

第 8 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（追加助成） <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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
（図表、写真などの貼付を含む）

高齢化に伴い本邦の心不全患者は増加し続けており、近年この状況は「心不全パンデミック」と呼ばれ最大の医療問題の1つと位置づけられている。心不全は、収縮機能障害による心不全と拡張機能障害による心不全の2つに大別される。収縮機能性の心不全に対しては、β遮断薬やACE阻害薬などによる薬物療法や心臓再同期療法などが確立し、近年飛躍的に生命予後の改善が得られた。一方、心臓線維化・拡張機能障害による心不全の予後を改善する有効な治療法はいまだ確立されていない。すなわち、100万人規模とも言われる心不全患者のうち、約半数はいまだ未治療の状態にあるとも言える。よって、心臓線維化のメカニズムを解明し拡張障害の治療法を開発することは、我々循環器内科医にとっての急務である。

近年、自然炎症プロセスの持続的活性化が心臓線維化・心不全の病態基盤として注目され、また心不全の心臓組織は供給低下・需要増大によって著しい低酸素状態にあることが明らかになってきた。申請者らはこのような炎症プロセス・低酸素シグナルの協調的活性化が心臓線維化・心不全の進展に重要であると考えて研究を推進し、マクロファージのサブタイプ M1・M2 には低酸素誘導型転写因子 HIF のアイソフォームである HIF-1α・HIF-2αがそれぞれ特異的に発現して固有の細胞機能を制御していること（HIF-αスイッチング、*Gene Dev.* 2010）、HIF-1αを介したグルコース代謝シフトがマクロファージの遊走能に必須であること（active glycolysis、*Nature Commun.* 2016）、さらには心臓線維芽細胞の活性化制御メカニズムとしてマクロファージの分泌蛋白質 oncostatin M が心臓線維化の進展抑制に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた（*Nature Commun.* 2019）。

今回の継続研究期間においても、申請者らは上記の概念に基づいて一貫した研究を継続し、心疾患を有するヒトの心筋組織や血液検体において oncostatin M は有意な発現を示し、線維化病態との強い関連が示唆された。本研究成果は拡張障害の心不全に対する新たな治療開発に直接的に寄与し得る基盤的知見であり、これまで治療介入が困難だった心臓拡張不全患者にとって大きな福音となるものである。今回頂いた継続研究の機会を糧とし、さらに研究を推進していく所存である。

第 8 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜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。
- 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。
- 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 <論文 PDF 添付あり>

1	特記事項なし
---	--------

② <論文 PDF 添付なし>

1	K Okada, D Mori, Y Makii, H Nakamoto, Y Murahashi, F Yano, S H Chang, Y Taniguchi, H Kobayashi, <u>H Semba</u> , N Takeda, W Piao, K Hanaoka, T Nagano, S Tanaka, T Saito (2020). Hypoxia-inducible factor-1 alpha maintains mouse articular cartilage through suppression of NF-κB signaling. Scientific reports, 10(1), 1-11.査読あり
---	---

2	K Nishikawa, S Seno, T Yoshihara, A Narazaki, Y Sugiura, R Shimizu, J Kikuta, R Sakaguchi, N Suzuki, N Takeda, <u>H Semba</u> , M Yamamoto, D Okuzaki, D Motooka, Y Kobayashi, M Suematsu, H Koseki, H Matsuda, M Yamamoto, S Tobita (2021). Osteoclasts adapt to physioxia perturbation through DNA demethylation. EMBO reports, 22(12), e53035.査読あり
---	---

3	J Akama, S Suzuki, Y Kato, T Arita, N Yagi, T Otsuka, H Semba, M Kishi, H Kano, S Matsuno, T Uejima, Y Oikawa, M Matsuhama, J Yajima, T Yamashita (2020). Differences in treatment and prognosis by the experience of falls or bone fracture in elderly patients with atrial fibrillation. Heart and vessels, 35(9), 1234-1242.査読あり
---	---

4	N Hirota, S Suzuki, T Arita, N Yagi, T Otsuka, M Kishi, H Semba, H Kano, S Matsuno, Y Kato, T Uejima, Y Oikawa, M Matsuhama, M Iida, T Inoue, J Yajima, T Yamashita (2021). Left atrial dimension and ischemic stroke in patients with and without atrial fibrillation. Heart and Vessels, 36(12), 1861-1869.査読あり
---	---

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。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 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	特記事項なし	
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	特記事項なし	
2		
3		
4		