

## 統合的心筋梗塞治療に向けた新たな分子レベルでの 基礎研究

Integrative approaches toward the development of  
next-generation therapeutics for myocardial infarction

佐藤 匠徳 (THOMAS N. SATO)

奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授



### 研究の概要

心臓の機能障害は現代社会で最も多い疾患の一つであり、それを引き起こす原因の一つが心筋梗塞である。心筋梗塞の治療には、「心筋再生」「血管再生」「線維化抑制」といった三大要素の攻略が欠かせない。したがって、本研究では、これら三大要素の分子レベルでの基礎研究を展開することにより、これらを統合した未来志向の新規治療法の開発へ繋げていくことを目指す。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：分子心臓病態学

### 1. 研究開始当初の背景

心臓の機能障害は現代社会で最も多い疾患の一つであり、それを引き起こす原因の一つが「心筋梗塞」である。心筋梗塞とは心臓の冠動脈が様々な原因でつまることにより、心臓に酸素がいなくなり心筋が死んでしまうために、心機能が衰える病気である。現在、心筋梗塞の治療には主に三つの方法が考えられている。ひとつは、死んだ心筋を再生させる方法（心筋再生治療）。二つ目は、つまった血管を補うために新しい血管を心臓につくる方法（血管再生治療）。心筋梗塞を起こした心臓には死んだ心筋の埋め合わせをするために、そこに瘡蓋ができる（線維化）ために、心臓が機能し難くなり、また瘡蓋は心筋再生また心血管再生の邪魔をする。したがって、三つめの治療方法はこの心臓の線維化をある程度抑制するという方法である（線維化抑制治療）。現在、これら三つを個々にターゲットとした研究は数多くあるものの、これら全てを統合的に制御できる段階には至っていない。

### 2. 研究の目的

我々は、これら三つを統合した、次世代の心筋梗塞治療法の開発に直接つながる基礎研究を、下記の二つの具体的な目的達成により遂行する。

- 心筋梗塞（心臓再生）における、心筋細胞死、血管形成、線維化、それぞれの分

子細胞レベルでの制御機構の解明。

- 心筋梗塞（心臓再生）における、心筋再生、心血管再生、そして線維化、それぞれの「相互作用」を司っている基本メカニズム（原理）の解明。

### 3. 研究の方法

生化学的手法、培養細胞の実験系、マウスの心筋梗塞モデル、ゼブラフィッシュの心筋再生モデルを用い、心筋梗塞における心筋細胞死・血管形成・線維化の密接な関連性を解明する。また、これらの成果を基盤に、次世代の心筋梗塞治療に結びつく遺伝子治療法の開発、小化合物スクリーニング、新たな分子治療ターゲットの同定を行う。

### 4. これまでの成果

本研究プロジェクトにおいて、これまで、以下に説明する、大きくわけて3つのブレークスルーの成果が得られた。

#### ①血管形成制御機構：

#### Angiocrine 因子ファミリーの発見

われわれは、臓器再生に必須の、Angiocrine 因子という、臓器特異的な「血管内皮細胞由来の一連の分泌因子」を発見した。われわれは、肝臓、肺、それぞれの臓器再生において、臓器内の血管内皮細胞由来の分泌因子が臓器再生において必須であることを見だし、それらの分子実体として、それぞれの臓器に特異的な Angiocrine 因子を同定した。

われわれは、一連の Angiocrine 因子が、肝臓、肺のみではなく、他の臓器再生にも重要な役割をになっていると想定しており、心臓の再生にも、心臓特異的な血管内皮細胞由来の分泌因子としての Angiocrine 因子が存在していると考えている。

#### 臓器間の連結血管系の同定

心臓をふくめた臓器の再生には、その臓器内の血管を再生することは必須であるが、それだけでは十分ではない。再生される臓器は、他の臓器を血管系により繋がる必要がある。これにより、身体全体としての恒常性維持のための、多臓器間の液生因子による相互作用が確立される。しかし、臓器間を連結する血管系の形成機構に関してはアリストテレスによる血管系の発見以来数千年たった現在も、よくわかっていない。

