

研究報告書

「炎症の制御に基づく心不全の予防と治療」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 24 年 10 月～平成 28 年 3 月

研究者: 佐野 元昭

1. 研究のねらい

医工学技術の進歩にともなって様々な医療機器が開発され、冠動脈疾患や心臓弁膜症に対するカテーテル治療、不整脈に対するペースメーカーや除細動器の植え込みなど、まさにこの分野における循環器病学は成熟期を迎えようとしている。一方で、心不全に対する薬物療法は遅れており、未だ、根治的な治療法が存在しないというのが現状である。心不全とは、“慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を拍出できない状態であり、肺や体静脈系にうっ血を来たした病態”と定義される。労作時呼吸困難、息切れ、尿量減少、四肢の浮腫、肝腫大等の症状の出現により生活の質的低下が生じ、日常生活が著しく障害される。日本には 200 万人の心不全患者がおり、毎年 20 万人の心不全患者が亡くなっている。心不全患者の 1 年以内の再入院率は 35%と極めて高い。5 年生存率は、進行癌と同じ程度に悪いというのが現状である。心不全はすべての心疾患の終末的な病態で、その原因疾患は、高血圧、心筋梗塞、肥満・糖尿病、加齢など様々である。現在の心不全治療は、心不全をひとつの疾患として捉えて、心不全の病態を説明する 3 つの概念、体液の貯留、血行動態の異常、神経体液性因子の異常に基づく臓器間コミュニケーション障害に対して、利尿剤、強心薬や血管拡張薬、β受容体遮断薬やレニン・アンジオテンシン系阻害薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬が使用されている。これらの治療によって、心不全患者の生命予後は改善されたが、一過性の機能的回復を果たすだけで、決して心不全を治してはいない。癌の治療戦略の最近 10 年間の変化と同様に、心不全治療は、それぞれの病型ごとに分子標的を定めて個別化医療を提供することが求められる時代が来ると考える。我々は、心不全治療の分子標的のひとつとして炎症に着目した。心不全を引き起こす心血管疾患の背景に存在する炎症に関わる細胞、分子機構を明らかにすることによって免疫調節療法の標的を探索し、心不全の予防と治療の開発につながる細胞、分子標的を明らかにすることを目的とした。

2. 研究成果

(1) 概要

冠動脈が閉塞すると心筋に血液(酸素)が全く供給されなくなるため、心筋細胞の壊死すなわち心筋梗塞が起こる。心筋梗塞後の創傷治癒過程には様々な免疫細胞が関与するが、炎症が遷延化すれば創傷治癒過程が長引き、心臓のポンプ機能が低下して心不全の病態に陥る。樹状細胞(DC)は、マクロファージの機能を制御する事によって、心筋梗塞後の損傷治癒過程を促進させて心不全発症を抑制する方向に作用すること、一方、γδT 細胞は、心臓における主たる IL-17 分泌細胞として心筋梗塞後の炎症の遷延化過程に関与していることを明らかにした。心筋梗塞急性期に、肺内で液体成分がたまるため肺のガス交換が障害されて、低酸素血症となり、呼吸困難が現れる。これは、心筋梗塞によって左心室から全身へ血液を送り出す力が低下し血

液が肺に過剰に貯留することが原因と考えられてきた。我々は、心筋梗塞後の呼吸困難は、心筋梗塞後に異常に活発になった好中球が、肺微小循環に捕らえられて停滞し、肺の血管内皮細胞を傷害する結果、血液内の液体成分が肺内にしみ出すことも原因となること、肺の中に存在するNK(ナチュラルキラー)細胞はIL-10の分泌を介して、好中球による肺の血管内皮細胞傷害を抑制していることを発見した。以上の結果は、心筋梗塞後の炎症過程の制御が、心不全の発症を予防すること、心不全に伴う呼吸困難を緩和することが可能であることを示唆している。

魚油に多く含まれるエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)などのオメガ3脂肪酸は、ヒトを含む哺乳類は体内で生成できず、食べ物から摂取することで心不全を予防する効果があることが疫学的に証明されている。東京大学大学院薬学部衛生化学教室との共同研究で、オメガ3脂肪酸の心不全予防効果には心臓に存在するマクロファージの機能が重要であること、また、マクロファージが生成するEPA由来の18-HEPEが炎症や線維化を抑制して、心不全に対する予防効果を発揮していることを明らかにした。

