

<特集「医薬品開発の最前線」>

心不全の新たな薬物治療ターゲット

岩 田 和 実*

京都府立医科大学大学院医学研究科病態分子薬理学

New Targets for Drug Therapy in Heart Failure

Kazumi Iwata

Department of Pharmacology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

我が国における心不全患者数は高齢化や高血圧、糖尿病等の生活習慣病により爆発的に増加し、今後「心不全パンデミック」が起こると予想されている。心不全は左室収縮能による分類から左室駆出率(LVEF)が低下した心不全(HFrEF)ならびにLVEFの保たれた心不全(HFpEF)に分類されている。近年の薬物治療法の進歩により、HFrEFにおいては“Fantastic Four”と呼ばれる4種類の薬物を中心として早期から適切に用いることで、生命予後を延ばし、心不全入院を減らすことが期待されている。HFpEFに関しては、近年sodium glucose transporter 2(SGLT2)阻害薬の有効性が報告された。しかし、何れの心不全においても効果は限定的で、新たな治療薬の開発が求められている。本稿では、現在心不全に使用されている薬物について薬理学的な観点から説明し、今後期待されている心不全の薬物ターゲットについて解説するとともに、我々が注目している活性酸素産生酵素であるNOX1/NADPHオキシダーゼの心不全治療における新たなターゲットとしての可能性について解説する。

キーワード：心不全, Fantastic Four, NOX1/NADPHオキシダーゼ。

Abstract

The number of heart failure patients in our country is predicted to rise rapidly due to lifestyle conditions such as aging, hypertension, and diabetes, resulting in a “heart failure pandemic.” Heart failure is classified based on left ventricular ejection fraction (LVEF): heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Recent advances in new drug therapies have led to the development of four drugs, known as the “Fantastic Four,” which are primarily used to treat HFrEF. Early and appropriate use of these drugs is expected to improve survival and reduce hospitalization for HFrEF. However, despite these improvements, the therapeutic effect of these drugs is still limited. Therefore, the development of new therapeutic targets is required to further improve treatment out-

令和5年4月24日受付 令和5年4月26日受理

*連絡先 岩田和実 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

iwatak@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.06.359

comes for heart failure. This article describes the currently used pharmacological treatments for heart failure and addresses the expected targets for future heart failure drugs. It also discusses the potential of a novel target for heart failure, the reactive oxygen species-producing enzyme NOX1/NADPH oxidase, which is currently under study.

Key Words: Heart failure, Fantastic Four, NOX1/NADPH oxidase.

はじめに

国内には約120万人の心不全患者がおり、2025年までに全員が75歳以上になる団塊の世代によって患者数が急増すると予測されている¹⁾。この急増の要因は、生活習慣の欧米化による虚血性心疾患の増加と高齢化が挙げられる。また、我が国の死亡原因では、依然として悪性腫瘍が最も多いが、脳卒中を含めた循環器病の死亡者は悪性腫瘍とほぼ同等であり、後期高齢者に限ると循環器病の死亡者は悪性腫瘍を上回る¹⁾。近年の心不全治療法には目を見張る進歩があるが、予後は依然として不良で、5年生存率は約60%程度と報告されており、これはステージⅢの進行性胃がんとほぼ同等である。そのため、新たな治療法の開発が急務となっている。

心不全の定義と分類

「心不全」とは「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義されている²⁾。これまで急性心不全と慢性心不全とに区別されてきたが、現在では急性心不全とは慢性心不全の急性増悪期ととらえられ、心不全のリスクや進展ステージに応じた治療が求められている。米国心臓病学会財団 (American College of Cardiology Foundation; ACCF) /AHA, 欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology; ESC) のガイドラインを参考に、心不全は左室収縮能による分類が多用されることになった。我が国においても急性・慢性心不全診療ガイドラインが作成され、左室駆出率

(LVEF) の低下を指標として、左室駆出率が低下した心不全 (HFrEF), LVEFの保たれた心不全 (HFpEF) およびこれらの境界型であるLVEFが軽度低下した心不全 (HFmrEF) に分類されている³⁾。

左室駆出率 (LVEF) が低下した心不全 (HFrEF)

