

## 細胞老化を介した心房細動発症機序の解明と治療法開発

順天堂大学大学院医学研究院 先進老化制御学講座  
吉田 陽子

### 【研究の背景】

心房細動は遺伝的背景等により若年齢で発症することもあるが、肥満や糖尿病、高血圧、心不全といった疾患や老化に伴い発症リスクが上昇するため、加齢性疾患としての側面を有する。心房細動に対する非侵襲的な根治的治療法が存在しない背景には、病態に未だ未解明な点が多く存在することが一因と考えられる。そこで我々は、心房細動が加齢性疾患である点に着目し、「老化」をキーワードに、未だ未解明な心房細動の病態を明らかにしたいと考えた。これまで我々は細胞レベルでの老化(細胞老化)が加齢性疾患の病態を促進することを報告してきた。しかしながら、心房細動における細胞老化の意義に関しては殆どわかっていなかった。

近年の老化研究において、これまでとは異なる視点に基づいたアプローチが注目されている。生体内から老化細胞だけを特異的に除去(Senolysis)することで、老化細胞の蓄積に伴う臓器機能の低下や加齢性疾患の発症抑制、さらに個体老化そのもののリバースを目指すというものである。老化細胞を選択的に除去することで老化形質が抑制されることは遺伝子改変モデル、薬理学的モデルで示されており、選択的老化細胞除去効果を有する薬剤が臨床研究でも用いられている。高齢マウスや動脈硬化モデルに選択的老化細胞除去効果を持つことが報告されているダサチニブとケルセチン(D+Q)を投与すると、老化細胞の集積が抑制され、心不全や動脈硬化が改善することが報告されている。また最近我々の研究室では、老化細胞を標的としたワクチンによるSenolysisにより肥満時の老化形質を改善することを報告している(*Nature Aging*. 2021)。心房細動治療において選択的老化細胞除去薬の効果を検討した研究はこれまでなく、本研究において、心房細動における細胞老化の病的意義を明らかにし選択的老化細胞除去法の有効性を示すことで、細胞老化制御を介した新たな心房細動治療法や治療概念を創出することができると考えた。

### 【目的】

本研究課題では、心房細動における細胞老化の病的意義を明らかにし、選択的老化細胞除去による新たな心房細動治療法の開発に挑むことを目的とした。

### 【方法】

#### (1) 心房細動モデルマウス作製方法の確立

心房特異的Creを用いたCre-LoxPシステムを用いて心房特異的細胞老化マウスを作出し、心房細動の有無や病理学的検討などを行う。

#### (2) 老化細胞選択的除去薬による心房細動抑制モデルの確立

選択的老化細胞除去効果を有することが報告されているダサチニブ(D)とケルセチン(Q)(D+Q)を心房老化マウスに投与して、心房に対しても選択的老化細胞除去効果を有するか、また、その結果心房細動が抑制されるか、またその詳細なメカニズムの解明に挑む。

