

研究助成 2017－生活習慣病領域－

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	公益財団法人 心臓血管研究所
氏 名	仙波 宏章
研 究 テーマ	心臓線維化を制御するマクロファージ由来タンパク質

- ・ 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）

【研究目的】

心臓は膨らみ（拡張）縮み（収縮）を繰り返すことで、ポンプとして血液を全身に巡らせています。この働きが何らかの理由で障害されることを心不全と呼びますが、我が国の心不全患者は爆発的に増加しており、大きな社会問題となっています。心不全には、収縮する能力が低下するタイプだけでなく、心臓の構造が固くなり拡張能力が低下するタイプが非常に多いことが知られています。しかし、拡張障害性の心不全に対する有効な治療法は、実はいまだに確立されていません。そこで我々は、拡張障害性心不全に対する新たな治療法の開発を最終目標とし、そのためにまずは拡張障害の原因である心臓の組織が固くなる現象（線維化）のメカニズムを詳細に解明することを目指して本研究を開始しました。

【研究方法】

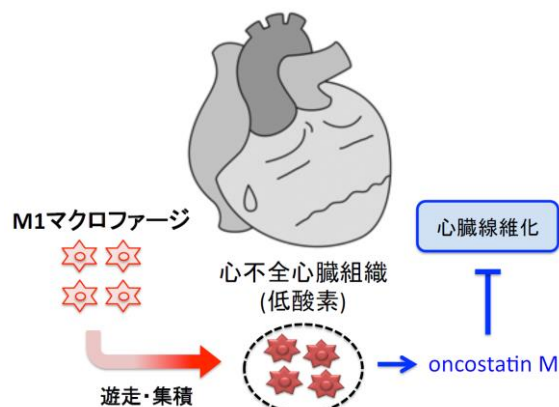
我々は、心不全の実験方法である横行大動脈圧負荷モデル(Transverse Aortic Constriction in mice, TAC)を用いて、心不全の心臓組織にはマクロファージという細胞が多く集まっていることを見出しました。そこで我々はこのマクロファージに着目し、遺伝子・細胞・組織レベルの様々な実験方法を用いて心臓線維化におけるマクロファージの役割を解析しました。

【研究により得られた成果】

我々は、心不全の心臓組織には活発に働くタイプのマクロファージが集まっていること、そのマクロファージは酸素が少ない（低酸素）という刺激を受けることで一層活発に働くこと、そしてマクロファージはoncostatin Mというタンパク質を分泌して心臓の線維化を抑制していることを実験結果から見出しました。さらには、実験だけでなく実際のヒトの心不全症例の心筋組織も解析し、oncostatin Mの多い心臓ほど線維化の度合いが軽いという特徴を確認しました。これはすなわち、マクロファージはoncostatin Mを分泌することで心臓を線維化から守る働きをしている、ということ意味着しています。

マクロファージによる心臓線維化抑制メカニズムを解明した
本研究の成果は、拡張障害性心不全の新規治療法の開発につながることを期待でき、これまで全く有効な治療が無かった多くの心不全患者さんにとって、非常に有意義であったと考えられます。

現在は、心臓病におけるoncostatin Mの役割について、さらに幅広く研究を推進しています。



研究助成 2017 – 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	公益財団法人 心臓血管研究所
氏	名	仙波 宏章

