

令和元年5月27日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09493

研究課題名(和文) 心臓リモデリング・リバースリモデリングにおける炎症シグナルの役割

研究課題名(英文) The roles of inflammatory signals in cardiovascular remodeling

研究代表者

武田 憲彦 (Takeda, Norihiko)

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：40422307

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では主に炎症プロセスに注目し、心臓および血管リモデリングの病態機構の探索を行った。この中で心臓に集積する炎症細胞・マクロファージが組織リモデリングに関与することを同定した。更に肺血流を増加させる病態モデルを作成して検討を行ったところ、炎症細胞・マクロファージが血流の増加した肺血管に集積することを見出した。これらの知見は炎症性マクロファージが心臓および血管リモデリング過程に密接に関与していることを示している知見として重要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高血圧症など生活習慣病では心臓、血管に障害が引き起こされ、心不全などの原因になります。これまで血圧変動などがどのように心血管病を発症させるのか、その病態は十分には分かっていませんでした。本研究では炎症プロセスに着目し、それらが心臓、血管病の発症にどのように関与するかを解析しました。今回の知見をもとに、心血管病に対する新たな治療法を開発する礎となる可能性が期待できると考えています。

研究成果の概要(英文)：In this study, we evaluated the roles of inflammatory processes in cardiovascular remodeling. Using murine model of pressure-overload induced cardiac hypertrophy and fibrosis, we examined the roles of inflammatory macrophages during cardiac remodeling. We also established a murine model of pulmonary artery overflow vasculopathy, where we induced a volume shift of the pulmonary artery leading to the vascular remodeling. Based on the current model, we found that monocyte/macrophages accumulate to the lung of overflow vasculopathy. We further examined the ischemic environment in fibroblasts activation. Through the genetic or pharmacological approaches, we found that hypoxia inducible factor mediated glycolytic reprogramming elicits fibroblast activation. We also identified that serum starved environment accelerate collagen production in in vitro cultured fibroblasts. These results illuminate previously unidentified pathological processes which underlie cardiovascular remodeling.

研究分野：循環器内科

キーワード：心血管リモデリング 線維化 炎症

1. 研究開始当初の背景

私達の体はいくつもの臓器から成り立っているが、それぞれの臓器がきちんと働くためには血液循環により酸素と栄養素を供給させる必要がある。この循環器系は主に心臓と血管により成り立っており、これらはそれぞれの臓器が正常に機能するために必須の役割を果たしている。様々な疾患あるいは病態において、心臓や血管系の異常が引き起こされる事が知られている。例えば高血圧症では心臓で過剰な組織線維化が引き起こされ、心臓の機能が低下する。肺高血圧症と呼ばれる病態では、肺血管における血流の増加が血管壁の肥厚を惹起する。肺血管壁の肥厚は血管抵抗の増加を引き起こし、更に肺高血圧症を増悪させると言う悪循環を引き起こす。

このような血圧、血流の増加により誘導される心臓および血管病変は心血管リモデリングと呼ばれるが、その病態機序は未だ十分には明らかになっていない。

2. 研究の目的

上記背景を基に、本研究では心臓および血管リモデリングの病態機構を明らかにすることを目的とした。具体的には 1) 心臓および血管リモデリングにおける炎症プロセスの役割、2) 虚血環境下における線維芽細胞活性化の分子機構について理解することを目的とした。

3. 研究の方法

以下 2 つの研究テーマにつき解析を行った。

1) 心臓・血管リモデリングにおける炎症プロセスの役割

ヒト心不全の心筋組織では炎症細胞・マクロファージが浸潤していることが知られている。そこで本研究ではマウス心肥大・心線維化モデルを用いて心臓リモデリングにおける炎症プロセスの役割につき解析を行った。併せて肺高血圧症に伴う肺血管リモデリングの病態を理解するために、肺血流を増加させる病態モデルの作出に挑戦した。

