に伝わるPDGFシグナル（注7）や炎症に関わるシグナルが増強し、心臓の炎症と線維化が進行していました。線維化によって心臓の組織が硬くなると、心臓が十分に広がりにくくなり、HFpEFの特徴である拡張機能障害につながります。つまり、高血圧ストレスによって心臓内の免疫細胞の働きが変化し、心筋のエネルギー利用の異常と、心臓を硬くする炎症・線維化が同時に進行するという、新たな病態メカニズムが示されました（図4）。

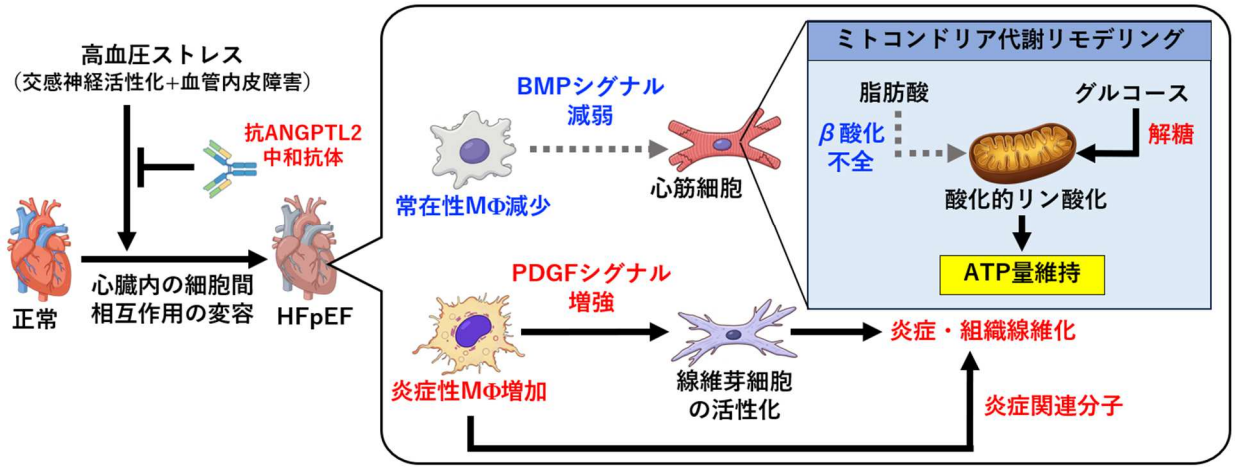


図4. 高血圧ストレスによる心臓内シグナル異常と病態進行のメカニズム
高血圧ストレスによりマクロファージを介した細胞間シグナルが変化し、心筋細胞ではBMPシグナルの低下に伴う脂肪酸代謝障害、線維芽細胞ではPDGFシグナルの亢進に伴う線維化が生じることが示されました。

〈炎症を増幅するANGPTL2を抑えることで、心不全の病態が改善〉
さらに本研究グループは、これまで研究を進めてきた、炎症を増幅する働きをもつタンパク質「ANGPTL2」（注8）に着目しました。解析の結果、非肥満型HFpEFの心臓ではANGPTL2の発現が増加していることが明らかになりました。そこで、ANGPTL2の働きを抑える中和抗体をHFpEFモデルマウスに投与しました。その結果、炎症に関わるマクロファージの増加が抑制され、心筋細胞の代謝異常や心筋肥大、線維化が改善し、心臓の拡張機能障害も軽減されました。この結果は、高血圧ストレスによって生じた心臓内の炎症性変化を抑えることで、HFpEFの病態を改善できる可能性を示しています。特に、ANGPTL2を標的とすることで、免疫細胞の異常な変化と心筋の代謝異常、線維化を一体的に改善できる可能性が示されたことは、”心臓内の炎症性変化”を標的とする新たなHFpEF治療法の開発に向けた重要な成果です（図4）。

