

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22615

研究課題名(和文) 組織免疫細胞の機能不全による新規心疾患発症機序の解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of the new pathogenic mechanism of heart diseases due to dysfunction of tissue immune cells and development of therapeutic methods

研究代表者

藤生 克仁 (Fujiu, Katsuhito)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

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)：心臓には機能が複数あり、それらの機能に対する心臓の中の免疫細胞の機能はよくわかっていない。本研究では、心臓内の免疫細胞の新しい保護的作用を同定した。さらに、その保護的な機能がどのように機能不全に陥って、心疾患を発症するかを検討した。今回、心臓の免疫細胞が心臓の収縮に対する保護作用に加えて、心臓の正常なリズムを形成するために必須であることを見出した。さらに、心臓のマクロファージは、炎症性マクロファージになると心臓を保護する作用を発揮できないが、その炎症を収束させる新しい機序を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全・心臓突然死といった心疾患は、高齢者に多く、高齢化社会の進む本邦において、増加傾向となっており、医療費の増大を生じ社会的な問題にもなっている。そのため、心不全や心臓突然死に対する解決策を開発することは喫緊の課題である。本研究では心臓内の免疫細胞に着目して、心疾患の新しい機序を解明し、新規治療法の基盤を構築する。このような研究は、健康寿命の延伸や医療費の削減に資する

研究成果の概要(英文)：So far, we have found that the immune cells of the heart have the effect of helping the cardiac contraction. However, the heart has multiple functions, and the function of immune cells in the heart for these functions is not well understood. This study identified new protective effects of immune cells in the heart. In addition, we investigated how its protective role could become dysfunctional and develop heart diseases. Here we find that the immune cells of the heart are essential for forming the normal rhythm of the heart, in addition to its protective effect on the contraction of the heart. Furthermore, although cardiac macrophages cannot exert a protective influence when they become inflammatory macrophages, we have discovered a new mechanism for converging the inflammation of cardiac macrophages.

研究分野：循環器病学

キーワード：心不全 心臓突然死 不整脈 免疫細胞 マクロファージ

1. 研究開始当初の背景

我々は最近、心臓を構成する細胞の約1%しか存在していない心臓マクロファージが心筋細胞の恒常性維持に必須であることを発見した (Fujiu K et al, *Nat Med* 2017)。すなわち心筋細胞は全く正常であっても心臓マクロファージを欠損あるいは機能低下させた場合に、わずかな心臓への負担が生じて、心臓の機能が低下し、心不全のため死亡することを意味する。従来から心不全とは主に心筋細胞の細胞自律的な機能不全による疾患であると考えられていたが、我々の報告した知見は、心臓の機能が悪くなる機序に全く新しく心臓マクロファージという研究領域を付加したと考えている。この結果、心臓マクロファージはどのように心筋細胞を制御しているのか？心臓マクロファージが機能低下に陥り、その結果として心不全が発症するという機序・疾患が存在するのか？といった基本的かつ重要な問いを提唱した。

2. 研究の目的

本研究は、この問いに対して心臓マクロファージと心筋細胞との細胞間相互作用に着目し、正常心臓マクロファージの心筋細胞への作用および心臓マクロファージの老化・障害による心臓機能低下を捕らえることで、心臓マクロファージの生理的機能・病因の状態を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、心臓の恒常性維持・心疾患発症の発症・進展機序について、心臓マクロファージによる心保護作用とその破綻という観点からその分子機構を明らかにすることを目的とする。そのため、具体的には以下の項目について平行して研究を進める。生理的状态における心臓マクロファージによる心筋細胞制御機構の解明、心臓マクロファージ・心筋細胞間相互作用を標的とした新規治療法の開発。特に、心臓マクロファージの炎症・老化によって心臓マクロファージと心筋細胞間の保護的連携相互作用が変容・破綻する分子機序を明確にする。これらの研究を統合することにより、新たな視点による心臓の恒常性維持機構、心疾患の発症機序を理解するとともに、心臓マクロファージと心筋細胞との仲介メカニズムを直接的な標的とする治療法の開発を進める。

生理的状态における心臓マクロファージによる心筋細胞制御機構の解明

クロドロネートリポソームによって心臓マクロファージを除去したマウスは心不全を発症することを見出した。その機序として、心臓のマクロファージに特異的に発現している分泌蛋白であるアンフィレギュリン (AREG) を同定した。本研究では、心臓マクロファージの AREG を介した心臓保護的経路について詳細に検討する。

心臓マクロファージ・心筋細胞間相互作用を標的とした新規治療法の開発

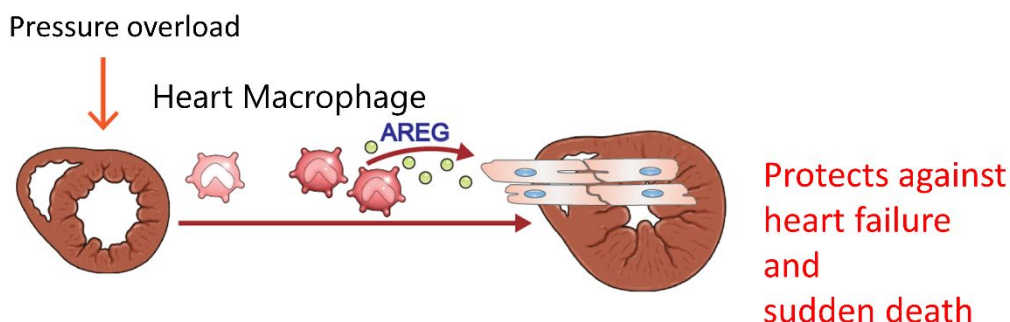
本研究で同定した心臓マクロファージ老化に伴い機能不全に陥るシグナル経路の解析を行い、どのように心臓マクロファージの心臓保護的作用が維持されるのか？を明らかにする。

4. 研究成果

本研究では、¹、² の検討を行い、以下のような2つの結果を得た。2つの論文として発表を行い、また、一連の論文を含んだレビュー論文を作成し発表した (Fujiu et al., *Int Immunol* 2021)

については、心臓マクロファージ由来のAREGが心筋細胞のEGFRに作用し、リン酸化経路を介して、コネクシン43をリン酸化することを見出した。コネクシン43のリン酸化は心筋細胞間の電気的な結合に必須であり、AREG欠損マウスは、あらゆる不整脈を呈し心臓ストレス時に不整脈による突然死することを見出して報告した (Sugita J, Fujiu K et al., *Nat Commun* 2021)

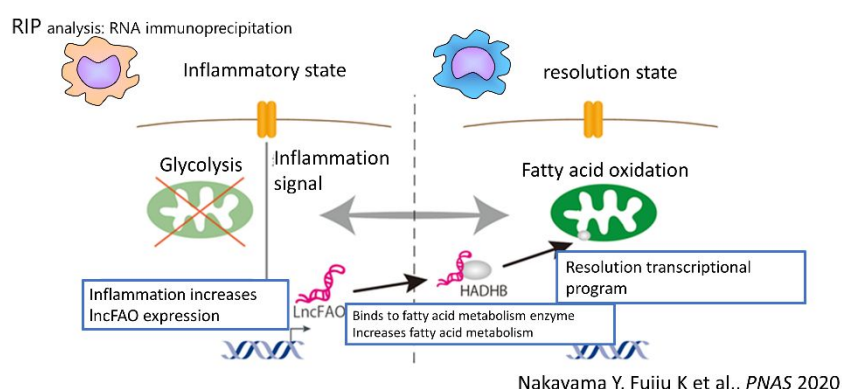
Heart macrophage protects against heart failure and sudden death



Fujiu K et al., *Nat Med* 2017
 Sugita K, Fujiu K et al., *Nat Commun* 2021
 Fujiu K et al., *Int immunol*, 2021

については、心臓のマクロファージが心臓保護的作用を有するには、心臓マクロファージは非炎症状態にある必要がある。マクロファージは、定常状態では非炎症状態であるが、外的ストレスによって炎症性に変化する。この炎症状態が持続している状態が心疾患を発症している状態と考えられる。今回この炎症を細胞自律的に収束させる長鎖ノンコーディングRNAを同定した。複数同定したが、そのうちの一つ *lncFAO* と名付けたRNAは炎症状態のマクロファージの細胞代謝を積極的に変更し、転写プログラムを変更させることで、炎症を収束させていることを見出し報告した。(Nakayama Y, Fujiu K et al., *PNAS* 2020)

lncFAO binds to mitochondrial enzyme in inflammation and promotes resolution by recovering cell metabolism



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 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 Ryozo, 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 -

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 Ryozo, 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 Fujiu Katsuhito, Manabe Ichiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Nerve?macrophage interactions in cardiovascular disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 81 ~ 95
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/intimm/dxab036	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0件

〔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
研究 分担者	小島 敏弥 (Kojima Toshiya) (30625588)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
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)	

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