収縮機能障害による心不全であるHFrEFの原因は、非虚血性の拡張型心筋症と虚血性心筋症に大別できる。HFrEFでは交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系、ナトリウム利尿ペプチド系が賦活化される。ナトリウム利尿ペプチド系は心保護因子として作用する。一方、交感神経系およびRAA系は低下した心機能の代償として心刺激因子として働き心拍数や血圧を上昇させるが、慢性的な過剰な刺激は左室拡大と収縮性の低下、リモデリングを増悪させ、さらに心刺激因子を亢進させるという悪循環を引き起こす。長年、 β 遮断薬に加え、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA) などがHFrEFに使用されてきたが、2021年のガイドラインのアップデートによりACE阻害薬、ARBは積極的にアンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬 (ARNI) に切り替え、sodium glucose transporter 2 (SGLT2) 阻害薬も積極的に使用するように変更された³⁾。現在、HFrEFに対する薬物治療はARNI, β 遮断薬, MRA, SGLT2阻害薬の“Fantastic Four”と呼ばれるこれらの4種の薬物を中心として、症状に応じて他の薬物を追加し、心刺激因子と心保護因子アンバランスの是正を図ることにより生命予後

と心不全入院の改善を目的としている⁴⁾ (図1)。

アンジオテンシン受容体 ネプリライシン阻害薬 (ARNI)

ARNIであるサクビトリルバルサルタンは、1分子中にアンジオテンシンII受容体拮抗薬のバルサルタンとネプリライシン阻害薬のプロドラッグであるサクビトリルを1:1で結合させた化合物で、サクビトリルは吸収後活性体に変換され、ネプリライシン阻害作用を発揮し、内因性ナトリウム利尿ペプチドである心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) や脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の分解を阻害する。ANP, BNPは膜型グアニル酸シクラーゼ (guanylate cyclase:GC) である GC-A 受容体に結合し、cGMP (cyclic guanosine mono-phosphate) 濃度を上昇させ、cGMP 依存性プロテイン (protein kinase G:PKG) を活性化する。PKGは細胞内Ca²⁺の上昇を抑え、また、Ca²⁺非依存性に血管を拡張させる。一方、ネプリライシンはアンジオテンシンIIも分解するため、ARBを併用することによりRAA系の亢進を抑制する。

β 遮断薬

心機能低下の代償として過剰に亢進した交感神経系を抑制する。心機能低下を有するすべての患者に対し、投与開始時期の心不全徴候の有無に関わらず積極的に使用される。但し陰性変力作用を持つ薬剤のため、症候性心不全患者に導入する場合は急性心不全治療の後、退院前に導入される場合が多く、また高血圧で使用される用量に比し少量から開始される。

ミネラルコルチコイド受容体 拮抗薬 (MRA)

スピロノラクトンおよびエプレレノンにはLVEF35%未満の有症状例には、禁忌がないかぎり全例に投与が推奨される。非ステロイド系のフィネレノンはMRAへの親和性に優れ、高カリウム血症や腎機能障害などの副作用が少ない。

SGLT2 阻害薬

DAPA-HF 試験⁵⁾ で、LVEF40%以下の患者において糖尿病の有無に関係なくSGLT2阻害薬の

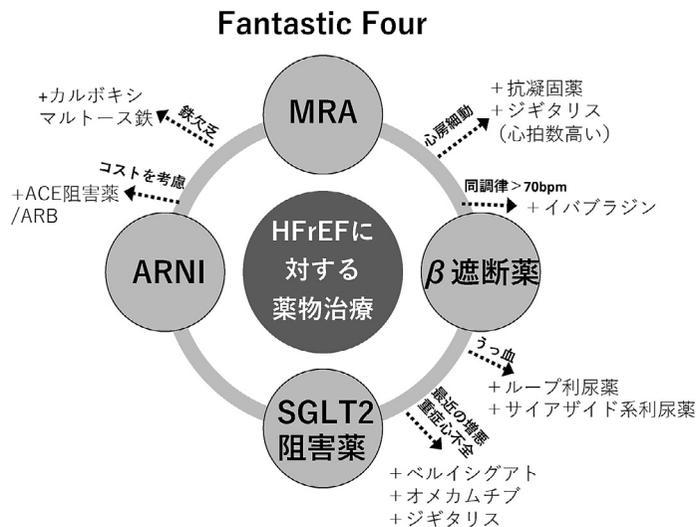


図1 HFrefに対する薬物治療。アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI), β遮断薬, ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRA), sodium glucose transporter 2 (SGLT2) 阻害薬がFantastic Fourと呼ばれる。文献4を参考に作成。

