

平成 30 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461125

研究課題名(和文) 心臓マクロファージによる不整脈発症機序の解明と治療法開発

研究課題名(英文) Impacts of Dysfunction in Cardiac Macrophages on Arrhythmia

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：これまで我々は心臓内に存在している炎症細胞である心臓マクロファージが心臓にどのような役割をしているのかを明らかにすることを検討してきた。この研究の中で我々はまず、心臓マクロファージが心臓の収縮を正常に保つために必要であることを見出した。さらに心臓には収縮を行う機能に加えて、脈を正確に打つという機能がある。心臓マクロファージを除去したマウスは、不整脈を発症することを見出した。このことから、心臓マクロファージのもう一つの機能として心臓の脈を正常に保つことが存在することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We have studied the novel function of cardiac resident macrophage on cardiac physiological function. First we found the cardiac macrophage is required for its stress response against cardiac pressure overload. In addition, making cardiac rhythm is another cardiac basic role beyond cardiac contraction. Macrophage depleted mouse by clodronate liposome administration resulted in severe arrhythmia and death. These results indicated cardiac macrophages are involved in cardiac rhythm making.

研究分野：循環器内科学

キーワード：不整脈 心不全 マクロファージ 炎症

1. 研究開始当初の背景

免疫細胞は組織の恒常性の維持に重要であると考えられており、心臓において傷害後の心肥大やリモデリングに関与し、その適応応答の破綻により心不全の発症に至ると考えられている。

2. 研究の目的

左心不全の発症においては心筋細胞と免疫細胞の相互作用が重要であることが知られている。しかし、重症心不全や肺高血圧の管理において右心不全管理の重要性が注目されてきている中、右心不全における免疫細胞の役割については明らかにされていない。本研究では、右心不全における免疫細胞の役割について検討した。

3. 研究の方法

C57BL/6J マウスに対して肺動脈絞扼術 (PAB) を行い、右心負荷モデルを作製した。このマウスにクロドロネートリポソームを投与して、マクロファージを除去した場合にどのような現象が起こるか検討し、マクロファージの右心機能、不整脈発症に関わっているかを検討した。

4. 研究成果

このモデルでは、右心への圧負荷により右室の肥大及び線維化を来し、右室特異的に炎症性細胞の浸潤を認めた。RAG-1 ノックアウトマウス、CD4 ノックアウトマウス、CD8 ノックアウトマウス、Clodronate liposome 投与によりマクロファージを除去したマウスに対してそれぞれ PAB を行ったところ、マクロファージを除去したマウスにおいてのみ死亡率が上昇し、その死因を調べたところ房室ブロックが生じていることが分かった。マクロファージ除去マウスの心房の遺伝子発現を解析したところギャップ結合を構成するコネキシン 40 の発現が低下していた。また、PAB 後の心臓中のマクロファージからはタンパク A が分泌されていることが分かった。

次に、新生仔培養心筋において scrape loading/dye transfer (SL/DT) 法を用いて細胞間のギャップ結合の機能を評価した。CD11b 陽性細胞を除去した培養心筋においてギャップ結合が減弱し、タンパク A の投与によってギャップ結合が回復した。

さらに、右冠動脈結紮により右室心筋梗塞モデルを作製した。タンパク A $-/-$ マウスからの骨髄移植を行ったマウスにおいて、wild type マウスからの骨髄移植を行ったマウスと比べて、右室心筋梗塞後の死亡率が高くなった。このことから、心臓中の骨髄細胞由来のタンパク A が生存に重要であることが示唆された。

以上より、マクロファージは右室圧負荷及び虚血時において心臓保護的に働いており、その機序としてギャップ結合の維持が関与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

(雑誌論文)(計 25 件)

Nakayama Y, Fujiu K., Can Anti-inflammatory Therapy Prevent Atrial Fibrillation in Myocardial Infarction Patients?, *Int Heart J.* 2018;59(1):3-5.

Matsubara T, Fujiu K., Correlation between nutritional state and prognosis of heart failure, with a focus on the immune system, *Int Heart J.* 2018, in press

Fujiu K., Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, Iwami S, Nakae S, Komuro I, Nagai R, Manabe I, A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation and cellular communication, *Nature Medicine*, 2017, doi:10.1038/nm.4326

Shibuta T, Waki K, Igarashi A, Yamamoto-Mitani N, Fujita H, Fujiu K., Kimura S, Waki H, Izumida Y, Sasako T, Suzuki R, Tamauchi T, Kadowaki T, Ohe K, Willingness of patients with diabetes to use an ICT-based self-management tool: A cross-sectional study, *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 7;5(1):e000322, 2017.

