

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	東京大学大学院医学系研究科 健康空間情報学講座/循環器内科
氏 名	藤生 克仁
研究テーマ	心筋細胞と心臓マクロファージの相互作用による恒常性維持機構

研究目的 多種の心不全治療薬・デバイスを用いた心不全治療法が普及してきているが、心不全死患者数は増加の一途を辿っており、心筋細胞のみに焦点を当て開発されてきた現在の治療法はすでに限界に達している。この状況を打開するため、全く新しい治療標的を開拓する必要がある。我々は、心臓内に存在している心臓マクロファージが心筋細胞に働きかけ、心機能の制御・心不全の発症に強く関与している新規の予備的知見を得ていた。この知見に基づき、本研究計画では、①心臓マクロファージが心機能を制御し、恒常性を維持する機序・またその恒常性の破綻である心疾患発症に関わる機序について解明し、さらに、②心臓マクロファージはどのような制御を受けているのかを明らかにし、最終的に③新しい治療に応用可能な新規標的分子・病態形成メカニズムを複数同定することを目的とした。

研究手法 細胞特異的遺伝子改変マウスを用い、心臓マクロファージの機能解析を行った。機能解析には次世代シーケンサーとバイオインフォマティクスによるデータマイニングにより心不全に関与する新規機能的分子の同定を試みた。機能的分子は今後治療介入への応用を考慮し、分泌蛋白および long non coding RNA (lncRNA: リンク RNA) に焦点を当て、心臓マクロファージがどのような分子を介して心筋細胞に影響を与え、どのような分子によって制御を受け、心機能・心不全と関わるかを詳細に検討した。

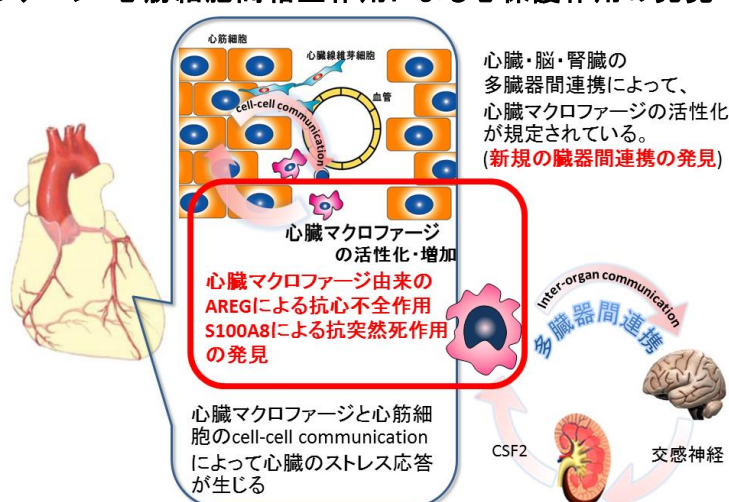
研究成果 本研究助成を通じて以下の4点を明らかにし、主たる内容として特許1件取得、論文投稿中(リバイズ中2件、投稿準備中3件)であり、関連した論文として、26本の論文を掲載、1本の特許申請中、2本の論文投稿中(リバイズ中)である。

研究成果1. 心・脳・腎を介した心臓マクロファージ・心筋細胞間相互作用による心保護作用の発見

心臓負荷時に心臓→(迷走神経求心路、痛覚神経)→脳→交感神経遠心路(β2シグナル)→腎臓へ神経を介して大きくシグナルが伝達し、最終的に腎臓内の血管内皮細胞から colony-stimulating factor 2(CSF2)が血中に分泌され、心臓マクロファージが選択的に増加し、心筋細胞に心保護的に働くという新たな臓器連携の存在を発見し、この臓器連携が正常に働かないと心不全・心不全死が発症することも明らかとした。

