

## 心臓ホルモン「ANP」の分泌スイッチを同定

### 心房 TRPM2 がストレス時のカルシウム流入を介して 心肥大と線維化を抑制

#### 概要

- 本研究では、心臓の内分泌機能に着目し、\*心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)分泌を制御する鍵分子が\*\*TRPM2 チャンネルであることを世界で初めて明らかにしました。
- TRPM2 は、酸化ストレス応答性の  $\text{Ca}^{2+}$  流入チャンネルとして知られていましたが、今回 心房における内分泌調節・心筋保護作用を担う新たな役割を持つことが分かりました。
- $\beta$  刺激ストレス(\*\*\*)ISO 負荷)下で、TRPM2 を欠損すると ANP 分泌が低下し、心肥大・線維化が悪化する一方、外因性 ANP の補充により病態が改善することを明らかにしました。

\*印は次ページ以降に用語解説があります。

【本研究の背景】心臓は血液を送り出すだけでなく、血圧や体液量を調整する ANP (心房性ナトリウム利尿ペプチド) を分泌する内分泌器官としても働きます。加齢や生活習慣、長時間のストレスなど心臓へのストレスに対し、心臓は ANP を分泌して負荷を和らげますが、高血圧などで病態が進むと本来の血液を送り出す機能が弱まり、症状悪化の一因となります。しかし、ストレスを受けた際に ANP がどのような仕組みで分泌されるのかは不明でした。

【本研究の内容】秋田大学大学院医学系研究科の沼田朋大 (ぬまた・ともひろ) 教授・渡邊博之 教授らの研究グループは、心臓がストレスにตอบสนองして ANP を分泌する仕組みを解明するため、心不全モデルや単離心房細胞を用いて詳細な解析を行いました。その過程で、 $\beta$  刺激などの心臓ストレスに曝された心房では TRPM2 チャンネルが特異的に活性化し、 $\text{Ca}^{2+}$  流入と ANP 分泌が連動して上昇することを見出しました。

その結果、心房細胞において①ストレス刺激により TRPM2 が開口し、 $\text{Ca}^{2+}$  が流入すること、②この  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルが ANP 顆粒の放出を引き起こす決定的な引き金となること、③TRPM2 が欠損すると ANP 分泌が著しく低下し、心肥大・線維化が進行することを明らかにしました。

【本研究によってわかったこと】

本研究では、心房細胞の TRPM2 チャンネルが ANP 分泌を引き起こす“ストレスセンサー”として働くことを、世界で初めて示しました。TRPM2 は酸化ストレスで活性化され  $\text{Ca}^{2+}$  を細胞内へ導入しますが、この  $\text{Ca}^{2+}$  流入こそが ANP の分泌を促す決定的な引き金であることが、本研究を通じて判明しました。

【本研究の意義】本研究は、TRPM2 が ANP を介して心臓を守る新たな内分泌メカニズムを世界で初めて示しました。酸化ストレスで活性化される TRPM2 はこれまで、細胞死や炎症の増悪など、「病気の際に細胞を傷つける側」に位置づけられることが多かった分子です。しかし、TRPM2 が欠損すると ANP が十分に分泌されず、心肥大や線維化が進行することが、本研究で示されました。

TRPM2 が持つ “生理的な役割” を初めて、明確に示した本研究の成果は、心不全の理解と治療戦略

の構築に大きく寄与することが期待されます。

この研究成果をまとめた論文「Atrial TRPM2 Channel-Mediated Ca<sup>2+</sup> Influx Regulates ANP Secretion and Protects Against Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy and Fibrosis (TRPM2 による ANP 分泌制御と心臓保護メカニズム)」は、2026 年に細胞生物学の国際学術誌『Cells』(査読あり) オンライン版に掲載されています。(2025 年 12 月 22 日公開。URL <https://www.mdpi.com/2073-4409/15/1/24>)

心不全や心肥大は加齢や生活習慣、長時間のストレスなどで進行し、息切れやむくみを招いて患者の QOL を低下させます。心不全は日本でも患者数が増加しており、「心不全パンデミック\*\*\*\*」と呼ばれる深刻な社会課題となっています。入院期間の延長、再入院の増加、医療費の増大など、経済的負担も大きい疾患です。ANP の働きを高める治療法が確立できれば、心不全の進行抑制、入院リスクの軽減、患者の QOL の向上に大きく寄与します。

