

ID No.	2021
研究課題名	グルココルチコイド受容体を標的とした心不全治療法の開発
研究代表者	佐野 元昭 (慶應義塾大学・准教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	田中 廣壽 (東京大学医科学研究所・教授) 松橋 智弘 (慶應義塾大学・共同研究員)
研究報告 心筋細胞におけるグルココルチコイド受容体 (GR) の心肥大、心不全における役割解明を試みている。あわせて、GR と機能的重複を持ち、心疾患の治療で重要とされるミネラルコルチコイド受容体 (MR) の関与も検討するために、Cre-loxP システムを用いて心筋細胞特異的に GR ノックアウト、MR、GR+MR をノックアウトしたマウスを作製した。それらのマウスに大動脈縮窄術 (TAC) を行い、心臓に対する圧負荷を検討した。心筋細胞特異的 GR ノックアウトマウス (GRCKO) に圧負荷を加えたところ、野生型マウスと比較して、過剰な心肥大、心不全易発症性を呈した。一方で、圧負荷を、心筋細胞特異的 MR ノックアウトマウス (MRCKO) に加えたところ、圧負荷を加えた野生型マウスと同様な表現型を呈した。この結果は、心筋細胞においては、GR が心肥大、心不全は発症に対して、保護的に作用し、MR は少なくとも圧負荷ストレスによる心不全発症への関与は少ないと考えられた。これらの結果を踏まえて、心臓における GR 標的遺伝子の中で、圧負荷における重要な候補遺伝子をピックアップした。現在、心臓における GR 標的遺伝子が、圧負荷時の野生型マウスの心臓においてどのような挙動をしめすのかを検討している。	