

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15880

研究課題名(和文)先天性心疾患に伴う肺血管、右室リモデリングの病態進展における炎症シグナルの役割

研究課題名(英文)The role of inflammatory signal in pulmonary arterial and right ventricular remodeling of congenital heart disease

研究代表者

相馬 桂 (Soma, Katsura)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：90755696

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)：成人先天性心疾患の予後は改善してきたにも関わらず、右室機能不全や肺高血圧症を合併した成人先天性心疾患の予後は依然として悪い。シャント性心疾患における肺血流増加は著しい肺血管・右室リモデリングを引き起こすが、その病態機構は明らかにされていない。我々は肺血流量増加と低酸素血症を合併するマウス病態モデルを構築し解析を行った。特に血管平滑筋細胞の増殖期に集積するマクロファージに着目し、このマクロファージ亜集団のシャント性心疾患モデルにおける機能的役割を検証した。本研究では、低酸素ストレスによる炎症細胞浸潤が肺血管リモデリングを増悪させる機構の解析を通じて炎症制御が肺高血圧治療の一助となることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

診断治療技術の進歩により成人先天性心疾患の予後は改善しているが、一部、低酸素や肺高血圧、右室機能不全を呈する成人先天性心疾患患者の予後は悪いがその機序が明らかでない。右心不全研究においては、これまで低酸素誘導性の肺高血圧モデル、あるいは、肺動脈縮窄による圧負荷モデルが使用されてきたが、先天性心疾患で特徴的な容量負荷や肺血流増加による右室機能低下をきたす病態モデルは存在しなかった。本研究では既存の右室圧負荷モデルのみでなく、肺血流量増加による肺高血圧症と低酸素血症を合併したシャント性心疾患モデルを使用し、炎症制御が肺高血圧、右室リモデリング制御の鍵となることを明らかにした点に意義がある。

研究成果の概要(英文)：Although the prognosis of adult congenital heart disease (ACHD) has improved, the prognosis of ACHD with right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension (PH) remains poor. Increased pulmonary blood flow in shunt disease causes significant pulmonary vascular / right ventricular remodeling, but its pathological mechanism has not been elucidated. We constructed and analyzed a mouse pathological model with increased pulmonary blood flow and hypoxia. In particular, we focused on macrophages that accumulate during the proliferative phase of vascular smooth muscle cells, and examined the functional role of this macrophage subpopulation in a shunt disease model. In this study, we showed that control of inflammation contributes to the treatment of pulmonary hypertension through analysis of the mechanism by which inflammatory cell infiltration due to hypoxic stress exacerbates pulmonary vascular remodeling.

研究分野：成人先天性心疾患

キーワード：成人先天性心疾患 肺高血圧 右室リモデリング 血管リモデリング 炎症細胞 低酸素

1. 研究開始当初の背景

先天性心疾患 (congenital heart disease: CHD) の発症頻度は出生児の約 1% である。2018 年の出生数は約 92 万人であり、CHD 患児は毎年約 9000 人ずつ出生する計算となる。近年、診断および手術技術の進歩により、患者の 95% 以上が成人期を迎えられるようになった。現在、我が国には推定 50 万人以上の成人先天性心疾患 (Adult-CHD: ACHD) の患者があり、年々その患者数は増加し続けている。多くの患者が成人期に到達できるようになった一方で、低酸素血症、肺高血圧症、右室機能不全を合併する ACHD 患者の予後は依然として悪いことが知られている。ACHD に伴う右室機能不全の特徴としては左右シャントによる容量負荷と肺血流量増加による肺高血圧症、低酸素血症がある。右室機能低下に効果的であるとのエビデンスを持つ薬剤は未だなく、ACHD に伴う右室機能低下の分子機構を解明することは臨床循環器病学において極めて重要な課題となっている。しかしながら、その詳細な分子機構は明らかでない。