2) 虚血環境における線維芽細胞活性化機構の解析

心筋梗塞など心筋組織の虚血環境において、心筋細胞、血管内皮細胞など多くの細胞はその機能を低下させる。その一方線維芽細胞はむしろ虚血環境で活性化し、心筋脱落部を置換型線維化で補う一方で、時には心筋組織において過剰に線維化することでむしろ心機能を低下させる。本研究では組織虚血時の細胞外環境の特徴である組織低酸素および低栄養状態における線維芽細胞の挙動に着目して解析を行った。

4. 研究成果

1) 心臓、血管リモデリングにおける炎症プロセスの役割

マウス圧負荷心肥大・心線維化病態モデルを用いて、心筋組織に集積するマクロファージにつき経時的な解析を行った。これら一連の解析を行い、心臓線維化の病態に關与するマクロファージ亜集団を同定した。併せて肺血流を定量的に増加させる病態モデル作出に挑戦した。その結果、左肺部分切除により残存肺への肺血流増加、血管リモデリングおよび右室負荷を誘導する病態モデルを樹立することに成功した (Minatsuki S et al. *Int Heart J* 2019)。興味深い事に血流の増加した肺血管組織には炎症細胞・マクロファージが集積することを見出した。これらの知見は炎症性マクロファージが心臓および血管リモデリング過程に密接に關与している可能性を示している知見として重要であると考えられた。

2) 虚血環境における線維芽細胞活性化機構の解析

併せて線維芽細胞活性化の分子機序を理解すべく研究を行った。組織虚血を反映する細胞外環境として低酸素環境および無血清培地での培養を行った。低酸素環境では解糖系代謝依存的に線維芽細胞が活性化することを同定した (Goodwin J et al. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2018)。興味深いことに、低酸素環境のみならず無血清培地での培養も線維芽細胞からの細胞外基質コラーゲン産生を誘導することが分かった。詳細な検討を行った結果、細胞周期の低下と関連して線維芽細胞からのコラーゲン産生が誘導されることを報告した (Wake M et al. *Int Heart J* 2019, in press)。線維芽細胞活性化における新たな分子機構である可能性があり、臨床的意義の大きい研究成果であると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Wake M, *Takeda N, Isagawa T, Sato T, Nakagama Y, Morioka MS, Hirota Y, Asagiri M, Maemura K, Manabe I, Tanabe K and Issei Komuro I. Cell cycle perturbation induces collagen production in fibroblasts.
Int Heart J. 2019 (in press)
2. Minatsuki S, *Takeda N, Soma K, Katoh M, Maki H, Hatano M, Takimoto E, Manabe I, Komuro I. Murine model of pulmonary artery overflow vasculopathy revealed macrophage accumulation in the lung.
Int Heart J. 2019 Mar 20;60(2):451-456.
3. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, Takeda N, Horiuchi R, Utsunomiya K. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes.
Cardiovascular Diabetology. 2018 May 22;17(1):73.
doi: 10.1186/s12933-018-0717-9.
PMID: 29788955
4. Matsumoto L, Hirota Y, Saito-Fujita T, Takeda N, Tanaka T, Hiraoka T, Akaeda S, Fujita H, Shimizu-Hirota R, Igaue S, Matsuo M, Haraguchi H, Saito-Kanatani M, Fujii T, Osuga Y Hypoxia Inducible Factor 2 α in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelial detachment.
J Clin Invest. 2018 Jul 2;128(7):3186-3197.
doi: 10.1172/JCI98931. Epub 2018 Jun 18.
PMID:29911998
5. Goodwin J, Choi H, Hsieh MH, Nuegent ML, Ahn JM, Hayenga HN, Singh PK, Shackelford DB, Lee IK, Shulaev V, Dhar S, Takeda N, Kim JW. Targeting HIF-1 α /PDK1 Axis by Dichloroacetate (DCA) Suppresses Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis
Am J Respir Cell Mol Biol. 2018 Feb;58(2):216-231.
doi: 10.1165/rcmb.2016-0186OC.
PMID:28915065

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等;該当なし

6. 研究組織

(1)研究分担者;該当なし

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

(2)研究協力者;該当なし

研究協力者氏名:

ローマ字氏名: