

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03672

研究課題名(和文)臓器間連携を介したストレスメモリによる循環器疾患発症機序の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the pathogenesis of cardiovascular diseases by stress memory through interorgan cooperation

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) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、心臓へのストレスが臓器間連携を介して、造血幹細胞にストレスメモリを刻み込む機序の解明を目標とした。心不全の動物モデルを用いた検討において、心臓からのストレスはパラビオーシスを用いて際に、液性因子を介してストレスメモリが刻まれないことが分かったため、神経を介して生じている事象であると同定した。次に骨髄の中で生じている現象を確認すると交感神経のニューロパシーが生じている。具体的には神経そのものは存在し続けているものの、神経伝達物質を合成する酵素の発現低下を認めた。この結果、骨髄内の活性型TGF betaが低下することが造血幹細胞にストレスを蓄積させる臓器間連携機序であると同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全は再発しやすいことが知られているが、その機序は不明であった。本研究では一度心不全を生じた際にそのストレスが造血幹細胞に蓄積する機序を詳細に解析したものである。今回解明した機序に対する治療法の開発によって、心不全の再発を抑制できる可能性がある。心不全の反復は心不全のための入院が増えるだけでなく、他の臓器の病気にもなりやすくなることが知られており、心不全とその併存疾患を同時に抑制することで医療費抑制に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This research aims to elucidate the mechanisms by which stress on the heart imprints stress memory onto hematopoietic stem cells through inter-organ communication. In studies using animal models of heart failure, we found that stress from the heart, when examined using parabiosis, does not imprint stress memory through humoral factors. This led us to identify that the phenomenon occurs through neural pathways. Further examination of the bone marrow revealed that neuropathy in the sympathetic nerves occurs. Specifically, although the nerves themselves persist, there is a reduced expression of enzymes that synthesize neurotransmitters. Consequently, we identified that the decrease in active TGF beta within the bone marrow is the inter-organ communication mechanism that accumulates stress in hematopoietic stem cells.

研究分野：内科学

キーワード：心不全 心臓突然死 マクロファージ 臓器間連携

1．研究開始当初の背景

心不全（HF）は世界中で主要な死因の一つであり、医療の進歩にもかかわらず、その死亡率は依然として高いままです。心不全患者はしばしば急性増悪を繰り返し、慢性腎臓病や虚弱症候群などの併存疾患を発症します。このことから、心不全と他の併存疾患の間には病理学的な相互作用があると考えられますが、その具体的なメカニズムは十分に理解されていません。特に、慢性炎症は心不全を含む多くの疾患に共通する病理学的特徴であり、心不全が全身の慢性炎症を引き起こし、それがさらに他の臓器に影響を与える可能性があります。

さらに、最近の研究では、先天性免疫記憶が感染防御だけでなく、非感染性疾患の発症にも関与していることが示されています。心臓に常在するマクロファージは、健康状態と心臓のストレス時の両方で重要な役割を果たしており、特に左心室の圧力過負荷に対する保護や健全な電気伝導の維持に寄与しています。しかし、心臓のストレスや加齢により、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えられることが報告されています。このような背景から、心不全が造血幹細胞（HSC）やその子孫細胞に与える影響を解明することは重要な研究課題となっています。

2．研究の目的

本研究の目的は、心不全によって引き起こされる造血幹細胞（HSC）の変化が、心臓および他の臓器にどのように影響を及ぼすかを明らかにすることです。具体的には、心不全がHSCのエピジェネティックな状態をどのように変化させ、それが心臓のマクロファージサブタイプの生成能力にどのように影響するかを調査します。また、これらの変化が心不全の反復的な発生および併存疾患の発展にどのように寄与するかを解明することを目指します。さらに、心不全が腎臓や骨格筋に与える影響についても調査し、HSCの変化がこれらの臓器の病理にどのように関与するかを明らかにします。

3．研究の方法

本研究では、マウスモデルを用いて左心室に圧力過負荷を与える手法（TAC）によって心不全を誘導しました。TAC処置後4週間で心不全マウスの骨髄を採取し、それを健康な若年マウスに移植しました。移植後、受容マウスの心臓機能および組織病理を観察し、心臓、腎臓、骨格筋における病理的变化を詳細に解析しました。

さらに、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、グローバルなクロマチンアクセシビリティ解析やシングルセルRNAシーケンス（scRNA-seq）を実施しました。また、造血幹細胞の分化能および機能を評価するために、フローサイトメトリー解析を用いて単球およびマクロファージのサブタイプを識別しました。これにより、心不全がHSCのエピジェネティックな状態および分化能力に与える影響を詳細に調査しました。

4．研究成果

1. **心不全マウスから移植された骨髄は、受容マウスにおいて心機能低下と線維化を引き起こしました。** TAC 処置を受けた心不全マウスから採取した骨髄を移植されたマウスは、4 ヶ月後および 6 ヶ月後に心機能が低下し、心筋の線維化が進行していることが確認されました。このことは、心不全が HSC に長期的な影響を与え、その結果、移植されたマウスにおいても心臓の病理が進行することを示しています。
2. **HSC は心不全によってプロ炎症性マクロファージを生成する能力が増強され、その結果、心臓、腎臓、骨格筋における損傷が増大しました。** TAC 処置を受けた HSC は、健常な HSC に比べてプロ炎症性の CCR2+マクロファージをより多く生成することが確認されました。これらのマクロファージは、心臓の病的なリモデリングや腎臓および骨格筋の損傷に寄与することが示されました。
3. **クロマチンアクセシビリティ解析およびシングルセル RNA 解析により、心不全が HSC の TGF- β シグナル伝達を抑制し、その結果、骨髄における交感神経活動が低下することが明らかになりました。** 心不全マウスの HSC における TGF- β シグナル伝達経路の抑制は、クロマチンアクセシビリティの変化と関連しており、これが HSC の分化能力およびプロ炎症性マクロファージの生成に影響を与えていることが示されました。
4. **これらの結果は、心不全によるストレスが HSC のエピゲノムを変化させ、その結果、心不全および関連する併存疾患を引き起こす可能性があることを示唆しています。** 心不全が HSC に与える影響は、単に一過性のものではなく、長期的なエピジェネティックな変化を引き起こし、その結果、HSC から生成されるマクロファージのサブタイプが変化し、心不全やその他の臓器の病理に寄与することが示されました。

本研究により、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 のエピジェネティックな変化が心不全およびマルチモビディティの発症にどのように関与するかを理解することは、心不全の治療戦略を見直す上で重要なステップとなります。

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 1件/うちオープンアクセス 2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 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、2021-44452	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔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・助教 (12601)	
研究分担者	眞鍋 一郎 (Manabe Ichiro) (70359628)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	荷見 映理子 (Nimi 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 (Yukiteiru Nakayama) (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
---------	---------