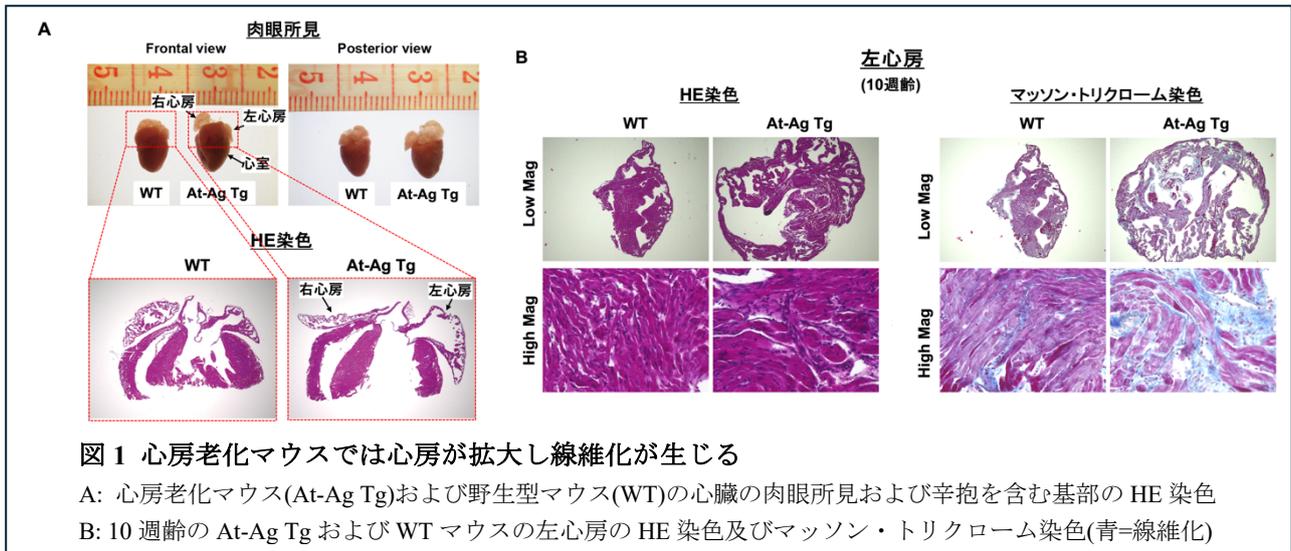
#### (3) ランゲンドルフ灌流下、心房細動誘発モデルの確立

加齢性疾患マウスを作製し、ランゲンドルフ灌流下に心房細動を誘発し、光学マッピングによる心電図測定を行う。また選択的老化細胞除去薬の効果の検討を行う。

### 【結果】

#### (1) 心房細動モデルマウス作製方法の確立

遺伝子組み換えにより心房老化マウス(At-Ag Tg; **A**trial **a**ging **t**ransgenic)を作出し、心電図、心エコー、病理学的解析等を行なった結果、本心房老化マウスは 8~10週齢という比較的若年で左心房の著明な拡大と線維化が生じ、心房細動を自然発症することがわかった。その際の心房組織の病理学的解析を行ったところ、At-Ag Tg マウスでは著明な心房拡大と線維化が生じていることがわかり、ヒトの心房細動患者と類似の病理であることがわかった(図1)。

