

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17073

研究課題名（和文）心脳連関による心不全適応応答機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of Heart Failure Adaptive Response Mechanisms via Brain-Heart Interaction

研究代表者

杉田 純一（Sugita, Junichi）

東京大学・医学部附属病院・病院診療医（出向）

研究者番号：70755694

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）：心不全は高齢化と治療の進歩に伴い増加しており、その病態と治療法の解明が急務である。本研究において、心臓と脳の相互作用に焦点を当て、脳神経科学の知見を活用して循環器疾患を解析した。心不全患者は交感神経活性が亢進しており、副交感神経の活性を上げる治療が期待されているが、現在の技術では十分な治療効果が得られていない。本研究では、心不全モデルマウスを使用し、脳内の変化やシグナル伝達経路を解析し、治療の新たなターゲットを同定した。今後、これらのターゲットが心不全予後を改善するか検討する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、心不全の病態における心臓と脳の相互作用が明らかになり、新しい治療ターゲット候補が同定された。心臓から脳へのストレス信号伝達経路と中枢神経系でのストレス受容領域を特定した。また、治療介入候補としての神経伝達物質およびGタンパク質共役受容体を同定し、これらが心不全の新しい治療法の開発に繋がる可能性を示唆した。

この研究により、心不全患者の予後改善に向けた新しい治療法の開発に貢献する可能性がある。特に、交感神経と副交感神経のバランスを調整することで、心不全患者の生活の質を向上させることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Heart failure is increasing due to aging and advances in treatment, making the elucidation of its pathophysiology and the development of new treatments urgent. In this study, we focused on the interaction between the heart and the brain, utilizing insights from neuroscience to analyze cardiovascular diseases. Patients with heart failure exhibit increased sympathetic nerve activity, and treatments aimed at enhancing parasympathetic nerve activity are anticipated, but current technologies do not provide sufficient therapeutic effects. Using a mouse model of heart failure, we analyzed changes in the brain and signal transduction pathways, identifying new therapeutic targets. We plan to investigate whether these targets can improve the prognosis of heart failure in the future.

研究分野：循環器内科学

キーワード：臓器連関 下神経節 Gタンパク質共役受容体 感覚神経

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心不全は、世界中で高い死亡率を誇る慢性疾患である。人口の高齢化及び急性期の治療の進歩により今後ますます罹患率が増えていくことが予想されており、その病態のさらなる解明と有効な治療法の開発が待たれている。これまでの研究では心臓や血管といった臓器ごとに疾患の原因を突き止めるアプローチが進められてきていたが、一方で、心臓・脳神経・腎臓といった多臓器連関による恒常性維持機構が存在しており、この恒常性の破綻が心不全発症の原因であることが明らかになっている (Nat Med, 2017;23:611-622)。心不全の病態ではあらゆる臓器に影響が及ぶと考えられるが、心血管系が受容するストレスが脳にどのように影響を与えているか、また、脳がどのように心臓を制御しているかについては明らかになっていないことが多い。

2. 研究の目的

心不全の病態の全容を把握するためには一臓器に集中した研究を行うだけでなく、他の臓器との連関に対しても焦点を当てる必要がある。本研究では、心臓 脳連関に着目して、脳神経科学の知見を活かし循環器疾患を分野横断的に解析することを目指す。脳神経系への介入で心不全を改善するという新しい治療法を開発することを目的とする。

心不全患者では交感神経活性が亢進しており、副交感神経の活性を上げる事が予後の改善につながると考えられている。そのため心不全患者に対する迷走神経刺激による治療が長年試みられているが、残念ながら予後の改善に至っていない。その原因として現在の技術では神経を束としてしか刺激することができないということが考えられる。心不全を改善することのできる神経細胞を同定し、その神経細胞の活動を特異的に制御することで、心不全改善を目指すこととした。

3. 研究の方法

心不全の病態は、心臓が原因で循環動態に異常を来すことで全身の様々な臓器に影響が及ぶ。心臓は脳からの制御を受けており、心臓から脳へシグナルが伝達され、中枢で様々な全身からのシグナルと合わさり情報処理が行われ、脳から心臓へとシグナルが返されていると考えられている。心不全時に脳中枢で起こる変化に焦点を当てた解析、また、そのような変化を引き起こす神経を介したシグナル伝達経路に注目した解析を行った。

心不全モデルマウスを使用して、脳を構成するニューロンやアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリア、炎症細胞、血管構成細胞などを含めて、網羅的に検討し、活性化あるいは不活性化の程度について検討した。また、脳組織を透明化し、神経活動のマーカーである Fos を指標にして、心不全時の脳神経活動を全脳網羅的に解析した。