ダパグリフロジンが心血管関連死亡や心不全入院を減らすことが報告され、上記に加えエンパグリフロジンとカナグリフロジンがHFrEF患者の心不全悪化に対する一次予防ならびに二次予防を目的に使用されている³⁾。心不全に対するSGLT2阻害薬の薬理学的作用機序については、利尿作用、交感神経系の抑制、腎保護作用、糖代謝の改善等が示唆されている³⁾。

新しいHFrEF治療薬

これら“Fantastic Four”に加えて、心拍数のみを低下させる目的でHyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) チャネル阻害薬であるイバブラジンが用いられる。β遮断薬では心拍数のみならず、心収縮自体にも抑制的に働くため、増量が難しいことがある。イバブラジンはHCNチャネルの阻害により過分極活性化内向き電流 (If) を抑制し、拡張期脱分極相における活動電位の立ち上がりを遅らせることで心拍数のみを減少させ、心収縮力を抑制する効果はない。β遮断薬を含む心保護薬が十分に増量できない場合に、補助的にイバブラジンを使用する。

心不全では、内皮機能障害や活性酸素種 (ROS) 産生の増加による一酸化窒素 (NO) のバイオアベイラビリティ低下から、NOの下流シグナルであるsGC活性低下、cGMP産生の減少を引き起こし、心不全の悪化が誘導される。ベルイシグアトは、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) を直接刺激する作用と、内因性NOに対するsGCの感受性を高める作用の2つの機序によりNO-sGC-cGMP経路を活性化し、cGMPの生成を増加させる。VICTORIA試験⁶⁾では、ベルイシグアトを内服した患者群で心血管関連死亡や心不全入院が減少することが報告された。

LVEFの保たれた心不全 (HFpEF)

1) 臨床的に心不全症状を呈し、2) LVEFが正常もしくは保たれている、3) 左室拡張能障害を有するの3点を基準として考えるのが標準的コンセプトである。日米欧のガイドラインではLVEFが50%以上を基準値として用いており、

HFpEFは心不全患者の約半数を占めるとされている。HFpEFと強く関連のある背景因子として高年齢、高血圧、心房細動、冠動脈疾患、糖尿病、肥満などがあげられる。

HFpEF治療薬

これまでHFpEFに対する薬物療法として、死亡率や臨床イベントの発生率の低下効果を明確に示されたものはなかった。したがって心不全症状を軽減させることを目的とした利尿薬による負荷軽減療法が基本であった。しかし、2021年のEMPEROR-Preserved試験⁷⁾では、HFpEFに対するSGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンの有効性が示され、糖尿病の有無に関わらず、主要評価項目である心血管死亡または心不全による入院の初回イベントの発生リスクを抑制することが報告された。続いて2022年に報告されたDELIVER試験⁸⁾においても、ダパグリフロジンにより主要評価項目である心血管死亡および心不全の悪化の複合イベントが抑制されたことから、SGLT2阻害薬がHFpEF治療薬として有効であることが示された。しかし、HFpEF改善機序については未だ不明な点が多い。

心不全の新たな薬物ターゲット

心不全治療における新たなターゲットの開発に向けては、心不全の病態生理の理解が重要である。現在、心不全治療において冠微小循環、心筋間質、心筋細胞、炎症といった領域に注目が集まっており⁹⁾¹⁰⁾、それぞれ新しい薬理的ターゲットの可能性について考察する (図2)。

冠微小循環

冠微小循環は、心臓の酸素要求量に応じた冠血流の調節において極めて重要な役割を果たしている。最近、HFpEFでは、肥満および糖尿病の合併による全身性炎症が冠微小血管内皮障害を誘導し、心筋機能障害へと繋がると考えられている¹¹⁾。しかし、冠微小循環改善効果を期待したsGC刺激薬のベルイシグアトの第2相試験 (VITALITY-HFpEF試験) ではHFpEFに対する有効性は確認できなかった¹²⁾。HFpEFは複合的

