

研究助成 2016—生活習慣病領域—

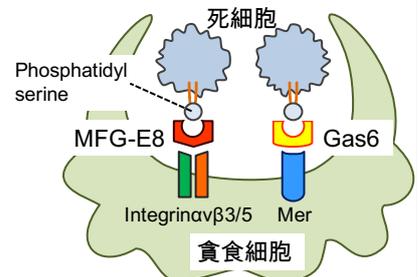
研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	九州大学 大学院薬学研究院 薬効安全性学分野
氏 名	仲矢 道雄
研究テーマ	心肥大時における死細胞除去の分子メカニズムの解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

心筋梗塞時には、梗塞した血管によって酸素や栄養が供給されていた多くの心筋細胞が壊死する。これら死細胞は、マクロファージなどの貪食細胞によって速やかに食べられ、消化される。しかしながら、心筋梗塞時の死細胞の貪食メカニズムは、あまりよく分かっていなかった。我々は、これまでコラーゲン等の細胞外マトリックス蛋白質を産生し、組織の線維化を実行する機能のみを持つと考えられてきた、**筋線維芽細胞**という細胞群が死細胞を貪食することを世界に先駆けて見出した(Nakaya M* et al., *JCI*, 2017 *: Corresponding Author)。

一方で、高血圧などによる心肥大時においても過度なストレス等によって、多くの死細胞が心臓に生じることが知られている。**しかしながら、心肥大時の死細胞貪食の分子メカニズムは、これまで全くわかっていなかった。**そこで我々は、この分子メカニズムの解明に着手した。まず、心肥大時に発現量が上昇する、貪食関連タンパク質を探索し、Gas6(growth-arrest specific gene 6)と Milk fat globule EGF factor-8(MFG-E8)という、2つの貪食関連分子が心肥大時に発現量が上昇することを見出した。

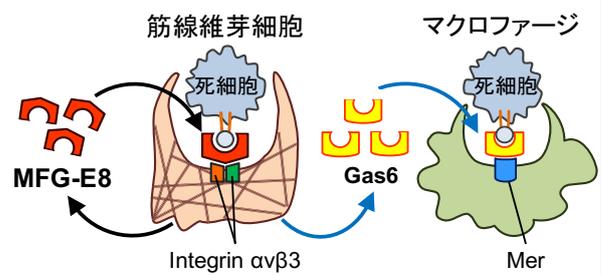


【図1】 Gas6 および MFG-E8 を介した死細胞の貪食

Gas6 と MFG-E8 は、死細胞表面上の phosphatidylserine およびマクロファージ表面の Mer あるいは integrin $\alpha\beta3/5$ に結合し、貪食を促進する分泌タンパク質として知られている(図1)。

心肥大時の Gas6 と MFG-E8 の産生細胞を調べた所、Gas6 と MFG-E8 は、マクロファージ等の免疫系の貪食細胞ではなく、組織の線維化を担う、筋線維芽細胞によってのみ産生されていた。また、この筋線維芽細胞特異的な Gas6、MFG-E8 の発現は、マウスのみならず、心肥大の患者の心臓切片でも認められた。

そこで、Gas6 と MFG-E8 の心肥大時の貪食における役割を解析した所、**Gas6 は、そのレセプターである Mer を発現するマクロファージによる貪食を、MFG-E8 はそのレセプターである integrin $\alpha\beta3$ を発現する筋線維芽細胞による貪食を担う**ことが明らかとなった。実際、肥大したマウス心臓に Mer の中和抗体を処置する、あるいは MFG-E8KO マウスに心肥大処置を施すことにより、Gas6/Mer あるいは MFG-E8/integrin $\alpha\beta3$ の貪食経路を阻害すると、貪食されずに残存する死細胞が増加し、その結果、炎症が悪化し、それに伴って心機能の悪化が認められた。



【図2】心肥大時の心臓マクロファージは、Gas6 を筋線維芽細胞は MFG-E8 を介して貪食する

逆に、**肥大したマウス心臓に Gas6 および MFG-E8 を過剰発現させると、残存する死細胞の数は減少し、心機能の改善が認められた。**

これまで、死細胞の貪食をターゲットにした治療薬は全くない。従って、本研究は死細胞の貪食を標的にした革新的な心肥大制御法の開発に繋がることが期待される。

研究助成 2016—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所 属	九州大学 大学院薬学研究院 薬効安全性学分野
氏 名	仲矢 道雄

