

課題番号 7

加齢関連疾患における心房特異的線維芽細胞の機能解明

[1] 組織

代表者：吉田 尚史
(国立循環器病研究センター)

対応者：山家 智之
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 20 万円

[2] 研究経過

心房細動は、加齢性疾患であり、本邦において有病率の最も高い不整脈である。そのため心房細動に対する新しい治療法の開発は喫緊の課題である。しかし、簡易かつ安定的に心房細動を誘導できるマウスモデルは無く、これまで心房細動の発症機序を詳細に検討することは困難であった。

我々は心房細動が加齢で増加する事から、心房筋特異的に老化を促進させた遺伝子改変マウスの作製を開始したところ、心房細動の自然発症を確認した。そしてこの心房細動マウスの心房は、コントロールに比して著明な線維化を認めた（以下図 1）。

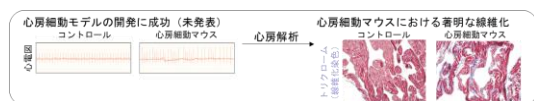


図 1：我々が新しく開発中の心房細動マウスモデル

また本マウスの心房を摘出して行った心房 RNA-seq でも、発現変動遺伝子の 9 割が線維芽細胞に関連する遺伝子であった。この事は、心房細動の病態に、既存の報告よりも遥かに線維芽細胞が深く関わっている事を示しており、心房における線維芽細胞の機能解明が、直接的に心房細動の発症機序解明に繋がると考えた。そこで本研究では、心房特異的に存在する線維芽細胞のマーカーを同定し、レポーターマウスを用いてその機能と心房細動における働きを明らかにする。これにより、今まで明らかとされていなかった心房線維化を引き起こす線維化細

胞のプロファイルが解明され、心房細動発症機序の一端が分子レベルで明らかとなり、将来の心房細動の根絶に向けた治療応用が期待される。このプロジェクトの推進にあたり、以前より国立循環器病研究センター研究所と交流がある山家智之教授に御対応頂いた。山家先生の御専門の心臓・不整脈に焦点にあてた研究である事から、特にこのマウスモデルについて、またプロジェクトの将来的な臨床への展開について議論させて頂いた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第 1 に、新たに開発している心房細動モデルマウスの表現型についてデータを得た。雌雄による心房細動発症率の比較や体重の推移、左室を含む心機能解析、病理学的解析を行った。これにより本心房細動モデルマウスがどのような特性を持つのかについて明らかとする事ができた。

第 2 に、心房に特異的な線維芽細胞のマーカーを探索する研究も行った。ヒト心房のシングルセル解析に加えて、マウスの心房と心室のシングルセル解析の比較も行った（下図 2）。これにより、心房特異的に存在する線維芽細胞のマーカーを数個選定する事ができた

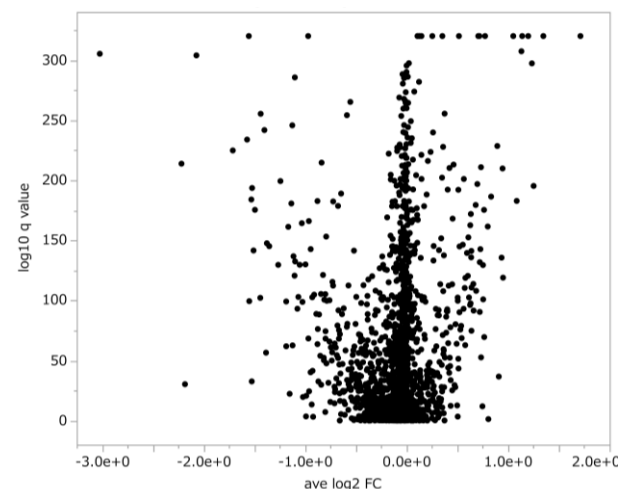


図 2：マウス心房と心室のシングルセル解析

（３－２）波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、山梨大学医学部循環器内科、慶應大学医学部循環器内科、神戸大学医学部循環器内科との共同研究に発展している。また、本共同研究で開発中の新しい心房細動モデルを用いる事で、リズム不整が生体に与える影響、病気の進展に与える影響の解明に繋がる。現在本マウスを種々のモデルマウスとかけあわせている最中である。

〔４〕成果資料

現在、国循で、新しい心房細動モデルが開発された点に関して特許申請を進めている。