

<特集「間質細胞 その生理と病態制御」>

心機能を左右する間質と心筋の機能連関

小形 岳 寛*

京都府立医科大学大学院医学研究科細胞分子機能病理学

Functional Relationship Between Interstitium and Myocardium Influencing Cardiac Function

Takehiro Ogata

Department of Pathology and Cell Regulation,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

心臓における間質を構成している主体は線維芽細胞であり、心臓線維化の主要な決定因子である。心臓線維芽細胞は、心筋が虚血などにより傷害を受けると細胞増殖と共に細胞外マトリックスの産生・分泌を担うが、そのほかに炎症反応に関与する細胞である筋線維芽細胞に分化することによって修復プロセスに参加する。しかし、これらのプロセスは不整脈発生の要因にもなり得る。このレビューでは、線維芽細胞から筋線維芽細胞への移行の重要性と心筋細胞と筋線維芽細胞の間のクロストークに焦点を当て、心臓線維化と心不整脈に及ぼす影響について概説する。

キーワード：線維芽細胞、筋線維芽細胞、線維化、ギャップ結合。

Abstract

Fibroblasts are the main component of the interstitium in the heart and are the major determinant of cardiac fibrosis. When the myocardium is injured by ischemia, etc., cardiac fibroblasts are responsible for cell proliferation and the extracellular matrix's production and secretion. Cardiac fibroblasts also participate in the repair process by differentiating into myofibroblasts, which are cells involved in inflammatory responses, and this is also a factor in arrhythmogenesis. This review will focus on the importance of the fibroblast-to-myofibroblast transition and the crosstalk between cardiomyocytes and myofibroblasts, and outlines the effects they have on myocardial fibrosis and cardiac arrhythmias.

Key Words: Fibroblasts, Myofibroblasts, Fibrosis, Gap junction.

はじめに

間質で多くを占める心臓線維芽細胞は、心外

膜、心筋間質および血管周囲領域内に存在する。線維芽細胞の生理学的役割は、心筋細胞の足場を提供する細胞外マトリックスの恒常性維持で

令和3年3月15日受付 令和3年3月15日受理

*連絡先 小形岳寛 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

ogatat@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.04.259

ある。心臓線維芽細胞は病的な状態でも重要であり、ほとんどの心臓病は心臓線維化と関連している。線維芽細胞の過剰な増殖と活性化は、創傷治癒過程における線維化だけでなく病的リモデリングを引き起こす。例えば、虚血性心疾患、心筋症、心筋炎といった心血管疾患でみられる心不全は、間質の線維化、心房心室のリモデリング、心室のコンプライアンス低下を特徴とする器質障害をもたらす。

一般的に、心臓病の多くは心臓線維芽細胞による細胞外マトリックスタンパク質の過剰な沈着をきたし、組織コンプライアンスを低下させ心不全への進行を加速する心筋リモデリングを伴う。近年では線維芽細胞は細胞外マトリックスの形成だけでなく炎症制御にも関わっていること、さらには線維芽細胞が心筋細胞間の物理的断裂だけではなく心筋細胞と電気的結合することによる不整脈発症の原因となり得ることも明らかになってきた。

本稿では、心筋線維化と心臓不整脈の二つに分け、心筋線維芽細胞の心筋に対する影響について概説する。

心臓の線維芽細胞と筋線維芽細胞

ヒトの心臓は、心筋細胞、線維芽細胞、内皮細胞、マクロファージ、平滑筋細胞の5種類の細胞で主に構成されている¹³⁾。心筋細胞は、成体の哺乳類の心臓において、数で約30~40%、体積で約65~80%を占めるとされる。心臓における線維芽細胞の割合は、ラットとヒトで約20%から60%と報告され、心筋線維芽細胞の数は発育、加齢、心臓疾患の進行とともに増加する⁴⁸⁾。

シングルセルRNAシーケンシングなどにより、心臓線維芽細胞には異なる遺伝子的特徴を持ついくつかのサブタイプが同定されている²⁴⁾。線維芽細胞は体内のあらゆる組織に存在する間葉系細胞であり心臓線維芽細胞も含め細胞由来が単一ではない。心臓線維芽細胞は主に中胚葉性の突起である **proepicardium** に由来するが、上皮から間葉系への移行や内皮から間葉系への移行によって生じることもあると考え

られている⁹⁾¹⁰⁾。Vimentin, fibroblast-specific protein 1 (FSP1), discoidin domain receptor (DDR) といったものを心臓線維芽細胞のマーカーとして使用されることがあるが、これらは線維芽細胞以外の細胞にも発現がみられることがあり、上述した不均一性ともあいまって心臓線維芽細胞に特異的なマーカーはまだ確立していない¹⁰⁾¹¹⁾。

常在性の心臓線維芽細胞は心筋線維の間に存在し心筋細胞の足場として機能する¹²⁾¹³⁾。主な生理的機能はマトリックスメタロプロテアーゼおよびメタロプロテアーゼの組織阻害剤の制御によるコラーゲンの分泌および分解を媒介にした細胞外マトリックスの維持である¹⁴⁾。虚血性心疾患、心筋炎、心筋症といった心疾患では心筋線維芽細胞は線維芽細胞から活性型線維芽細胞である筋線維芽細胞への移行がみられる¹⁰⁾¹⁵⁾。筋線維芽細胞は、紡錘状への形状変化、増殖亢進、 α -smooth muscle action (α -SMA) の発現およびコラーゲン産生の増加が特徴的な表現型とされている¹⁶⁾¹⁷⁾。筋線維芽細胞では **periostin**, collagen の type 1 や type 3 の発現が非活性型の線維芽細胞と比較して大幅に上昇していることが知られているが、マウスの心臓におけるシングルセルシーケンシングにより2つの細胞タイプの間で異なる発現がさらに30遺伝子ほどある可能性が示唆されている¹⁸⁾。ただ、筋線維芽細胞は常在性の心臓線維芽細胞だけでなくほかにもいくつかの由来細胞の可能性が示されており、このことが活性化した筋線維芽細胞の特異的なマーカーを同定することを困難にしている(図1)¹⁹⁾。さらに、これらの由来細胞が機能的な筋線維芽細胞としてどの程度貢献しているかについても議論がある。

