

Title	心筋梗塞後の炎症・修復を制御する新たなメカニズムの解明
Sub Title	Deciphering stromal-inflammatory cell crosstalk identifies a novel mechanism underlying post-infarction cardiac repair
Author	安西, 淳(Anzai, Atsushi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>心筋梗塞(MI)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、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んだ。MI 後組織修復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かえって組織障害を進展させ、心不全を増悪させてしまう。MI 後に免疫応答や炎症反応が過剰となる機序が明らかとなれば新規治療標的となり得ると考えられる。</p> <p>昨年度の実験結果より、心臓線維芽細胞由来の遺伝子Xが重要と考え、心臓線維芽細胞特異的遺伝子X-KO (cKO) マウスを作成したところ、MI 後の生存率、心機能がコントロールと比較して有意に改善することを確認した。またcKO マウスでは炎症急性期であるday4 でのLy6Chigh 単球の浸潤が有意に低く、qPCR で解析した炎症性サイトカインの遺伝子発現も有意に抑制されていた。炎症性サイトカインの産生源となり過剰な炎症に寄与するLy6Chigh 単球は、梗塞部局所で産生される炎症性ケモカイン、特にCCL2/CCL7 によって誘導され、組織障害を増悪させることが知られている。梗塞部でこれらケモカインの遺伝子発現を検討すると、cK O マウスで有意に減少していた。</p> <p>心臓から線維芽細胞のみを抽出できる培養条件で細胞を培養し、in vitroでIL-1b、LPS、TGFbなどで24時間刺激し、遺伝子変化をqPCR法で検討したところ、X-KOマウス由来の心臓線維芽細胞では野生型と比較してその上昇が有意に抑制されており、in vivoでの結果が再現された。</p> <p>Myocardial infarction (MI) is one of the leading causes of death worldwide. Although the mortality rate from MI has steadily declined because of the application of pharmacological and technical innovations, scientific discoveries, and improvements in public health, long-term mortality remains high. MI survivors frequently develop heart failure with maladaptive left ventricular remodeling; while many therapeutics in current use have proven beneficial for this condition, the high mortality indicates an unmet clinical need, requiring a better understanding of the disease's pathophysiology.</p> <p>Based on the experimental results we got last year, we generated cardiac fibroblast-specific gene"X"KO mice (cKO). cKO mice had improved survival and cardiac function and reduced inflammation after MI as seen in X-full KO mice. Gene expression levels of Ccl2 and Ccl7, which are major monocyte-attracting chemokines, were also decreased in the cKO infarcts. Consistent with the in vivo data, in vitro culture experiments likewise showed that cardiac fibroblasts derived from X-KO mice had reduced expression of those inflammatory chemokines and cytokines, suggesting that gene-X in the cardiac fibroblasts is critical inducer of excessive inflammation and thus a potential therapeutic target after MI.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=202100003-20210254

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教(有期・医学部)	補助額	300 (A) 千円
	氏名	安西 淳	氏名(英語)	Atsushi Anzai		
研究課題(日本語)						
心筋梗塞後の炎症・修復を制御する新たなメカニズムの解明						
研究課題(英訳)						
Deciphering stromal-inflammatory cell crosstalk identifies a novel mechanism underlying post-infarction cardiac repair						
1. 研究成果実績の概要						
<p>心筋梗塞(MI)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、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んだ。MI後組織修復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かえって組織障害を進展させ、心不全を増悪させてしまう。MI後に免疫応答や炎症反応が過剰となる機序が明らかとなれば新規治療標的となり得ると考えられる。</p> <p>昨年度の実験結果より、心臓線維芽細胞由来の遺伝子Xが重要と考え、心臓線維芽細胞特異的遺伝子X-KO(cKO)マウスを作成したところ、MI後の生存率、心機能がコントロールと比較して有意に改善することを確認した。またcKOマウスでは炎症急性期であるday4でのLy6Chigh単球の浸潤が有意に低く、qPCRで解析した炎症性サイトカインの遺伝子発現も有意に抑制されていた。炎症性サイトカインの産生源となり過剰な炎症に寄与するLy6Chigh単球は、梗塞部局所で産生される炎症性ケモカイン、特にCCL2/CCL7によって誘導され、組織障害を増悪させることが知られている。梗塞部でこれらケモカインの遺伝子発現を検討すると、cKOマウスで有意に減少していた。</p> <p>心臓から線維芽細胞のみを抽出できる培養条件で細胞を培養し、in vitroでIL-1b、LPS、TGFbなどで24時間刺激し、遺伝子変化をqPCR法で検討したところ、X-KOマウス由来の心臓線維芽細胞では野生型と比較してその上昇が有意に抑制されており、in vivoでの結果が再現された。</p>						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
<p>Myocardial infarction (MI) is one of the leading causes of death worldwide. Although the mortality rate from MI has steadily declined because of the application of pharmacological and technical innovations, scientific discoveries, and improvements in public health, long-term mortality remains high. MI survivors frequently develop heart failure with maladaptive left ventricular remodeling; while many therapeutics in current use have proven beneficial for this condition, the high mortality indicates an unmet clinical need, requiring a better understanding of the disease's pathophysiology.</p> <p>Based on the experimental results we got last year, we generated cardiac fibroblast-specific gene "X" KO mice (cKO). cKO mice had improved survival and cardiac function and reduced inflammation after MI as seen in X-full KO mice. Gene expression levels of Ccl2 and Ccl7, which are major monocyte-attracting chemokines, were also decreased in the cKO infarcts. Consistent with the in vivo data, in vitro culture experiments likewise showed that cardiac fibroblasts derived from X-KO mice had reduced expression of those inflammatory chemokines and cytokines, suggesting that gene-X in the cardiac fibroblasts is critical inducer of excessive inflammation and thus a potential therapeutic target after MI.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			