われわれは、ゼブラフィッシュの膵臓と肝臓を繋ぐ血管系を同定し、それらがどのような過程を経て形成されるかをライブイメージングなどを用いて明らかにした。この成果は、数千年来謎であった「臓器間の連結血管系」へ、初めてメスをいれる研究成果である。

#### ②心筋梗塞における線維化制御機構：

我々は、心筋梗塞における線維芽細胞特異的な細胞内エネルギー代謝機構を同定し、それを特異的薬剤により阻害することで、心筋梗塞後に増殖し、心臓の線維化をひきおこす線維芽細胞を殺すことに成功した。これは、今までとは、まったく違う新しい視点とメカニズムに基づく心筋梗塞治療に直接つながる発見である。

心筋梗塞において、心臓が虚血（低酸素、また栄養飢餓）状態になる。心筋細胞を含めた多くの心臓にある細胞は虚血状態においては、酸素・栄養（グルコースなど）不足のため、十分なエネルギーを産生できなくなり細胞自体がしまう。一方、線維芽細胞は、虚血環境下でも、生存し増殖することができる。われわれは、その原因のひとつに、線維芽細胞が、虚血環境下では、通常とは違う、虚血特異的な細胞内エネルギー代謝経路をつかって、低酸素、栄養飢餓状態でも、生存に必要なエネルギーと生体高分子を生成していることを見いだした。また、この虚血特異的な細胞内エネルギー代謝を阻害することのできる薬剤をも同定した。さらに、この薬剤をマウスの心筋梗塞モデルに投与することで、心筋梗塞後の線維化を減少させることに成功、また、この線維化減少と同時に血管形成を促進させることで、心筋梗塞後の心機能回復を誘導させることにも成功した。

#### ③心筋梗塞における細胞老化制御機構：

ゼブラフィッシュの心臓は再生するが、ヒトを含む哺乳類の心臓は再性能がほとんど無い。われわれは、再生するゼブラフィッシュの心臓は、再生時に細胞老化（Senescence）様の現象がおこるが、再性能のほとんどないマウスの心臓は、心筋梗塞後、このような現象はほとんど検出できないことを見いだした。

#### 5. 今後の計画

- 心臓再生における、Angiocrine メカニズムの同定と役割の解明。
- 心筋梗塞によって引き起こされる、線維芽細胞の代謝制御機構の解明。
- 心筋梗塞によって引き起こされる、線維芽細胞のエネルギー代謝制御機構をターゲットとした治療法の開発。
- 心臓再生における、細胞老化、あるいはそれに類似したプロセスの役割の解明。

#### 6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

- B. Ding, D.J. Nolan, J.M. Butler, D. James, A.O. Babazadeh, Z. Rosenwaks, V. Mittal, H. Kobayashi, K. Shido, D. Lyden, **T.N. Sato**, S.Y. Rabbany, S. Rafii, Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature*, 468:310-315(2010).
- B.S. Ding, D.J. Nolan, P. Guo, A.O. abazadeh, Z. Cao, Z. Rosenwaks, R.G. Crystal, M. Simons, **T.N. Sato**, S. Worgall, K. Shido, S.Y. Rabbany, S. Rafii, Endothelial-derived angiocrine signals induce and sustain regenerative lung alveolarization. *Cell*, 147:539-553 (2011).
- **T.N. Sato** (2013) “Mechanical and chemical regulation of arterial and venous specification” In: Mechanical and Chemical Signaling in Angiogenesis. (ed. Cynthia A. Reinhart-King), Springer Verlag. Chapter 1: 1-17.
- M. Omae, N. Takada, S. Yamamoto, H. Nakajima, **T.N. Sato** (2013) Identification of inter-organ vascular network: Vessels bridging between organs. *PLoS ONE* (in press).
- 「心筋梗塞における線維化の制御機構」山田親臣、**佐藤匠徳** Annual Review 循環器 2012, pp.54 - 60 (2012) 中外医学社