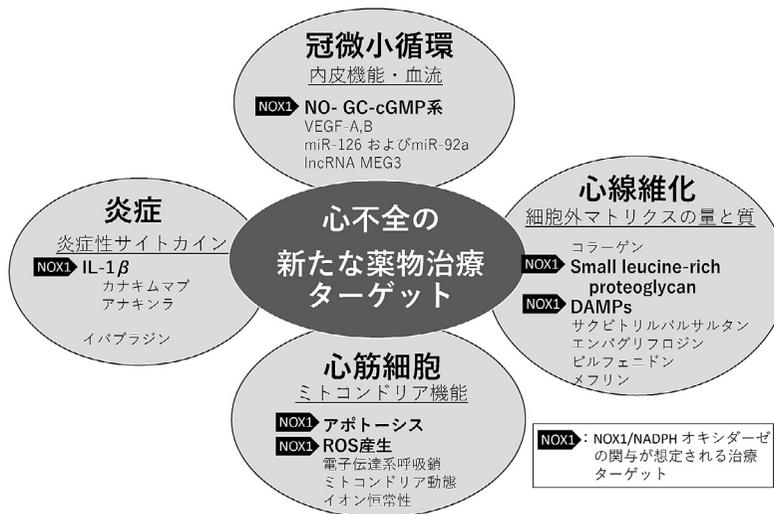


図2 心不全の新たな薬物治療ターゲット

な要因により発症・増悪すると考えられ、NO-GC-cGMP系の亢進のみでは改善効果が得られなかったのではないかと考えられる。また、冠動脈周囲の線維化による微小循環障害の改善も重要な治療ターゲットと考えられている¹³⁾。冠動脈微小循環を改善するための新たな治療ターゲットとしてVEGF-A,B等の成長因子¹⁴⁾やmicroRNAのmiR-126¹⁵⁾およびmiR-92a¹⁶⁾、lncRNAのMEG3等¹⁷⁾¹⁸⁾、血管内皮代謝シグナルを標的とした微小循環改善に関する新たな治療薬について検討が行われている¹⁴⁾。

心線維化

心線維化は、HFpEFとHFrEFのいずれにおいても心機能障害と予後不良に深く関連している¹⁹⁾。現在、心不全に使用されている薬物も心線維化を改善する可能性があり、サクビトリルバルサルタンとエンパグリフロジンは、糖尿病を有する心不全マウスモデルにおいて心線維化を減少させることが報告されている²⁰⁾²¹⁾。また、TGF- β シグナルを阻害するビルフェニドンは、第2相試験(PIROUETTE)においてHFpEFの心線維化を抑制した²²⁾。しかし、ビルフェニドンの長期使用は肝毒性を引き起こす可能性がある

ため、新たな線維化経路の標的を探し、かつ安全に心線維化を減少させるためさらなる検討が必要である²³⁾。心線維芽細胞に発現するメフリンは心線維化を抑制する因子として発見され²⁴⁾、現在、メフリンをターゲットにしたHFpEF治療薬の開発が進められている。

心線維化治療において細胞外マトリックスの量的な抑制のみならず、マトリックスの品質維持も重要であることが報告されており、心筋傷害後に正常に架橋させたI型およびIII型コラーゲンを傷害部位に注入することにより、心線維化が抑制出来るとの報告がある²⁵⁾。また一部のプロテオグリカンは心線維芽細胞の増殖を抑制することが知られており、傷害を受けた心臓の異常なりモデリングを抑制すると考えられ、新たな心線維化のターゲットとして期待されている²⁶⁾。

心筋細胞

心不全患者では、心筋細胞のミトコンドリア異常が知られており、ROS産生の亢進、電子伝達系呼吸鎖活性の低下、代謝の変化、ミトコンドリア動態の異常、イオン恒常性の変化などが治療ターゲットとして注目されている²⁷⁾。特に酸

化ストレスにより誘導されたミトコンドリアの分裂・断片化が心筋細胞死につながる。ドキシサイクリンによりミトコンドリアの酸化ストレスを抑制すると、ミトコンドリア融合を誘導し細胞死を抑制することが報告されている²⁸⁾。ミトコンドリアの酸化ストレス抑制によるミトコンドリア機能回復は心不全における新たな治療法となる可能性がある²⁹⁾。