心臓へのストレスは迷走神経下神経節及び脊髄後根神経節からの求心性神経を介して脳へ伝達される。心不全の病態でどのように神経が心臓へのストレスを受容しているかを調べるために、心不全モデルマウスにおいて下神経節及び後根神経節の遺伝子発現解析を行った。次に、特定の神経の機能を制御するため、その標的となる神経伝達物質及び G タンパク質共役受容体を検討した。

4. 研究成果

心不全モデルマウスの脳病理サンプルについて検討を行ったところ、限局的な変化を認め、心不全に伴う全身合併症を引き起こす原因となっている可能性を考えた。その結果、脳幹部および高次機能を司る部位の両者において、心不全の病態の変化を修飾する部位が存在することを同定した。次に、同定した脳領域がどのように心臓機能を制御しているのかを解析するため、脳局所への刺激による心血管系への影響を検討したところ、刺激に伴い呼吸心拍が変動する部位を同定した。

心臓へのストレスは迷走神経下神経節及び脊髄後根神経節からの求心性神経を介して脳へ伝達される。心不全の病態でどのように神経が心臓へのストレスを受容しているかを調べるために、マウスの心不全モデルにおいて下神経節及び後根神経節の遺伝子発現解析を行ったところ、下神経節及び胸部、腰部レベルの後根神経節において有意な遺伝子発現の変動が認められた。特に胸部レベルでの後根神経節において遺伝子発現変動が大きく、心臓へのストレスを主に感知している部位と考えられた。次に、特定の神経の機能を制御するため、その標的となる神経伝達物質及び G タンパク質共役受容体を検討することとした。その結果、遺伝子発現変化の大きい神経伝達物質及び G タンパク質共役受容体を複数同定した。リガンドの作用を野生型マウスに投与することで解析すると、呼吸機能や心血管系への作用があるリガンドが複数同定された。

以上の心不全モデルマウスの解析により、心臓から脳へ至る末梢神経ストレス受容経路、及び、中枢でストレス受容を担う脳神経領域を同定した。また、同定した末梢神経サブタイプや、心不全時に発現する G タンパク質共役受容体の中で呼吸心拍調節機能を有する治療介入候補を同定

した。さらに、中枢の脳領域において直接に呼吸心拍調節を担う部位を同定した。
今後、同定した介入候補が心不全予後を長期的に改善することに寄与するかどうかを検討する
予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Eiler Anne-Claire, Sugita Junichi, Ihida Satoshi, Toshiyoshi Hiroshi, Fujii Katsuhito, Levi Timothee, Tixier-Mita Agnes	4. 巻 25
2. 論文標題 Bioelectrical Signal Analysis of Mouse Cardiomyocyte Culture recorded on Thin-Film-Transistor Sensor Arrays	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of International Conference on Artificial Life and Robotics	6. 最初と最後の頁 163 ~ 166
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5954/ICAROB.2020.OS6-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama Yukiteru, Fujii Katsuhito, Yuki Ryuzaburo, Oishi Yumiko, Morioka Masaki Suimye, Isagawa Takayuki, Matsuda Jun, Oshima Tsukasa, Matsubara Takumi, Sugita Junichi, Kudo Fujimi, Kaneda Atsushi, Endo Yusuke, Nakayama Toshinori, Nagai Ryoza, Komuro Issei, Manabe Ichiro	4. 巻 117
2. 論文標題 A long noncoding RNA regulates inflammation resolution by mouse macrophages through fatty acid oxidation activation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 14365 ~ 14375
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2005924117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sugita Junichi, Fujii Katsuhito, Nakayama Yukiteru, Matsubara Takumi, Matsuda Jun, Oshima Tsukasa, Liu Yuxiang, Maru Yujin, Hasumi Eriko, Kojima Toshiya, Seno Hiroshi, Asano Keisuke, Ishijima Ayumu, Tomii Naoki, Yamazaki Masatoshi, Kudo Fujimi, Sakuma Ichiro, Nagai Ryoza, Manabe Ichiro, Komuro Issei	4. 巻 12
2. 論文標題 Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1910
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-22178-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Junichi Sugita
2. 発表標題 The analysis of dynamic brain changes responding to heart stress
3. 学会等名 第5回日本循環器学会基礎研究フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉田純一
2. 発表標題 心臓マクロファージが不整脈による心突然死を防ぐ機構の解明
3. 学会等名 第25回日本心血管内分泌代謝学会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------