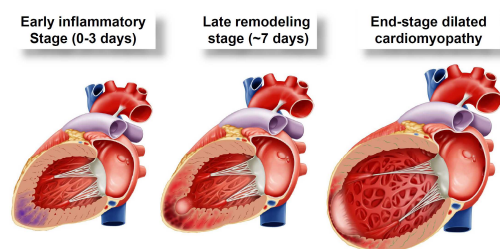
急性大動脈解離とは、大動脈の内側に亀裂が入り、その裂け目から血液が大動脈の壁を裂いて壁内に流れ込む病気で、急性心筋梗塞とならんで、すぐに対処が必要な循環器の救急疾患である。我々は、新規急性大動脈解離モデルマウスを用いて、大動脈解離発症後の血管炎症のしくみを経時的に解析することで、大動脈解離発症後、血管壁の外膜側に浸潤してきた好中球が産生するIL-6を介して大動脈解離発症後に血管壁の構造をさらに傷害し、解離の進展と拡大、破裂を引き起こしていることを発見した。この成果をもとに、好中球表面のCXCR2受容体を介するシグナルをブロックして骨髄からの好中球動員を抑制するか、IL-6のシグナルをブロックすることによって、大動脈解離発症後の生存率が改善できた。急性大動脈解離の急性期に血管の炎症を抑える治療は、予後の改善につながることが期待される。

(2) 詳細

研究テーマA 心筋梗塞後の損傷治癒過程における免疫細胞のダイナミクスと役割の解明

心筋梗塞に対する再灌流療法の発達は、急性期死亡率を劇的に低下させたが、重症例の救命によって梗塞後左室リモデリングによる慢性心不全の有病率をむしろ増加させるというパラドックスを生み大きな問題となっている。心筋梗塞後の組織修復の過程には免疫応答の賦活化とそれに付随した炎症反応が不可欠であるが、これらが一度過剰になると非梗塞部位における炎症性細胞の持続的浸潤を招き、心筋細胞の死、間質の線維化による心臓全体の組織構築の変化を進展させ、心不全を発症させる。我々はこれまで心筋梗塞後に血液中の炎症マーカーであるCRP値が高度上昇を続ける症例は心破裂または心室瘤の予測因子であることを報告してきた(Circulation 1997, Cardiology 2003, J Cardiac Fail 2010)。一方ではMI後の炎症をステロイドによって抑制すると、かえって創傷治癒の遅延を招き、心破裂の発生を増加させることも知られている(Am J Cardiol 1987)。MI後の免疫応答は、組織障害と創傷治癒という二面性を併せ持ち、この二者を制御する機構は未だ不明であり、これらが明らかとなれば、MI後の心不全を予防する免疫学的治療介入が可能となると考えられる。マウスの冠動脈左前下降枝をしぼって血

心筋梗塞後の心不全発症機序



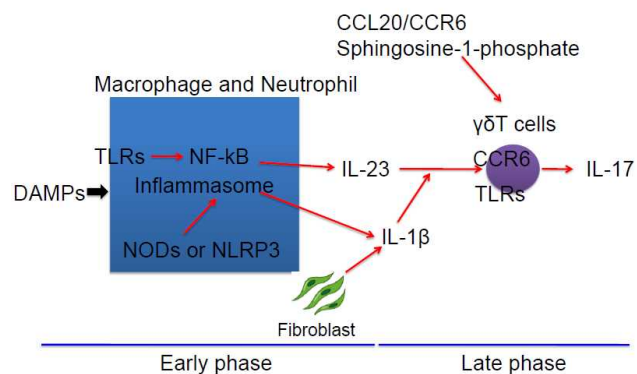
流を遮断するとMIが完成するが、MI後7-14日以降からMI部の進展に加え非MI部の肥大、拡大、残存心筋の収縮力の低下といった心筋リモデリングが進行してくる。我々は、パーコール密度勾配遠心とFACSを用いて心臓組織内に浸潤している白血球(CD45⁺陽性細胞)を効率良く単離する方法を樹立した(J Mol Cell Cardiol. 2013)。

