

心不全における心臓周囲脂肪組織と心臓間の組織連関の分子メカニズムの解明

上田和孝

東京大学医学部附属病院 循環器内科

【研究の背景】

心不全はあらゆる心臓疾患の終末像である。心不全の生命予後は未だ不良であり、人口高齢化に伴い患者数は「心不全パンデミック」と称されるほどに増加しているため、心不全の画期的な予防・治療法の開発が求められている。心臓には隣接する脂肪組織が存在し、心臓周囲脂肪(pericardial adipose tissue; PAT)とよばれる。近年、PAT が様々な心臓疾患の発症に関連することを示す臨床研究結果が次々と報告されてきており、心臓と PAT の関係に俄かに注目が集まっているが、PAT と心不全をつなぐ具体的な分子機構は現在まで未解明である。最近報告された、肥大した PAT を有しているとその後の心不全発症率が増加するという臨床試験結果(Kenchiah S. JACC 2021^①)は、PAT への介入が全く新しい心不全の治療ターゲットとなる可能性を示唆しており、PAT-心臓間の組織連関の分子メカニズムの解明は新規心不全治療法開発の基盤構築に重要な意義を有すると考えられる。

我々は、マウスに高脂肪食(high fat diet; HFD)を負荷して PAT を肥大させ、大動脈縮窄術(transverse aortic constriction; TAC)モデルを作成して心不全を誘導したところ、PAT 肥大のあるマウスでは通常マウスに比べて TAC 後の心機能が低下することを見出した。さらに興味深いことに、PAT 肥大モデルで PAT を外科的に除去すると TAC 後の心機能は著明に改善した(未発表)。この結果は肥大した PAT が心不全の増悪因子であるという臨床試験の結果と合致しており、メカニズム解明への挑戦を大きく前進させるものである。

脂肪組織は様々な因子を放出する内分泌器官としての側面を持ち、申請者も脂肪組織が抗炎症因子(Neuregulin4)を分泌して組織に集積する免疫細胞に作用して血管炎症を抑制することを見出している(Nat Commun 2022^②、Front Cardiovasc Med 2023^③)。肥大 PAT 組織では、脂肪細胞をはじめ様々な細胞種によって成り立っており、それぞれの細胞種が相互作用を介して隣接する心筋に作用していると考えられるため、本研究では1細胞解析を用いて、PAT を構成するヘテロな細胞集団の挙動を詳細に把握する。

【目 的】

本研究は、独自構築した技術に基づく脂肪組織1細胞解析を用いて、新規心不全治療法開発の基盤構築に繋がる PAT と心不全の組織連関の解明に挑む。

【方 法】

雄マウスに HFD を与え PAT の肥大を誘導し、TAC により心不全を誘導する。TAC 4 週間後の PAT を採取して凍結保存したサンプルから核抽出を行い、10x genomics 社のプラットフォームを用いてトランスクリプトーム解析を行う。得られたデータは遺伝子的特徴により細胞種別に分類し、各細胞種について細胞系譜解析アルゴリズムを用いて疑似時間軸における細胞系譜と細胞状態の変遷を解析する。さらにネットワーク解析を加えて、分子レベルでの PAT のリモデリングを把握し、心不全発症を決定づける鍵となる因子を見出す。

【結 果】

HFD は、通常食 (ND) と比較して PeAT の重量を 3 倍に増加させた。TAC+HFD マウスでは、ND を与えた TAC マウスと比較して、左心室の短縮率の低下と心臓線維化の増加が観察された。TAC+HFD マウスにおいて PeAT を除去すると、心機能および線維化が有意に改善された。PeAT の単一核トランスクリプトーム解析により、我々は HFD が PeAT における *Tgfb1* の発現を上昇させることを明らかにするとともに、TGF- β 1 の主な供給源として CD206 陽性マクロファージを同定した。TGF- β 1 中和抗体を心膜内に注射すると、TAC+HFD マウスの心機能障害が改善された。3D イメージング解析により、肥大した PeAT での交感神経の脱神経が確認され、それにより局所的なノルアドレナリンレベルの低下、ホルモン感受性リパーゼ活性の低下、および局所遊離脂肪酸 (FFA) レベルの低下を伴う Lipolysis シグナルの異常が生じていた。in vitro では、FFA レベルの低下はマクロファージにおける CD206 陽性化と TGF- β 1 産生増加を引き起こした。PeAT 内の β 3 アドレナリン受容体を標的としてアデノ随伴ウイルス 8 (AAV8) を用いて活性化することで、局所的な FFA レベルが上昇し、マクロファージにおける TGF- β 1 産生が抑制され、TAC+HFD マウスの心機能および線維化が改善された。

【考 察】

最近の臨床研究では、PeAT 肥大と心不全、冠動脈疾患、不整脈などの様々な心疾患との間に強い関連性があることが明らかにされている。本研究では、マウス圧負荷モデルを用いて、PeAT 肥大が病的な心臓リモデリングを増悪させる新たな病態メカニズムを解明した。我々は、肥満環境において肥大した PeAT 内での Lipolysis 障害が、圧負荷下での心不全の発症において重要な役割を果たすこと、そして Lipolysis を回復させることで心保護効果が得られる可能性があることを示した。これらの知見は、心不全の進行に関する新たなメカニズムを示唆するとともに、心不全治療における心臓周囲の脂肪組織代謝を標的とした新たな治療戦略の可能性を示すものである。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

最近報告された、肥大した PAT を有しているとその後の心不全発症率が増加するという臨床試験結果は、PAT への介入が全く新しい心不全の治療ターゲットとなる可能性を示唆しており、PAT-心臓間の組織連関の分子メカニズムの解明に示唆を与える本研究結果は、「心不全パンデミック」と称されるほどに増加する心不全患者の新規治療法開発の基盤構築において重要な意義を有すると考える。

【参考・引用文献】

- ① Kenchaiah S, Ding J, Carr JJ, Allison MA, Budoff MJ, Tracy RP, Burke GL, McClelland RL, Arai AE, Bluemke DA. Pericardial Fat and the Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jun 1;77(21):2638-2652.
- ② Adachi Y, Ueda K*, Takimoto E. Perivascular Adipose Tissue in Vascular Pathologies – Novel Therapeutic Target for Atherosclerotic Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10. 2023 (doi: 10.3389/fcvm.2023.1151717)
*corresponding author
- ③ Adachi Y#, Ueda K##, Nomura S, Ito K, Katoh M, Katagiri M, Yamada S, Hashimoto M, Zhai B, Numata G, Otani A, Hinata M, Hiraike Y, Waki H, Takeda N, Morita H, Ushiku T, Yamauchi T, Takimoto E, Komuro I*. Being of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling. *Nature Communications*, 13(1):5117, 2022. #equally contributed, *corresponding author.