炎 症

現在、心不全に対する抗炎症薬の有効性に関するデータは得られていない。しかし炎症性サイトカインが心リモデリングや末梢血管の機能異常に寄与することが報告されており、特にHFpEFにおいて糖尿病や肥満等の全身性の炎症が発症の一因となると考えられている³⁰⁾。

これまでに、心不全患者ではIL-1 β 、IL-6、TNF- α といった血中炎症性サイトカインレベルが上昇することが報告されている³¹⁾。IL-1 β は、心機能を低下させることが知られており、CANTOS試験の小規模な二次解析では、ヒト型抗ヒトIL-1 β モノクローナル抗体のカナキスマブが心筋梗塞既往患者で炎症と心血管イベントを抑制した³²⁾。REDHART試験において、LVEFが50%未満の患者に対して、IL-1受容体アンタゴニストであるアナキンラの治療を12週間行った結果、運動能力が改善された³³⁾。これらの結果からIL-1 β が心不全の治療ターゲットになる可能性が示された。現在心不全治療に用いられているイバブラジンに、抗炎症作用があることが報告されている³⁴⁾。

新しい心不全治療ターゲットとしてのNOX1/NADPHオキシダーゼの可能性

我々の研究室では循環器疾患における活性酸素産生酵素NOX1/NADPHオキシダーゼの役割について解析を行ってきた。NOX1欠損マウスを用いた検討では、浸透圧ポンプを用いたアンジオテンシンIIの持続投与による血圧上昇が抑制されることを報告している。大動脈においてアンジオテンシンIIにより誘導されたNOX1由来のROSは内皮由来NOのバイオアベイラビリ

ティを低下させ、NO-GC-cGMP系を抑制することにより血管弛緩反応を阻害することをあきらかにした³⁵⁾。

また、LPSによる敗血症モデルではNOX1由来ROSがAktの酸化修飾を介して、心筋細胞のアポトーシスを誘導することを報告している³⁶⁾。さらにドキシソルピシンによる心筋障害モデルではNOX1の欠損により心筋細胞傷害は抑制されなかったが、傷害誘導後の心臓における炎症性サイトカインIL-1 β とIL-6の発現、および心線維化が抑制されることを報告している³⁷⁾。ゲノム編集によりNOX1を欠損させた心筋芽細胞株H9c2を用い検討を行ったところ、NOX1は心線維芽細胞の増殖を誘導するDamage-associated molecular patterns (DAMPs)分子の一つであるS100A1の発現を調節することを明らかにしている。さらに最近の研究結果から、心筋芽細胞株でNOX1は、心線維芽細胞の増殖を抑制することが知られるSmall leucine-rich proteoglycan (SLRPs)の複数の分子種の発現を抑制することを見出している。つまり、心筋細胞においてNOX1は心線維化誘導因子の亢進と、心線維化抑制因子の減少を引き起こし、心線維化を誘導すると考えられる。

NOX1はNO-GC-cGMP系において増悪的な作用を有しており、心臓の炎症、心筋細胞アポトーシス、および心線維化にも関与しているため、HFREFおよびHFpEFの両方で重要な役割を果たす可能性がある(図2)。特にHFpEFは複数の要因により誘導されることから、単一のシグナル経路をターゲットにした薬物治療では有効性が得られない可能性がある。NOX1は心不全に関わる様々なシグナル経路に関与する可能性があり、新たな心不全治療のターゲットとなる可能性が考えられる。

おわりに

近年慢性心不全の薬物治療において目覚ましい進展があるが、心不全患者の予後は依然として不良であり、HFpEFに関しては薬物の効果は限定的である。心不全の臨床的特徴、合併・併存する疾患は様々であり、既存の神経体液性因

子や血流動態の調節に基づく対症療法的な薬物療法では、治療効果はプラトーに達し、投与量の増加や同様の作用機序の薬物の併用では効果も限局的なものになってしまう³⁸⁾。今後、心不全の新たな薬物ターゲットの開発において、臨

