

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04171

研究課題名(和文)臓器連関によるストレス応答機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the pathogenesis of cardiovascular diseases by stress memory through interorgan cooperation

研究代表者

藤生 克仁 (Fujiu, Katsuhito)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：30422306

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、心臓の恒常性維持機構として、新たに心臓・脳・腎臓が連携して心臓に圧負荷が掛かった際に、それを補正するシステムが存在することを明らかにした。この恒常性維持機構が機能しないマウスを作成すると、心不全を発症し心不全死した。このことから、この新しい恒常性維持機構は心不全発症と関係している可能性が高い。

さらに、新しい臓器間連携として、心臓・脳・臓器Xという連携を発見した。この臓器X内において、心臓へのストレス時の応答を行っており、この反応によって心臓のストレスに対する反応が変化した。このことは、心不全発症に臓器Xも関与していることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓の中には実際に心臓を動かす心筋細胞以外に複数の細胞が存在しています。その中で心臓の全細胞の約1%程度しか存在しない、心臓マクロファージというマイナーな細胞に注目して研究を行いました。その結果、この心臓マクロファージが心臓全体の機能をコントロールしていることを発見しました。マクロファージからはアンフィレギュリンというたんぱく質が分泌されます。このたんぱく質は心筋細胞に働き心筋細胞の働きを強くし、心臓への負担に耐えられるようにしていることを見つけました。このたんぱく質を働かせなくしたマウスも心臓に少しでも負担がかかると心臓病になってしまいます。このたんぱく質は治療に応用できる可能性があります。

研究成果の概要(英文)：In this study, it was clarified that there is a system to correct homeostasis of the heart when a pressure load is newly applied to the heart by cooperation of the heart, brain and kidney. When mice were created in which this homeostatic mechanism does not function, they developed heart failure and died. Therefore, this new homeostatic mechanism is likely to be associated with the development of heart failure. Furthermore, as a new cooperation between organs, we discovered the cooperation of the heart, brain, and organ X. In this organ X, a response to the stress on the heart is being performed, and this reaction changed the response to the stress of the heart. This suggested that organ X was also involved in the development of heart failure.

研究分野：循環器病学

キーワード：心不全 心臓マクロファージ 臓器間連携

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

多種の心不全治療薬・デバイスを用いた心不全治療法が普及してきているが、心不全死患者数は増加の一途を辿っており、心筋細胞のみに焦点を当て開発されてきた現在の治療法はすでに限界に達している。この状況を打開するため、全く新しい治療標的を開拓する必要がある。我々は、心臓内に存在している心臓マクロファージが心筋細胞に働きかけ、心機能の制御・心不全の発症に強く関与している新規の予備的知見を得ていた。

### 2. 研究の目的

この知見に基づき、本研究計画では、心臓マクロファージが心機能を制御し、恒常性を維持する機序・またその恒常性の破綻である心疾患発症に関わる機序について解明し、さらに、心臓マクロファージはどのような制御を受けているのかを明らかとし、最終的に新しい治療に応用可能な新規標的分子・病態形成メカニズムを複数同定することを目的とした。

### 3. 研究の方法

細胞特異的遺伝子改変マウスを用い、心臓マクロファージの機能解析を行った。機能解析には次世代シーケンサーとバイオフィンフォマティクスによるデータマイニングにより心不全に關与する新規機能的分子の同定を試みた。機能的分子は今後治療介入への応用を考慮し、分泌蛋白および long non coding RNA (lncRNA: リンク RNA) に焦点を当て、心臓マクロファージがどのような分子を介して心筋細胞に影響を与え、どのような分子によって制御を受け、心機能・心不全と関わるかを詳細に検討した。さらに、心不全の発生機序として臓器間連携にも着目して検討を行った。