樹状細胞(Dendritic cell:DC)の心筋梗塞後左室リモデリングにおける役割を、ジフテリア毒素(DT)によってCD11c陽性細胞すなわちDCを選択的に除去できるCD11c-DTRマウスの骨髄を放射線照射後の野生型(WT)マウスに移植した骨髄移植モデルを用いて検討した。DTを投与したDC-ablationマウスでは梗塞後心筋にDCの浸潤を認めず、左室リモデリングが増悪し梗塞後28日後の心臓収縮機能の悪化が観察された。DC-ablationマウスではday7の梗塞部位でLy6c^{high} monocyte/macrophageの浸潤が増加し、IL-1 β 、TNF α 、CCL2などの向炎症性サイトカインの発現亢進、MMP-2やMMP-9の活性化が観察され、反対にLy6c^{low} monocyte/macrophageの浸潤が減少し、抗炎症性サイトカインのIL-10の発現は低下していた。DC-ablationマウスに心筋梗塞を作製してWT-BMDC(Bone marrow-derived DC)のadoptive transferを行い、左室リモデリングの増悪がDCを除去したことによることを確認した(Circulation.2012)。

脳や心臓の領域で梗塞後に起こる炎症が梗塞巣の拡大に寄与することが報告されはじめ、トピックとなっている。研究計画1では炎症過程を終焉に向かわせる機序の解明を進めたが、ここでは、梗塞後亜急性期以降活性化されて梗塞巣の拡大、非梗塞部位の線維化を介して心臓リモデリングに寄与している免疫細胞の検討を行った。その結果、好中球やマクロファージから放出されるIL-23が $\gamma\delta$ T細胞からのIL-17の産生を誘導して心不全を増悪させることを発見した(J Am Heart Assoc. 2012)。IL-17産生細胞は臓器や病態によってさまざまであるが、心筋梗塞後には90%以上 $\gamma\delta$ T細胞からIL-17が分泌される。IL-17-KOマウスやTCR $\gamma\delta$ -KOマウスでは、梗塞後2日目MMP1,3,9, MCP-1, TNF α , IL-1 β , IL-6の発現は野生型マウスと差がない。この結果は、

IL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞は梗塞早期の炎症、すなわち損傷治癒機転には影響を及ぼさないことを意味する。一方で、梗塞後7日目以降では、IL-17はCXCL1を介して好中球の浸潤を遷延化させ、マクロファージに対しては、向炎症性(M1)>損傷治癒(M2)へ傾かせ、線維芽細胞に対しては増殖、collagen産生を促進させ、炎症の慢性化、臓器の破壊を促進させる方向に作用している。急性期の炎症反応(=損傷治癒機転)には影響を及ぼさず、急性期を脱したあとの炎症の遷延化過程に深く関与するIL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞は心筋梗塞後の心不全発症予防の治療標的として非常に有望である。

IL-17産生性 $\gamma\delta$ T細胞が梗塞後の心臓にリクルートされ活性化される機序



NKの活性化に必須なNKp46のプロモーターの下流にジフテリア毒素受容体(DTR)を組み込んだ遺伝子改変マウス(NKp46-DTR-EGFPマウス)はジフテリア毒素DTの投与によってNK細胞を選択的に除去できる(Proc Natl Acad Sci U S A. 2007)。NKp46-DTR-EGFPマウスにジフ

テリア毒素 (DT) を投与してNK細胞を除去後(NK-ablation マウス)に心筋梗塞を作製して検討を行った結果、NK-ablation マウスは、心筋梗塞後急性期に高率で死亡することが、不整脈による突然死、心破裂は否定的であった。NK-ablation マウスはコントロールマウスと比較して梗塞後の呼吸速迫状態(肺水腫)が遷延することに気づいた。

心筋梗塞後に異常に活発になった好中球が、肺微小循環に捕らえられて停滞し、肺の血管内皮細胞を傷害する結果、血液内の液体成分が肺内にしみ出すために低酸素血症(呼吸困難)を引き起こす。これには、心筋梗塞巣から分泌される IL-1 β が関与していた。一方、肺の中に存在するNK(ナチュラルキラー)細胞が、免疫反応を沈静化する抑制性サイトカインIL-10を産生することによって、肺の血管内皮細胞のバリアー機能を維持し、血管内から肺組織への好中球の侵入を抑制していることが明らかにした (Circ Res 2014)。

