

# ナトリウム利尿ペプチド系による 周産期心筋症治療法開発の可能性の検討

国立循環器病研究センター研究所 再生医療部  
上級研究員 大谷 健太郎

(共同研究者)

国立循環器病研究センター研究所 生化学部 情報伝達研究室	室長	徳留 健
国立循環器病研究センター研究所 生化学部	流動研究員	西村 博仁
国立循環器病研究センター 動脈硬化・糖尿病内科	医長	岸本 一郎
国立循環器病研究センター研究所	所長	寒川 賢治

## はじめに

心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP・BNP) は、利尿・ナトリウム利尿・血管拡張・心臓リモデリング抑制等の多彩な生理作用を有する、心臓で産生・分泌される循環ホルモンである。ANP・BNPは、共通の受容体Guanylyl Cyclase-A (GC-A) を介してシグナル伝達を行うことが知られており、GC-Aの遺伝子欠損マウス (GC-A-KO) は食塩非感受性の高血圧および血圧非依存性の心肥大を呈する。先般、我々はGC-A-KOの新たな表現型として、GC-A-KOでは産褥期、とりわけ授乳期に周産期心筋症様の顕著な心機能低下を伴う心肥大・心線維化を呈することを発見した<sup>1</sup>。この結果は、ナトリウム利尿ペプチド系 (ANP・BNP/GC-Aシグナル) の消失が周産期心筋症の病態形成に関与することを示唆するものである。

周産期心筋症は、心疾患既往のない女性が産褥期に心不全を発症する、原因不明の母体間接死亡原因の上位疾患であり、現時点での治療法は対症療法に限られている。近年、従来から報告があった高血圧や心肥大などの心血管疾患患者のみならず<sup>2</sup>、子癇前症患者においてもナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子多型が認められることが明らかとなり<sup>3</sup>、周産期循環器疾患とナトリウム利尿ペプチド系の関連が注目されている。

本研究では、周産期心筋症患者ゲノムにおけるナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子の遺伝子変異を調査し、ナトリウム利尿ペプチド系が周産期心筋症に対する新たな治療標的となり得るか否かについて検討を行った。

## 結 果

本研究は、「ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則」・「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」・「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、ならびに本邦における法的規制要件を遵守するとともに、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得て、患者また

は家族への十分な説明の後、書面による同意を得た上で実施した。また、患者登録施設においても同様に倫理委員会の承認、書面による同意を得た上で実施した。

周産期心筋症患者22例および正常妊産婦35例の血液から得られたDNA検体を用い、高血圧や心肥大の発症と関連することが過去に報告されている、ナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子 (*GC-A*, *Corin*, *ANP/BNP*) の遺伝子変異について調査した。加えて、高血圧・心血管疾患のリスク因子であるとの報告が近年相次いでいる、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体 (*Npr3*) 遺伝子の遺伝子変異<sup>2,4</sup>についても検討を行った。具体的な方法としては、塩基配列の繰り返し・挿入・欠失、および一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism; SNP) を含む領域をPCR法により増幅した。続いて、BigDye Terminator Ver. 3.1 (Thermo Fisher社製) を用いたPCR法でシーケンス対象部位を増幅し、ジェネティックアナライザ (ABI 3130XL, Thermo Fisher社) にてシーケンスを行った。

#### ・GC-A遺伝子について

周産期心筋症患者DNA検体 (n=18) を用い、GC-A遺伝子におけるCT配列の繰り返し: (CT) n、塩基配列の挿入/欠失: Insertion/Deletion、SNP (SNP ID: rs13306004) について検討を行ったが、上記の遺伝子変異はいずれも認められなかった(表1)。

Genotype		周産期心筋症患者 (n=18)
(CT)n	(CT) <sub>6</sub>	0 ( 0%)
	(CT) <sub>10</sub>	16 (89%)
	(CT) <sub>11</sub>	2 (11%)
Insertion/ Deletion	挿入/欠失ともに検出されず	
Genotype		周産期心筋症患者 (n=18)
SNP (rs13306004)	GG (Major)	18 (100%)
	AG	0 ( 0%)
	AA (Minor)	0 ( 0%)

表1. GC-A遺伝子の遺伝子多型解析結果

#### ・Corin遺伝子について

周産期心筋症患者DNA検体 (n=18) を用い、過去に高血圧との関連が報告されている*Corin*遺伝子のSNP (SNP ID: rs75770792、rs111253292) が存在するか検討を行ったが、いずれのSNPも認められなかった(表2)。

Genotype		周産期心筋症患者 (n=18)
SNP (rs75770792)	GG (Major)	18 (100%)
	AG	0 ( 0%)
	AA (Minor)	0 ( 0%)
SNP (rs111253292)	TT (Major)	18 (100%)
	CT	0 ( 0%)
	CC (Minor)	0 ( 0%)

表2. Corin遺伝子の遺伝子多型解析結果

#### ・ANP/BNP遺伝子について

周産期心筋症患者 (n=22) および正常妊産婦 (n=35) のDNA検体を用い、ANP/BNP遺伝子の遺伝子型 (SNP ID: rs17367504) の比較検討を行ったが、2群間で明らかな差は認められなかった(表3)。

