

解禁日時:2021年3月18日(木)午後7時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学  
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2021年3月18日

国立大学法人 東京医科歯科大学

### 「不整脈が全身の炎症を起こすメカニズムを解明」 — 心筋細胞から放出されたミトコンドリア由来セルフリーDNAが炎症反応を誘導 —

#### 【ポイント】

- 不整脈の一種である心房細動は、全身の炎症反応を誘導して全身性合併症を起こします。これは以前からよく知られた現象ですが、その原因は不明でした。
- 心房細動では高頻度に興奮した心筋細胞がセルフリーDNA、特にミトコンドリア由来のセルフリーDNAを放出することが明らかになりました。
- セルフリーDNAはマクロファージに取り込まれ、非メチル化DNAであるミトコンドリア由来セルフリーDNAがTLR9を介して炎症反応を誘導していました。
- 血中セルフリーDNAの心房細動の発症・重症化予測マーカーとしての応用と、炎症をターゲットとした新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科循環制御内科学分野の笹野哲郎教授と循環生理解析学分野の山添正博助教らの研究グループは、難治疾患研究所生体情報薬理学分野の古川哲史教授らとの共同研究で、心房細動に合併する炎症反応の原因が、高頻度興奮によって心筋細胞から放出されたミトコンドリア由来セルフリーDNAであることをつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに先進医薬研究振興財団の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports に、2021年3月18日午前10時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

#### 【研究の背景】

心房細動は最もよく見られる不整脈の一つであり、心房内での不規則かつ高頻度な電気活動によって脈の不整を来す疾患です。本邦における患者数は約100万人ですが、加齢とともに有病率は増加するため、社会の高齢化に伴い、今後ますます患者数は増えると予想されています。心房細動は動悸や胸の不快感といった自覚症状だけでなく、脳梗塞、心不全、認知症、腎機能低下、血管内皮機能障害など、様々な全身性合併症を引き起こし、その機序には全身の炎症反応上昇が関与していることが示唆されていました。しかし、なぜ心房細動が全身の炎症を引き起こすのか、その原因は明らかではありませんでした。

## 【研究成果の概要】

本研究では、細胞ストレスや細胞死に応じて細胞外へ遊離し血管内を循環するセルフリーDNA<sup>※1</sup>に着目し、血漿中セルフリーDNA レベルと心房細動の病態との関連、そして心筋細胞から放出されたセルフリーDNA が心房細動に付随する全身性炎症反応の原因となりうるかを検討しました。

心房細動患者群(発作性心房細動患者、持続性心房細動患者)、非心房細動患者群(若年健常者、心房細動患者群と年齢をマッチさせた非心房細動高齢者)からそれぞれ末梢血を採取し、セルフリーDNA を抽出し定量したところ、心房細動群では非心房細動高齢者群よりもセルフリーDNA レベルが高値であることが分かりました(図 1)。