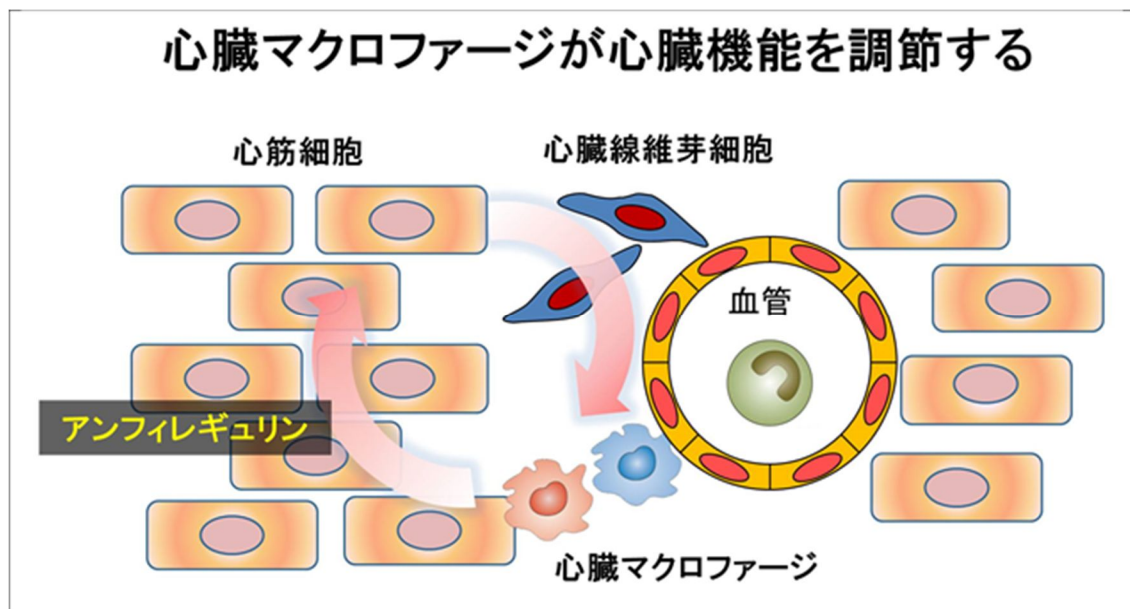
### 4. 研究成果

研究成果 1. 心・脳・腎を介した心臓マクロファージ・心筋細胞間相互作用による心保護作用の発見

心臓負荷時に心臓→(迷走神経求心路、痛覚神経)→脳→交感神経遠心路(B2シグナル)→腎臓へ神経を介して大きくシグナルが伝達し、最終的に腎臓内の血管内皮細胞から colony-stimulating factor 2(CSF2)が血中に分泌され、心臓マクロファージが選択的に増加し、心筋細胞に心保護的に働くという新たな臓器連携の存在を発見し、この臓器連携が正常に働かないと心不全・心不全死が発症することも明らかとした。

研究成果 2. 心臓マクロファージのアンフィレギュリンが心筋細胞代謝を制御し、心保護的に働くことを発見

心臓マクロファージの心保護作用は、心臓マクロファージが特異的に分泌する Amphiregulin (AREG)がその作用分子であった。AREGは心筋細胞を肥大させ、心負荷に対して必要な適応現象である心肥大を惹起する。



研究成果 3. 炎症の収束に関係するマクロファージ特異的な新規 lncRNA の発見。

炎症収束に働く機能的な lncRNA であるマクロファージ特異的な lncRNA を複数同定し、そのうちの一つ lncFAO は炎症モデルにおいてマクロファージの炎症を収束させることを *in vivo* モデルで明らかとし、lncFAO がマクロファージの機能に関与し治療標的となりえることを実証した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujiu Katsuhito, Shibata Munehiko, Nakayama Yukiteru, Ogata Fusa, Matsumoto Sahohime, Noshita Koji, Iwami Shingo, Nakae Susumu, Komuro Issei, Nagai Ryoza, Manabe Ichiro	4. 巻 23
2. 論文標題 A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 611 ~ 622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nm.4326	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hayashi Aki, Yamaguchi Satoko, Waki Kayo, Fujiu Katsuhito, Hanafusa Norio, Nishi Takahiro, Tomita Hyoe, Kobayashi Haruka, Fujita Hideo, Kadowaki Takashi, Nangaku Masaomi, Ohe Kazuhiko	4. 巻 6
2. 論文標題 Testing the Feasibility and Usability of a Novel Smartphone-Based Self-Management Support System for Dialysis Patients: A Pilot Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JMIR Research Protocols	6. 最初と最後の頁 e63 ~ e63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/resprot.7105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Numata Genri, Amiya Eisuke, Kojima Toshiya, Fujiu Katsuhito, Hatano Masaru, Watanabe Masafumi, Komuro Issei	4. 巻 58
2. 論文標題 Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Ebstein's Anomaly	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 816 ~ 819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.16-580	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakayama Yukiteru, Fujiu Katsuhito	4. 巻 59
2. 論文標題 Can Anti-inflammatory Therapy Prevent Atrial Fibrillation in Myocardial Infarction Patients?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 3 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.17-662	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Katsuhito Fujii
2. 発表標題 Cardiac Macrophage is Required to Avoid Heart Failure and Cardiac Sudden Death after Pressure Overload
3. 学会等名 Keystone Symposia Conference: Mitochondria, Metabolism and Heart (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katsuhito Fujii
2. 発表標題 Cardiac Macrophage is a Novel Target of Regenerative Medicine on Arrhythmia, Regenerative Medicine and Arrhythmias
3. 学会等名 The joint meeting of the 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs 2017) and the 64th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katsuhito Fujii
2. 発表標題 HIS bundle pacing for bradycardia patients
3. 学会等名 The joint meeting of the 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs 2017) and the 64th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katsuhito Fujii
2. 発表標題 Renal Collecting Duct Epithelial Cell Controls Kidney Disease and Adaptation to Cardiac Stress through Tissue Macrophage Activation
3. 学会等名 ISN Frontiers Meetings (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	眞鍋 一郎  (Manabe Ichiro)  (70359628)	千葉大学・大学院医学研究院・教授    (12501)	