

## 心不全を繰り返してしまう機序の解明と新規診断・治療標的の同定

藤生克仁

東京大学

### 【研究の背景】

心不全は不治の病である。心不全患者は心臓の動きが徐々に悪くなって死亡する心不全死、または致死性不整脈が突然出現し死亡する突然死のいずれかで死亡する。そこで私はなぜ心不全は治らないのか？についての解明に挑戦している。

これまでに私は、心臓マクロファージが意外にも心臓保護作用を有し、その欠損や障害が心不全死 (*Nat Med* 2017) および突然死 (*Nat Commun* 2021) の両者を生じることを見出した。これは心臓マクロファージが心臓の収縮やリズムの形成に必須であることを初めて示したものである。さらに、この心臓マクロファージの心臓保護作用は、免疫系・神経系のネットワークを介した心臓・脳・腎臓の臓器間ネットワークによって、恒常性が維持されていることを見出した (*JCI* 2011, *Nat Med* 2017, *PNAS* 2020)。以上の検討から、心臓の全く新しい恒常性維持機構を明らかにしたと考えている。

この心臓恒常性維持機構がどのように破綻し、心臓死が生じるかの検討が必要である。これまでの実験結果を手掛かりに「心血管へのストレスや加齢は、心臓マクロファージの起源である造血幹細胞に蓄積し、その後心臓保護的マクロファージが劣化し、さらなる心不全を発症する」という仮説を立てた。

### 【目 的】

本研究計画では、心血管ストレスが心臓・脳・腎臓の連携によって恒常性維持されている知見に立脚し、その破綻機構について解析し、治療標的を同定する。

### 【方 法】

心血管ストレスが、迷走神経求心路・脳・交感神経遠心路を経由して、骨髄・造血幹細胞に到達する新しい臓器間連携を証明する。さらに、心血管ストレスが恒常性維持可能な閾値を超えた際に、脳から骨髄への交感神経デナベーションが生じ、造血幹細胞にエピジェネティック変化を生じさせる。このエピジェネティック変化が、まさに、心血管ストレスの蓄積であり、その後心臓やその他複数の臓器での組織マクロファージへの分化障害が生じることによって、一度心不全を発症すると繰り返すこと、さらに心血管ストレスが同時に多臓器不全を発症させる機序にもなりえる。

特に、心臓から脳への求心路が重要な働きをしていると考えている。特に迷走神経の求心路は、軸索を心臓方向、脳方向の二方向に出しており、心臓内の変化を直接センシングし、同ニューロン内で最初のインテグレーションをしている。これまで迷走神経求心路は一本の神経として扱われているが、1細胞レベルの解析によって、1ニューロン単位で異なるGPCRを発現していることが知られており、心血管ストレスを特異的な物質として、1ニューロン単位でセンシングしている可能性が高い。本研究計画では、選択的に活性化した迷走神経求心路を1細胞レベルで解析することによって、これまで心血管ストレスと呼ばれているヘテロな集合体を物質レベルで同定し、同求心路の活性化機構、脳内リモデリング機構、骨髄内リモデリング機構を明らかにすることで、生体が「恒常性維持モード」から「破綻モード」にスイッチする機構を明らかにすることを目的とする。

## 【結 果】

破綻モードになるスイッチとして、心血管ストレス時に生じる X ニューロンの活性化を同定した。さらに以下のような結果を有している。①X ニューロンの活性化時に骨髄内の交感神経のリモデリング(デナベーション)が生じること。②骨髄リモデリングによって骨髄内 TGF $\beta$  1が低下し、造血幹細胞の TGF $\beta$  1シグナルの低下からエピジェネティック変化が生じること。③エピジェネティック変化した造血幹細胞を起源とし、心臓など末梢臓器に遊走した組織マクロファージは分化の程度が悪く、臓器保護作用が低下していることから、臓器障害を起こすことを明らかにした。

## 【考 察】

迷走神経の求心路と循環器系との関連は最近のホットピックである。迷走神経求心路に発現している PIEZO1,PIEZO2 は心拍数および血圧の調節に関与している (Science 2018;362(6414):464-467)。また呼吸を制御する因子として NPY2R, P2RY1 が報告されている (Cell 2015; 161(3):622-633)。いずれも生理的役割に関するものである。私が今回標的とした疾患発症と関与するものについては報告がなく新規性が高い。また、迷走神経の活性化と脳内リモデリング、骨髄リモデリングの関連を見出し、リードアウトとして、造血幹細胞の変化および臓器障害という表現型を見出していることの優位性が高く、また独創性も高い。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

今回標的とした X ニューロンが発現するGPCR群は薬剤ターゲットとしてそのリガンドの知財化が可能であり、治療介入への応用が可能である。また、迷走神経の1細胞レベルでの介入という治療コンセプトを提供しデバイス開発へつなげる。