研究テーマB オメガ3(ω 3)脂肪酸の心不全予防効果の分子機序の解明

EPA やドコサヘキサエン酸(DHA)に代表される ω 3脂肪酸は、多くの介入試験によって、心不全や心筋梗塞後の予後を改善し、心血管保護効果があることが示されている。しかし、その作用機構については依然不明な点が多く、我々はこの ω 3脂肪酸が有する心血管保護効果の分子機構の解明を目的とし研究を開始した。

哺乳動物は ω 3脂肪酸を体内で生合成することができないため、過去の研究では食餌として ω 3脂肪酸を与え、体内の脂肪酸バランスを ω 3脂肪酸優位に調節していた。この方法では細胞・組織レベルでの脂肪酸バランスの意義について解析することができず、分子生物学的な介入が困難なため、 ω 3脂肪酸の心血管保護機構の研究において大きな障壁となっていた。線虫 *C. elegance* に存在する ω 3脂肪酸合成酵素 fat-1 を全身に発現させた fat-1 Tg マウスは、哺乳動物でありながら ω 3脂肪酸を体内で積極的に生合成することができ、主に炎症性疾患や癌に対して強い抵抗性を示すことが報告されている。この fat-1 Tg マウスを用いることで、 ω 3脂肪酸が有する心血管保護効果の分子機構の解明を細胞レベルで解明することを試みた。

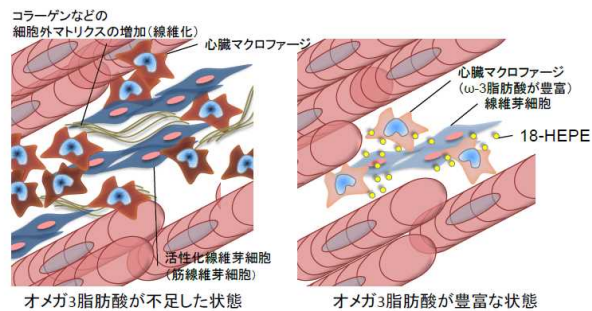
まず、fat-1 Tg マウスに圧負荷心肥大・心不全を誘導する大動脈縮窄術(Transverse Aortic Constriction: TAC)を行ない、経時的に心機能および組織変化を解析した。心筋細胞の肥大化の程度については、野生型マウスと fat-1 Tg マウスの間に有意差は認められなかったが、間質の線維化および炎症細胞(主にマクロファージ)の集積は、fat-1 Tg マウスにおいて野生型に比べ有意に減少しており、それに伴い圧負荷による心機能低下についても fat-1 Tg マウスで顕著に抑制されていた。 α -SMA 陽性の筋線維芽細胞(活性化した線維芽細胞)も野生型に比べ fat-1 Tg マウスで明らかに減少しており、IL-6, CCL2, CCL3, CCL5, CX3CL1 といったサイトカイン、ケモカインの産生が亢進も fat-1 Tg マウスでは野生型に比べ減少していた。

fat-1 Tg マウスの心臓が獲得した圧負荷に対する抵抗性は、心筋細胞が ω 3脂肪酸優位になることによるのか、あるいは、圧負荷によって心筋組織内で増加する炎症細胞が ω 3脂肪酸優位になることが重要なのかを明らかにするために、骨髄移植実験をおこなった。野生型、fat-1 Tg マウスをそれぞれドナー、レシピエントにもつ4通りの骨髄移植キメラを作成した上で、TACで圧負荷心不全を誘導し表現型の解析を行なった。その結果、fat-1 Tg マウスの骨髄を野生型に移植したキメラ(fat-1 \rightarrow WT)は、fat-1 Tg マウス(fat-1 \rightarrow fat-1)とほぼ同等の圧負荷に対する抵抗性を獲得しており、反対に野生型の骨髄を fat-1 Tg マウスに移植したキメラ(WT \rightarrow fat-1)では、野生型マウス(WT \rightarrow WT)と同等にリモデリングが進行した。すなわち、心筋細胞ではなく、骨髄