［展開］
「収縮機能が低下した心不全（HFrEF）」の発症機構は十分に解明され、確立された有効な治療薬も多数存在するのに対して、「収縮機能が保たれた心不全（HFpEF）」の発症機構の解明は道半ばであり、確立された有効な治療薬は極めて少ないのが現状です。本研究は、これまで欧米を中心に肥満との関連を中心に研究されてきたHFpEFについて、肥満を伴わなくても、高血圧ストレスによって心臓内の免疫細胞と細胞間の情報伝達が変化し、心筋のエネル

ギー代謝異常と炎症・線維化が進行するという新たな発症機構を明らかにしました。さらに、ANGPTL2 の働きを抑えることで、これらの異常と心不全病態を改善できる可能性を示しました。今回の成果はマウスを用いた基礎研究によるものであり、ANGPTL2 を標的とする治療のヒトでの有効性や安全性については、今後の検証が必要です。さらに ANGPTL2 以外の炎症促進因子でも同様に不全病態を改善できるのか、その場合、最適な標的因子は何かなど、今後の検証が必要です。しかし、本研究で明らかになった病態メカニズムは、肥満を伴わない HFpEF は、その発症予防には高血圧の厳格な管理が重要であることを示すとともに、HFpEF に対する新たな治療標的を提示するものであり、従来の肥満や代謝異常を中心とした治療戦略とは異なる、新たなアプローチにつながることが期待されます。また、HFpEF には肥満、高血圧、加齢など、さまざまな背景をもつ患者が含まれます。今後、こうした患者間で病態メカニズムの共通点と相違点を明らかにすることで、患者一人ひとりの発症要因や病態に応じた、より効果的な心不全の予防・治療の実現を目指します。

[用語解説]

注 1. HFpEF（左室駆出率が保たれた心不全）：心臓が血液を送り出す力（収縮機能）は保たれているものの、心臓が十分に広がって血液を取り込む機能（拡張機能）が低下することなどにより生じる心不全の一型です。心不全患者の約半数を占め、高齢者に多く、治療選択肢が限られていることが課題となっています。

注 2. 交感神経亢進（交感神経の過剰な活性化）

交感神経は、心拍数や血圧などを調節する自律神経の一つです。ストレスや疾患などによってその働きが過剰になると、心拍数や血圧が上昇し、心臓への負担が増加します。本研究では、日本人 HFpEF 患者の一部で交感神経の活性化が認められ、血管機能の低下とともに HFpEF の発症に関わる重要な要因である可能性が示されました。

注 3. 単一核 RNA 解析（snRNA-seq）

細胞の核を一つずつ取り出し、それぞれの細胞でどのような遺伝子が働いているかを調べる技術です。心臓を構成するさまざまな細胞の種類や状態、病気に伴う変化を詳しく調べることができます。

注 4. マクロファージ

体内に存在する免疫細胞の一種で、病原体や不要な細胞の除去、炎症の調節、組織の修復など、さまざまな役割を担っています。心臓にも常在しており、健康な状態を維持する働きをもつ一方、病的な環境では炎症を促進する性質をもつマクロファージが増加し、心臓の機能低下に関わることがあります。

注 5. BMP（Bone Morphogenetic Protein）シグナル

細胞同士が情報を伝え合い、細胞の成長や機能、代謝などを調節する仕組みの一つです。本研究では、心臓に常在するマクロファージから心筋細胞への BMP シグナルが低下することが、心筋細胞の脂肪酸代謝の低下に関わる可能性が示されました。

注 6. 脂肪酸酸化（FAO：Fatty Acid Oxidation）

心筋細胞がエネルギーを生み出すための主要な仕組みの一つで、脂肪酸をミトコンドリアで分解し、生命活動に必要なエネルギー物質である ATP を産生します。本研究では、HFpEF の心筋細胞で脂肪酸酸化が低下する一方、糖の利用によってエネルギー産生を補おうとする代謝の変化が示されました。