秋田大学の沼田教授は、「本研究により、TRPM2 が心房における ANP 分泌を促進し、心臓がストレスに対して自らを守るための重要な仕組みを担っていることが明らかになった。ANP 分泌のメカニズムはこれまで十分に解明されていなかったが、本研究で新しい科学的裏付けが加わったことで、TRPM2 が心不全や心筋肥大の進行を抑えるための新たな治療標的として浮かび上がった。この成果は、心臓の内分泌機能における Ca<sup>2+</sup>シグナルの重要性を示す新たな知見であり、今後、ANP 分泌を活性化する治療戦略の開発や、心不全治療の革新につながることを期待される」と述べています。

#### <用語解説>

##### **\*ANP (心房性ナトリウム利尿ペプチド)**

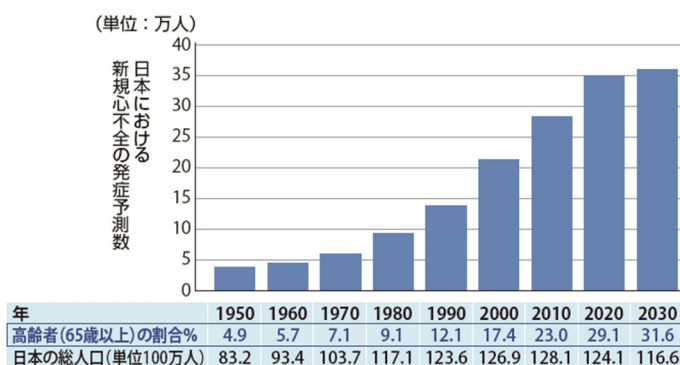
心臓の“心房”でつくられるホルモンで、体の余分な水分や塩分を尿として排出し、血圧を下げる働きをもつ。心臓に負担がかかったときに分泌され、心臓が自分を守るための重要な防御システムとして働く。むくみの改善、心筋の肥大や硬くなるのを防ぐ作用もあり、心不全などの病気の進行を抑える役割を担う。今回の研究では、この ANP を放出する仕組みに TRPM2 が深く関わることが明らかになった。

**\*\*TRPM2 (Transient Receptor Potential Melastatin 2)** : 細胞がストレスを受けたときに開く“入口”のようなイオンチャネルで、細胞の内側へカルシウムイオンを取り込む役割をもつ。暑さ、運動、疲労、活性酸素など、体に負担がかかったときに反応して働き、細胞の状態を整えたり守ったりする仕組みに関わる。心臓、免疫細胞、神経など多くの組織に存在し、今回の研究では、心臓がストレスに対処するためのホルモン (ANP) を放出する際に必要な“ストレスセンサー”として機能することが明らかになった。

##### **\*\*\*β 刺激 (β アドレナリン受容体刺激) / ISO (イソプロテレノール)**

「β 刺激」は、心臓に発現する「β アドレナリン受容体」が活性化される状態を指す。交感神経が興奮すると体内で β 刺激が生じ、心拍数の増加や心筋の収縮力を高めて、心臓の働きが強められる。イソプロテレノール (isoproterenol) は、β アドレナリン受容体に直接作用して β 刺激を引き起こす薬で、医療では一部の治療に用いられる。一方、本研究では、イソプロテレノールを一定期間投与による β 刺激を加えることで心臓に強いストレスが加わった状態を再現できるため、心肥大や線維化など、心不全につながる変化を調べる実験モデルとして使われた。

\*\*\*\*心不全パンデミック：心不全患者が世界的に急増し、医療・介護・社会経済に深刻な負担をもたらしている状況を指す概念である。高齢化の進行や医療の進歩により心疾患の生存率が向上した結果、心不全を抱えながら長期にわたり生活する患者が増加している。心不全は完治が難しく、増悪と再入院を繰り返す慢性疾患であるため、患者数の増加は医療資源の逼迫や医療費の増大につながる。図は公益財団法人 循環器病研究振興財団：知っておきたい循環器病あれこれ 173 心不全パンデミックとは より一部抜粋。



