

## 慢性心不全患者で認められる突然死の原因を解明 心不全において心臓のドパミン受容体が致死的不整脈を誘導する

高齢化社会が進む中、慢性心不全の患者数は増加し続けています。若年者を含む重症心不全の患者さんにおいて、現時点で最善とされる内科的治療を行っても、致死的な不整脈による突然死を免れられないことが大きな問題となっています。

東京大学医学部附属病院 循環器内科の山口敏弘特任助教および野村征太郎特任助教、小室一成教授、現東邦大学医学部医学科 生理学講座の内藤篤彦教授、現エール大学医療学校 神経科学部の住田智一助教らのグループは、これまで明らかになっていなかった心臓ドパミン受容体の役割に着目し、同受容体が心不全時の致死的な不整脈の発症に寄与していることを世界で初めて明らかにしました（図 1）。今回の研究成果により、重症心不全の患者さんの突然死を抑制する新たな治療法の開発に、大きく貢献することが期待されます。

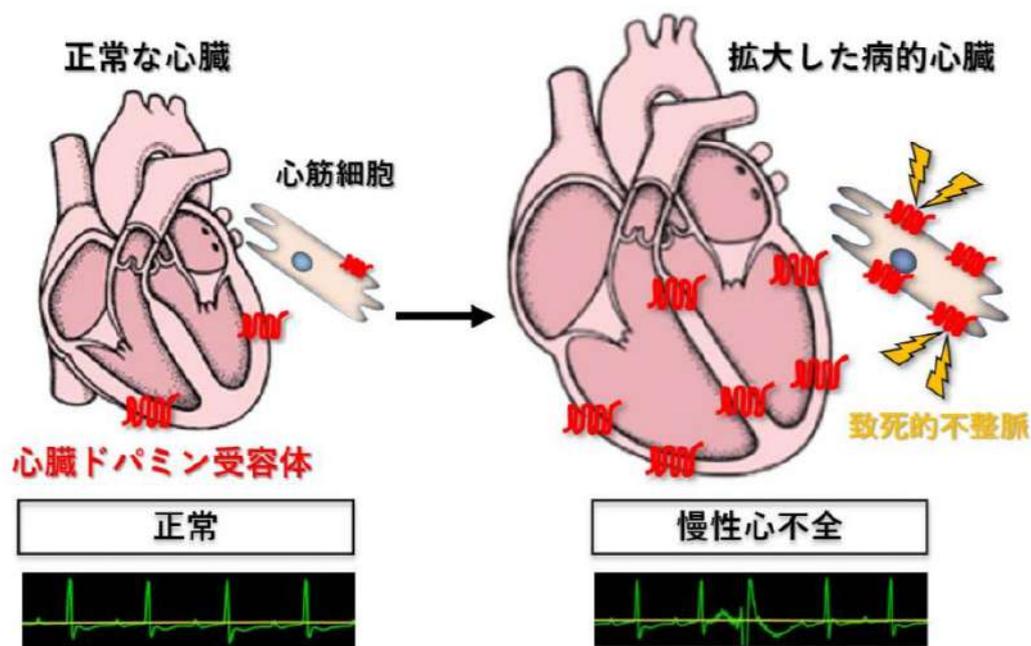


図 1 心臓ドパミン受容体が慢性心不全における致死的不整脈を誘導する  
高血圧や心筋梗塞など心臓に負荷がかかると心臓は少しずつ拡大していき、やがて機能が落ちていきます。そのような病的な心臓でドパミン受容体は多く発現するようになり、致死的不整脈の原因となると考えられます。このドパミン受容体の機能を適切に抑えることで、致死的不整脈による突然死を防ぐことが期待されます。

## <研究の内容>

研究グループは、心筋細胞に特異的なドパミン受容体欠損（ノックアウト）マウスや強制（過剰）発現マウスを作製し、体表心電図、埋め込み型心電図、心臓超音波検査を用いた機能解析を行いました。その結果、ドパミン受容体欠損マウスでは心不全時の不整脈が抑制されるとともに予後が改善され、強制発現マウスでは致死的不整脈が増加しました。

このことから、心不全時に心筋細胞で発現が増加するドパミン受容体が致死的不整脈の発症に寄与していることが世界で初めて明らかとなりました。その作用機序としては、心筋細胞内のリアノジン受容体のリン酸化を介して、細胞内のカルシウム濃度の変化に異常をきたしていることが関与していると考えられました。

さらに、東京大学医学部附属病院および共同研究先であるコロラド大学附属病院の2病院において、重症心不全患者の病歴を解析し、致死的不整脈の治療歴あるいは埋め込み型除細動器による治療歴のある患者群（不整脈群）と対照群（非不整脈群）の比較を行ったところ、心臓ドパミン受容体は不整脈群の患者において、より発現増加が認められており、心臓ドパミン受容体がヒトにおいても心不全時の致死的不整脈の発症に関与していることが明らかとなりました。

今回の研究結果に基づいて、心不全時に心臓ドパミン受容体の働きを適切に抑制する薬剤を使用することで、心不全時の突然死を抑制する新たな治療法に繋がることが期待されます。

## 論文情報

タイトル: Cardiac Dopamine D1 Receptor Triggers Ventricular Arrhythmia in Chronic Heart Failure

雑誌: Nature Communications

DOI : 10.1038/s41467-020-1812-x

URL : <https://rdcu.be/b6zfM>

日本語原文

<https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20200901.html>

文 JST 客観日本編集部