1. 論文発表実績

- ・ 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	Hajime Abe, Norihiko Takeda, Takayuki Isagawa, <u>Hiroaki Semba</u> , Satoshi Nishimura, Masaki Suimye Morioka, Yu Nakagama, Tatsuyuki Sato, Katsura Soma, Katsuhiko Koyama, Masaki Wake, Manami Katoh, Masataka Asagiri, Michael L. Neugent, Jung-whan Kim, Christian Stockmann, Tomo Yonezawa, Ryo Inuzuka, Yasushi Hirota, Koji Maemura, Takeshi Yamashita, Kinya Otsu, Ichiro Manabe, Ryoza Nagai, Issei Komuro. "Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M" Nature Communications 10, 2824, 2019（査読あり）
2	Yoshimi Numao, Shinya Suzuki, Hiroto Kano, Junji Yajima, Yuji Oikawa, Shunsuke Matsuno, Takuto Arita, Naoharu Yagi, <u>Hiroaki Semba</u> , Yuko Kato, Takayuki Otsuka, Tokuhisa Uejima, Takeshi Yamashita. "Eleven-year temporal trends of clinical characteristics and long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome in the Shinken database." Heart and Vessels 34(2):199-207. 2019（査読あり）
3	Minoru Matsuhama, Satoshi Arimura, Kenichi Sasaki, <u>Hiroaki Semba</u> , Yuko Kato, Shinya Suzuki, Tokuhisa Uejima, Junji Yajima, Takeshi Yamashita, Takashi Kuniyoshi. "External suture annuloplasty for mild to moderate and moderate aortic regurgitation due to an isolated type Ic lesion" General thoracic and cardiovascular surgery . 67: 855-860. 2019（査読あり）
4	Shinya Suzuki, Takeshi Yamashita, Tsuyoshi Sakama, Takuto Arita, Naoharu Yagi, Takayuki Otsuka, <u>Hiroaki Semba</u> , Hiroto Kano, Shunsuke Matsuno, Yuko Kato, Tokuhisa Uejima, Yuji Oikawa, Minoru Matsuhama, Junji Yajima. "Comparison of risk models for mortality and cardiovascular events between machine learning and conventional logistic regression analysis" PLoS ONE 14(9): e0221911.（査読あり）
5	Masaaki Shoji, Shinya Suzuki, Takayuki Otsuka, Takuto Arita, Naoharu Yagi, <u>Hiroaki Semba</u> , Hiroto Kano, Shunsuke Matsuno, Yuko Kato, Tokuhisa Uejima, Yuji Oikawa, Minoru Matsuhama, Junji Yajima, Takeshi Yamashita. "A Simple Formula for Predicting the Maintenance Dose of Warfarin with Reference to the Initial Response to

	Low Dosing at an Outpatient Clinic" Internal Medicine 3415-19. 2020 (査読あり)
6	Riku Arai, Hiroto Kano, Shinya Suzuki, <u>Hiroaki Semba</u> , Takuto Arita, Naoharu Yagi, Takayuki Otsuka, Shunsuke Matsuno, Minoru Matsuhama, Yuko Kato, Tokuhisa Uejima, Yuji Oikawa, Yasuo Okumura, Junji Yajima, Takeshi Yamashita. "Myocardial bridging is an independent predictor of positive spasm provocation testing by intracoronary ergonovine injections: a retrospective observational study" Heart and Vessels 1-13. 2019 (査読あり)
7	Takuto Arita, Shinya Suzuki, Naoharu Yagi, Takayuki Otsuka, <u>Hiroaki Semba</u> , Hiroto Kano, Shunsuke Matsuno, Yuko Kato, Tokuhisa Uejima, Yuji Oikawa, Minoru Matsuhama, Junji Yajima, Takeshi Yamashita. "Impact of Atrial Fibrillation on Falls in Older Patients: Which is a Problem, Existence or Persistence?" Journal of the American Medical Directors Association 20.6: 765-769. 2019 (査読あり)
8	Yuko Kato, Shinya Suzuki, Tokuhisa Uejima, <u>Hiroaki Semba</u> , Takuto Arita, Naoharu Yagi, Hiroto Kano, Shunsuke Matsuno, Takayuki Otsuka, Yuji Oikawa, Minoru Matsuhama, Junji Yajima, Takeshi Yamashita. "Relationship between age and maximal heart rate in atrial fibrillation" European journal of preventive cardiology 2047487318823109, 2019 (査読あり)
9	Naoharu Yagi, Shinya Suzuki, Takuto Arita, Takayuki Otsuka, <u>Hiroaki Semba</u> , Hiroto Kano, Shunsuke Matsuno, Yuko Kato, Tokuhisa Uejima, Yuji Oikawa, Junji Yajima, Minoru Matsuhama, Takeshi Yamashita. "Creatinine clearance and inappropriate dose of rivaroxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation" Heart and Vessels 1-8. 2019 (査読あり)
10	Riku Arai, Shinya Suzuki, <u>Hiroaki Semba</u> , Takuto Arita, Naoharu Yagi, Takayuki Otsuka, Koichi Sagara, Kenichi Sasaki, Hiroto Kano, Shunsuke Matsuno, Yuko Kato, Tokuhisa Uejima, Yuji Oikawa, Takashi Kuniyama, Junji Yajima, Takeshi Yamashita. "The predictive role of E/e' on ischemic stroke and atrial fibrillation in Japanese patients without atrial fibrillation." Journal of Cardiology 72(1):33-41. 2018. (査読あり)
11	Kazufumi Aihara, Yuko Kato, Shinya Suzuki, Takuto Arita, Naoharu Yagi, <u>Hiroaki Semba</u> , Hiroto Kano, Shunsuke Matsuno, Takayuki Otsuka, Tokuhisa Uejima, Yuji Oikawa, Takashi Kuniyama, Junji Yajima, Takeshi Yamashita. "Prognostic value of the heart rate profile during exercise in patients with atrial fibrillation." European journal of preventive cardiology 25(15):1634-1641. 2018. (査読あり)
12	Yuko Kato, Shinya Suzuki, Tokuhisa Uejima, <u>Hiroaki Semba</u> , Osamu Nagayama, Etsuko Hayama, Takuto Arita, Naoharu Yagi, Hiroto Kano, Shunsuke Matsuno, Takayuki Otsuka, Yuji Oikawa, Takashi Kuniyama, Junji Yajima, Takeshi Yamashita. "Relationship between the prognostic value of ventilatory efficiency and age in patients with heart failure." European journal of preventive cardiology 25(7):731-739. 2018. (査読あり)