## 【この研究の社会的意義】

### 1) 心不全治療における新しい標的の創出

心臓がホルモン（ANP）を分泌して自らを守るという仕組みは以前から知られていましたが、その分泌メカニズムの核心は長らく不明でした。ANP は、血圧を下げ、余分な水分・塩分を排出することで心臓の負担を和らげる極めて重要なホルモンであり、高血圧や心不全の悪化を防ぐうえで欠かせない役割を担っています。今回の研究で、ANP 分泌を引き起こす鍵となる TRPM2 の働きが科学的に明らかになったことで、心臓がストレスに対処する生体防御機構の全体像の解明に重要な一歩が加わりました。

心不全パンデミックは日本でも、深刻な社会課題となっています。入院期間の延長、再入院の増加、医療費の増大など、経済的負担も大きい疾患です。ANP の働きを高める治療法が確立できれば、心不全の進行抑制、入院リスクの軽減、QOL の向上に大きく寄与します。今回の発見により、TRPM2 を標的とした新しい治療戦略の可能性が開け、心不全治療の効率化や医療費削減にもつながる視点が得られました。さらに、ANP を中心とした“心臓の内分泌機能”への理解が深まることで、生活習慣病予防や健康寿命延伸の観点からも、心臓を守るための新たなアプローチが期待されます。

参考文献：Levin ER, Gardner DG, Samson WK. (1998) "Natriuretic peptides." N Engl J Med. 339:321–328.

日本循環器学会 心不全ガイドライン（2025）

### 2) ストレス応答型 Ca<sup>2+</sup>チャネルの新たな役割の提唱

TRPM2 はこれまで、酸化ストレスによる細胞死や炎症の増悪、虚血再灌流障害の悪化に関わる因子として理解されてきました。つまり、「病気の際に細胞を傷つける側」に位置づけられることが多かった分子です。しかし今回の研究は、TRPM2 が持つ“生理的な役割”を初めて明確に示した点で大きな転換点となると考えられます。

本研究により TRPM2 は、「心房における ANP 分泌を引き起こすストレス応答センサー」「ストレス下で心筋を守る内分泌制御因子」として働くことが明らかになりました。これは従来の“有害因子”としてのイメージを覆し、TRPM2 が心臓を守るための重要な生理機構を担うことを示す発見です。

この結果は、Ca<sup>2+</sup>チャネル研究および心臓内分泌学における明確なパラダイムシフトであり、心不全治療の新しい分子標的としての TRPM2 を位置づける根拠となります。ANP 分泌を促す TRPM2 の働きを利用することで、従来とは異なる角度からストレス耐性の高い心臓づくりが可能になると期待されま

す。

参考 : Hara Y, Wakamori M, Ishii M, Maeno E, Nishida M, Yoshida T, Yamada H, Shimizu S, Mori E, Kudoh J, Shimizu N, Kurose H, Okada Y, Imoto K, Mori Y. LTRPC2  $Ca^{2+}$ -permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. *Mol Cell*. 2002 Jan;9(1):163-73. doi: 10.1016/s1097-2765(01)00438-5.

Yamamoto S, Shimizu S, Kiyonaka S, Takahashi N, Wajima T, Hara Y, Negoro T, Hiroi T, Kiuchi Y, Okada T, Kaneko S, Lange I, Fleig A, Penner R, Nishi M, Takeshima H, Mori Y. TRPM2-mediated  $Ca^{2+}$  influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration. *Nat Med*. 2008 Jul;14(7):738-47. doi: 10.1038/nm1758.

本研究成果は、秋田大学を中心とした国内外の研究機関が連携し、基礎・臨床・国際共同研究が一体となって取り組んだ成果です（参加者：秋田大学大学院医学系研究科 器官・統合生理学講座 沼田朋大 教授、田頭秀章 准教授、佐藤かお理 医学部講師、阿部史葉 大学院生、酒井彩子 技術系職員、循環器内科学講座 渡邊博之 教授、ハワイ大学 John A. Burns School of Medicine, メルデイス ハーモシユラ 研究員、帝京平成大学 薬学部 山本伸一郎 准教授）。生理学、分子薬理学、循環器内科学が連携することで、心房 TRPM2 が ANP 分泌を制御するという新たな内分泌メカニズムの発見につながりました。また本研究は、日本学術振興会 科研費 (JSPS KAKENHI) 23136505、25136708 (沼田朋大) および 22K06659、22K06659DK (田頭秀章)、JKA (競輪) 補助事業の支援を受けて実施されました。