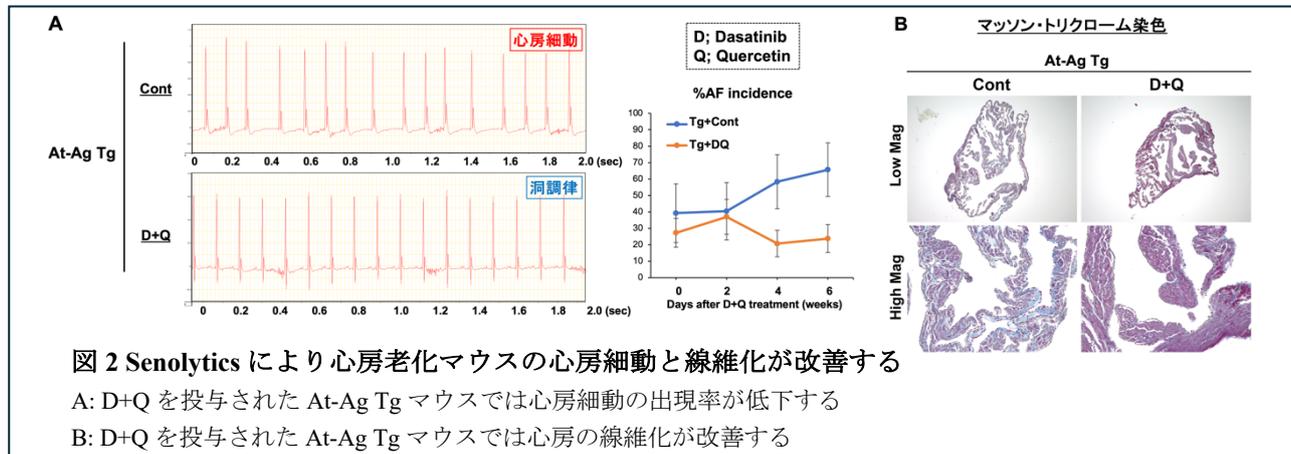


**図1** 心房老化マウスでは心房が拡大し線維化が生じる

A: 心房老化マウス(At-Ag Tg)および野生型マウス(WT)の心臓の肉眼所見および辛抱を含む基部の HE 染色  
 B: 10 週齢の At-Ag Tg および WT マウスの左心房の HE 染色及びマッソン・トリクローム染色(青=線維化)

(2) 老化細胞選択的除去薬による心房細動抑制モデルの確立

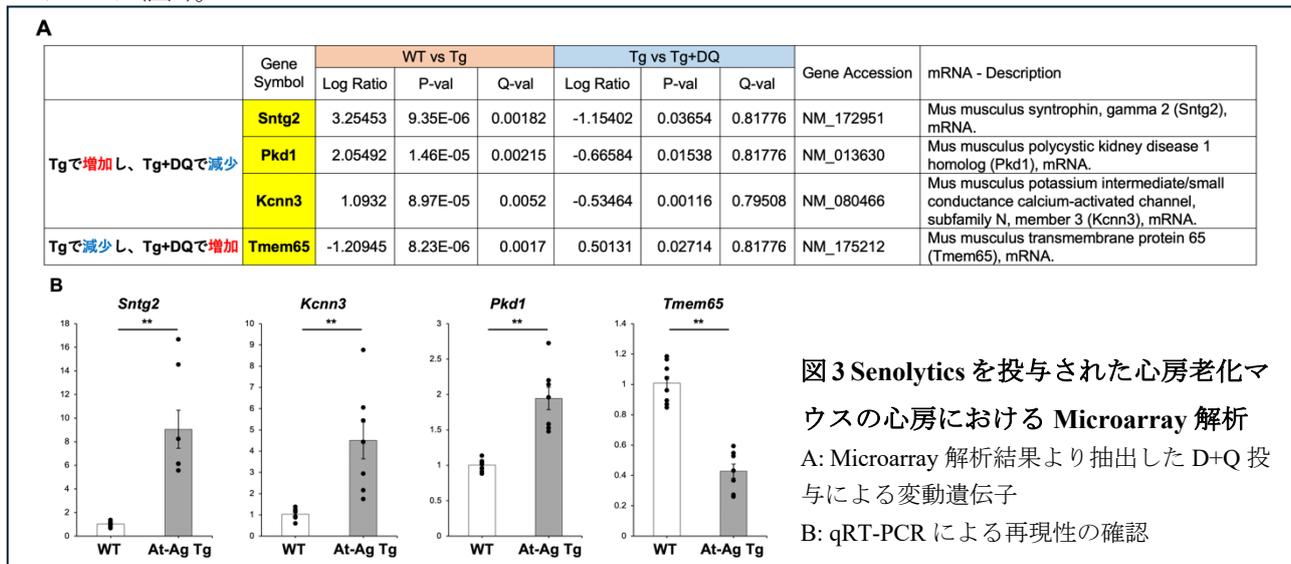
心房老化マウスに D+Q を投与したところ、心房の線維化と心房細動が著しく抑制されることがわかった(図2)。



**図2** Senolytics により心房老化マウスの心房細動と線維化が改善する

A: D+Q を投与された At-Ag Tg マウスでは心房細動の出現率が低下する  
 B: D+Q を投与された At-Ag Tg マウスでは心房の線維化が改善する

さらに、本モデルマウスの心房組織を用いたMicroarrayによる網羅的遺伝子発現解析を行なったところ、心筋イオンチャネルや細胞内カルシウム制御、細胞間のGap junctionの制御に関わる遺伝子で有意な変動があることがわかった(図3)。