注 7. PDGF（Platelet-Derived Growth Factor）シグナル

細胞の増殖や働きを調節する情報伝達の仕組みの一つで、特に線維芽細胞の増殖や活性化に関わります。過剰に働くと、心臓の組織が硬くなる線維化を促進します。本研究では、マクロファージから線維芽細胞への PDGF シグナルが増強し、心臓の線維化に関わることが示唆されました。

注 8. ANGPTL2（Angiopoietin-like protein 2）

炎症の発生や持続、増幅に関わるタンパク質の一つです。これまでの研究から、動脈硬化、心不全、慢性腎臓病など、さまざまな慢性疾患の発症や進行に関与することが報告されています。また、ヒトでは血液中の ANGPTL2 濃度が、これらの疾患の発症リスクや病状、予後と関連することも報告されています。本研究では、ANGPTL2 が非肥満型 HFpEF の病態形成に関与し、その働きを抑える中和抗体をマウスに投与することで、心臓の炎症や線維化、拡張機能障害が改善することを示しました。この成果は、ANGPTL2 が新たな心不全治療の標的となる可能性を示しています。

[共同研究]
本研究は、熊本大学、佐賀大学、順天堂大学、神戸大学、兵庫県立淡路医療センター、東京大学、国立循環器病研究センター、かずさ DNA 研究所、ブリストル マイヤーズ スクイブ（米国本社）との共同研究です。

[研究助成]
本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）（課題番号：24gm1710006h0002；研究代表者　尾池　雄一、JP256f0137011;分担 PI 門松　毅、25ek0210249h0001;研究代表者　佐藤　迪夫、JP25ek0109830;研究代表者　加藤　愛巳、JP25bm1123080；研究代表者　加藤　愛巳、JP25ak0101266；研究代表者　加藤　愛実、生命科学・創薬研究支援基盤事業「先端的 1 細胞オミックス・エピトランスクリプトーム解析の支援と高度化」課題代表者　油谷浩幸）、日本学術振興会（JSPS）科研費（課題番号：21H04825；研究代表者

尾池　雄一、23K07511；研究代表者　佐藤　迪夫、24K11211；研究代表者　加藤　愛巳、26K11054；研究代表者　佐藤　迪夫）、次世代研究者挑戦的研究プログラム国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）SPRING（JPMJSP2127）；研究代表者　徐　佩文、武田科学振興財団（2023 年度；研究代表者　佐藤　迪夫、2024 年度；研究代表者　門松　毅）、ならびに日本老年医学会研究助成（2024 年度；研究代表者　佐藤　迪夫）の支援を受けて実施されました。

（論文情報）

論文名：Hypertensive stress rewires macrophage signaling in heart failure with preserved ejection fraction independent of obesity.

著者：Yuya Kinoshita†, Michio Sato†*, Tsuyoshi Kadomatsu†, Manami Katoh, Kazutaka Ikeda, Goro Yoshioka, Yuya Matsue, Wataru Fujimoto, Atsushi Kurabayashi, Yusuke Okadome, Daisuke Torigoe, Tomohiko Wakayama, Haruki Horiguchi, Ryoko Kusaba, Xu Peiwen, Burçe Ergel Gurbuzbalaban, Ginger Rakestraw, Aaron Yamniuk, Gordon Teg Pipes, Leonard Adam, Keishi Miyata, Takanori Yamaguchi, Hiromasa Otake, Tohru Minamino, Seitaro Nomura, Kimitoshi Nakamura, Koichi Node, Yuichi Oike*. (†co-first authors, *corresponding author)

掲載誌：Nature Communications
doi：https://doi.org/10.1038/s41467-026-78375-2

【お問い合わせ先】
熊本大学大学院生命科学研究部
分子遺伝学講座
担当：教授 尾池　雄一
電話：096-373-5142
e-mail：oike@gpo.kumamoto-u.ac.jp