

冠動脈・心臓リンパ管発生を制御する新たなシグナルを同定 ～心筋梗塞への治療応用の可能性～

1. 発表者：

丸山 和晃（東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 代謝生理化学分野 博士研究員、東京大学アイソトープ総合センター 特任研究員）

栗原 裕基（東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 代謝生理化学分野 教授）

2. 発表のポイント：

◆冠動脈、心臓リンパ管の形態形成において、細胞の移動を制御するセマフォリン3E-プレキシシンD1シグナルが重要であることを明らかにしました。

◆発生期にセマフォリン3Eは心臓を覆う心外膜細胞より分泌され、プレキシシンD1を発現する周囲の血管、リンパ管内皮細胞の配置を制御していることがわかりました。

◆セマフォリン3E-プレキシシンD1シグナルの抑制が心筋梗塞による心筋のダメージを抑え、心臓機能が保護されることを、マウスを用いた病態モデル実験で明らかにしました。

これらの成果は心筋梗塞の新規治療法開発や先天性心疾患の理解に役立つ可能性があります。

3. 発表概要：

心臓は冠血管とリンパ管により循環が維持されています。冠動脈の血流障害は心筋梗塞、リンパ管の障害は心筋障害時の炎症反応調節や微小循環障害を引き起こすことがわかっていますが、冠動脈や心臓リンパ管の発生過程には不明な点が多く残されていました。今回、東京大学院医学系研究科分子細胞生物学専攻・代謝生理化学分野の丸山和晃研究員、栗原裕基教授らは、冠動脈と心臓リンパ管の発生に関わる新しいシグナル経路を同定しました。細胞移動を制御するセマフォリン-プレキシシンシグナル(注1)ファミリーメンバーであるセマフォリン3E-プレキシシンD1の遺伝子欠損マウスを解析したところ、これらのマウスでは冠動脈の数が増加し、大動脈周囲のリンパ管形成に障害が起こることを見出しました。さらに心筋梗塞モデルマウスでセマフォリン3E-プレキシシンD1シグナルを阻害することでリンパ管新生が促進され、心臓機能保護に働くことを見出しました。これらの結果はセマフォリン3E-プレキシシンD1シグナルが冠動脈、リンパ管を含む冠循環の発生過程並びに心筋損傷時の血管・リンパ管新生においても重要であることを示唆し、新たな創薬ターゲットとなり得ることを示しています。本研究は国立研究開発法人科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業 CREST「細胞動態の多様性・不均一性に基づく組織構築原理の解明」(研究総括:栗原裕基)、日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究 A「多種細胞連環に基づく冠循環系の発生・進化・病態・再生の統合的理解」(代表:栗原裕基)および科学研究費助成事業 若手研究「臓器特異的リンパ管発生機構の解明」(代表:丸山和晃)などの支援を受けて行われました。

4. 発表内容：

〈研究の背景〉

心臓は冠血管とリンパ管2種類の脈管により循環が維持されています。冠動脈は大動脈より分枝し、心筋を栄養しており心臓リンパ管は大動脈周囲、心臓表面に主に存在し炎症細胞の導管としての働きや微小循環制御に関わっています。冠動脈や心臓リンパ管に異常が起こること

で心筋梗塞が引き起こされることや心筋梗塞が増悪することがすでに知られていましたが、その発生過程には不明な点が多くありました。近年の研究で胎生期には大動脈の周囲に冠動脈や心臓リンパ管の共通の前駆細胞（注2）が存在すると想定されており、こうした脈管がリモデリング（注3）することで成体型の構造が形作られると考えられています。しかしながら冠動脈、心臓リンパ管を正常に形成するためのシグナル分子に関してはよくわかっていませんでした。

〈研究の内容〉

本研究では、冠動脈、心臓リンパ管の発生を制御する因子として細胞の移動を制御する分子であるセマフォリン3E-プレキシシンD1シグナルに着目し、ノックアウトマウス(注4)の表現型解析、セマフォリン3EやプレキシシンD1の発現領域解析を行いました。その結果、セマフォリン3E、プレキシシンD1ノックアウトマウスでは冠動脈数の増加や心臓リンパ管の形成異常を示すこと、セマフォリン3Eは心臓を覆う心外膜細胞より分泌され、血管やリンパ管内皮細胞にプレキシシンD1が発現するということが明らかになりました。また、冠動脈数、リンパ管形態の異常が胎生期のリモデリング過程の障害により引き起こされることが明らかになりました。細胞レベルではセマフォリン3EはプレキシシンD1を発現するリンパ管内皮細胞の増殖や遊走を強力に抑制しており生体でも内皮細胞の増殖活性や細胞配置に関与していると考えられました。この作用機序解析を元にマウス心筋梗塞モデルで組み替えプレキシシンD1タンパク質を用い、セマフォリン3Eの作用を抑制したところリンパ管、血管新生が増加し、心筋のダメージが抑えられて心臓機能が保たれることを見出しました。

〈社会的意義・今後の予定〉

今回の結果に基づき、冠動脈、心臓リンパ管の発生過程の一端が解明されたことで冠動脈やリンパ管の形成異常をはじめとする先天性心疾患に関する理解がより進むと期待されます。さらに心筋梗塞後にセマフォリン3E-プレキシシンD1シグナルを抑制することで血管・リンパ管新生を促し、心臓機能を改善させる治療法につながることを期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「iScience」（英国時間 3月15日：オンライン版）

論文タイトル：Semaphorin3E-PlexinD1 signaling in coronary artery and lymphatic vessel development with clinical implications in myocardial recovery

著者：Kazuaki Maruyama*, Kazuaki Naemura, Yuichiro Arima, Yasunobu Uchijima, Hiroaki Nagao, Kenji Yoshihara, Manvendra K. Singh, Akiyoshi Uemura, Fumio Matsuzaki, Yutaka Yoshida, Yukiko Kurihara, Sachiko Miyagawa-Tomita, and Hiroki Kurihara*

* (*corresponding author)

DOI 番号： <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102305>

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 代謝生理化学 博士研究員

東京大学アイソトープ総合センター 特任研究員

丸山 和晃(まるやま かずあき) Tel:03-5841-3498、 Fax:03-5841-3603 E-mail:

k.maruyama0608@gmail.com

教授 栗原 裕基(くりはら ひろき) Tel:03-5841-3498、 Fax:03-5841-3603 E-mail: kuri-tky@umin.net

7. 用語解説：

(注 1)セマフォリン-プレキシシン：セマフォリンは軸索ガイダンス因子として発見されたタンパク質であり、細胞表面受容体であるプレキシシンに作用し細胞間のシグナル伝達に関わる。神経発生、血管発生、免疫、がん転移などさまざまな生命現象に関わっており、20種類のセマフォリンと9種類のプレキシシンが存在する。

(注2)冠動脈と心臓リンパ管の共通の前駆細胞：Aortic Subepicardial Vessels (ASVs)とも呼ばれ、胎生早期にはリンパ管マーカーであるProx1を発現する一方で血液を含むなど血管の性質も示す脈管。成熟するにつれ冠動脈形成やリンパ管形成に寄与すると想定されている。

(注3)リモデリング：組織の構造が再構築されること。発生期、生理的、病的環境下で起こることが多い。

(注4)ノックアウトマウス：遺伝子操作により遺伝子を欠損（不活性化）させたマウス。

8. 添付資料 :

