

## 第 11 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

### 研究成果報告書（追加助成） <概要>

<b>現 所 属</b>	神戸大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学分野
<b>氏 名</b>	江本拓央
<b>研究テーマ</b>	シングルセル RNA シークエンスで迫る、動脈硬化に起因する大動脈瘤形成メカニズム
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 (図表、写真等の貼付を含む)</li> </ul>	
<p><b>背景)</b> 腹部大動脈瘤は無症状で瘤径が大きくなり、破裂すると半数以上の方が命を落とす疾患である。現在のところ、外科的な人工血管置換術、もしくは腹部大動脈ステントグラフト内挿術(EndoVascular Aneurysm Repair) の選択肢しかなく、5cm 以下の小さい状態で発見されても有効な治療法が存在しない。現在の腹部大動脈瘤研究の問題点としては、1 つ目は適切なモデルがないこと、2 つ目は病態に迫る手法として主流になりつつある、ヒトのサンプルのシングルセル RNA シークエンス(scRNAseq)解析がなされていないことが挙げられる。</p> <p><b>目的)</b> ヒトの大動脈瘤モデルのシングルセル解析、空間解析を行い、特にその免疫細胞を中心に解析することで、大動脈瘤における免疫細胞の変化を捉え、その意義を考察する。</p> <p><b>方法)</b> 腹部大動脈瘤で人工血管置換術適応となった患者について、瘤中心部と其中枢側で断端に近い組織を採取し、コラゲナーゼ処理、FACS ソーティングで CD45 陽性細胞を回収し、10X Chromium にてシングルセル化した。ヒト腹部大動脈瘤のサンプル 5 検体そのうちの中枢吻合部分のサンプルを得ることのできた 3 検体について、他の論文で報告されている、心移植となった方の正常の上行大動脈をコントロール(Yanming Li et al. Circulation.2020 Oct 6;142(14):1374-1388) として、scRNAseq 解析を行った。また、AKOYA phenocycler を用いて、空間的な解析を行った。</p> <p><b>結果)</b> 全体の細胞の UMAP を描き、annotation を行うとコントロールにおいてはほとんど認めなかった B 細胞が大動脈瘤断端部、中心部ともに著明に増加していることが分かった。マクロファージや単球にのみ絞って再度解析を行うと、瘤中心部では、単球の浸潤が起こっていることが分かり、マウスとヒトのデータを merge し同一 UMAP 上に表示する手法を用いて解析すると、マウスとヒトでの相同性が確認でき、また foamy type マクロファージにおける SSP1 や MMP12 の発現が増えており、瘤形成に悪影響を及ぼしているであろうことが推察できた。さらに foamy type マクロファージのマーカーである TREM2 をノックアウトすると大動脈瘤の形成が抑制されたので、論文を投稿中である。</p> <p>空間的な位置情報を得るために、AKOYA phenocycler システムを用いて多重免疫染色を行ったところ、CD68 陽性の単球マクロファージは内膜側に集積し、CD20 陽性 B 細胞や CD4、CD8 陽性 T 細胞は外膜側に集積していることが分かった。また B 細胞、T 細胞は組織に局在するリンパ状の構造物、Tertiary lymphoid structures (TLS)を形成していると考えられた。</p> <p><b>考察)</b> ヒトの大動脈での TLS については一部報告はあるものの、TLS 形成の役割は不明である。今後はその意義について、大動脈瘤モデルマウスを用いて、B 細胞の大動脈瘤へ与える意義を証明するために特異的に B 細胞を depletion する抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) を投与する計画にしている。</p>	

第 11 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	神戸大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学分野
氏 名	江本拓央
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 論文の PDF を添付すること。</li> <li>● 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こと。 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。</li> </ul>	
1	<p>Suzuki Y, <u>Emoto T</u>, Sato S, Yoshida T, Shoda M, Endoh H, Nagao M, Hamana T, Inoue T, Hayashi T, Nitta E, Konishi H, Kiuchi K, Takami M, Imamura K, Taniguchi M, Inoue M, Nakamura T, Sonoda Y, Takahara H, Nakasone K, Yamamoto K, Tani K, Iwai H, Nakanishi Y, Yonehara S, Murakami A, Toh R, Ohkawa T, Furuyashiki T, Nitta R, Yamashita T, Hirata KI, Fukuzawa K.</p> <p>Left atrial single-cell transcriptomics reveals amphiregulin as a surrogate marker for atrial fibrillation.</p> <p>Commun Biol. 2024 Dec 2;7(1):1601. 査読あり</p>
2	<p>Inoue T, <u>Emoto T</u>, Yamanaka K, Chomei S, Miyahara S, Takahashi H, Shinohara R, Kondo T, Taniguchi M, Furuyashiki T, Yamashita T, Hirata KI, Okada K.</p> <p>Intense impact of IL-1β expressing inflammatory macrophages in acute aortic dissection</p> <p>Sci Rep 2024 Jun 28;14(1):14893. 査読あり</p>
3	<p>Takeda S, <u>Emoto T</u>, Yamashita T, Yamamoto H, Takaya T, Sawada T, Yoshida T, Inoue M, Suzuki Y, Hamana T, Inoue T, Taniguchi M, Sasaki N, Otake H, Ohkawa T, Furuyashiki T, Kawai H, Hirata KI.</p> <p>Single-Cell RNA Sequencing Reveals an Immune Landscape of CD4+ T Cells in Coronary Culprit Plaques With Acute Coronary Syndrome in Humans-Brief Report</p> <p>Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024 May;44(5):1135-1143. 査読あり</p>
4	
5	
6	
7	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024	BCVR 2024, Takuo Emoto, Unravelling Macrophage Contributions to Abdominal Aneurysm Formation Through Single-Cell RNA Sequencing
2		
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	リバイス投稿中 (2 <sup>nd</sup> revision)	Nature Immunology
2		
3		
4		
5		
6		