由来細胞(主にマクロファージ)が ω 3 脂肪酸優位になることが心臓保護効果にとって重要であることが明らかになった。

次に心筋組織中のマクロファージが ω 3 脂肪酸優位になることによって圧負荷ストレス存在下で心筋線維化が抑制される分子機序について研究を進めた。マクロファージと心臓線維芽細胞を共培養すると、心臓線維芽細胞が活性化されIL-6 産生が亢進する。fat-1 Tg マクロファージのコンディションメディウムは野生型マクロファージのコンディションメディウムと比較して心臓線維芽細胞からのIL-6 産生活性が低かった。野生型マクロファージとfat-1 Tg マクロファージの遺伝子発現様式に差は認めなかったため、野生型マクロファージとfat-1 Tg マクロファージから産生される脂肪酸代謝物を網羅的に解析した。その結果、fat-1 Tg マクロファージ培養上清中にEPA 代謝物 18-hydroxy eicosapentaenoic acid (18-HEPE) が特徴的に増加していることを見出した。fat-1 Tg マウスの心臓組織でも18-HEPE は野生型的心臓組織と比較し有意に高く、また骨髓細胞がfat-1 Tg マウス由来のキメラの心臓において選択的に18-HEPE が高いことから、骨髓由来細胞(マクロファージ)が主に18-HEPE を産生していることが確認できた。18-HEPE は用量依存性に、培養心臓線維芽細胞のIL-6 産生を抑制し、大動脈縮窄術を施した野生型マウスに

ω -3脂肪酸の心臓リモデリング抑制作用のメカニズム



心筋線維化機構」を遮断しているというメカニズムが考えられた(図)。興味深いことに、EPA を経口摂取した人の末梢血液中において18-HEPE が上昇していることが確認された。18-HEPE、あるいは、18-HEPE 受容体アゴニストが、線維化抑制剤として、有望であると考えられた。

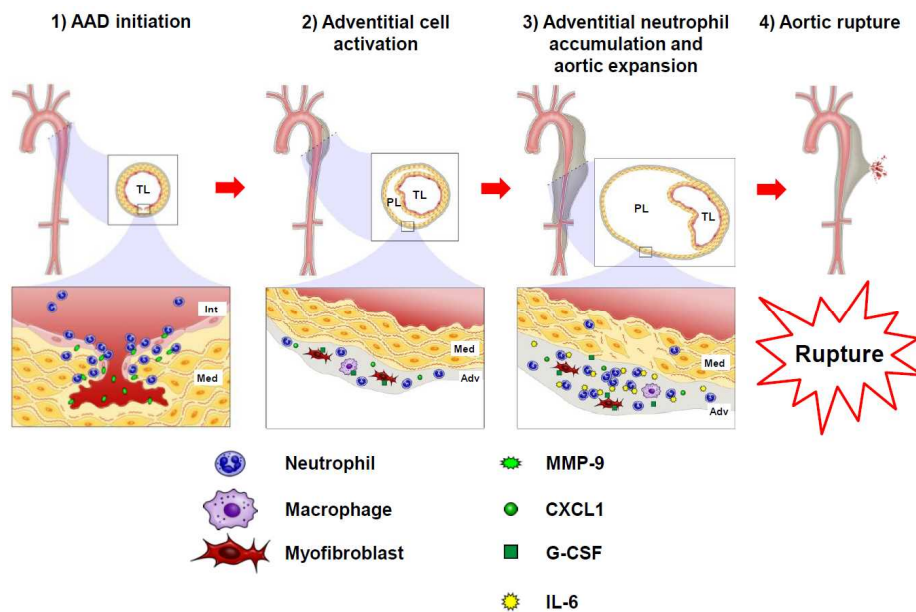
研究テーマ C 急性大動脈解離発症後に解離の進展と拡大、破裂へと導く分子機序の解明

急性A型大動脈解離は、極めて予後不良な疾患で緊急手術、すなわち、内膜に裂け目のある上行大動脈置換術が施行される。一方で、急性B型大動脈解離は急性A型大動脈解離よりも自然予後が良いため、内科療法が初期治療として選択されることが一般的である。合併症のない急性B型大動脈解離の場合、内科療法による30日間の死亡率あるいは院内死亡率は約10%と報告されているのに対して、外科治療の成績も同等であるため、急性期は降圧を中心とした保存的療法で経過をみるのが適切である。しかし、破裂を含めた合併症の危険性はゼロではなく、注意しながら経過観察する必要がある。