13	Yuko Kato, Shinya Suzuki, Tokuhisa Uejima, <u>Hiroaki Semba</u> , Takeshi Yamashita. " Variable prognostic value of blood pressure response to exercise. " <i>Journal of Cardiology</i> 71(1):31-35. 2018. (査読あり)
14	Shinya Suzuki, Takayuki Otsuka, Koichi Sagara, <u>Hiroaki Semba</u> , Hiroto Kano, Shunsuke Matsuno, Hideaki Takai, Yuko Kato, Tokuhisa Uejima, Yuji Oikawa, Kazuyuki Nagashima , Hajime Kirigaya, Junji Yajima,Takashi Kuniyara, Hitoshi Sawada, Tadanori Aizawa, Takeshi Yamashita. "Effects of Smoking on Ischemic Stroke, Intracranial Hemorrhage, and Coronary Artery Events in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation." <i>International Heart Journal</i> 3;58(4):506-515. 2017. (査読あり)
15	Yoshimi Numao, Shinya Suzuki, Takuto Arita, Naoharu Yagi, Takayuki Otsuka, Koichi Sagara, <u>Hiroaki Semba</u> , Kenichi Sasaki, Hiroto Kano, Shunsuke Matsuno, Yuko Kato, Tokuhisa Uejima, Yuji Oikawa, Kazuyuki Nagashima , Hajime Kirigaya, Takashi Kuniyara, Junji Yajima, Tadanori Aizawa, Takeshi Yamashita. " Predictors of International Normalized Ratio Variability in Patients With Atrial Fibrillation Under Warfarin Therapy." <i>Circulation Journal</i> 25;82(1):39-45. 2017. (査読あり)
16	Hajime Abe, <u>Hiroaki Semba</u> , Norihiko Takeda. "The Roles of Hypoxia Signaling in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases." <i>Journal of atherosclerosis and thrombosis</i> 24.9:884-894. 2017. (査読あり)

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
・ 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	2018 年 3 月	第82回 日本循環器学会学術集会 Hiroaki Semba Oncostatin-M Suppresses Cardiac Fibrosis in vivo
2	2019 年 7 月	第 7 回 低酸素研究会学術集会 仙波宏章 ヒト臨床検体を用いたマクロファージ由来心臓線維化抑制サイトカインの解析
3	2019 年 9 月	33rd Annual Conference of European Macrophage and Dendritic cell Society (EMDS 2019) Hiroaki Semba Hypoxic Macrophage Derived Oncostatin-M inhibits cardiac fibrosis
4	2019 年 9 月	14th World Congress on Inflammation (WCI 2019) Hiroaki Semba Hypoxic macrophages suppress cardiac fibrosis via oncostatin M in vivo
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2019 年 10 月	16th edition Venice Arrhythmias (VA 2019) 発表予定