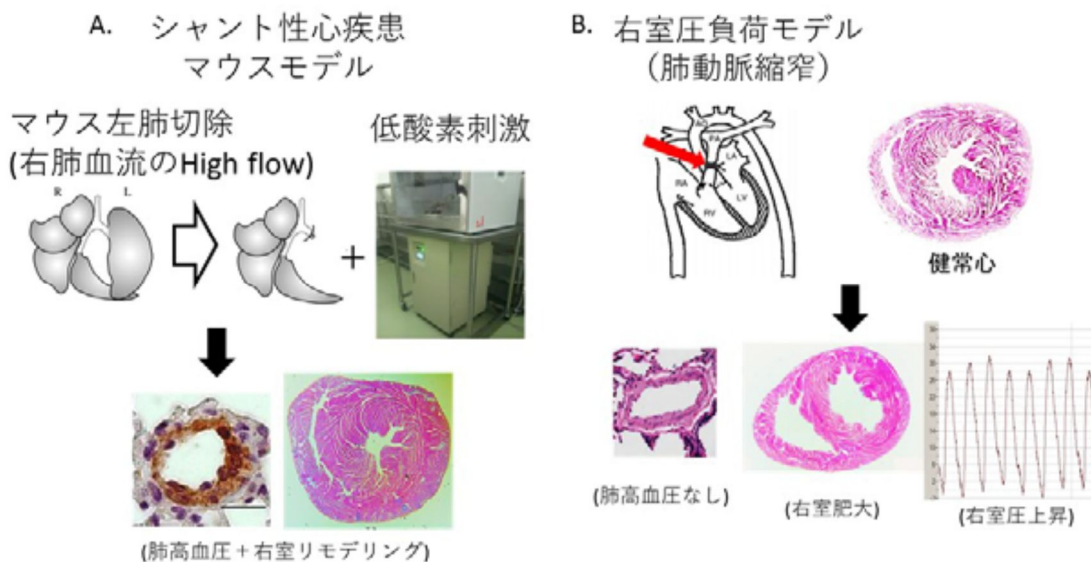
2. 研究の目的

先天性シャント性心疾患の病態の特徴として肺血流量増加と低酸素血症が挙げられる。特に低酸素血症を伴うシャント性心疾患における肺血流増加は著しい肺血管リモデリングを引き起こすが、これまでその病態機構は明らかにされて来なかった。今回我々は、肺血流量増加と低酸素血症を合併するマウス病態モデルを独自に構築することに成功した。このモデルを用いた解析から、低酸素シグナルが炎症プロセスを活性化すること、更に炎症細胞の浸潤が肺血管リモデリングを増悪させるとの知見を得ている。本研究では、低酸素ストレスによる炎症細胞浸潤がシャント性心疾患において肺血管リモデリングを増悪させる機構の解析を通じて、炎症制御というアプローチを新たな肺血管治療開発の一助とすることを目指す。

3. 研究の方法

まず、成人先天性心疾患における右室機能不全を模した 2 種類の病態モデルマウスを作成する。マウスの左肺を切除した後、8.5%O₂ 下での低酸素飼育を行うことにより、高度の肺血管・右室リモデリングを呈するモデル (図 1A: シャント性心疾患モデル) を構築する。このモデルは低酸素ストレスと肺血流増加を背景としたシャント性心疾患の病態を反映したモデルと考えられる。一方、純粋な右室圧負荷を再現するモデルとして、マウス肺動脈縮窄術 (Pulmonary artery banding, PAB) により右室肥大・右心不全を発症する病態モデル (図 1B: 右室圧負荷モデル) を使用する。構築したシャント性心疾患モデルマウス、右室圧負荷モデルマウスを用いて肺血管周囲に浸潤する炎症細胞、特に M1/M2 マクロファージに注目してフローサイトメーターでの解析を行う。集積しているマクロファージの Loss of Function を確認することで肺血管、右室リモデリングにおける M1/M2 マクロファージの機能的役割を明らかにする。また、増加しているマクロファージ由来の肺血管、右室リモデリング促進因子を RNA シークエンスにより探索する。

図 1



4. 研究成果

作成したシャント性心疾患モデルマウスでは、低酸素負荷後7日の時点で血管リモデリングが始まっており、またこの血管周囲には F4/80 陽性マクロファージの浸潤を認めた (図2)。

シャントモデルマウスでは経時的に右室・左室重量比が増加していき、day21時点では右室リモデリング、右室肥大、肝重量増加をきたしていた (図3)。

経時的にマクロファージの集積の様子をフローサイトメトリーで解析すると、間質の M2 マクロファージが負荷後早期に集積することが明らかとなった (図4)。クロドロネートリポソームを用いてマクロファージを除去すると、肺血管リモデリングの程度は軽減した。