我々が用いた大動脈解離モデルは、アンジオテンシンIIを投与した数時間後に下行大動脈近位部において大動脈解離がはじまり、時間経過とともに遠位側に広がり、解離した下行大動脈径も時間とともに拡大し、アンジオテンシンIIを投与48時間後には、約70%のマウスが解離した大血管の破裂で死亡した。

この大動脈解離モデルマウスを用いて、大動脈解離発症後の血管炎症のしくみを経時的に解析した。解離後の脆弱化した血管壁の伸展によって、外膜側の細胞において好中球走化性因子 CXCL-1/G-CSF の発現が亢進する。CXCL-1/G-CSF は血液中を流れて骨髄に到着すると、骨髄から末梢血液中への好中球の動員を促す。好中球は、解離した血管の外膜側に浸潤し、局所で IL-6 を産生して血管壁の外から内に向かって血管の炎症を引き起こすことを明らかにした。

CXCR2 は CXCL1 の受容体で、好中球に発現しその炎症性の動員において中心的な役割を担うことが知られている。我々は、中和抗体を用いて、CXCR2 受容体シグナルを遮断することによって、大動脈解離発症後の解離の進展と拡大、破裂を抑制して、生存率を改善できることを大動脈解離マウスモデルにおいて証明した。同様に、全身の IL-6 欠損アウトマウスでも、動脈解離発症後の解離の進展と拡大、破裂を抑制して、生存率を改善できることを確認した。患者においても、大動脈解離後には、外膜側への好中球浸潤や血液中 CXCL8（マウスの CXCL1 に相当）、G-CSF、IL-6 濃度の上昇が観察されたことから、大動脈解離後の血管炎症の仕組みは、我々のマウス大動脈解離モデルと急性大動脈解離の患者で共通している可能性が示唆された。



3. 今後の展開

心不全の治療は時代とともに変遷を遂げてきた。1940年代からは臓器のうっ血、1960年代からは心ポンプ機能不全を標的とした治療が試みられてきたが予後を改善させるには至らなかった。1980年代からはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や交感神経系といった神経体液性因子の過剰な活性化に注目が集まり、これらを遮断する治療が臨床的にも効果を発揮し心不全患者の予後を改善させた。折しも、循環器領域の基礎研究に分子生物学的手法が導入され、神経体液性因子の過剰な活性化が心不全を発症させる分子機序について様々な角度から検証がなされてきた。我々もこれまで神経体液性因子や血行力学的負荷による心筋細胞のシグナル伝達 (Circ Res. 1997,1998, 1999, 2000, 2001)、遺伝子発現制御(Nat Med 2002, Am J Physiol 2009, J Clin Invest 2009)、心筋細胞と非心筋細胞(線維芽細胞、神経細胞)の解剖学的・機能的クロストーク(J Biol Chem 2000, Circulation 2006, Nat Med 2007, J Clin Invest 2010)、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性化の機序 (Circ Res 2010, Arterioscler Thromb Vasc Biol.

2012)、ミトコンドリアバイオジェネシス (EMBO J 2004, Circ Res 2004, Cell Metabolism 2004, 2005, J Biol Chem 2007)、抗酸化ストレス応答のメタボローム解析 (Circ Res 2008, 2009, J Mol Cell Cardiol 2010, Circ J 2010)、心筋再生 (J Clin Invest 1999, Circulation 2001, Nature Methods 2010, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010) に関する研究を続けてきた。最近 20 年間の研究で、心筋細胞の肥大、機能不全や死に至る分子機序が解明されてきたが、心不全の予防や治療につながる創薬の実現にまでは至っていない。この結果は、心筋細胞のみを標的とした研究の限界を意味している。本さがけ研究で実態の一端を明らかにしてきたように、心不全の病態には神経体液性因子だけでなく免疫系の異常な活性化が深く関与しており、ストレス下の心臓における免疫系の過剰な活性化の仕組みを理解する努力を今後も続けて行きたい。併せて、海外での学会で積極的に研究成果をアピールして、この領域におけるオピニオンリーダーになることをめざしたい。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