Hayashi A, Yamaguchi S, Waki K, Fujiu K., Hanafusa N, Nishi T, Tomita H, Kobayashi H, Fujita H, Kadowaki T, Nangaku M, Ohe K, Testing the feasibility and usability of a novel smartphone-based self-management support system for dialysis patients: A pilot study, *JMIR*, 6(4):e63, 2017

Matsuda J, Fujiu K., Roh S, Tajima M, Maki H, Kojima T, Ushiku T, Nawata K, Takeda N, Watanabe M, Akazawa H, Komuro I. Cardiac sarcoidosis diagnosed by incidental lymph node biopsy. *Int Heart J.* 2017;58:140-143

Numata G, Amiya E, Kojima T, Fujiu K., Hatano M, Watanabe M, Komuro I. Cardiac resynchronization therapy in patients with ebstein's anomaly: a case report. *Int Heart J*, 2017

Niwa R, Hasumi R, Fujiu K., Ueharra M, Nitta D, Hatano M, Akazawa H, Watanabe M, Komuro I, A case of multiple coronary artery-left ventricular micro fistulas complicated with hepatic arteriovenous fistulae, *Int Heart J*, 57, 123-126, 2016.

Hasumi E, Fujiu K., Imamura T, Iwata H, Sawaki D, Hosoya Y, Ando J, Kojima T, Shimizu Y, Oguri G, Matsubara T, Hatano M, Akazawa H, Watanabe M, Ono M, Komuro I, Cardiac Arrest Triggered by Subepicardial Aneurysm Without Cardiac Rupture, *Circ J*, 80, 538-540, 2016

Matsubara T, Fujiu K. Asada K, Kojima T, Makimoto H, Yamagata K, Shimizu Y, Hasumi E, Hatano M, Akazawa H, Komuro

- I, Direct Left Atrial Intracardiac Echocardiography Guided Ablation for Atrial Fibrillation without Employing Contrast medium, *Int J Cardiol*, 203, 733-739, 2016
- Ogata F, Fujiu K, Matsumoto S, Nakayama Y, Shibata M, Oike, Koushima I, Watabe T, Nagai R, Manabe I, Excess lymphangiogenesis co-operatively induced by macrophages and CD4+ T cells drives the pathogenesis of lymphedema, *The Journal of Investigative Dermatology*, 136, 706-714, 2016
- Yokota J, Fujiu K, Kojima T, Komuro I, Pseudo-Reentry of Atrial Tachycardia after Surgical Repair of Congenital Heart Disease, *J Cardiovasc Electrophysiol*, 27: 876-877, 2016, doi: 10.1111/jce.12932
- Waki K, Fujiu K, Hayashi A, Kimura S, Kobaashi H, Nangaku M, Kadowaki T, Ohe K, DialBetics: Smartphone-Based Self-Management for Type 2 Diabetes Patients on Insulin Injections, *JDST*, 10:804-805, 2016.
- Zempo H, Suzuki J, Ogawa O, Watanabe R, Fujiu K, Manabe I, Conway SJ, Taniyama Y, Morishita R, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. The influence of periostin positive cell-specific Klf5 deletion on aortic thickening in DOCA-salt hypertensive mice. *Hypertens Res*. 39: 764-768, 2016.
- Tan X, Fujiu K, Manabe I, Nishida J, Yamagishi R, Terashima Y, Matsushima K, Kaburaki T, Nagai R, Yanagi Y, Choroidal Neovascularization Is Inhibited in Splenic-Denervated or Splenectomized Mice with a Concomitant Decrease in Intraocular Macrophage. *PLoS One*, 11(8):e0160985, 2016
- Makimoto H, Fujiu K, Shimizu K, Lin T, Amiya E, Asada K, Kojima T, Daimon M, Meyer C, Komuro I, Impaired heart rate variability in patients with non-diabetic chronic kidney disease – prominent disruption of vagal control and daily fluctuation, *IJC Metabolic & Endocrine*, 9: 22-27, 2015
- Nishio M, Nakahara M, Saeki K, Fujiu K, Iwata H, Manabe I, You A, Saeki K. Pro- vs anti-stenotic capacities of type-I vs type-II human induced pluripotent-derived endothelial cells. *World J Transl Med* 4 (3): 113-122, 2015.
- Yokota J, Fujiu K, Tanimito H, Nebiwa H, Kashiwa K, Kinoshita O, Nawata K, Kimura M, Satsu T, Chou K, Sumitani M, Ono M, Komuro I., Electromagnetic interference between continuous-flow left ventricular assist device and cardiac resynchronization therapy defibrillator due to an unrecognized mechanism., *Int J Cardiol*. 2015 Jan 20;179:510-3.
- Tse H-F, Turner S, Sanders P, Okuyama Y, Fujiu K, Cheung C-W, Russo M, Green MDS, Yiu K-H, Siu C-W. Thoracic spinal cord stimulation for heart failure as a restorative treatment (scs heart study): First-in-man experience. *Heart Rhythm*. 2015; 12(3):588-95
- Noda S, Asano Y, Nishimura S, Taniguchi T, Fujiu K, Manabe I, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa S, Akamata K, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tsuruta D, Trojanowska M, Nagai R, and Sato S, Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis, *Nat Commun*, 2014 Dec 12;5:5797. doi: 10.1038/ncomms6797
- Tan X, Fujiu K, Manabe I, Nishida J, Yamagishi J, Nagai E, Yanagi Y, Choroidal neovascularization is inhibited via an intraocular decrease of inflammatory cells in mice lacking complement component C3, *Sci Rep*, 2015, 15702
- Fujiu K, Nagai R, Fibroblast-mediated pathways in cardiac hypertrophy, *J Mol Cell Cardiol.*, 2014;70:64-73, doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.01.013
- Fujiu K, Wang J, Nagai R, Cardio-Protective Function of Cardiac Macrophage, *Cardiovasc Res*, 2014;102(2):232-9
- Wang JH, Eguchi K, Matsumoto S, Fujiu K, Komuro I, Nagai R, Manabe I, The ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid, Eicosapentaenoic Acid, Attenuates Abdominal Aortic Aneurysm Development via Suppression of Tissue Remodeling, *PLoS One*. 2014 May 5;9(5):e96286. doi: 10.1371/journal.pone.0096286
- Ogata F, Fujiu K, Koshim I, Nagai R, Manabe I, Phenotypic modulation of smooth muscle cells in lymphedema., *Br J Dermatol*. 2014 Oct 15. doi: 10.1111/bjd.13482.
- [学会発表](計 9件)
- Fujiu K, Renal Collecting Duct Epithelial Cell Controls Kidney Disease and Adaptation to Cardiac Stress through Tissue Macrophage Activation., ISN Frontiers Meetings 2018, 2018/2/23, Tokyo, (invited speaker)
- Fujiu K, HIS Bundle Pacing for Brady Patients, HIS Pacing Symposium, CardioRhythm 2017, 2017/2/24, Hong Kong, China, (invited speaker)