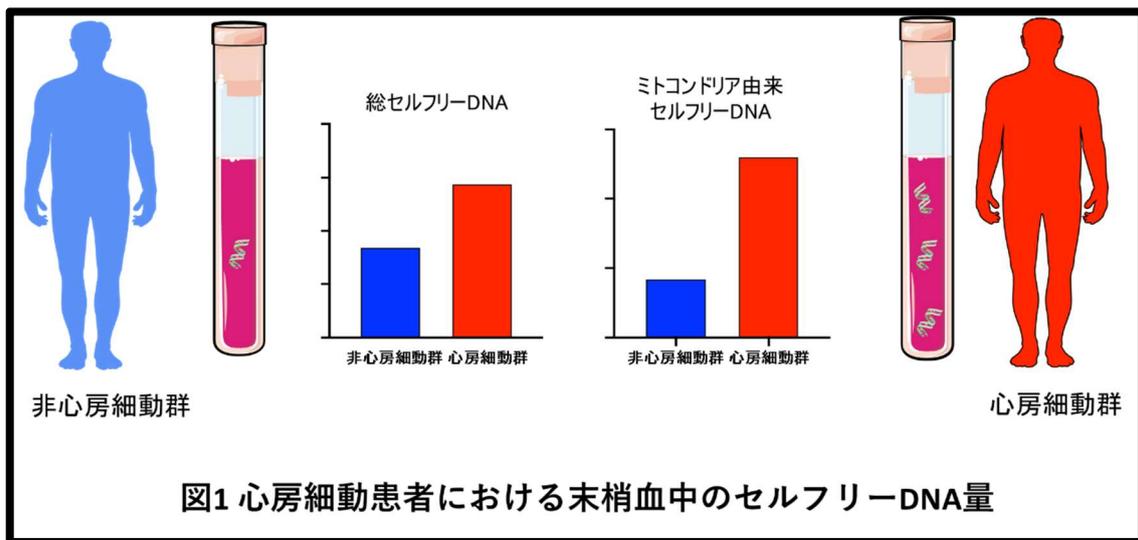
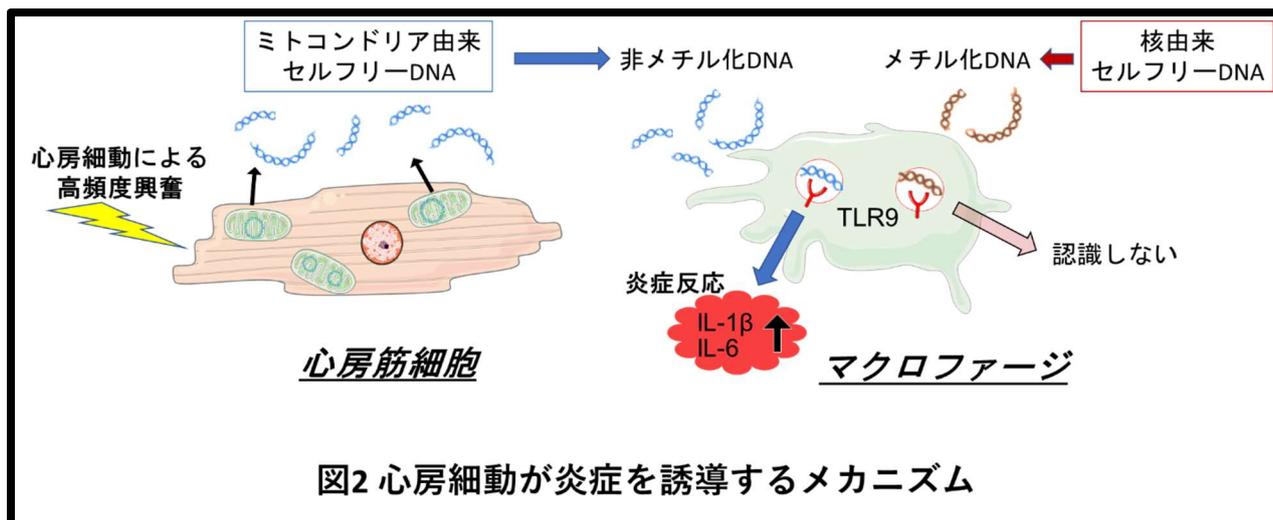


図1 心房細動患者における末梢血中のセルフリーDNA量

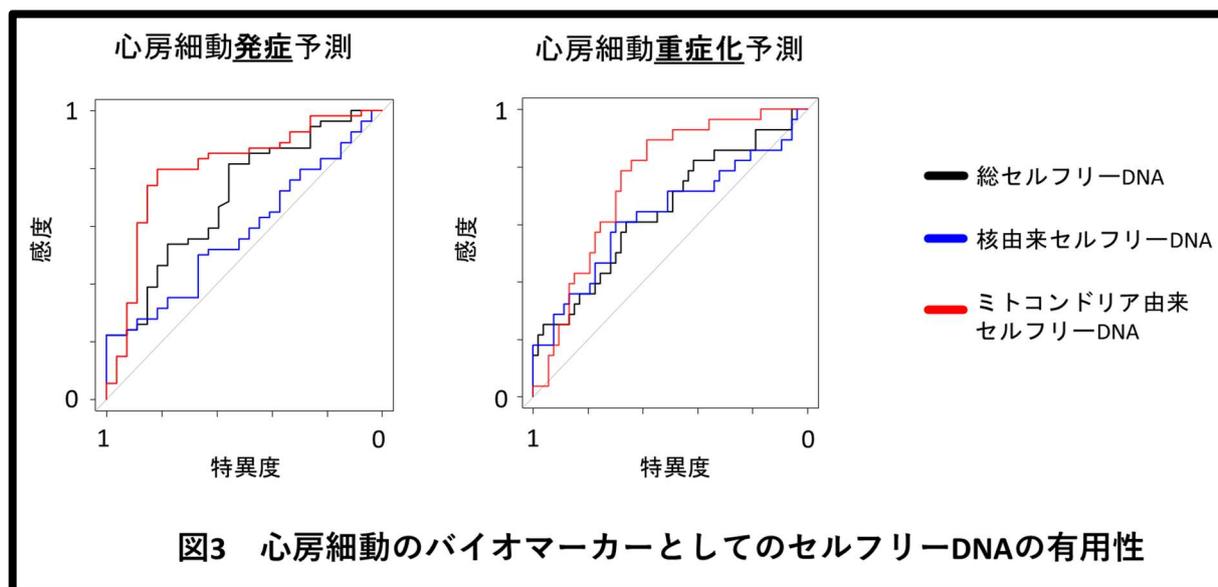
ヒトの細胞において、DNA は核の中に存在しますが、ミトコンドリアはもともと別の生物であったものが細胞内に取り込まれたという由来から、ミトコンドリア内には独自の DNA が存在します。そのため、セルフリーDNA もそれぞれ核由来セルフリーDNA、ミトコンドリア由来セルフリーDNA に分類することができます。研究グループの検討では、心房細動患者では特にミトコンドリア由来セルフリーDNA レベルが高いことが明らかとなりました。