Genotype		周産期心筋症患者 (n=22)	正常妊産婦 (n=35)
SNP (rs17367504)	AA (Major)	19 (86%)	30 (86%)
	GA	3 (14%)	4 (11%)
	GG (Minor)	0 ( 0%)	1 ( 3%)

表3. ANP/BNP 遺伝子の遺伝子多型解析結果

・ *Npr3* 遺伝子について

周産期心筋症患者 (n=22) および正常妊産婦 (n=35) のDNA検体を用い、*Npr3* 遺伝子の遺伝子型 (SNP ID: rs1173766およびrs1173771) を比較検討したところ (図1)、正常妊産婦群に比し、周産期心筋症患者群では、いずれの遺伝子座においてもMinor alleleのホモ接合体の割合が高値であった (表4)。また、正常妊産婦・周産期心筋症患者ともに、一方の遺伝子座においてSNPを認めた場合には、他方の遺伝子座においても同様にSNPを有していた。

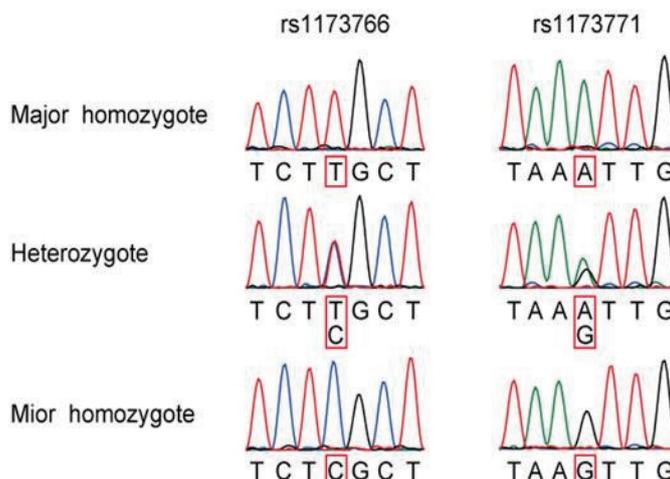


図1. *Npr3* 遺伝子 (SNP ID: rs1173766およびrs1173771) の塩基配列の代表例

		正常妊産婦 (n=35)	周産期心筋症患者 (n=22)	$\chi^2$ 検定
SNP (rs1173766)	TT (Major)	9 (26%)	1 ( 5%)	P=0.0486
	CT	15 (43%)	8 (36%)	
	CC (Minor)	11 (31%)	13 (59%)	
SNP (rs1173771)	AA (Major)	9 (26%)	1 ( 5%)	P=0.0486
	GA	15 (43%)	8 (36%)	
	GG (Minor)	11 (31%)	13 (59%)	

表4. *Npr3* 遺伝子の遺伝子多型解析結果

考 察

従来、周産期心筋症の発症にはウイルス感染、免疫異常、心臓における血管新生異常、血

管障害性因子（異型プロラクチン）などが複合的に関与していると考えられているが、未だその原因は明らかにされていない。近年、周産期心筋症の発症頻度が高齢出産によって有意に上昇することが明らかとなり<sup>5</sup>、晩婚化に伴う晩産化が急速に進む本邦においては、今後周産期心筋症の罹患率の上昇が危惧される。本研究により、正常妊産婦に比し、周産期心筋症患者で高率に*Npr3*遺伝子のSNPを認めたことから、周産期心筋症の発症におけるナトリウム利尿ペプチド系の関与が示唆された。従来、クリアランス受容体（NPR3）の働きはANPとGC-Aの結合に大きく影響することが知られており、周産期心筋症患者では*Npr3*遺伝子多型に伴い、ANP/GC-Aシグナルが減弱している可能性がある。その点において、ANPは周産期心筋症の治療薬となり得る可能性を有していると思われる。しかし、周産期心筋症患者の全症例が*Npr3*遺伝子にSNPを有しておらず、かつ正常妊産婦においても*Npr3*遺伝子にSNPを認めることから、周産期心筋症の発症機序の全容解明には引き続き検討が必要である。

## 要 約

本研究により、周産期心筋症患者ではナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体遺伝子に高率にSNPを有することが明らかとなった。今後、ナトリウム利尿ペプチドを用いた周産期心筋症に対する新たな治療法の開発が期待される。

## 文 献

1. 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、池田智明、中尾一和、寒川賢治. 授乳期における内因性心臓ナトリウム利尿ペプチド系による心保護作用のメカニズム解析. *血管* 37: 93-97, 2014.
2. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 478: 103-9, 2011.
3. Cui Y, Wang W, Dong N, et al. Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodeling in pregnancy. *Nature* 484: 246-50, 2012.
4. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nat Genet* 43: 531-8, 2011.
5. Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, et al. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders-results from the Japanese nationwide survey of peripartum cardiomyopathy-. *Circ J* 75: 1975-81, 2011.

## 謝 辞

本研究の実施に際し、研究助成を頂きました公益財団法人大和証券ヘルス財団に深く感謝致します。