研究成果2. 心臓マクロファージのアンフィレギュリンが心筋細胞代謝を制御し、心保護的に働くことを発見 心臓マクロファージの心保護作用は、心臓マクロファージが特異的に分泌する Amphiregulin (AREG)がその作用分子であった。AREGは心筋細胞を肥大させ、心負荷に対して必要な適応現象である心肥大を惹起する。さらに、AREGは心筋細胞の解糖系の律速酵素であるピルビン酸脱水素酵素(PDH)のリン酸化を制御し、心筋細胞のエネルギー供給を制御していた。

研究成果3. 心臓マクロファージの S100A8, AREG は心筋梗塞時の突然死の発症を抑制していることを発見 心筋梗塞時には心臓マクロファージ・好中球由来の S100A8, AREG が心臓内刺激伝導系を強化していた。心臓マクロファージ、好中球の S100a8, Areg の欠損は心筋梗塞時に著明に完全房室ブロックによる突然死が生じる。**研究成果4. マクロファージ特異的の新規 lncRNA TCONS_9856 は炎症収束に働く機能的な新規 lncRNA である** マクロファージ特異的な lncRNA を複数同定し、そのうちのひとつ TCONS_9856 はノックアウトマウスを用いた *in vivo* 炎症モデルにおいてマクロファージの炎症を収束させることを明らかにし、マクロファージの lncRNA が治療標的となりえることを実証した。



研究成果の概要 心臓・脳・腎臓の連携によって心臓マクロファージが増加し、マクロファージ由来のアンフィレギュリン(AREG)や S100A8 を介して心筋細胞と相互作用し、心臓の恒常性が保たれており、いずれの破綻も心不全死・突然死を生じる。

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所 属	東京大学大学院医学系研究科 健康空間情報学講座/循環器内科
氏 名	藤生 克仁

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Makimoto H, <u>Fujiu K</u> , 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, <i>IJC Metabolic & Endocrine</i> , in press, 査読有り
2	Hasumi E, <u>Fujiu K</u> , 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, <i>Circulation Journal</i> , in press. (<u>Corresponding author</u>), 査読有り
3	Niwa R, Hasumi R, <u>Fujiu K</u> , 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, <i>International Heart Journal</i> , in press. (<u>Corresponding author</u>), 査読有り
4	Tan X, <u>Fujiu K</u> , 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, <i>Scientific Report</i> in press, 査読有り
5	Tse H-F, Turner S, Sanders P, Okuyama Y, <u>Fujiu K</u> , 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, <i>Heart Rhythm</i> , 12, 588-595, 2015, 査読有り
6	Yokota J, <u>Fujiu K</u> , Tanimoto H, Nebiya 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, <i>International Journal of Cardiology</i> , 179:510-3, 2015, (<u>Corresponding author</u>), 査読有り
7	藤生克仁、心腎連関による心臓リモデリング機序, 最新医学、最新医学社, Vol. 70, No. 6, 1130-1135, 2015, 査読有り
8	藤生克仁、心腎脳ネットワークと慢性炎症制御、別冊 bioclinica, vol.4 No.2, 2015, 査読無し
9	Noda S, Asano Y, Nishimura S, Taniguchi T, <u>Fujiu K</u> , 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, <i>Nature Communication</i> , 12(5): 5797, 2014, 査読有り

