慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

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	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	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。 本研究では、マウスを用いてMI後の遺伝子Xの役割を検討した。遺伝子Xノックアウト（X-KO）マウスにMIを作製し、28日間観察すると、その生存率は野生型（WT）マウスと比較して改善傾向にあり、左室駆出率や左室拡張末期径など左心機能の指標は有意差を持って良好であった。X-KO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、X-KOマウスで有意に減少していた。 梗塞部においてどの細胞由来のXが重要かを骨髄移植(BMT)モデルで確認したところ、心臓間質細胞由来のXの重要性が示唆された。Flow cytometry法により心臓間質細胞(CD45-)を内皮細胞、線維芽細胞、それ以外の三つに分け、X-GFP/+レポーターマウスを用いてXの発現を検討すると、内皮細胞と線維芽細胞でXの発現を認めた。一方、各細胞群をFACSでソートし、CCL2とCCL7の遺伝子発現を検討すると、線維芽細胞でのみ有意な発現を認めた。心臓線維芽細胞特異的遺伝子X-KO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していた。 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. Gene"X" knockout (X-KO) mice had improved survival and cardiac function and reduced inflammation after MI. Likewise, gene expression levels of Ccl2 and Ccl7 which are major monocyte-attracting chamokines were also decreased in the X-KO infarcts. In bone marrow transplantation model, we observed that gene"X" derived from cardiac stromal cells were critical to gene"X"-associated phenotype. Using flow cytometry, cardiac stromal cells can be subdivided into 3 populations, endothelial cell, fibroblasts, and other stromal cell subset, in which cardiac fibroblasts are the dominant cellular sources of CCL2 and CCL7. We generated cardiac fibroblast-specific gene"X"KO mice and saw similar phenotype to what we saw in the gene"X" full KO mice. Those data suggested that direct connection between cardiac fibroblasts and bone marrow derived monocytes could be a novel therapeutic target to prevent post-MI heart failure.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200265

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.

2021 年 3 月 21 日

2020 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

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

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。

本研究では、マウスを用いて MI 後の遺伝子 X の役割を検討した。遺伝子 X ノックアウト（X-KO） マウスに MI を作製し、28 日間観察すると、その生存率は野生型（WT） マウスと比較して改善傾向にあり、左室駆出率や左室拡張末期径など左心機能の指標は有意差を持って良好であった。X-KO 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、X-KO マウスで有意に減少していた。

梗塞部においてどの細胞由来の X が重要かを骨髄移植(BMT)モデルで確認したところ、心臓間質細胞由来の X の重要性が示唆された。Flow cytometry 法により心臓間質細胞(CD45-)を内皮細胞、線維芽細胞、それ以外の三つに分け、X-GFP/+レポーターマウスを用いて X の発現を検討すると、内皮細胞と線維芽細胞で X の発現を認めた。一方、各細胞群を FACS でソートし、CCL2 と CCL7 の遺伝子発現を検討すると、線維芽細胞でのみ有意な発現を認めた。心臓線維芽細胞特異的遺伝子 X-KO 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していた。

２．研究成果実績の概要（英訳）

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.

Gene"X" knockout (X-KO) mice had improved survival and cardiac function and reduced inflammation after MI. Likewise, gene expression levels of Ccl2 and Ccl7 which are major monocyte-attracting chamokines were also decreased in the X-KO infarcts. In bone marrow transplantation model, we observed that gene"X" derived from cardiac stromal cells were critical to gene"X"-associated phenotype. Using flow cytometry, cardiac stromal cells can be subdivided into 3 populations, endothelial cell, fibroblasts, and other stromal cell subset, in which cardiac fibroblasts are the dominant cellular sources of CCL2 and CCL7. We generated cardiac fibroblast-specific gene"X"KO mice and saw similar phenotype to what we saw in the gene"X" full KO mice. Those data suggested that direct connection between cardiac fibroblasts and bone marrow derived monocytes could be a novel therapeutic target to prevent post-MI heart failure.

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）