間質の M2 マクロファージ増加と同時期に好酸球の浸潤が起こっていることも明らかとなった。

好酸球のいない dbI GATA マウスを用いてモデルマウスを作成したところ、M2 マクロファージの浸潤が減少し、肺血管平滑筋細胞の肥厚の程度が軽くなっており、血管狭小度も改善していた (図5)。

つまり好酸球除去により M2 マクロファージ制御を通じて、肺血管のリモデリングが改善したという結果だった。

以上からシャント性心疾患モデルマウスにおいて早期の間質 M2 マクロファージの集積が肺血管リモデリングに重要な役割を果たしていることを明らかにした。

M1/M2 極性を至適に調節すること、あるいは M1/M2 マクロファージ特異的なケモカインレセプターの阻害薬を利用して肺血管リモデリングの軽減を図る治療法の開発につながる結果である。

またその上流の好酸球の制御でも肺血管リモデリングの軽減を図ることができることも明らかにした。

図2

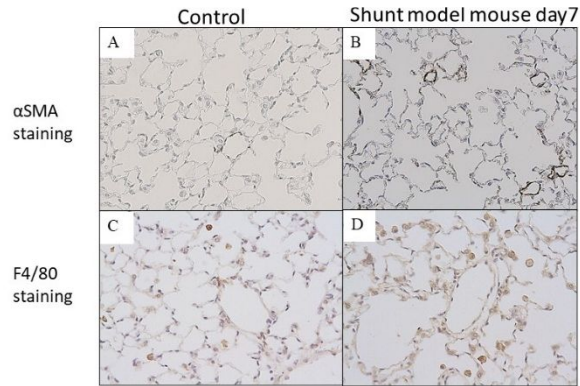


図3

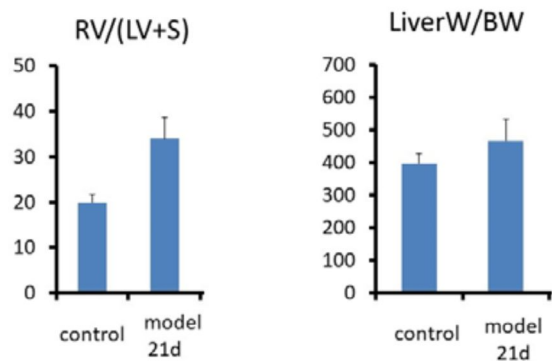


図4

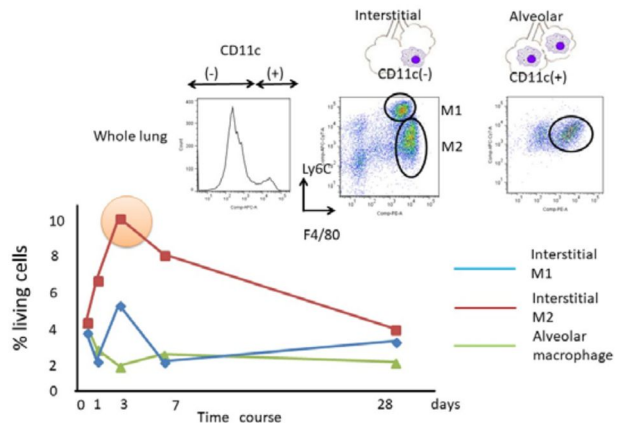
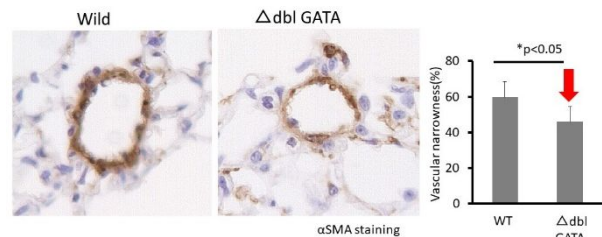