10	Ogata F, <u>Fujiu K</u> , Koshim I, Nagai R, Manabe I., Phenotypic modulation of smooth muscle cells in lymphedema, <i>British Journal of Dermatology</i> , 172(5):1286-93, 2014, 査読有り
11	Wang JH, Eguchi K, Matsumoto S, <u>Fujiu K</u> , Komuro I, Nagai R, Manabe I, The ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid, Eicosapentaenoic Acid, Attenuates Abdominal Aortic Aneurysm Development via Suppression of Tissue Remodeling, <i>PLoS One</i> , 9(5):e96286, 2014, 査読有り
12	<u>Fujiu K</u> , Wang J, Nagai R, Cardio-Protective Function of Cardiac Macrophage, <i>Cardiovascular Research</i> , 102(2):232-9, 2014, (Corresponding author), 査読有り
13	Daida H, Nohara R, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, Kurabayashi M, Masuda I, Sakuma I, Yamazaki T, Yokoi H, Yoshida M, and Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators: <u>Fujiu K</u> et al, Can intensive lipid-lowering therapy improve the carotid intima-media thickness in Japanese subjects under primary prevention for cardiovascular disease?: The JART and JART extension subanalysis, <i>Journal of Atherosclerosis and Thrombosis</i> , 21(7):739-54, 2014, 査読有り
14	Kojima T, Imai Y, Tsushima K, Uno K, <u>Fujiu K</u> , Iiri T, Nishimatsu H, Suzuki T, Sugiyama H, Asada K, Nakao T, Yamashita H, Hirata Y, Nagai R, Temporary dual-chamber pacing can stabilize hemodynamics during noncardiac surgery in a patient with left ventricular hypertrophy and outflow obstruction, <i>Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia</i> , 28(1):124-7, 2014, 査読有り
15	<u>Fujiu K</u> , Nagai R, Fibroblast-mediated pathways in cardiac hypertrophy, <i>Journal of Molecular Cellular Cardiology</i> , 70:64-73, 2014, (Corresponding author), 査読有り
16	特願 2014-037339 発明者 藤生克仁、真鍋一郎、柴田宗彦、永井良三、大村智、中野洋文、砂塚敏明、廣瀬友靖、山地賢三郎、木戸博 発明の名称 新規 PDK4 阻害薬を有効成分として含有する心不全の治療および予防薬 出願人 国立大学法人 東京大学、学校法人北里研究所、国立大学法人徳島大学 出現日 2014年2月27日
17	藤生克仁、真鍋一郎、心腎連関と交感神経、腎・高血圧の最新治療、Vol. 3, No.1, 12-18, 2014, 査読無し
18	藤生克仁、発作性上室性頻拍症への対応、medicina, Vol.51, No.9, 1670-1673, 2014, 査読無し
19	Murasawa T, <u>Fujiu K</u> , Yokota J, Iwazaki K, Tanimoto H, Miyazaki S, Asada K, Kojima T, Imai Y, Sumitani M, Komuro I, Continuous Cardiac Stroke Volume Monitoring Leads to Early Detection of Cardiac Tamponade in the Percutaneous Intracardiac Intervention, <i>Journal of Hypertension</i> , 2:122, doi: 10.4172/2167-1095.1000122, 2013, (Corresponding author), 査読有り
20	Shen H, Eguchi K, Kono N, <u>Fujiu K</u> , Matsumoto S, Shibata M, Oishi-Tanaka Y, Komuro I, Arai H, Nagai R, Manabe I, Saturated Fatty Acid Palmitate Aggravates Neointima Formation by Promoting Smooth Muscle Phenotypic Modulation, <i>Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology</i> , 33(11):2596-607, 2013, 査読有り
21	Kojima T, Imai Y, <u>Fujiu K</u> , Asada K, Ando J, Watanabe M, Yamashita H, Komuro I, An elevated cibenzoline level interacted with cyclosporine caused ventricular tachyarrhythmia and high defibrillation threshold in hypertrophic cardiomyopathy, <i>International Journal of Cardiology</i> , 168(1):e24-6, 2013, 査読有り
22	Nohara R, Daida H, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, Kurabayashi M, Masuda I, Sakuma I, Yamazaki T, Yokoi H, Yoshida M and Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators: <u>Fujiu K</u> et al, Effect of long-term intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness--Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) extension study, <i>Circulation Journal</i> , 77(6):1526-33, 2013, 査読有り

23	藤生克仁、真鍋一郎、老化寿命研究の最前線、臓器間連携・細胞間相互作用による循環器・代謝疾患発症メカニズム、実験医学、Vol. 31, No. 20 (増刊), 2013, 査読有り
24	藤生克仁、生活習慣病におけるマクロファージ マクロファージ極性変化による腎組織リモデリング機構、医学のあゆみ、vol 246, No.11, 2013, 査読無し
25	藤生克仁、真鍋一郎、特集「臓器連関による代謝調節 Up-to-Date」心腎連関の機序の最新知見、血管医学、14(1), 37-44, 2013, 査読無し
26	藤生克仁、真鍋一郎、連載「バイオマーカーと心血管疾患の評価」GM-CSF、血管医学、14(2), 2013, 査読無し
27	藤生克仁、心房粗動、Credential, No.55, April, 2013, 査読無し

