

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17071

研究課題名（和文）炎症プロセスを介する心室拡張不全治療アプローチの開発

研究課題名（英文）Development of therapeutic approaches for cardiac fibrosis via inflammatory processes

研究代表者

和氣 正樹（Masaki, Wake）

自治医科大学・医学部・客員研究員

研究者番号：30847124

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：心臓病における炎症プロセスの分子病態の解明を進め中で、心臓リモデリング過程においてマクロファージは、Oncostatin-Mを分泌して線維芽細胞活性化を抑制する一方で、VEGFAを分泌することを見出した。マクロファージ特異的にVEGFAを欠損したマウスでは、心不全モデルにおいて心機能の低下に加え、血管密度の低下と線維化の増加を認めた。また、In vitroでの解析からマクロファージは血管内皮細胞と接着することでVEGFAシグナルを伝え、チューブ形成を促進することを見出した。以上の知見から、心臓マクロファージは、心臓における血管恒常性維持にも寄与していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、心臓に集積する炎症細胞であるマクロファージが分泌するオンコスタチンMが心線維化を抑制するメカニズムについて検討を行った。その中で、心臓マクロファージは、オンコスタチンMのみならず血管内皮増殖因子(VEGFA)を発現・分泌していることを見出した。さらに、マクロファージ由来VEGFAは心不全病態における血管恒常性維持を介し心機能維持していることが分かった。これらの知見から、心臓マクロファージへの介入による拡張不全に対する新たな治療法の開発へと展開できると期待される。

研究成果の概要（英文）：While we reveal the molecular pathology of the inflammatory process in cardiac disease, we found that macrophages not only secrete Oncostatin-M to suppress cardiac fibroblast activation but also vascular Vascular endothelial growth factor A (VEGFA) during cardiac remodeling. Therefore, we generated the macrophage specific VEGFA deficient mice (VEGFA CKO) and perform the Transverse Aortic Constriction operation as mouse heart failure model. In the results, we found that the left ventricular ejection fraction and the vascular density decreased significantly in mVEGFA CKO mice and increased fibrotic area. In addition, in vitro analysis revealed that macrophages promote endothelial cell tube formation by transmitting VEGFA signals through cell adhesion. These results indicate that cardiac macrophages not only suppress cardiac fibroblast activation but also contribute to the maintenance of vascular homeostasis.

研究分野：循環器内科

キーワード：心臓病 線維化 マクロファージ

## 1. 研究開始当初の背景

近年の薬物治療により収縮能低下による心不全(収縮不全)に対する治療は大きく進歩してきた。その一方で収縮能の保持された心不全(いわゆる拡張不全)に対して有効は未だ存在せず、高齢化と共に心不全症例の劇的な増加(心不全パンデミック)が現在大きな問題になっている。拡張不全の病態の一つは心筋組織の過剰な線維化であるが、心臓線維芽細胞が過剰に活性化する病態は未だ明らかではない。これまで、我々は、細胞の低酸素応答を司る転写因子 Hypoxia inducible factor (HIF)-1 に着目し、M 活性化における役割を検証してきた。その結果 HIF-1 シグナルが M の炎症局所への遊走に必須であること、心臓に集積する炎症惹起型 M1-M がサイトカイン Oncostatin-M (OSM)を分泌することで線維芽細胞の活性化を抑制することで心筋組織の過剰な線維化を予防していることが明らかとなった。

## 2. 研究の目的

本研究では我々が同定した抗線維化サイトカインである OSM がどのように心臓線維芽細胞を不活化するのか、その分子機構を理解すると共に、心臓 M により誘導される炎症シグナルに介入することで心臓線維化・拡張不全に対する新たな治療アプローチを創出する。

## 3. 研究の方法

抗線維化サイトカインである OSM がどのように心臓線維芽細胞を不活化するのか、その分子機構を理解する(計画 )

心臓 M に介入することで心臓線維化・拡張不全に対する新たな治療アプローチを創出する(計画 )。

## 4. 研究成果

- 1.) 抗線維化サイトカインである OSM がどのように心臓線維芽細胞を不活化する分子機構を明らかにする。

これまで心臓マクロファージ(M )において低酸素依存的に発現する Oncostatin M (OSM)は抗線維化活性があるとの知見を得ていた。そこで、心臓マクロファージにおける OSM の発現を亢進することで心臓線維化を抑制できるかについて検討する為に HIF の負の制御因子である von Hippel-Lindau (VHL)遺伝子をマクロファージで欠損するマウス(LysM-VHL)を作成した。本マウスではマクロファージにおける HIF- シグナルが恒常的に活性化していることから HIF-1 標的遺伝子である OSM の遺伝子発現も恒常的に上昇している。そこで、マウス横行大動脈結紮による心肥大・心臓線維化・心不全誘導モデルにより心臓マクロファージにおける OSM の効果に検討を行うこととした。ところが、通常マウスや HIF-1 欠損マウスと異なり、施術直後にマウスが死亡することが分かった。本マウスは、他の疾患モデルである急性腎障害モデルにおいても同様に死亡することが明らかとなり、肺における血管発生に何らかの異常がある可能性が考えられた。その為、心不全における心臓マクロファージ由来 OSM の作用について検討するためには発生段階における肺血管形成異常を回避する必要がある。現在、タモキシフェン誘導性 cre recombinase を発現する LysM-creERT マウスと掛け合わせることで、タモキシフェン投与により、マクロファージ特異的に Vhl を欠損可能なマウスを作出しているところである。本マウスを用いることで、マクロファージにおける OSM 遺伝子亢進が横行大動脈結紮による心不全・心臓線維化を改善するのかについて検討することが可能となる。

- 2.) 心臓 M に介入することで心臓線維化・拡張不全に対する新たな治療アプローチを創出する。

我々は、低酸素下で心臓マクロファージにおいて発現上昇する分泌因子(11 遺伝子)を検討する中で OSM を見出し、心臓線維芽細胞活性化を抑制することを報告して来た。一方で、これら 11 因子同様に心臓マクロファージでは血管内皮増殖因子(VEGFA)の発現も増加していることが認められた。そこで、マクロファージにおける VEGFA 欠損マウス(LysM-VEGFA)を作成し、マウス横行大動脈結紮による心肥大・心臓線維化・心不全誘導モデルを行った。その結果、心機能(左室駆出率)の低下が認められた。さらに、心不全モデル下に於ける新生血管について評価したところ、血管密度は低下し、心臓線維化領域は増加する傾向が認められた。さらに、in vitro の解析からマクロファージは、血管内皮細胞との接着を介して VEGFA シグナルを伝えることで、血管内皮細胞のチューブ形成を促進することを見出した。以上

の知見から、心臓マクロファージは OSM による心臓線維芽細胞活性化を抑制する一方で心臓における血管恒常性を維持することで心臓線維化を抑制していると考えられた。

心臓マクロファージにおける HIF シグナルの特異的活性化は、心臓線維芽細胞活性化を抑制するとともに、血管恒常性維持を増強することでより効率的かつ効果的な心臓拡張不全治療アプローチが創出できると期待される。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------