続いて、マウスに心房細動を模した高頻度ペーシング刺激を施したところ、臨床での検討と同様に血中のセルフリーDNA が上昇し、とくにミトコンドリア由来セルフリーDNA が増加していました。さらにマウス培養心筋細胞を用いた実験でも、高頻度ペーシング刺激によりセルフリーDNA が放出されたことから、高頻度興奮下にセルフリーDNA を放出するのは心筋細胞そのものであることが分かりました(図 2)。

さらに、セルフリーDNA と炎症の関連を評価するために、高頻度興奮により心筋細胞から放出されたセルフリーDNA をマウスマクロファージ培養細胞に添加したところ、炎症性サイトカインであるインターロイキン 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、インターロイキン 6(IL-6)の発現上昇が見られました。この炎症誘導は、主にミトコンドリア由来セルフリーDNA 添加によって生じました。核の DNA とミトコンドリアの DNA は、DNA のメチル化<sup>※2</sup>の程度が異なり、核 DNA の大半は CpG 領域がメチル化されていますが、ミトコンドリア DNA ではメチル化 CpG は全体の 1%以下でした。マクロファージは、セルフリーDNA を取り込み、Toll-like receptor 9 (TLR9)<sup>※3</sup>を介して非メチル化 DNA を認識して炎症反応を生じていました(図 2)。



ヒトの末梢血における総セルフリーDNA、核由来セルフリーDNA、ミトコンドリア由来セルフリーDNA が、心房細動発症予測、ならびに心房細動が発作性から持続性への進展の予測能を評価したところ、ミトコンドリア由来セルフリーDNA が心房細動の発症、進展に良好な識別能を示すことが明らかとなりました(図3)。



### 【研究成果の意義】

本研究成果により、セルフリーDNA、特にミトコンドリア由来セルフリーDNA の心房細動発症、重症化の予測マーカーとしての応用が期待できます。なかでも発作性心房細動は文字通り発作時でなければ診断が困難であるため、予測マーカーとしての応用は心房細動の早期発見、早期介入への橋渡しとなる可能性があります。さらに、セルフリーDNA を起点とした炎症反応経路を標的とすることで、心房細動合併症に対する新規治療法開発の糸口となることが期待されます。

## 【用語解説】

※<sup>1</sup> セルフリーDNA : 通常 DNA は細胞核内あるいは細胞内小器官であるミトコンドリア内に存在するが、細胞死あるいは細胞ストレスなどにより細胞外へ放出され、血中を循環する。この細胞外に放出された状態の DNA をセルフリーDNA という。セルフリーDNA には、核由来 DNA とミトコンドリア由来 DNA があり、がんのリキッドバイオプシー等に使われるセルフリーDNA は核由来 DNA である。

※<sup>2</sup> メチル化 DNA : DNA は CpG の部位でメチル化の制御を受ける。遺伝子のプロモーター領域がメチル化されていると、その遺伝子の発現は抑制される。核の DNA の多くはメチル化されている一方、細菌やウイルスの DNA はほとんどメチル化されていない。

※<sup>3</sup> Toll-like receptor 9 : 病原体の侵入に対する防御機構の一つとして機能する自然免疫受容体の一つ。非メチル化 CpG 領域をもつ DNA を認識して活性化し、種々の自然免疫応答をひき起こす。

## 【論文情報】

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル: Sparsely Methylated Mitochondrial Cell free DNA Released from Cardiomyocytes Contributes to Systemic Inflammatory Response Accompanied by Atrial Fibrillation

## 【研究者プロフィール】

笹野 哲郎 (ササノ テツオ) Sasano Tetsuo

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科  
循環制御内科学分野 教授

### ・研究領域

- ・不整脈とその合併症の分子生物学的基盤の解明
- ・AI 等を活用した循環器疾患の発症予測と先制医療



山添 正博 (ヤマゾエ マサヒロ) Yamazoe Masahiro

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科  
循環生理解析学分野 助教

### ・研究領域

- 不整脈を中心とした循環器疾患のトランスレーショナルリサーチ



## 【問い合わせ先】

### <研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
循環制御内科学分野 氏名 笹野 哲郎 (ササノ テツオ)  
TEL:03-5803- 5205 FAX:03-5803- 5205  
E-mail: sasano.cvm@tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5011 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp