

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08061

研究課題名(和文)造血幹細胞と心臓マクロファージの加齢的变化に伴う高齢者心不全の病態解明

研究課題名(英文) The pathology of heart failure in elderly patients due to aging of hematopoietic stem cells

研究代表者

中山 幸輝 (Nakayama, Yuki teru)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70721885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：生理的状态では、心臓の微小環境を揺るがす様々なストレスに対して、可塑性をもった心臓マクロファージが組織恒常性を維持させているが、maladaptiveな免疫応答は組織リモデリングを引き起こす。老化による、内的または外的ストレスが心臓マクロファージの心保護作用の閾値を超えると、心臓マクロファージのロバストネス自体に悪影響を与え、その後の不安定化に対する忍容性が低下すると予想した。そこで本研究計画では、加齢による心臓マクロファージの質的な変化が心臓の恒常性維持を破綻させ、老化に伴う心機能低下を引き起こすのではないかと、という仮説を立てて研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化に伴って心不全の罹患率は増加し、医療経済を逼迫させている。一度心不全を発症し入院すると、入退院を繰り返し、最終的に心不全悪液質の状態となることである。いくつかの神経内分泌物質を対象とした薬物治療は収縮障害型心不全の予後を改善するが、いずれも対症療法に過ぎない。特に高齢者に多い拡張障害を主体とする心不全の治療法は乏しく、その病態すら分かっていない。したがって、現在、心不全の予後は不良であり、不治である。今回、心臓間質の免疫細胞の、加齢による細胞内因的な質的な変化が心機能悪化を引き起こすという知見が得られ、新たな心不全の治療標的の同定に繋がると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Cardiac macrophages play indispensable roles in maintaining homeostatic conditions, and they can react against various external stresses in perturbed conditions. Aging would affect robustness of cardioprotective tissue macrophages in internal and external ways and induce intolerance to the following instability. In this project I hypothesized that age-related deteriorations of cardiac macrophages could lead to perturbation of cardiac tissue and impairment of cardiac function.

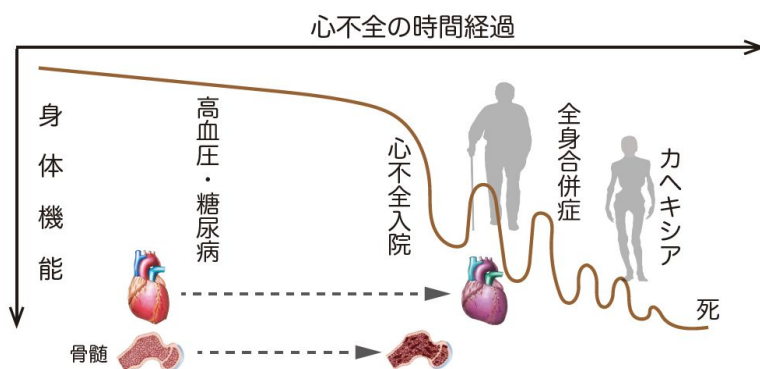
研究分野：循環器

キーワード：心不全 マクロファージ 老化

## 1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う心肥大や心臓線維化による心不全に根治的治療法はなく、一度罹患すると繰り返す(図1)。そのため心不全の病態解明は重要な課題である。我々は心臓のマクロファージがアンフィレギュリン分泌を介して心臓の恒常性維持に必須な役割を担っており、心臓マクロファージ自体が新たな心不全の治療標的であることを見出した(Fujiu, Nakayama et al, *Nat Med*, 2017)。更にアンフィレギュリンの転写調節領域を含む心臓マクロファージのエピゲノムが加齢や心不全により変化し、このマクロファージの変化が心機能低下・心臓線維化を惹起することも見出した。また、このエピゲノム変化はマクロファージの起源である造血幹細胞レベルで生じることも見出した。そこで本研究では加齢や心不全による造血幹細胞のエピゲノム変化が心臓マクロファージの心保護的作用をどのように衰勢させ、心臓線維化・心機能低下・心臓死に至らしめるのかを解明し、新規治療法開発のための基盤の確立を目指す。

図1



## 2. 研究の目的

老化に伴う心機能低下が、心臓マクロファージの機能障害によるという仮説の元、老年マウスの骨髄を若年マウスに移植したところ、驚いたことに自然経過で心筋線維化が進み、収縮能が低下した。一方で逆に若年マウスの骨髄を老年マウスに移植すると心機能が改善した。このことから、この実験における若返り因子は血清中蛋白ではなく細胞成分であり、加齢によって造血幹細胞レベルで変化した免疫細胞が、心臓実質の恒常性を損動させることが分かった。造血幹細胞老化が臓器の線維化や機能障害を起こすという知見はまだなかった。また、さらに心不全モデルを作製後にそのマウスの骨髄だけを正常マウスに移植してみると、同様に線維化と心機能低下が見られた。このことは、心不全を経験した骨髄だけで、更なる心不全の基盤を惹起し得ることを示す。临床上でしばしば経験する心不全は繰り返すたびに予後が悪くなるという現象は、心不全の経験がどこかに蓄積していると予想されていたが、それが骨髄細胞である可能性を示唆した。心不全によって造血幹細胞のエピゲノムがどのように変化し、心臓マクロファージに至る分化様式に与える影響を解明する。さらに、分化様式が変わった心臓間質の細胞が心機能に与える影響を解析する。

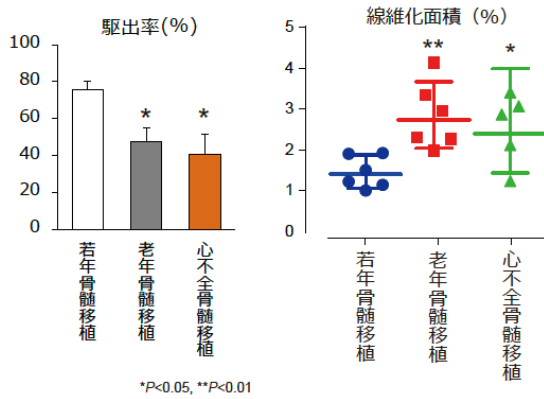
## 3. 研究の方法

老化マウスと若年マウスの骨髄を移植したレシピエントマウスの心臓の病理結果、トランスクリプトーム解析を行い、組織学的にどのような変化を示すのか明らかにする。さらに、骨髄細胞由来の心臓組織内の免疫細胞をフローサイトメトリーで解析し、さらにその表現型や発現解析をすることで、心機能に与える影響を解明する。ドナーマウスの加齢が、心臓マクロファージの遺伝子発現をどのように制御するかを解析することにより、心臓の老化物質やアンチエイジング物質の同定を図る。

## 4. 研究成果

老化マウスの骨髄移植群では、若年マウスの骨髄移植群と比較して、病理組織において心臓の線維化が進行しており、心エコーでは心収縮能が低下していた。(図2) 移植直後の変化ではなく、移植後4カ月以降に有意差が見られることから、血液中の加齢物質が線維化を進行させるのではなく、細胞内因的な発現制御の変化が、恒常性維持を破綻させていると考えられた。心臓マクロファージは heterogeneous な集団であり、炎症性の表現型から、心臓保護的作用を持つ組

図 2



織マクロファージまでさまざまである。老化骨髄移植群では炎症性マクロファージが増加しており、保護的組織マクロファージの割合が減少した。マクロファージの分化様式は組織の微小環境に依存する。血球の内因的な制御機構により注目するために、若年 CD45.1 マウスと老化 CD45.2 マウスの骨髄を CD45.1/45.2 ヘテロマウスに骨髄移植することで、競合的にどのように分化するのかを解析した。すると、老化マウス骨髄由来の末梢血中単球はより割合が多いにもかかわらず、成熟マクロファージでは割合が少なかった。つまり、造血幹細胞が老化するとミエロイドシフトするにもかかわらず、組織マクロファージへの分化が障害されていることが分かった。

発現解析においても、老化骨髄由来細胞では炎症性サイトカインの発現が有意に高値であり、心臓線維芽細胞をより活性化して線維化を進行させることが分かった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6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 Sugita Junichi, Fujiu 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 無
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, 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 無
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 Saito Akihito, Soma Katsura, Masuzawa Akihiro, Hatsuse Satoshi, Nakayama Yukiteru, Amiya Eisuke, Yao Atsushi, Hirata Yasutaka, Komuro Issei	4. 巻 84
2. 論文標題 Symptomatic Right Ventricular Outflow Tract Obstruction Due to Sinus of Valsalva Aneurysm	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2324 ~ 2324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circj.CJ-20-0554	査読の有無 無
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 60
2. 論文標題 Effects of Adipocyte Expansion on Cardiovascular System and Ongoing Debate over Obesity Paradox	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 499 ~ 502
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1536/ihj.19-140	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 Yukiteru Nakayama, Katsuhito Fujiu	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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yukiteru Nakayama, Katsuhito Fujiu	4. 巻 60
2. 論文標題 Maladaptive Alterations of Autonomic Nerve System in Cardiovascular Disorders.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 4-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-677	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4件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yukiteru Nakayama, Katsuhito Fujiu, Ichiro Manabe, Issei Komuro
2. 発表標題 The protective role of cardiac macrophages in cardiac function and the mechanism of regulation
3. 学会等名 Cell Symposia; Aging and Metabolism (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukiteru Nakayama, Katsuhito Fujiu, Ichiro Manabe, Issei Komuro
2. 発表標題 Hematopoietic stem cells in pathological conditions are detrimental to cardiac function via the impairment of differentiation to cardiac macrophages
3. 学会等名 第35回 国際心臓研究学会日本部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukiteru Nakayama
2. 発表標題 Heart failure induces systemic vulnerability via alteration of hematopoietic stem cells
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yukiteru Nakayama
2. 発表標題 Heart failure induces systemic vulnerability via alteration of hematopoietic stem cells
3. 学会等名 第85回 日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中山幸輝, 藤生克仁	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 8
3. 書名 実験医学増刊 Vol.37 No.5 心不全のサイエンス	

〔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	藤生 克仁  (Fujiu Katsuhito)  (30422306)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授   (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
---------	---------