図5



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sassa T, Nakayama A, Saito A, Soma K, Inuzuka R, Hirata Y, Komuro I.	4. 巻 27
2. 論文標題 Combination Therapy of Fenestrated-Fontan Procedure with Medication Improved Double-outlet Right Ventricle in Adulthood.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Imaging.	6. 最初と最後の頁 288-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4250/jcvi.2019.27.e40.	査読の有無 有
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 Okamura K, Nakagama Y, Takeda N, Soma K, Sato T, Isagawa T, Kido Y, Sakamoto M, Manabe I, Hirata Y, Komuro I, Ono M.	4. 巻 141
2. 論文標題 Therapeutic targeting of mitochondrial ROS ameliorates murine model of volume overload cardiomyopathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 56-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.09.005. Epub 2019 Sep 28.	査読の有無 有
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 Abe H, Takeda N, Isagawa T, Semba H, Nishimura S, Morioka MS, Nakagama Y, Sato T, Soma K, Koyama K, Wake M, Katoh M, Asagiri M, Neugent ML, Kim JW, Stockmann C, Yonezawa T, Inuzuka R, Hirota Y, Maemura K, Yamashita T, Otsu K, Manabe I, Nagai R, Komuro I.	4. 巻 10
2. 論文標題 Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	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) 10.1038/s41467-019-10859-w.	査読の有無 有
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 Minatsuki S, Takeda N, Soma K, Katoh M, Maki H, Hatano M, Takimoto E, Manabe I, Komuro I.	4. 巻 60
2. 論文標題 Murine Model of Pulmonary Artery Overflow Vasculopathy Revealed Macrophage Accumulation in the Lung.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Heart J.	6. 最初と最後の頁 451-456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-281. Epub 2019 Feb 22.	査読の有無 有
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 Nakatsuka T, Soroida Y, Nakagawa H, Shindo T, Sato M, Soma K, Nakagomi R, Kobayashi T, Endo M, Hikita H, Sato M, Gotoh H, Iwai T, Yasui M, Shinozaki-Ushiku A, Shiraga K, Asakai H, Hirata Y, Fukayama M, Ikeda H, Yatomi Y, Tateishi R, Inuzuka R, Koike K.	4. 巻 49
2. 論文標題 Identification of liver fibrosis using the hepatic vein waveform in patients with Fontan circulation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hepatol Res.	6. 最初と最後の頁 304-313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/hepr.13248. Epub 2018 Sep 27.	査読の有無 有
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 八尾厚史, 相馬桂, 稲葉俊郎	4. 巻 8
2. 論文標題 心房中隔欠損シャント性肺動脈性肺高血圧に対するTreat and Repairの適用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本成人先天性心疾患学会誌	6. 最初と最後の頁 12-24
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 Soma Katsura, Yao Atsushi, Saito Akihito, Inaba Toshiro, Ishikawa Yuichi, Hirata Yasutaka, Komuro Issei	4. 巻 59
2. 論文標題 Regular Treatment Strategy with a Large Amount of Carvedilol for Heart Failure Improves Biventricular Systolic Failure in a Patient with Repaired Tetralogy of Fallot	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 1169 ~ 1173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.17-525	査読の有無 有
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, Kojima Toshiya, Inaba Toshiro, Yao Atsushi, Komuro Issei	4. 巻 82
2. 論文標題 Diastolic Tricuspid Regurgitation Related to Atrial Systole With a Bileaflet Mechanical Valve	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 2921 ~ 2922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0219	査読の有無 有
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 Soma Katsura, Yao Atsushi	4. 巻 42
2. 論文標題 Challenge to Shunt-Related Pulmonary Arterial Hypertension in Adult Congenital Heart Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ICUとCCU	6. 最初と最後の頁 517 ~ 523
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 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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 相馬桂
2. 発表標題 成人期チアノーゼ性心疾患の評価と管理
3. 学会等名 第21回成人先天性心疾患学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相馬桂 八尾厚史
2. 発表標題 シャント閉鎖後のPAHの治療戦略と注意点
3. 学会等名 第21回成人先天性心疾患学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相馬桂
2. 発表標題 成人先天性心疾患にみられる全身合併症 成人先天性心疾患にみられる呼吸機能障害
3. 学会等名 第67回心臓病学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相馬桂
2. 発表標題 ACHD Services and Training System of ACHD Specialists in Japan
3. 学会等名 7th Congress Of ASIA PACIFIC PEDIATRIC CARDIAC SOCIETY (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 相馬桂
2. 発表標題 成人先天性心疾患治療の現在と将来への展望
3. 学会等名 第66回日本心不全学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 相馬桂	4. 発行年 2019年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 486-493
3. 書名 心疾患合併妊娠と心エコー 肺高血圧症を合併した妊娠での管理と注意点	

〔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
---------	---------