

研究助成 2018 – 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	藤原 隆行
研究テーマ	臓器透明化技術および多光子励起顕微鏡による心不全・肺高血圧症の三次元病理病態解析

- ・ 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）

研究目的 臓器透明化技術の進歩により、特にマウス全脳の三次元構造解析が飛躍的に進歩したが、心血管組織における一細胞解像度での深部解析は困難であった。本課題では、独自に開発したマウス心血管系に至適な三次元イメージングシステムを用いて、今まで「見る」ことのできなかつた心血管疾患の微小環境リモデリングと、その病的意義・治療応用について明らかにしていきたい。

研究手法 臓器透明化技術の一つである CUBIC 法を改変し、さらに我々独自の *in vivo* イメージング技術を改良することで（図 1）、マウス圧負荷心不全モデルならびに肺高血圧症（PH）モデルにおける微小環境リモデリングを高解像度で三次元的に描出（全層）し、その病態生理学的意義についての検討を行う。

研究成果

1. 圧負荷心不全モデルにおける心筋内微小血管リモデリング

横行大動脈縮窄術(TAC)による圧負荷心不全モデルにおいて、微小血管間架橋構造の著しい増加を特徴とする肥大期微小血管リモデリングを発見した。骨髓系細胞とのマルチカラーイメージングでは、これらが血管間架橋構造に伴奏するように枝分かれしたような形態に変化しており、マクロファージの機能を抑制することで、TAC 後の心機能および生存率が顕著に悪化した。マクロファージが血管内皮細胞と相互作用して、圧負荷後初期

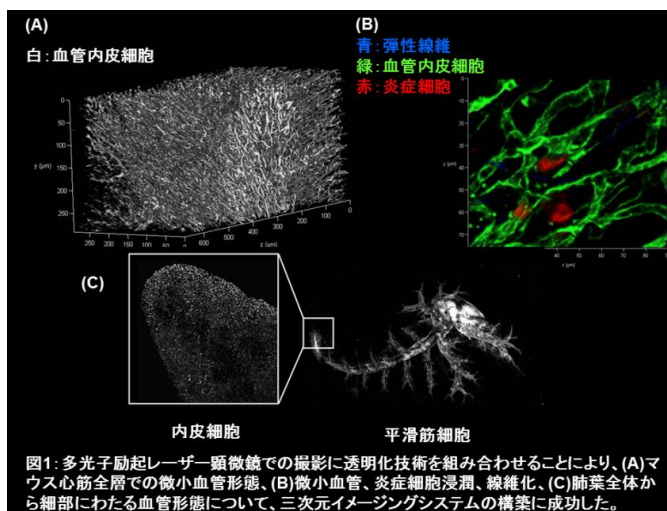


図1: 多光子励起レーザー顕微鏡での撮影に透明化技術を組み合わせることにより、(A)マウス心筋全層での微小血管形態、(B)微小血管、炎症細胞浸潤、線維化、(C)肺葉全体から細部にわたる血管形態について、三次元イメージングシステムの構築に成功した。

の代償性の微小血管リモデリングに強く影響していることが考えられ、新たな治療標的となる可能性がある。

2. 肺高血圧モデルにおける微小血管リモデリングの病態生理学的意義の解明

低酸素負荷 PH モデルおよび遺伝性 PH モデル *A1k1^{+/-}* などの軽症～中等度 PH では、病理切片で検出困難な肺末梢側への微小血管増生が顕著であるのに対し、Sugen 急性重症化モデルでは欠落していた。これらは、従来の二次元的解析では評価困難であった PH 初期の肺末梢側への特徴的な微小血管リモデリングであり、軽症群初期に発現が増加し血管新生にも関与する転写共役因子 PGC1α の発現パターンと一致していた。肺内皮細胞特異的 *Pgc1α* 欠損マウスでは、低酸素下でも VEGF 発現が抑制され微小血管増生を来すことなく PH が悪化する一方で、PGC1α 活性化剤の投与では VEGF 発現が増加し PH は軽減した。今回発見した微小血管リモデリングは、血管内皮細胞の PGC1α 活性によって制御される PH 進展抑制(初期代償)機転の 1 つと考えられ、PGC1α-VEGF 経路は PH 治療の新たな治療標的として期待できる。