(3) ラングンドルフ灌流下、心房細動誘発モデルの確立

ラングンドルフ灌流下での光学マッピングシステムを立ち上げ、マウスの心房における光学マッピング(心電図記

録)を行うことに成功した。今後は、電気刺激による心房細動誘発の系を立ち上げ、各種の心房老化を来す疾患モデルマウスや遺伝子組み換えマウスにおいて検証を進める予定である。

## 【考 察】

本研究において我々は、比較的若年で心房細動を自然発症するマウスの開発に成功した。これまでの報告では自然発症かつ持続的な心房細動を呈するマウスモデルは稀有であり、今後の心房細動における研究において新たな展開が期待できる有用なマウスモデルになるものと考えられる。また選択的老化細胞除去薬の投与により心房細動や心房の線維化が抑制されたことから、心房筋の細胞老化が心房細動の発症において非常に重要なメカニズムであることが示されたと共に、『選択的老化細胞除去』というアプローチが、心房細動に対する新たな治療戦略となり得ることが示唆された。

心房筋細胞老化による心房細動発症の機序として、マイクロアレイ解析によりメカニズムに関わると考えられるいくつかの候補遺伝子が得られている。今後はマウスサンプルで再度検証すると共に、培養心房筋細胞を用いてさらに分子機序の解明を進める予定である。

日本国内に心房細動患者は約 130 万人いるといわれ、有病率の高い疾患である。今後高齢化社会の進展とともに心房細動症例は増え、脳梗塞や心不全などの増加が問題となることが予想される。肥満や加齢、心不全に伴う心房細動発症率を抑制することは、予防医学的見地に加え、健康寿命の延伸という観点から重要な課題である。本研究をさらに進めることにより、心房細動における細胞老化の病的意義を明らかにし選択的老化細胞除去法の有効性を示すことで、細胞老化制御を介した新たな心房細動治療法や治療概念を創出することができると確信する。

最後に、本研究に多大なご支援を賜りました公益財団法人アステラス病態代謝研究会に厚く御礼申し上げます。

## 【参考・引用文献】

1. Suda M, Shimizu I, Katsuomi G, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Matsumoto N, Yoshida Y, Mikawa R, Katayama A, Wada J, Seki M, Suzuki Y, Iwama A, Nakagami H, Nagasawa A, Morishita R, Sugimoto M, Okuda S, Tsuchida M, Ozaki K, Nakanishi-Matsui M, Minamino T. Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice. *Nature Aging*. 1; 1117-1126, 2021.
2. Yokoyama M, Shimizu I, Nagasawa A, Yoshida Y, Katsuomi G, Wakasugi T, Hayashi Y, Ikegami R, Suda M, Ota Y, Okada S, Fruttiger M, Kobayashi Y, Tsuchida M, Kubota Y, Minamino T. p53 plays a crucial role in endothelial dysfunction associated with hyperglycemia and ischemia. *J Mol Cell Cardiol*. 129:105-117, 2019.
3. Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Ito T, Zechner R, Komuro I, Kobayashi Y, Minamino T. p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metab*. 15: 51-64, 2012.
4. Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J, Nojima A, Uemura A, Kobayashi Y, Minamino T. Semaphorin-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab*. 18: 1-14, 2013.
5. Yoshida Y, Shimizu I, Katsuomi G, Suda M, Hayashi Y, Minamino T. p53-induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during pressure overload. *J Mol Cell Cardiol*. 85: 183-198, 2015.
6. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, Nojima A, Nabetani A, Oike Y, Matsubara H, Ishikawa F, Komuro I. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med*. 15(9):1082-7, 2009.
7. Sano M, Minamino T, Toko H, Miyauchi H, Orimo M, Qin Y, Akazawa H, Tateno K, Kayama Y, Harada M, Shimizu I, Asahara T, Hamada H, Tomita S, Molkenstein JD, Zou Y, Komuro I. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature*. 22;446(7134):444-8, 2007.
8. Baker DJ, Childs BG, Deursen JM, et al. Naturally occurring p16Ink4a-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature*. 11; 530(7589): 184-189, 2016.