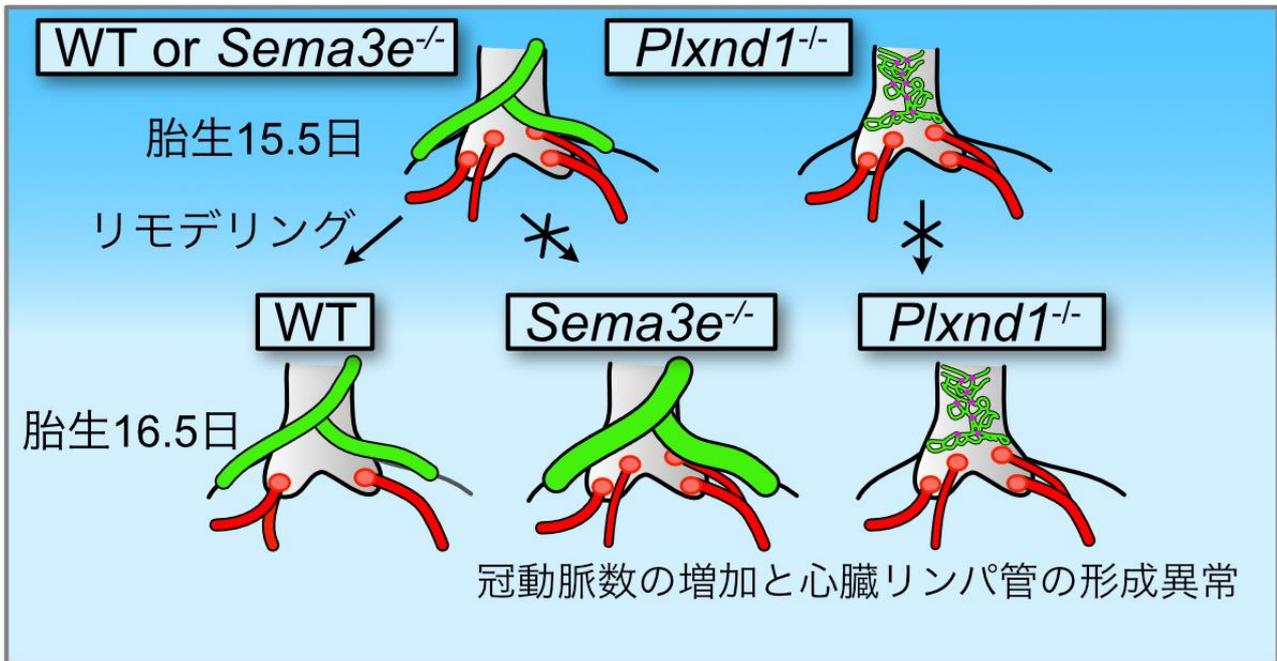


図1:セマフォリン 3E, プレキシシン D1 欠損マウスでは冠動脈数の増加と心臓リンパ管の形成異常をきたす: セマフォリン 3E, プレキシシン D1 欠損マウスはリモデリング過程が正常に起こらないため、冠動脈やリンパ管が胎生早期の形態を維持したまま、発生が進むと考えられる。WT, 野生型; *Sema3e*^{-/-}, セマフォリン 3E 欠損マウス; *Plxnd1*^{-/-}, プレキシシン D1 欠損マウス

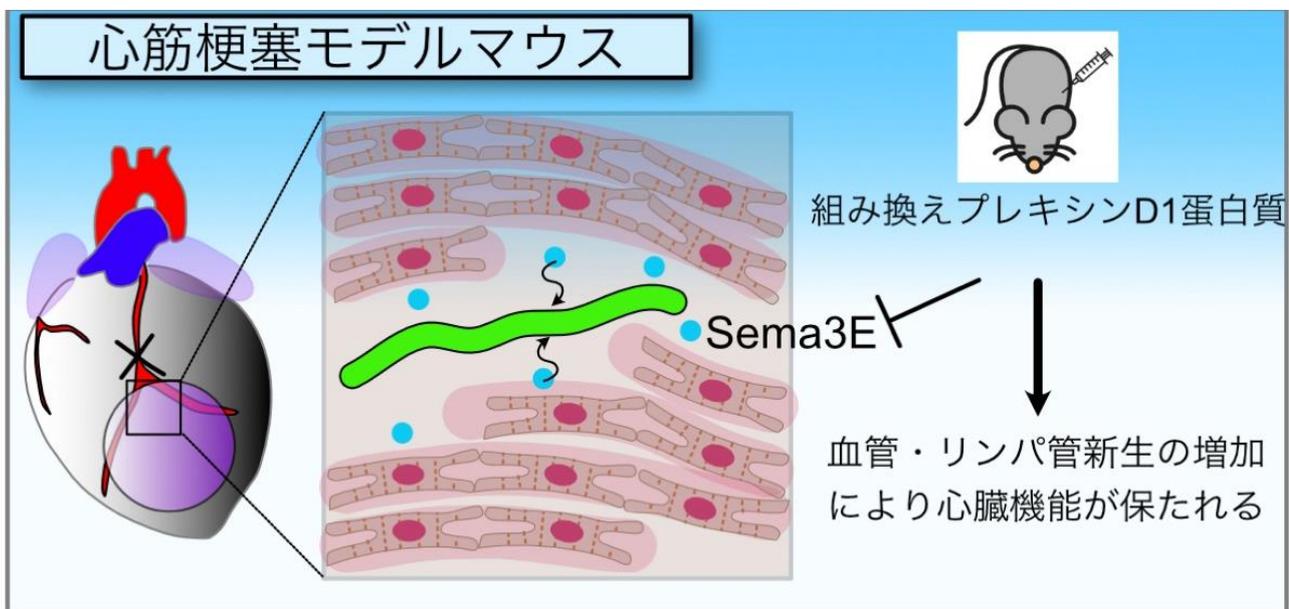


図2:セマフォリン 3E-プレキシシン D1 シグナルを抑制することで心筋梗塞後の心臓機能が保たれる: 心筋梗塞モデルマウスに組み換えプレキシシン D1 を投与することでセマフォリン 3E の作用を抑制した。セマフォリン 3E の抑制により血管、リンパ管新生が増加し、心臓機能が保護された。Sema3E, セマフォリン 3E