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Taka-aki Koshimizu, Kenji Honda, Sachi Nagaoka-Uozumi, Atsuhiko Ichimura, Ikuo Kimura, <u>Michio Nakaya</u> , Nobuya Sakai, Katsushi Shibata, Kentarou Ushijima, Akio Fujimura, Akira Hirasawa, Hitoshi Kurose, Gozoh Tsujimoto, Akito Tanoue & Yukio Takano Complex formation between the vasopressin 1b receptor, β -arrestin-2, and the μ -opioid receptor underlies morphine tolerance <i>Nat. Neurosci.</i> 21(6), 820-833. (2018) 「査読あり」
2	Gentaro Iribe, Keiko Kaihara, Yohei Yamaguchi, <u>Michio Nakaya</u> , Ryuji Inoue, & Keiji Naruse Mechano-sensitivity of mitochondrial function in mouse cardiac myocytes. <i>Prog. Biophys. Mol. Biol.</i> 130(Pt B), 315-322 (2017) 「査読あり」
3	Akiomi Nagasaka, Chihiro Mogi, Hiroki Ono, Toshihide Nishi, Yuma Horii, Yuki Ohba, Koichi Sato, <u>Michio Nakaya</u> , Fumikazu Okajima, Hitoshi Kurose The proton-sensing G protein-coupled receptor T-cell death-associated gene 8 (TDAG8) shows cardioprotective effects against myocardial infarction <i>Sci. Rep.</i> 7(1), 7812. (2017) 「査読あり」
4	Tomoki Takeda, Yukiko Komiya, Takayuki Koga, Takumi Ishida, Yuji Ishii, Yasushi Kikuta, <u>Michio Nakaya</u> , Hitoshi Kurose, Takehiko Yokomizo, Takao Shimizu, Hiroshi Uchi, Masutaka Furue, & Hideyuki Yamada Dioxin-induced increase in leukotriene B4 biosynthesis through the aryl hydrocarbon receptor and its relevance to hepatotoxicity owing to neutrophil infiltration. <i>J. Biol. Chem.</i> 292, 10586-10599 (2017) 「査読あり」
5	Yuma Horii, Shoichi Matsuda, Kenji Watari, Akiomi Nagasaka, Hitoshi Kurose, & <u>Michio Nakaya</u> * Phagocytosis Assay of Necroptotic Cells by Cardiac Myofibroblasts. <i>Bio-protocol</i> , 7, Iss 18 (2017) *: Corresponding Author 「査読あり」
6	Yuma Horii, Shoichi Matsuda, Kenji Watari, Akiomi Nagasaka, Hitoshi Kurose, & <u>Michio Nakaya</u> * An Assay to Determine Phagocytosis of Apoptotic Cells by Cardiac Macrophages and Cardiac Myofibroblasts. <i>Bio-protocol</i> , 7, Iss 18 (2017) *: Corresponding Author 「査読あり」
7	<u>Michio Nakaya</u> *, Kenji Watari, Mitsuru Tajima, Takeo Nakaya, Shoichi Matsuda, Hiroki Ohara, Hiroaki Nishihara, Hiroshi Yamaguchi, Akiko Hashimoto, Mitsuho Nishida, Akiomi Nagasaka, Yuma Horii, Hiroki Ono, Gentaro Iribe, Ryuji Inoue, Makoto Tsuda, Kazuhide Inoue, Akira Tanaka, Masahiko Kuroda, Shigekazu Nagata, & Hitoshi Kurose Cardiac myofibroblast engulfment of dead cells facilitates recovery after myocardial infarction. <i>J. Clin. Invest.</i> 127, 383-401(2017) *: Corresponding Author 「査読あり」
8	Yaopeng Hu, Yubin Duan, Ayako Takeuchi, Lin Hai-Kurahara, Jun Ichikawa, Keizo Hiraishi, Tomohiro Numata, Hiroki Ohara, Gentaro Iribe, <u>Michio Nakaya</u> , Masayuki X Mori, Satoshi Matsuoka,

8	Genshan Ma, & Ryuji Inoue Uncovering the arrhythmogenic potential of TRPM4 activation in atrial-derived HL-1 cells using novel recording and numerical approaches. <i>Cardiovasc. Res.</i> 113(10), 1243-1255. (2017) 「査読あり」
9	仲矢道雄 「心筋梗塞時における死細胞貪食」 <i>生化学</i> 、90、No.5 (2018), in press 「査読なし」
10	仲矢道雄 「心筋梗塞時の筋線維芽細胞による死細胞の貪食」 <i>医学のあゆみ</i> 、264、No.11 (2018), 988-989 「査読なし」

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2018年8月31日	The 4th Japan-Taiwan Joint Symposium for Pharmaceutical Sciences (シンポジウム講演) <u>Michio Nakaya</u> , 「Phagocytosis of dead cells by myofibroblasts during myocardial infarction」
2	2018年8月30日	第16回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム(シンポジウム講演) <u>仲矢道雄</u> 、「心疾患と死細胞貪食」
3	2018年6月29日	第50回日本結合組織学会学術大会(シンポジウム講演) <u>仲矢道雄</u> 、黒瀬等、「心筋梗塞時の筋線維芽細胞による死細胞貪食」
4	2018年5月22日	Japan Australia Meeting on Cell Death (ポスター発表) <u>Michio Nakaya</u> , 「Cardiac myofibroblasts contribute to removal of dead cells from hypertrophic heart」
5	2018年3月26日	日本薬学会, 第138年会(シンポジウム講演)、 <u>仲矢道雄</u> 、黒瀬等、「心筋梗塞時における死細胞の貪食」
6	2018年1月26日	創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(BINDS事業) 2017年度九大拠点アカデミア創薬シンポジウム(シンポジウム講演) <u>仲矢道雄</u> 、「基礎研究から創薬へ」
7	2017年9月21日	基礎と臨床から循環器疾患を考える会(特別講演) <u>仲矢道雄</u> 、「死細胞の貪食と心疾患」
8	2017年7月21日	福岡大学アニマルセンター講演会&研究推進部研究会(特別講演) <u>仲矢道雄</u> 、「死細胞の貪食と心疾患」

3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿予定	Shoichi Matsuda, Yuma Horii, Takeo Nakaya, Shiori Komiya, Akiomi Nagasaka, Makoto Tsuda, Akira Tanaka, Shigekazu Nagata, Hitoshi Kurose & <u>Michio Nakaya*</u> Cardiac myofibroblasts contribute to removal of dead cells from hypertrophic heart. JCI Insight just before submission *: Corresponding Author
2	2018年10月27日	12th International BMP conference (ポスター発表) <u>Michio Nakaya*</u> , Yuki Ohba, Takanori Hironaka, Hidetaka Kosako, Hitoshi Kurose, 「Identification of an E3 ubiquitin ligase that stabilizes Smad6 and inhibits BMP signaling」 *: Corresponding Author
3	2019年2月23日	第3回 Fibrosis (特別講演) <u>仲矢道雄</u> 、「筋線維芽細胞の機能を制御する新たな分子の同定(仮)」