床サンプルによる特異的なバイオマーカーの発見や病態生理に基づく適切な病態モデルの作製が重要な課題であると考えられる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) 厚生労働省. 令和3年(2021)人口動態統計(確定数)の概況.
- 2) 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版). 2018.
- 3) 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン 2021年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療. 2021.
- 4) Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J*, 42: 681-683, 2021.
- 5) McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, Committees D-HT, Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 381: 1995-2008, 2019.
- 6) Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM, Group VS. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 382: 1883-1893, 2020.
- 7) Anker SD, Butler J, Packer M. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. Reply. *N Engl J Med*, 386: e57, 2022.
- 8) Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderang U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM, Committees DT, Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 387: 1089-1098, 2022.
- 9) Correale M, Tricarico L, Fortunato M, Mazzeo P, Nodari S, Di Biase M, Brunetti ND. New Targets in Heart Failure Drug Therapy. *Front Cardiovasc Med*, 8: 665797, 2021.
- 10) Quarta G, Gori M, Iorio A, D'Elia E, Moon JC, Iacovoni A, Burocchi S, Schelbert EB, Brambilla P, Sironi S, Caravita S, Parati G, Gavazzi A, Maisel AS, Butler J, Lam CSP, Senni M. Cardiac magnetic resonance in heart failure with preserved ejection fraction: myocyte, interstitium, microvascular, and metabolic abnormalities. *Eur J Heart Fail*, 22: 1065-1075, 2020.
- 11) Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschöpe C, Leite-Moreira AF, Musters R, Niessen HW, Linke WA, Paulus WJ, Hamdani N. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*, 4: 312-324, 2016.
- 12) Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, O'Connor CM, Pieske B, Ponikowski P, Shah SJ, Solomon SD, Voors AA, She L, Vlainic V, Carvalho F, Bamber L, Blaustein RO, Roessig L, Butler J, Group VI-HS. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324: 1512-1521, 2020.
- 13) Dai Z, Aoki T, Fukumoto Y, Shimokawa H. Coronary perivascular fibrosis is associated with impairment of coronary blood flow in patients with non-ischemic heart failure. *J Cardiol*, 60: 416-421, 2012.
- 14) Luxan G, Dimmeler S. The vasculature: a therapeutic

