

心臓の線維化を予防する因子オンコスタチン M を同定

1. 発表者：

安部 元（東京大学医学部附属病院 循環器内科／ 東京大学大学院医学系研究科
内科学専攻 循環器内科学 特任臨床医（研究当時））
武田 憲彦（東京大学医学部附属病院 循環器内科／ 東京大学大学院医学系研究科
内科学専攻 循環器内科学 特任講師）
小室 一成（東京大学医学部附属病院 循環器内科／ 東京大学大学院医学系研究科
内科学専攻 循環器内科学 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆心臓に集積するマクロファージ（注1）が心臓の過剰な線維化を予防していることを明らかにしました。
- ◆心臓に集積するマクロファージから産生されるオンコスタチン M（注2）が Transforming Growth Factor (TGF)- β /Smad2 シグナル（注3）を抑制することを確認しました。
- ◆オンコスタチン M を治療標的とすることで、難治性の疾患である心臓線維化に対して新たな治療法を開発できる可能性が期待されます。

3. 発表概要：

心臓の線維化は収縮能の保持された心不全 Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)（注4）の原因になることが知られています。HFpEF の治療は現状困難であり、特に心筋組織の線維化がどのように制御されているかについてはこれまで明らかではありませんでした。

東京大学医学部附属病院 循環器内科 武田憲彦特任講師らの研究グループは、心臓に集積するマクロファージが心臓の線維化を抑制していることを明らかにしました。心不全の病態において心筋組織が低酸素状態になることに着目し、マクロファージが産生するサイトカインであるオンコスタチン M が心臓線維芽細胞の活性化を制御することを同定しました（図1）。オンコスタチン M の抗線維化作用に注目することで、今後心不全に対する新たな治療アプローチを開発できる可能性が期待されます。

本研究は、日本時間 6 月 27 日に英国科学誌 *Nature Communications*（オンライン版）にて発表されました。

4. 発表内容：

[研究の背景]

高血圧症や心筋梗塞は心臓の働きを低下させ、心不全と言う病気を引き起こします。心不全の病態では、心臓は肥大あるいは拡大など形態的に変化することが知られており、これは心臓リモデリング（注5）と呼ばれています。リモデリングしている心筋組織には線維化が生じており、またマクロファージなどの炎症細胞が集積しています。心筋組織の過剰な線維化は HFpEF という難治性の心臓病を引き起こすと考えられています。そのため心臓線維化がどのように調節されているかを理解することができれば、心不全に対する新たな治療法の開発につながる可能性があると考えられてきました。

武田憲彦特任講師らの研究グループは心臓に集積するマクロファージが心筋組織の線維化に関与していると仮説を立て、研究計画を立てました。これまで低酸素環境で活性化する転写因子 Hypoxia inducible factor (HIF)-1 α シグナル (注 6) がマクロファージを遊走させることを報告しており (Semba H, Takeda N*, et al. *Nature Communications* 2016)、引き続き HIF-1 α シグナルに着目することで心臓線維化のメカニズムを解明したいと考えました。

[研究内容]

本研究は、マウスの横行大動脈を縮窄することで心臓線維化、リモデリングを誘導する病態モデルを用いました。まず燐光プローブ (注 7) を用いた検討で心筋組織が低酸素状態になっていることを見出しました。次にフローサイトメーター (注 8) を用いた解析から心臓の低酸素部位にマクロファージが集積していることを確認しました。更にマクロファージの HIF-1 α シグナルを抑制したマウスを用いて解析した結果、マクロファージが HIF-1 α シグナルを使って心臓に集積していることが分かりました。HIF-1 α シグナルを抑制すると心臓に集積するマクロファージが減ります。HIF-1 α シグナルを抑制したマウスでは心臓の線維化が増加していたことから、心臓に集積するマクロファージが線維化を抑制していると考えられました。

次に心臓に集積するマクロファージが線維化を抑制するメカニズムを探索し、マクロファージが HIF-1 α シグナルを使ってサイトカインのひとつであるオンコスタチン M を産生することを発見しました。更に詳細に解析した結果、オンコスタチン M が TGF- β /Smad シグナルを抑制することで心臓線維芽細胞の活性化を予防し、心筋組織の線維化を抑制していることが分かりました。

これらの結果から心臓に集積するマクロファージはオンコスタチン M を産生することで、心臓の過剰な線維化を抑制していることが明らかになりました。オンコスタチン M による心臓線維化予防効果は今後心臓線維化や心不全に対する新たな治療標的になる可能性が考えられます。

[社会的意義・今後の予定]

本研究により心臓に集積するマクロファージがオンコスタチン M を介して心臓の過剰な線維化を予防していることが明らかになりました。オンコスタチン M の産生には HIF-1 α シグナルが関与していることも確認されました。心臓線維化を伴う心不全、HFpEF の治療は現在も困難ですが、オンコスタチン M や HIF-1 α シグナルを標的とすることで、将来的に心不全に対する新たな治療法を開発できる可能性が期待されます。

研究グループは、今回の研究結果をもとに、今後オンコスタチン M がヒト心不全病態において果たす役割を検証し、その診断マーカーとしての有用性や治療応用の可能性を探っていきたいと考えています。

5. 発表雑誌：

雑誌名： *Nature Communications* (オンライン版：6月27日)

論文タイトル： Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M

著者： Hajime Abe, Norihiko Takeda*, Takayuki Isagawa, Hiroaki Semba, 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, Ryozo Nagai, Issei Komuro (* Corresponding Author)

DOI 番号 : 10.1038/s41467-019-10859-w

6. 問い合わせ先 :

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 循環器内科

特任講師 武田 憲彦 (たけだ のりひこ)

<広報担当者連絡先>

東京大学医学部附属病院

パブリック・リレーションセンター (担当 : 渡部、小岩井)

電話 : 03-5800-9188 (直通) E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説 :

注 1) マクロファージ :

貪食作用を持つ白血球のひとつである。外傷、感染、組織損傷により炎症局所へ遊走し、細菌や死細胞などを食べると共に、サイトカインを放出するなどの形で炎症プロセスに関与する。

注 2) オンコスタチン M :

インターロイキン 6 ファミリーに属するサイトカインのひとつ。マクロファージや他の免疫細胞に発現する。炎症、造血、神経系の発達などに関与する。

注 3) Transforming Growth Factor (TGF)- β /Smad2 シグナル :

Transforming growth factor- β により活性化させる細胞内シグナル。線維芽細胞においてはコラーゲン産生を誘導し、組織の線維化を増加させる作用を持つ。

注 4) Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) :

心臓の収縮能が保たれているにも関わらず心不全を発症する病態。心筋組織の線維化、心筋細胞の拡張能低下などがその原因になると想定されている。

注 5) 心臓リモデリング :

高血圧、心筋梗塞などの後に心臓が肥大・拡大するなどその構造と形態を変化させること。血行動態の変化に対する合目的な適応反応としての一面を有するが、更に循環動態を悪化させる可能性もある。

注 6) Hypoxia inducible factor (HIF)-1 α シグナル :

細胞が低酸素状態に晒された際に活性化する転写シグナルのひとつである。HIF-1 α は転写因子として働き、低酸素応答遺伝子と呼ばれる下流遺伝子の発現を誘導する。

注 7) 燐光プローブ :

組織、細胞の低酸素状態を検出する手法のひとつ。燐光は酸素によって消光されやすい性質があることから、燐光の寿命を用いて酸素環境を可視化することができる。

注 8) フローサイトメーター :

細胞を個々に分析する際に用いられる手法。細胞表面の抗原などを染色することで、個々の細胞の状態を解析する。

8. 添付資料 :

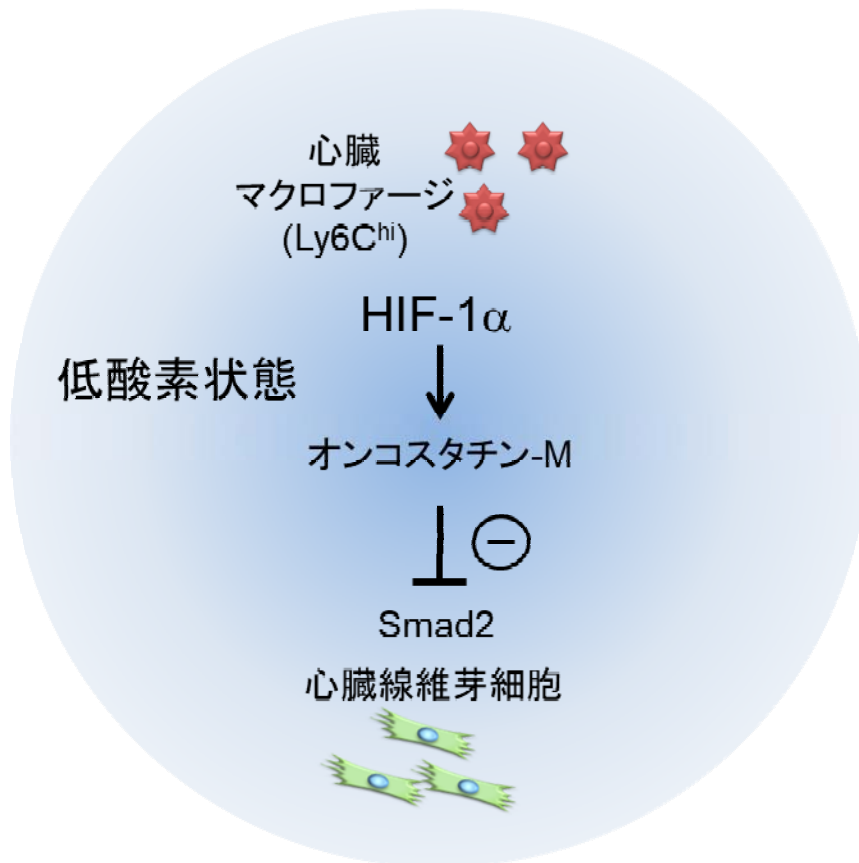


図 1. 心臓マクロファージは心臓の過剰な線維化を予防する

心臓リモデリングの際に生じる低酸素領域にマクロファージ (Ly6C^{hi}) が集積する。心臓マクロファージは HIF-1 α を介してオンコスタチン M を産生することで線維芽細胞の Smad2 シグナルを抑制し、心筋組織の過剰な線維化を予防する。