心不全はすべての心疾患の終末像であり日本人の主たる死亡の原因となっている。高齢化社会と食生活の欧米化によって心不全患者は増加の一途をたどっている。心不全は生命予後が不良であるだけでなく、肺うっ血による呼吸困難により生活の質(Quality of life)を著しく低下させる。従来の神経体液性因子の阻害、利尿剤だけでは、心不全の予防、治療には不十分であり、免疫学的介入による新規心不全治療法の開発に期待がよせられている。本研究では、まず、心不全の原因として最も重要な心筋梗塞による心不全モデルを用いて、心筋梗塞後の炎症過程を終焉に向かわせ心不全を予防する機序(樹状細胞やマクロファージ)、梗塞後亜急性期以降活性化されて心不全を増悪させる機序(IL-17 産生 $\gamma\delta T$ 細胞)、心不全に基づく肺水腫(血液中の水分が肺の血管外に漏れ出して肺胞の中にたまる状態)の制御機構(NK 細胞)を明らかにした。これらの成果は、心筋梗塞後心不全の予防や治療、創薬につながる事が期待される。また、 $\omega 3$ 脂肪酸 EPA の代謝産物 18-HEPE が、心臓線維化を抑制する新規の生理活性脂質であることを有田誠さがけ研究者との共同研究で発見し、生理活性脂質の研究領域の発展にも貢献した。また、内科的治療法が対症療法しかない急性大動脈解離に対しても好中球やサイトカイン(IL-6)を標的とした分子標的療法が合併症の予防に有効である可能性を示すことが出来た。

これまで 20 年間心不全の病態解明に関する研究を、主として心筋細胞に焦点を当てて研究を行ってきたが、このさがけ研究を通じて、間質での炎症、免疫応答に関する研究体制を構築、成熟させることができ、より多面的な解析が可能になった。

さがけ研究を通じて、多くの免疫研究の専門家との交流の機会を得て、日本免疫学会、日本臨床免疫学会のシンポジウムで研究成果を発表する機会も得た。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

本研究で、心不全に至るリスク因子である肥満・高血圧や心筋梗塞、大動脈解離の病態に

おける分子治療標的探索のフィールドとして炎症反応に着目し、各種のマウスモデルを駆使して、次のような目覚ましい成果をあげた。1)心筋梗塞後の創傷治癒過程において樹状細胞がマクロファージの機能を制御することにより治癒過程を促進させて心不全発症を抑制する。一方 $\gamma\delta$ T細胞は心臓における主たるIL-17分泌細胞として心筋梗塞後の炎症の遷延化過程に関与している。2)心筋梗塞急性期に呼吸困難(低酸素血症)を引き起こす肺内の液体成分の貯留に、肺微小循環にトラップされ異常に活性化した好中球による肺の血管内皮細胞傷害が関与する。NK細胞はIL-10を分泌し、好中球による肺の血管内皮細胞傷害を抑制する。3)心不全を予防する効果があることが疫学的に証明されている、オメガ3脂肪酸の効果として、マクロファージが生成するEPA由来の18-HEPEが炎症や線維化を抑制し、心不全に対する予防効果を発揮する。4)大動脈解離発症後に脆弱化した血管壁の伸展により外膜側の細胞において好中球走化性因子CXCL-1/G-CSFの発現が亢進し、外膜側に浸潤した好中球がIL-6を産生して血管壁の外から内に向かって血管の炎症を引き起こすが、この現象が急性大動脈解離の患者で共通している可能性があることなどを明らかにし、発表している。

本さがけ研究で、心不全の病態には神経体液性因子だけでなく免疫系の異常が深く関与していることを明らかにした。臨床医として患者に接しながら、既存の治療薬のターゲットとは全く異なる視点を有する独創性の高い研究成果であり、国内では既に衆目の認めるところである。今後、海外にもさらに研究成果をアピールして、この分野におけるオピニオンリーダーになることを期待している。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

Anzai A, Shimoda M, Endo J, Kohno T, Katsumata Y, Matsuhashi T, Yamamoto T, Ito K, Yan X, Shirakawa K, Shimizu-Hirota R, Yamada Y, Ueha S, Shinmura K, Okada Y, Fukuda K, Sano M. Adventitial CXCL1/G-CSF expression in response to acute aortic dissection triggers local neutrophil recruitment and activation leading to aortic rupture. *Circ Res*. 2015 Feb 13;116(4):612-23.

