

研究助成 2016—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	東京大学医学部附属病院 循環器内科
氏 名	中山 幸輝
研究テーマ	新たな心機能制御要素としての心臓マクロファージの機能解析

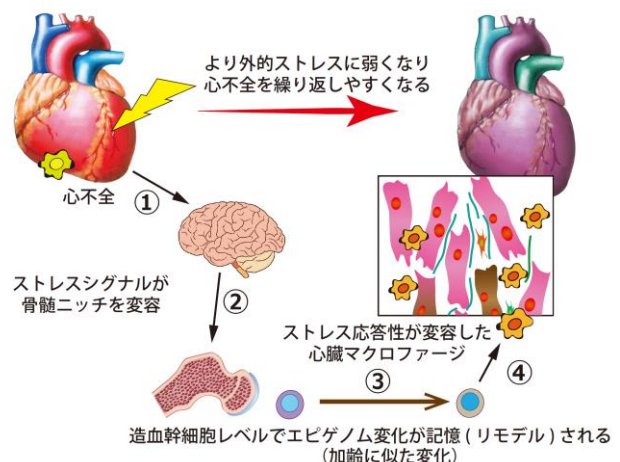
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

**【研究背景】** 高齢心不全症例の増加が顕著になっているが、従来の心不全治療では、健康寿命の延伸は得られていない。心臓の加齢変化の病態生理を解明し、繰り返す心不全を予防する新たな治療戦略を創出することは喫緊の課題である。我々は、心臓間質に存在する組織マクロファージが、心保護的蛋白アンフィレギュリン(Areg)の分泌を介して恒常性維持に重要な役割を担っていることを報告した(Fujiu, Nakayama et al, *Nat Med*, 2017)。心臓マクロファージの細胞起源は、心不全や加齢に伴って胎児肝単球由来から骨髄単球由来に変化すると考えられている。一方で、細胞起源の変遷に伴う心臓マクロファージの表現型の変化が心機能に与える影響についての報告はない。また、骨髄は老化すると造血幹細胞(HSC)レベルで質的变化をする。そこで、①骨髄老化に伴う心臓マクロファージのエピゲノムの変化が、心臓の恒常性維持を破綻させ組織リモデリングを引き起こす、②心不全になると骨髄ニッチが変化してHSC自体が変化する、という仮説に基づき心不全の新たな病態解明を図る。

**【研究成果】** まずは骨髄老化が心機能に与える影響を評価するため、老年マウスの骨髄を若年マウスに移植したところ、自然経過で慢性期に心筋線維化が進んで収縮能が低下した。つまり、老化に伴って心臓の線維化を進ませるのは血清中蛋白ではなく細胞成分と考えられた。そこで、加齢によって表現型が変化した免疫細胞がロバストネスを失って心臓実質の恒常性を摂動させると仮説を立てた。老化骨髄由来の心臓マクロファージの表面マーカーや発現解析すると炎症性表現形をとることが分かった。

続いて心不全が骨髄に与える影響を解析するため、EdU 投与後の心不全マウスの骨髄 HSC を解析すると、老化した骨髄で見られるように、EdU 陽性 HSC が増加した(細胞増殖シグナルが入る)。parabiosis の実験から、心不全になると循環を介さない、神経を介したストレスシグナルが骨髄に入り(図中①②)、HSC のエピゲノムを変化させると考えられた。骨髄の内皮細胞や間葉系幹細胞の発現や細胞数の解析でも心不全によって変化することが新たに分かった。老化マウスや心不全マウスの HSC を健常マウスの HSC と competitive に移植すると、若年マウス HSC 由来細胞と比較して、両者は同様に骨髄系細胞に偏向して分化することが分かり(図中③)、老化マウスや心不全マウスの HSC 由来の心臓マクロファージが、より炎症性の表現型を示す(図中④)ことが分かった。このように心不全を起こすと脳、神経を介して骨髄に、老化した際と同様のリモデリングを起こし、HSC レベルでエピゲノムが変化することで骨髄単球、さらには心臓マクロファージの表現型を炎症性にすると考えられた。このことが老化や心不全を起こした心臓で外的ストレスに対する忍容性を低下させ、さらなる心機能低下を引き起こすと分かった。心不全を起こすとどのように神経系のリモデリングが起きるのか、心臓圧センサーへの介入による骨髄変化を見たり、HSC の single cell RNA-seq や骨髄の免疫染色により構造的、機能的変化を解析したりして、心臓・脳・骨髄という新たな臓器連関の解明を図っている。

これらの知見は、臓器の微小環境における恒常性維持の破綻といった、生活習慣病を始めとする様々な疾患における基盤となる分子機構の解明に繋がられると考えられた。



**研究助成 2016—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	東京大学医学部附属病院 循環器内科
氏	名	中山 幸輝

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 国内外雑誌を問わない。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>	
1	<p><u>Nakayama Y</u>, Fujiu K.            Can Anti-inflammatory Therapy Prevent Atrial Fibrillation in Myocardial Infarction Patients?  <i>International Heart Journal</i>. 59:3-5,2018. 査読有</p>
2	<p>Fujiu K, Shibata M, <u>Nakayama Y</u>, 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.  <i>Nature Medicine</i> 3:611-622,2017. 査読有</p>
3	<p>Hachiya R, Shiihashi T, Shirakawa I, Iwasaki Y, Matsumura Y, Oishi Y, <u>Nakayama Y</u>, Miyamoto Y, Manabe I, Ochi K, Tanaka M, Goda N, Sakai J, Suganami T, Ogawa Y.            The H3K9 methyltransferase Setdb1 regulates TLR4-mediated inflammatory responses in macrophages.  <i>Scientific Reports</i>. 28:28845,2016. 査読有</p>

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2018年9月	Cell Symposia; Aging and Metabolism Yukiteru Nakayama The protective role of cardiac macrophages in cardiac function and the mechanism of regulation
2	2018年1月	第1回日本循環器学会基礎研究フォーラム Yukiteru Nakayama The protective role of cardiac macrophages in cardiac function and the mechanism of regulation
3	2017年12月	第34回国際心臓研究学会日本部会 Featured Research Session Yukiteru Nakayama The protective role of cardiac macrophages in cardiac function and the mechanism of regulation
4	2017年5月	Keystone Symposia; Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease Yukiteru Nakayama The protective role of cardiac macrophages in cardiac function and the mechanism of regulation
5	2017年3月	第81回日本循環器学会学術集会 中山 幸輝 The Protective Role of Cardiac Macrophages in Cardiac Function and the Mechanism of Regulation
6	2016年12月	第20回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 YIA 受賞 中山 幸輝 心臓組織マクロファージの心機能に与える影響と機能制御の解明
7	2016年12月	第39回日本分子生物学会年会 優秀ポスター賞 中山 幸輝 心臓マクロファージの心保護的作用とその制御機構
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2018年6月	Nakayama Y, Fujiu K, Komuro I, Manabe I. A long noncoding RNA controls inflammatory activation via fatty acid oxidation in macrophage. 投稿中
2	2019年3月	中山幸輝、藤生克仁 心腎連関のメカニズム Cutting-edge knowledge about Cardio-Renal Syndrome 実験医学増刊
3		