- target in heart failure? *Cardiovasc Res*, 118: 53-64, 2022.
- 15) Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Bidzhekov K, Gremse F, Grommes J, Megens RT, Heyll K, Noels H, Hristov M, Wang S, Kiessling F, Olson EN, Weber C. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nat Med*, 20: 368-376, 2014.
 - 16) Abplanalp WT, Fischer A, John D, Zeiher AM, Gosgnach W, Darville H, Montgomery R, Pestano L, Allee G, Paty I, Fougereuse F, Dimmeler S. Efficiency and Target Derepression of Anti-miR-92a: Results of a First in Human Study. *Nucleic Acid Ther*, 30: 335-345, 2020.
 - 17) Piccoli MT, Gupta SK, Viereck J, Foinquinos A, Samolovac S, Kramer FL, Garg A, Remke J, Zimmer K, Batkai S, Thum T. Inhibition of the Cardiac Fibroblast-Enriched lncRNA Meg3 Prevents Cardiac Fibrosis and Diastolic Dysfunction. *Circ Res*, 121: 575-583, 2017.
 - 18) Boon RA, Hofmann P, Michalik KM, Lozano-Vidal N, Berghauser D, Fischer A, Knau A, Jae N, Schurmann C, Dimmeler S. Long Noncoding RNA Meg3 Controls Endothelial Cell Aging and Function: Implications for Regenerative Angiogenesis. *J Am Coll Cardiol*, 68: 2589-2591, 2016.
 - 19) Gonzalez A, Lopez B, Ravassa S, San Jose G, Diez J. The complex dynamics of myocardial interstitial fibrosis in heart failure. Focus on collagen cross-linking. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 1866: 1421-1432, 2019.
 - 20) Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, Jia G, Hayden MR, Garro M, Barron B, Mayoux E, Rector RS, Whaley-Connell A, DeMarco VG. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 16: 9, 2017.
 - 21) Suematsu Y, Miura S, Goto M, Matsuo Y, Arimura T, Kuwano T, Imaizumi S, Iwata A, Yahiro E, Saku K. LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Heart Fail*, 18: 386-393, 2016.
 - 22) Soltani F, Lewis GA, Rosala-Hallas A, Dodd S, Schelbert EB, Williams SG, Cunningham C, McDonagh T, Miller CA. Treatment Adherence in a Randomized Controlled Trial of Pirfenidone in HFpEF: Determinants and Impact on Efficacy. *J Card Fail*, 2023.
 - 23) Fang L, Murphy AJ, Dart AM. A Clinical Perspective of Anti-Fibrotic Therapies for Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol*, 8: 186, 2017.
 - 24) Hara A, Kobayashi H, Asai N, Saito S, Higuchi T, Kato K, Okumura T, Bando YK, Takefuji M, Mizutani Y, Miyai Y, Saito S, Maruyama S, Maeda K, Ouchi N, Nagasaka A, Miyata T, Mii S, Kioka N, Worthley DL, Murohara T, Takahashi M, Enomoto A. Roles of the Mesenchymal Stromal/Stem Cell Marker Mefflin in Cardiac Tissue Repair and the Development of Diastolic Dysfunction. *Circ Res*, 125: 414-430, 2019.
 - 25) McLaughlin S, McNeill B, Podrebarac J, Hosoyama K, Sedlakova V, Cron G, Smyth D, Seymour R, Goel K, Liang W, Rayner KJ, Ruel M, Suuronen EJ, Alarcon EI. Injectable human recombinant collagen matrices limit adverse remodeling and improve cardiac function after myocardial infarction. *Nat Commun*, 10: 4866, 2019.
 - 26) Wang X, Lu Y, Xie Y, Shen J, Xiang M. Emerging roles of proteoglycans in cardiac remodeling. *Int J Cardiol*, 278: 192-198, 2019.
 - 27) Brown DA, Perry JB, Allen ME, Sabbah HN, Stauffer BL, Shaikh SR, Cleland JG, Colucci WS, Butler J, Voors AA, Anker SD, Pitt B, Pieske B, Filippatos G, Greene SJ, Gheorghide M. Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 14: 238-250, 2017.
 - 28) Riba A, Deres L, Eros K, Szabo A, Magyar K, Sumegi B, Toth K, Halmosi R, Szabados E. Doxycycline protects against ROS-induced mitochondrial fragmentation and ISO-induced heart failure. *PLoS One*, 12: e0175195, 2017.
 - 29) Dietl A, Maack C. Targeting Mitochondrial Calcium Handling and Reactive Oxygen Species in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*, 14: 338-349, 2017.
 - 30) Tschöpe C, Van Linthout S, Kherad B. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Future Pharmacological Strategies: a Glance in the Crystal Ball. *Curr Cardiol Rep*, 19: 70, 2017.
 - 31) Gullestad L, Kjekshus J, Damas JK, Ueland T, Yndestad A, Aukrust P. Agents targeting inflammation in heart failure. *Expert Opin Investig Drugs*, 14: 557-566, 2005.
 - 32) Trankle CR, Canada JM, Cei L, Abouzaki N, Oddi-Erdle C, Kadariya D, Christopher S, Viscusi M, Del Buono M, Kontos MC, Arena R, Van Tassel B, Abbate A. Usefulness of Canakinumab to Improve Exercise Capacity in Patients With Long-Term Systolic Heart Failure and Elevated C-Reactive Protein. *Am J Cardiol*,

- 122: 1366-1370, 2018.
- 33) Van Tassel BW, Canada J, Carbone S, Trankle C, Buckley L, Oddi Erdle C, Abouzaki NA, Dixon D, Kadariya D, Christopher S, Schatz A, Regan J, Viscusi M, Del Buono M, Melchior R, Mankad P, Lu J, Sculthorpe R, Biondi-Zoccai G, Lesnefsky E, Arena R, Abbate A. Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results From REDHART (Recently Decompensated Heart Failure Anakinra Response Trial) . *Circ Heart Fail*, 10: e004373, 2017.
- 34) Rohm I, Kretzschmar D, Pistulli R, Franz M, Schulze PC, Stumpf C, Yilmaz A. Impact of Ivabradine on Inflammatory Markers in Chronic Heart Failure. *J Immunol Res*, 2016: 6949320, 2016.
- 35) Matsuno K, Yamada H, Iwata K, Jin D, Katsuyama M, Matsuki M, Takai S, Yamanishi K, Miyazaki M, Matsubara H, Yabe-Nishimura C. Nox1 is involved in angiotensin II-mediated hypertension: a study in Nox1-deficient mice. *Circulation*, 112: 2677-2685, 2005.
- 36) Matsuno K, Iwata K, Matsumoto M, Katsuyama M, Cui W, Murata A, Nakamura H, Ibi M, Ikami K, Zhang J, Matoba S, Jin D, Takai S, Matsubara H, Matsuda N, Yabe-Nishimura C. NOX1/NADPH oxidase is involved in endotoxin-induced cardiomyocyte apoptosis. *Free Radic Biol Med*, 53: 1718-1728, 2012.
- 37) Iwata K, Matsuno K, Murata A, Zhu K, Fukui H, Ikuta K, Katsuyama M, Ibi M, Matsumoto M, Ohigashi M, Wen X, Zhang J, Cui W, Yabe-Nishimura C. Up-regulation of NOX1/NADPH oxidase following drug-induced myocardial injury promotes cardiac dysfunction and fibrosis. *Free Radic Biol Med*, 120: 277-288, 2018.
- 38) Muiesan ML, Paini A, Agabiti Rosei C, Bertacchini F, Stassaldi D, Salvetti M. Current Pharmacological Therapies in Heart Failure Patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 24: 107-114, 2017.