Endo J, Sano M, Isobe Y, Fukuda K, Kang JX, Arai H, Arita M. 18-HEPE, an n-3 fatty acid metabolite released by macrophages, prevents pressure overload-induced maladaptive cardiac remodeling. *J Exp Med*. 2014 Jul 28;211(8):1673-87.

Yan X, Hegab AE, Endo J, Anzai A, Matsuhashi T, Katsumata Y, Ito K, Yamamoto T, Betsuyaku T, Shinmura K, Shen W, Vivier E, Fukuda K, Sano M. Lung natural killer cells play a major counter-regulatory role in pulmonary vascular hyperpermeability after myocardial infarction. *Circ Res*. 2014 Feb 14;114(4):637-49.

Yan X, Shichita T, Katsumata Y, Matsuhashi T, Ito H, Ito K, Anzai A, Endo J, Tamura Y, Kimura K,

Fujita J, Shinmura K, Shen W, Yoshimura A, Fukuda K, Sano M.

Deleterious effect of the IL-23/IL-17A axis and $\gamma\delta$ T cells on left ventricular remodeling after myocardial infarction.

J Am Heart Assoc. 2012 Oct;1(5):e004408.

Yan X, Anzai A, Katsumata Y, Matsuhashi T, Ito K, Endo J, Yamamoto T, Takeshima A, Shinmura K, Shen W, Fukuda K, Sano M.

Temporal dynamics of cardiac immune cell accumulation following acute myocardial infarction.

J Mol Cell Cardiol. 2013 Sep;62:24-35.

(2)特許出願

研究期間累積件数:3件

1.

発明者: 佐野元昭、安西淳

発明の名称: 大動脈解離後の全身性炎症反応に対する分子標的療法の開発

出願人: 慶應大学

出願日: 2014年12月9日

出願番号: PCT/JP2014/083066

2.

発明者: 佐野元昭、白川公亮

発明の名称: 加齢関連疾患の治療のための、PD-1を標的とする分子標的薬剤

出願人: 慶應大学

出願日: 2014年3月20日

出願番号: 特願2014-058581

3.

発明者: 大陽日酸(株)、慶應大学(佐野元昭、林田敬)

発明の名称: 医療用水素混合ガス供給装置

出願人: 大陽日酸(株)

出願日: 2013年8月8日

公開番号: WO2014/024984

大陽日酸(株)が単独で出願を行い、特許登録されたが、慶應の貢献度があり、共同研究契約に基づき共有とした。

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な学会発表

講演1発表題名 Immunosenescence and immunometabolism “Immunosenescence and Metabolic disorder”

学会・会議・シンポ名称 The Japanese Society for Immunology

実施日 12/10/2014

開催場所 Kyoto, Japan



講演の種類 招待講演

講演2 発表題名 “Near Future of Cardiovascular Medicine
学会・会議・シンポ名称 Seminer series on nutrition and metabolism
実施日 9/18/2015
開催場所 Shanghai, China
講演の種類 招待講演

講演3 発表演題 Diabetes and Heart Failure ~The Joint Risk~
学会・会議・シンポ名称 日本循環器病学会学術集会
AHA-JCS Joint Symposium
実施日 4/26/2015
開催場所 大阪
講演の種類 招待講演

講演4 発表演題 急性大動脈解離後の全身性炎症反応の分子機序の解明
学会・会議・シンポ名称 日本臨床免疫学会総会
シンポジウム 慢性炎症と自己免疫疾患
実施日 10/22/2015
開催場所 神戸
講演の種類 招待講演

講演5 発表演題 肥満によって加速される免疫老化の分子機序の解明
学会・会議・シンポ名称 日本分子生物学会年会
ワークショップ 生活習慣病の基盤にある代謝・免疫・老
化クロストーク
実施日 12/3/2015
開催場所 神戸
講演の種類 招待講演

受賞

受賞1 心不全学会学術賞(平成26年度)

受賞2 日本臓器保存生物医学会研究奨励賞(平成27年度)

平成27年11月13日受賞

プレスリリース



2015年1月7日

急性大動脈解離発症後の血管炎症のしくみを解明

-解離の進展と拡大、破裂を予防する新たな治療法に期待-

2013年12月24日

NK細胞による肺血管透過性制御機能を発見

-心不全患者の呼吸困難を改善する新たな治療法開発へ-

2014年11月24日

NHK

-心停止後の脳へのダメージ 水素が抑制-