研究助成 2018 – 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	藤原 隆行

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<u>下線</u>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	Hara H*, Maemura S*, Fujiwara T* , Takeda N, Ishii S, Yagi H, Suzuki T, Harada M, Toko H, Kanaya T, Ijichi H, Moses HL, Takimoto E, Morita H, Akazawa H, Komuro I. (*equally first contribution) Inhibition of transforming growth factor- β signaling in myeloid cells ameliorates aortic aneurysmal formation in Marfan syndrome. Plos One. in press. 査読あり
2	Fujiwara T , Takeda N. Glucose fluctuation and cardiovascular diseases -Cause or result?- Int Heart J 61:633-635, 2020 査読あり
3	Ishii S, Fujiwara T (equally first author) , Ando J, Takeda N, Inaba T, Inuzuka R, Komuro I. Balloon valvuloplasty to treat adult symptomatic pulmonary valve stenosis with sequential follow-up using cardiac magnetic resonance imaging in combination with echocardiography. Int Heart J 61:1075-1078, 2020 査読あり
4	Nakayama A, Takayama A, Kobayashi M, Hyodo K, Maeshima N, Fujiwara T , Morita H, Komuro I. Remote cardiac rehabilitation is a good alternative of outpatient cardiac rehabilitation in the COVID-19 era. Environ Health Prev Med 25:48, 2020 査読あり
5	Fujiwara T , Takeda N, Ishii S, Morita H, Komuro I. Unique Mechanism by Which TGFBR1 Variants Cause 2 Distinct System Diseases Loeys-Dietz Syndrome and Multiple Self-Healing Squamous Epithelioma. Circ Reports 1:487-492, 2019 査読あり
6	Nakayama A, Amiya E, Morita H, Hyodo K, Takayama N, Konishi Y, Taya M, Fujiwara T , Hosoya Y, Hoshina K, Komuro I. The potential of cardiac rehabilitation as a method of suppressing abdominal aortic aneurysm expansion: a pilot study. Heart Vessels 34:2031-2039, 2019 査読あり
7	Hara H, Takeda N, Fujiwara T , Yagi H, Maemura S, Kanaya T, et al. Activation of TGF- β signaling in an aortic aneurysm in a patient with Loeys-Dietz syndrome caused by a novel loss-of-function variant of TGFBR1. Hum Genome Var 6:6, 2019 査読あり
8	Hara H, Takeda N, Kondo M, Kubota M, Saito T, Maruyama J, Fujiwara T , et al. Discovery of a Small Molecule to Increase Cardiomyocytes and Protect the Heart After Ischemic Injury. JACC Basic to Transl Sci 3:639-653, 2018 査読あり

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	2020年9月	第5回日本肺高血圧肺循環学会 藤原隆行 三次元イメージングで解き明かす肺高血圧症の微小血管新生の意義（Young Investigator's Award 優秀賞受賞）
2	2020年9月	第257回日本循環器学会関東甲信越地方会 新たな三次元的形態解析手法によって明らかとなった肺高血圧症の微小血管リモデリングとその治療的意義□（Basic・Translational Research Award 優秀賞受賞）
3	2020年8月	ESC Congress 2020 Takayuki Fujiwara A novel three-dimensional visualization system revealed an essential adaptive angiogenic response during the early phase of pulmonary hypertension
4	2019年12月	脳心血管抗加齢研究会2019 藤原隆行 新たな三次元的形態解析手法によって明らかとなった肺高血圧症の微小血管リモデリングの意義
5	2019年12月	第23回日本心血管内分泌代謝学会学術集会 藤原隆行 新たな三次元的形態解析手法によって明らかとなった肺高血圧症の病態初期の微小血管リモデリングの意義（若手研究奨励賞受賞）
6	2019年9月	第3回日本循環器学会基礎研究フォーラム 藤原隆行 A novel three-dimensional visualization system demonstrates an essential adaptive angiogenic response in the early phase of pulmonary hypertension
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2021年3月	第85回日本循環器学会
2	2020年12月	第62回日本平滑筋学会
3	2020年11月	第56回高血圧関連疾患モデル学会 荻原賞受賞講演
4	2020年10月	第61回日本脈管学会