

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19475

研究課題名（和文）血球社会構造の新たな理解による臓器保護作用の解明

研究課題名（英文）Elucidation of organ protection effect by new understanding of blood cell social structure

研究代表者

藤生 克仁（FUJII, KATSUHITO）

東京大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：30422306

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：この研究では、心不全が造血幹細胞（HSC）の分化能力にどのように影響を与えるかを新規に開発した、細胞バーコード解析を用いて明らかにしました。このバーコードはバーコードを遺伝子として発現することが出来、様々な応用が可能です。心不全を経験したHSCは、循環する単球を生成する能力が増加し、心臓や腎臓のマクロファージを生成する能力が減少しました。これにより、心不全がHSCに長期的なエピジェネティックな変化を引き起こし、全身の炎症反応や組織の損傷に寄与することが示されました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究は、心不全が造血幹細胞の分化能力に与える影響を解明し、心不全や併存疾患の進行メカニズムを明らかにしました。これにより、心不全の新たな治療法開発に向けた基盤が提供され、医療現場での患者ケア向上につながる可能性があります。

研究成果の概要（英文）：This study utilized DNA barcoding to investigate how heart failure (HF) affects the differentiation capabilities of hematopoietic stem cells (HSCs). The findings revealed that HSCs exposed to HF have an increased ability to generate circulating monocytes but a reduced ability to generate tissue macrophages in the heart and kidneys. This indicates that HF induces long-term epigenetic changes in HSCs, leading to altered differentiation pathways that contribute to systemic inflammation and tissue damage. The barcode analysis demonstrated the diversity among HSC clones, highlighting that different clones specialize in generating specific cell types, such as monocytes or tissue macrophages. These findings provide insights into how HF-induced stress affects HSC function and how this contributes to the progression of heart failure and related comorbidities.

研究分野：内科学

キーワード：バーコード 造血幹細胞 マクロファージ 心臓

1. 研究開始当初の背景

心不全 (HF) は世界中で多くの人々に影響を与え、その結果として死亡率が高い重大な疾患です。心不全患者はしばしば他の病気、例えば慢性腎臓病や虚弱症候群などの併存疾患を併発し、その影響で健康状態がさらに悪化します。このような併存疾患は、心不全が単なる一つの疾患ではなく、全身に広がる複雑な病理学的プロセスに関与していることを示唆しています。

心不全が全身の臓器にどのように影響を与えるのか、そのメカニズムを理解することは、効果的な治療法を開発するために重要です。特に、骨髄に存在する造血幹細胞 (HSC) が心不全によってどのように変化し、それが心臓や他の臓器にどのような影響を与えるのかについての理解はまだ十分ではありません。最近の研究では、心臓の常在マクロファージが心臓の健康維持やストレスに対する適応反応に重要な役割を果たしていることが明らかにされています。しかし、心不全や加齢に伴い、これらのマクロファージは循環する単球由来の細胞に置き換わることが報告されています。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心不全が造血幹細胞 (HSC) にどのように影響を与えるかを明らかにし、これが心臓や他の臓器の健康にどのように関与するかを調査することです。特に、HSC のクローンがどのように分化し、循環する血液細胞や組織のマクロファージにどのように寄与するかを詳しく調べます。また、心不全によって引き起こされる HSC のエピジェネティックな変化が、炎症反応や組織損傷にどのように影響を与えるかを明らかにします。

3. 研究の方法

本研究では、マウスの HSC に DNA バーコードを付けて、それぞれの HSC クローンがどのような細胞に分化するかを追跡しました。具体的には、次のような手順で行いました：

1. **HSC の採取とバーコードの付与**：若い健康なマウスから HSC を採取し、これにバーコードを付けました。このバーコードは各 HSC クローンを識別するためのものであり、後にどのクローンがどの細胞に分化したかを追跡するために使用されます。
2. **HSC の移植**：バーコードを付けた HSC を他の健康なマウスに移植しました。これにより、HSC がどのように分化し、どのような細胞タイプに寄与するかを調べることができます。
3. **組織および血液の解析**：移植後、循環する白血球や心臓および腎臓のマクロファージにおけるバーコードの分布を解析しました。これにより、各 HSC クローンがどのように血液細胞や組織のマクロファージに寄与するかを詳細に調査しました。
4. **遺伝子発現プロファイルの解析**：移植された HSC およびその子孫細胞の遺伝子発現プロファイルを解析するために、シングルセル RNA シークエンス (scRNA-seq) を実施しました。これにより、心不全が HSC のエピジェネティックな状態や分化能力にどのように影響を与えるかを調べました。

4. 研究成果

1. **HSC クローンは異なる分化能を持つことが明らかになりました**：循環する白血球と組織のマクロファージの間で、バーコードの分布に顕著な違いが見られました。具

体的には、循環する単球や好中球を生成する HSC クローンと、心臓や腎臓のマクロファージを生成するクローンは異なることが明らかになりました。これにより、HSC にはそれぞれ異なる細胞タイプへの分化に特化したクローンが存在することが示されました。

2. **心不全が HSC の分化能に与える影響が確認されました**：心不全を経験した HSC は、循環する単球を生成する能力が増加し、心臓や腎臓の組織マクロファージを生成する能力が減少しました。これにより、心不全が HSC に長期的な変化を引き起こし、その結果、全身の炎症反応や組織の損傷に寄与する可能性が示されました。
3. **バーコード解析により、HSC の多様性がさらに明確になりました**：各 HSC クローンは、特定の細胞タイプへの分化に特化していることが示されました。特に、心臓のマクロファージには、循環する単球とは異なる HSC クローンが寄与していることがわかりました。これにより、HSC には特定の臓器や組織に適応した多様な分化能を持つクローンが存在することが確認されました。
4. **HSC のエピジェネティックな変化が心不全の進行に寄与する可能性が示唆されました**：心不全によるストレスが HSC のエピジェネティックな状態を変化させ、それが炎症性マクロファージの生成を増加させることが明らかになりました。これにより、心不全の反復的な発生や併存疾患の進行が促進される可能性が示されました。さらに、心不全による HSC のエピジェネティックな変化が長期的に持続することが示され、これが心臓および他の臓器の病理に影響を与えることが明らかになりました。

本研究の結果、心不全が HSC およびその子孫細胞に与える影響のメカニズムが明らかになり、今後の治療法開発に向けた新たな視点が提供されました。特に、HSC のバーコード解析を通じて、心不全が全身の健康に与える影響を詳細に理解することができました。この研究は、心不全の治療戦略を見直し、より効果的な治療法を開発するための重要な基盤を提供します。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fujiu K, Manabe I	4. 巻 34
2. 論文標題 Nerve-macrophage interactions in cardiovascular disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int Immunol	6. 最初と最後の頁 81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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, Fujiu Katsuhito et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Heart failure promotes multimorbidity through innate immune memory	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Science Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciimmunol.ade3814	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 心不全およびその併発疾患の治療法、治療剤および診断法。	発明者 藤生 克仁, 中山 幸輝, 小室 一成, 眞鍋 一郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/012137	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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	小島 敏弥 (Kojima Toshiya) (30625588)	東京大学・医学部附属病院・病院診療医（出向） (12601)	

6. 研究組織（つづき）

	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	荷見 映理子 (Hasumi Eriko) (70599547)	東京大学・医学部附属病院・特任助教 (12601)	
研究分担者	中山 幸輝 (Nakayama Yukiteru) (70721885)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
研究分担者	杉田 純一 (Sugita Junichi) (70755694)	東京大学・医学部附属病院・病院診療医（出向） (12601)	

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