著者プロフィール



岩田 和実 Kazumi Iwata

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科病態分子薬理学 研究准教授

略歴：1993年3月 京都薬科大学薬学部 生物薬学科

1995年3月 京都薬科大学大学院薬学研究科 博士前期課程 修了

1995年4月 マルホ株式会社 中央研究所 薬理研究 研究員

1998年9月 京都府立医科大学医学部 薬理学教室 助手

2003年4月 同・大学院医学研究科病態分子薬理学 助手

2007年4月 同・大学院医学研究科病態分子薬理学 助教

2008年4月 同・大学院医学研究科病態分子薬理学 講師

2016年4月 同・大学院医学研究科病態分子薬理学 研究准教授

専門分野：薬理学（活性酸素産生酵素の病態生理学的役割に関する基礎研究）

- 主な業績：1. Liu J, Iwata K, Zhu K, Matsumoto M, Matsumoto K, Asaoka N, Zhang X, Ibi M, Katsuyama M, Tsutsui M, Kato S, Yabe-Nishimura C. NOX1/NADPH oxidase in bone marrow-derived cells modulates intestinal barrier function. *Free Radic Biol Med*, **147**: 90-101, 2020.
2. Wen X, Iwata K, Ikuta K, Zhang X, Zhu K, Ibi M, Matsumoto M, Asaoka N, Liu J, Katsuyama M, Yabe-Nishimura C. NOX1/NADPH oxidase regulates the expression of multidrug resistance-associated protein 1 and maintains intracellular glutathione levels. *FEBS J*, **286**: 678-687, 2019.
3. Iwata K, Matsuno K, Murata A, Zhu K, Fukui H, Ikuta K, Katsuyama M, Ibi M, Matsumoto M, Ohigashi M, Wen X, Zhang J, Cui W, Yabe-Nishimura C. Up-regulation of NOX1/NADPH oxidase following drug-induced myocardial injury promotes cardiac dysfunction and fibrosis. *Free Radic Biol Med*, **120**: 277-288, 2018.
4. Iwata K. Differential roles of NOX1/NADPH oxidase derived ROS in cardiovascular disease. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, **147**: 12-17, 2016.
5. Iwata K, Ikami K, Matsuno K, Yamashita T, Shiba D, Ibi M, Matsumoto M, Katsuyama M, Cui W, Zhang J, Zhu K, Takei N, Kokai Y, Ohneda O, Yokoyama T, Yabe-Nishimura C. Deficiency of NOX1/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form oxidase leads to pulmonary vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **34**: 110-119, 2014.
6. Iwata K, Matsuno K, Nishinaka T, Persson C, Yabe-Nishimura C. Aldose Reductase Inhibitors Improve Myocardial Reperfusion Injury in Mice by a Dual Mechanism. *Journal of Pharmacological Sciences*, **102**: 37-46, 2006.
7. Matsuno K, Yamada H, Iwata K, Jin D, Katsuyama M, Matsuki M, Takai S, Yamanishi K, Miyazaki M, Matsubara H, Yabe-Nishimura C. Nox1 is involved in angiotensin II-mediated hypertension: a study in Nox1-deficient mice. *Circulation*, **112**: 2677-2685, 2005.