Fujiu K, Manabe I, Komuro I, Cardiac Macrophage is Required to Avoid Heart Failure and Cardiac Sudden Death after Pressure Overload, Keystone Symposia Conference: Mitochondria, Metabolism and Heart, 2017/5/12, Santa Fe, USA, (invited speaker)

Fujiu K, Cardiac Macrophage is a Novel Target of Regenerative Medicine on Arrhythmia, Regenerative Medicine and Arrhythmias, The joint meeting of the 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS 2017) and the 64th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS2017), 2017/9/16, Yokohama, Japan, (invited speaker)

Fujiu K, HIS bundle pacing for bradycardia patients, Pacing Therapy Program HIS BUNDLE PACING- Case Study and Discussion Session, The joint meeting of the 10th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS 2017) and the 64th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS2017), 2017/9/17, Yokohama, Japan, (invited speaker)

Sugita J, Fujiu K, Nakayama Y, Matsubara T, Matsuda J, Manabe I, Komuro I, Cardiac Macrophage is Required to Avoid Atrioventricular Block After Right Heart Pressure Overload, Annual Scientific Session of American Heart Association, 2016/11/13, New Orleans, USA, 2016

Makimoto H, Fujiu K, Shimizu K, Amiya E, Kojima T, Daimon M, Meyer C, Komuro I, Diverge Responses of Cardiac Autonomic Function to Beta-blocker Therapy Depending on Chronic Kidney Disease, ESC, 2015

Fujiu K, Regulation of cardiac contractility by monocyte/ macrophage lineages,

International Symposium on Development of Medical Technologies for Treating Intractable Cancers and Cardiovascular Diseases, Tokyo, Japan, 2013 (invited speaker)

Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Nagai R, Komuro I, Cardiac Macrophages Facilitate Atrioventricular Conduction and Right Ventricular Function after Right Ventricular Pressure Overload, the ISHR XXI World Congress, Sandiego, USA, 2013

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：機械学習により自動的に高速・高感度・高精度化する次世代多次元情報フローサイトメトリーの要素機構、及びその統合システム

発明者：太田禎生、堀崎遼一、佐藤一誠、藤生克仁、山口聡子、脇嘉代、板橋踊子

権利者：太田禎生、堀崎遼一、佐藤一誠、藤生克仁、山口聡子、脇嘉代、板橋踊子

種類：特願

番号：2015-212356

取得年月日：(出願日 2015/10/289)

国内外の別：国内

6 . 研究組織

(1)研究代表者

藤生 克仁 (FUJIU, Katsuhito)

東京大学・大学院医学系研究科・特任准教授

研究者番号：30422306