

報道機関各位

国立大学法人東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人東北大学病院

右心不全に対する世界初の超音波治療の開発
- 非侵襲的な低出力パルス波超音波治療の有効性 -

【研究のポイント】

- 右心不全は肺高血圧症患者の最も重要な予後規定因子となっているが、有効な薬剤は未だ開発されておらず、効果的な治療法の開発が世界的に急務となっている。
- 本研究では、低出力パルス波超音波 (low-intensity pulsed ultrasound:LIPUS)^{注1} 治療が、右心不全に対し有効かつ安全であることを動物モデルにおいて世界で初めて明らかにした。

【研究概要】

心不全には、左心不全と右心不全の2つのタイプがあり、これまで左心不全に対する有効な薬物療法は数多く開発されてきました。しかし、右心不全に有効な薬剤はまだ開発されておらず、この点でも世界的に大きな問題となっています。東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野の下川 宏明客員教授らの研究グループは、低出力パルス波超音波 (low-intensity pulsed ultrasound:LIPUS) が右心不全動物モデルにおいて有効かつ安全であることを示し、また、その詳細な作用機序を明らかにしました。本研究は、LIPUS 治療が未だ有効な治療法のない右心不全に対して有効である可能性を示唆しており、LIPUS 治療は薬物を使用しない世界初の革新的な治療法となることが期待されます。

本研究成果は2022年10月12日に、米国心臓病学会の学会誌である JACC: Basic to Translational Science 誌にオンライン掲載されました。

【研究内容】

右心不全は、主に肺動脈性肺高血圧症 (PAH)^{注2} などによる右室後負荷の増大によって引き起こされる臨床症候群であり、右室駆出率 (RVEF)^{注3} の低下と右室の拡大が特徴です。右心不全患者では、全身の静脈うっ血により臓器不全や末梢の浮腫を呈し、その病態は肺うっ血を主症状とする左心不全とは大きく異なっています。また、肺動脈性肺高血圧症は細い肺動脈に異常があり肺動脈の血圧が上昇する疾患ですが、右心不全は肺動脈性肺高血圧症患者における最も重要な死因であり、予後不良因子の一つであることが知られています。肺動脈性肺高血圧症患者においては、右心機能が低下した患者 (右室駆出率が 25% 未満) の 5 年生存率は 47.1% であるのに対し、右心機能が保たれている患者 (右室駆出率が 25% 以上) の 5 年生存率は 70.5% であると報告されています。さらに、肺動脈性肺高血圧症患者において右心機能は肺血管抵抗から独立した予後規定因子としても知られており、右室に直接作用する治療が肺動脈性肺高血圧症患者の生命予後を改善する可能性があると考えられています。近年では、左室拡張障害患者や左室補助装置を装着した患者においても右心機能は予後規定因子となっていることが明らかとなっており、右心不全治療の開発の重要性は高まっています。右心不全のメカニズムは心筋虚血、炎症、代謝異常、間質の線維化などの様々な要因が提唱されていますが、詳細はまだ明らかとなっておりません。そのため、右心不全のメカニズム解明とその治療法の開発が求められています。

低出力パルス波超音波 (LIPUS) は、ある一定のパルス波形を有する 3 W/cm^2 以下の低出力の超音波であり、低侵襲性治療法の 1 つとして注目されています。LIPUS は低出力であることから、熱的作用はほぼ認められず、振動による機械的刺激が主な作用機序と考えられています。下川客員教授らの研究グループは、これまでに、狭心症、心筋梗塞、左室拡張障害などの心疾患モデル動物において、LIPUS が血管内皮細胞の細胞膜の窪み構造 (カベオラ) を伸展させることで、細胞膜表面の機械刺激受容体を刺激し、内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の発現および血管新生を誘導することで心機能を改善することを明らかにしました。

今回、下川宏明 (しもかわ ひろあき) 客員教授、進藤智彦 (しんどう ともひこ) 講師、中田貴史 (なかた たかし) 医師らの研究グループは、LIPUS 治療が右心不全を改善し有効な治療法になるのではないかと着想し、右心不全モデル動物に対する有効性・安全性を検討する目的で一連の実験を行いました。その結果、LIPUS 治療を受けた動物では、右心機能の改善と心筋の肥大・線維化の低減が認められ、その機序として eNOS-NO-cGMP-PKG 経路^{注4} の活性化が関与していることを見出しました (図 1)。

結論：本研究は、右心不全モデル動物に対する LIPUS 治療が効果的かつ安全であることを示す世界で最初の報告です。本研究により、未だ有効な治療法が確立されていない右心不全患者に対して、LIPUS 治療が新たな治療戦略になる可能性が示されました。

支援：本研究は、日本学術振興会科研費の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 低出力パルス波超音波:人間の可聴域を超える周波数(20kHz 以上)を持った波は超音波と呼ばれ、媒質を振動して伝導する縦波(疎密波)から構成される。パルス波は、連続的に音波を発信し続ける連続波とは対照的に、断続的に音波を発信する照射方法であり、生体内の機械的振動によって生じる熱の発生を抑えられるため、連続波よりも高い強度での照射が可能になる。
- 注2. 肺動脈性肺高血圧症(PAH):肺高血圧症の中で、細い肺動脈自体に原因があり、肺動脈に狭窄や閉塞が生じて、結果的に肺動脈の血管抵抗や圧が上昇し、右心室に負荷がかかり、最後は右心不全で死亡する難病。国の特定疾患に指定されている。
- 注3. 右室駆出率(RVEF):右心室の収縮力を表す指標。右心室が最も拡張している時の容量から最も収縮した時の容量の差(血液の駆出量)を右心室が最も拡張している時の容量で除した割合のこと。
- 注4. eNOS-NO-cGMP-PKG 経路:eNOS は内皮型一酸化窒素合成酵素という血管内皮に発現する一酸化窒素(NO)合成酵素であり、正常な血管内皮においては、ホルモンによるシグナルや血流などによる物理刺激が eNOS を活性化し、NO が生成されます。NO は 周囲の組織や細胞に拡散し、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)という酵素を刺激し、cGMP(環状グアノシンーリン酸)の産生を活性化します。細胞内のcGMP レベルの上昇は、cGMP 依存性プロテインキナーゼ(PKG)の活性化を介して、血管機能の維持や心機能の維持などさまざまな心血管保護効果を発揮することが分かっています。

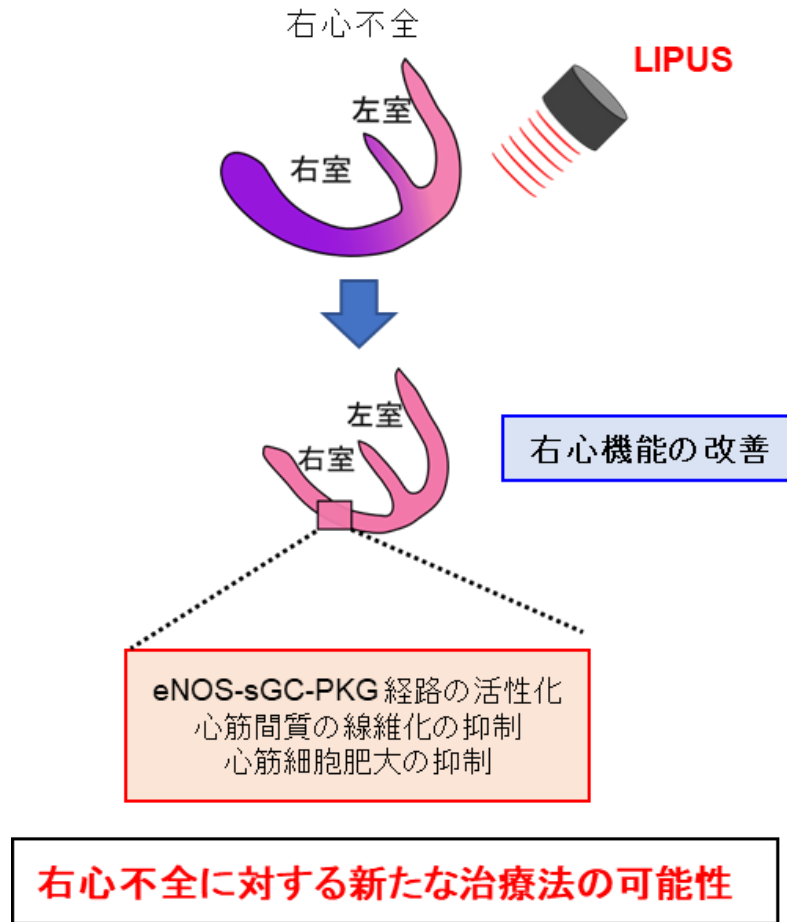


図 1. 右心不全に対する LIPUS の作用機序

LIPUS 治療は、血管内皮細胞に作用し eNOS-NO-cGMP-PKG 経路を活性化させることで、心筋細胞の肥大の抑制、ならびに心筋間質の線維化の抑制を介して、右心機能を改善させることが明らかになった。

【論文題目】

Title: Beneficial Effects of Low-intensity Pulsed Ultrasound Therapy on Right Ventricular Dysfunction in Animal Models.

Authors: Nakata T, Shindo T, Ito K, Eguchi K, Monma Y, Ichijo S, Ryoke R, Satoh W, Kumasaka K, Satoh H, Kurosawa R, Satoh K, Kawashima R, Miura M, Kanai H, Yasuda S, Shimokawa H.

タイトル: 低出力パルス波超音波治療(LIPUS)は肺高血圧症マウスの右心機能を改善する
-新たな非薬物治療法としての可能性-

著者名: 中田 貴史、進藤 智彦、伊藤 健太、江口 久美子、門間 雄斗、一條 貞満、
領家 梨恵、佐藤 和華子、熊坂 和矩、佐藤 遙、黒澤 亮、佐藤 公雄、川島 隆
太、三浦 昌人、金井 浩、安田 聡、下川 宏明

雑誌名: JACC: Basic to Translational Science. 2022 (in press)

DOI: 10.1016/j.jacbts.2022.08.010

【本学研究者情報】

東北大学大学院医学系研究科・循環器内科学 客員教授 下川 宏明

・研究室 東北大学循環器内科学

(<https://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/2020/jp/class/member/Shimokawa-h.html>)

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・循環器先端医療
開発学寄附講座

客員教授 下川 宏明(しもかわ ひろあき)

(現職: 国際医療福祉大学 副大学院長)

電話番号: 022-717-7152 (東北大学)

0476-20-7701 (国際医療福祉大学)

Eメール: shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

電話番号: 022-717-8032

FAX 番号: 022-717-8187