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015年	第二回包括的グリア研究会, 藤生克仁、心臓腎脳連関と心不全
2	2015年	藤生克仁、『古くて新しい心房細動の抗不整脈薬による治療－アブレーションによる治療は本当に最強なのか？－』, 実臨床における心房細動治療～病診連携の果たす役割～, 東京, 2015/2/13, (invited speaker)
3	2015年	藤生克仁、NOAC 投与中に心タンポナーデを発症したアブレーション2症例, Expert Meeting for core members, 東京, 2015/2/3, (invited speaker)
4	2014年	第14回抗加齢医学会総会、藤生克仁、臓器間連関とアンチエイジング
5	2014年	第 78 回日本循環器学会学術集会, 藤生克仁, Cardiac Macrophages Facilitate Atrioventricular Conduction and Right Ventricular Function after Right Ventricular Pressure Overload
6	2014年	第 78 回日本循環器学会学術集会, Fujiu K, Intracardiac Ultrasound for Left Atrial Navigation on Catheter Ablation for Atrial Fibrillation
7	2014年	病態代謝・血管医学セミナー, 藤生克仁, マクロファージを軸とする臓器連関
8	2014年	第 1 回 iHF フォーラム, 藤生克仁、マクロファージ不全による心不全発症機序の解明
9	2014年	第15回関東・心血管フォーラム, 藤生克仁, 炎症細胞による心臓制御機構
10	2013年	The ISHR XXI World Congress, Fujiu K, Cardiac Macrophages Facilitate Atrioventricular Conduction and Right Ventricular Function after Right Ventricular Pressure Overload
11	2013年	International Symposium on Development of Medical Technologies for Treating Intractable Cancers and Cardiovascular Diseases, Fujiu K, Regulation of cardiac contractility by monocyte/ macrophage lineages
12	2013年	第 77 回日本循環器学会学術集会, Fujiu K, Manabe I, Shibata M, Nagai R, Komuro I, GM-CSF mediates the cardiac adaptive response through the heart-brain-kidney interaction,
13	2013年	第 23 回日本病態生理学会、藤生克仁、真鍋一郎、柴田宗彦、永井良三、小室一成、マクロファージを軸とした細胞間・臓器間連携による心臓恒常性維持機構
14	2013年	第 17 回日本心不全学会学術集会、Fujiu K, Dynamic Homeostasis in Stress Responses of Heart through Heart-Kidney Interaction, Symposium

15	2013年	第4回東京アブレーションフォーラム、藤生克仁、造影剤無使用心房細動アブレーションの利点と限界
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	<i>in revision</i> /2015.11 に再投稿予定	A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation and cellular communication, <i>Nature</i>
2	特許出願中 (国内・国際)	超高速カメラと機械学習分類による新規イメージング・サイトメトリーに関する特許
3	<i>in revision</i> /2015.11 に再投稿予定	Excess lymphangiogenesis co-operatively induced by macrophages and CD4+ T cells drives the pathogenesis of lymphedema, <i>Journal of Pathology</i>
4	<i>in revision</i> /2015.12 に再投稿予定	Sympathetic blockage of sympathetic nerve inhibits choroidal neovascularization via intraocular decrease of macrophages in mice, <i>Plos One</i>
5	<i>in revision</i> /2015.10 再投稿済み	Direct Left Atrial Intracardiac Echocardiography Guided Ablation for Atrial Fibrillation without Employing Contrast medium, <i>International Journal of Cardiology</i>
6	2015年12月	第6回日本心臓弁膜症学会 (invited speaker)
7	2016年3月	第80回日本循環器学会 会長特別企画 (invited speaker)