内分泌やカルシウムシグナルの研究を進めてきた沼田教授らのグループは、これまでも臨床で経験的に知られていたものの、科学的な裏付けが不十分であった生体反応について、分子・細胞レベルの解析を通じてその実体を明らかにしてきました。とくに心臓保護作用に関する研究では、漢方薬などの実臨床で用いられてきた治療法のメカニズムを科学的に検証し、その作用の根拠を示す成果を報告しています。参考：秋田大、漢方薬による心臓保護のメカニズムを解明

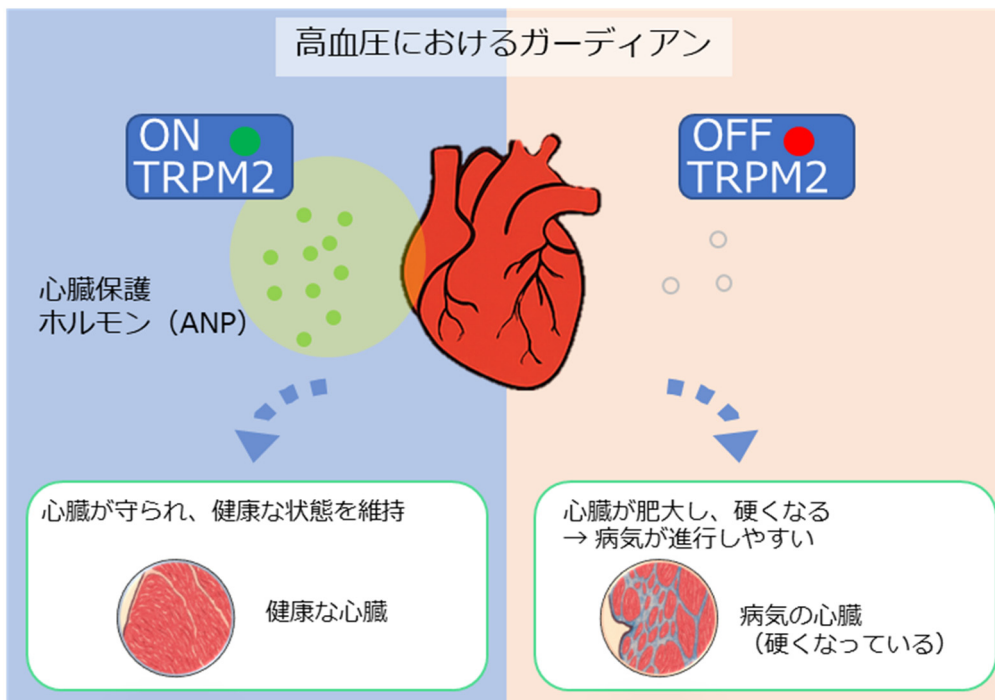
**参考：秋田大、漢方薬による心臓保護のメカニズムを解明**

[https://www.nikkei.com/article/DGXZRSP664002\\_R01C23A1000000/](https://www.nikkei.com/article/DGXZRSP664002_R01C23A1000000/)

## 今回の発見の概念図

心臓を守るスイッチ「TRPM2」発見！

—ホルモンを出し、心不全を防ぐ新たなメカニズムを解明



### <論文タイトルと著者>

タイトル：“ Atrial TRPM2 Channel-Mediated  $Ca^{2+}$  Influx Regulates ANP Secretion and Protects Against Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy and Fibrosis”

(TRPM2 による ANP 分泌制御と心臓保護メカニズム)

著者：沼田朋大、田頭秀章、佐藤かお理、Meredith C. Hermosura、阿部史葉、酒井彩子、山本伸一郎、渡邊博之

掲載誌： *Cells*

<お問い合わせ> 不明な点がございましたら、お気軽にお問い合わせください。

沼田 朋大 (ヌマタ トモヒロ)

秋田大学 大学院医学系研究科 器官・統合生理学講座 教授

〒010-8543 秋田市本道 1-1-1

Tel : 018-884-6272, Fax : 018-836-2605

E-mail : [numata@med.akita-u.ac.jp](mailto:numata@med.akita-u.ac.jp)