活性型線維芽細胞である筋線維芽細胞の主な役割は創傷治癒と修復である。例えば、心筋梗塞が生じると壊死組織の代わりに筋線維芽細胞が主体となって線維性瘢痕を形成することにより心筋の破裂を防ぐ¹⁷⁾²⁰⁾。筋線維芽細胞内の α -SMA ストレス線維の発現は細胞に収縮する能力を与え線維化瘢痕の収縮を引き起こし、これが心筋の硬さを増加させる¹⁶⁾²¹⁻²³⁾。心臓線維

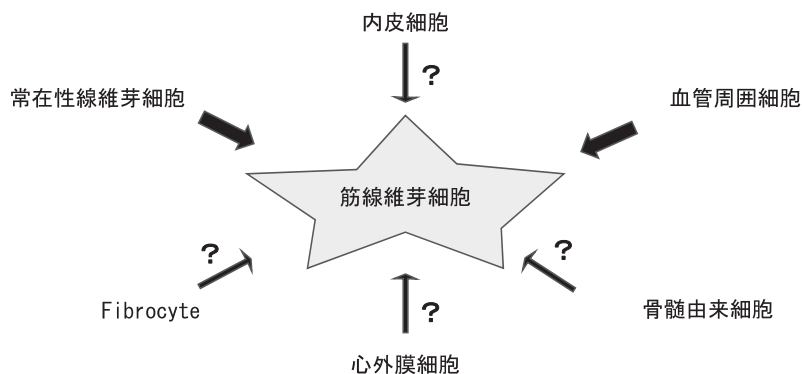


図1. 心臓の筋線維芽細胞の供給源. 心筋梗塞などで活性化される筋線維芽細胞は、主に常在性の線維芽細胞の増殖と活性化に由来する. 傷害心での線維芽細胞集団には、上皮間葉転換 (EMT) や内皮間葉転換 (EndMT) に由来するものや、骨髄由来細胞、血管周囲の細胞や Fibrocyte なども供給源として提案され証拠も示されているが、筋線維芽細胞としてこれらの細胞の貢献度については今のところ結論が出ていない.

化は心筋梗塞発症当初は心機能の維持および心臓破裂の予防のために有益であるが、過度の線維化は長期的には有害となる.

TGF-β シグナルと心臓線維化

心臓線維芽細胞から筋線維芽細胞への移行は、いくつかの因子によって媒介される多因子プロセスである. とくにトランスフォーミング増殖因子β (TGF-β) は、この移行過程に直接関与していることが示されている. TGF-β は、増殖、分化、遊走など様々な細胞プロセスに関与する重要なサイトカインである²⁴⁾. TGF-β の発現は、機械的な伸縮、ホルモン、サイトカインなどの様々な刺激によって変化する. 筋線維芽細胞は、一度活性化されると、それ自身が TGF-β を分泌することができ、その結果、持続的な線維化につながる有害な正のフィードバックループを作り出すことができる. TGF-β による TGF 受容体の刺激は、small mothers against decapentaplegic (Smad) を介した転写と Smad を介さない転写の両方により心臓線維芽細胞の増殖、コラーゲンの合成を促進する²⁰⁾²⁵⁾²⁶⁾. また、この刺激は α-SMA 線維の発現や収縮表現型を示す筋線維芽細胞の活性化を誘導することが複数の研究から示されている

(図2)²⁰⁾²⁵⁾²⁷⁾.

傷害を受けた心筋に対する TGF-β シグナルの役割は線維化の促進と心筋細胞の肥大促進作用である. 梗塞後の梗塞境界部に局在する肥大した心筋細胞では TGF-β の発現が著しく増加する²⁸⁾. また、肥大した心臓や心不全モデルでも、より高いレベルの TGF-β が検出され、TGF-β が心筋の線維化および肥大化に寄与することが明らかになった²⁹⁾³⁰⁾. 興味深いことに、TGF-β は心筋細胞に作用して自身の発現を維持し、筋線維芽細胞の増殖を維持するという正のフィードバックループを維持していることも明らかにされている³¹⁾³²⁾. TGF-β 受容体を競合的に阻害することで、心臓線維芽細胞の筋線維芽細胞への活性化プロセスを防ぐことができ²⁹⁾、心筋細胞肥大、線維化促進の効果は減少する. そのため、抗線維化治療戦略として中和抗体などによる TGF-β シグナルを標的とすることが検討されたが、TGF-β 受容体をノックダウンしたモデルや心筋梗塞後の長期にわたる薬理的阻害により死亡率が上昇したことから、今のところ治療への利用は進んでいない²⁹⁾³³⁾.

心臓線維芽細胞と心筋細胞との間のコミュニケーションについては、これまでのところ、主に TGF-β に焦点が当てられている. 心臓線維

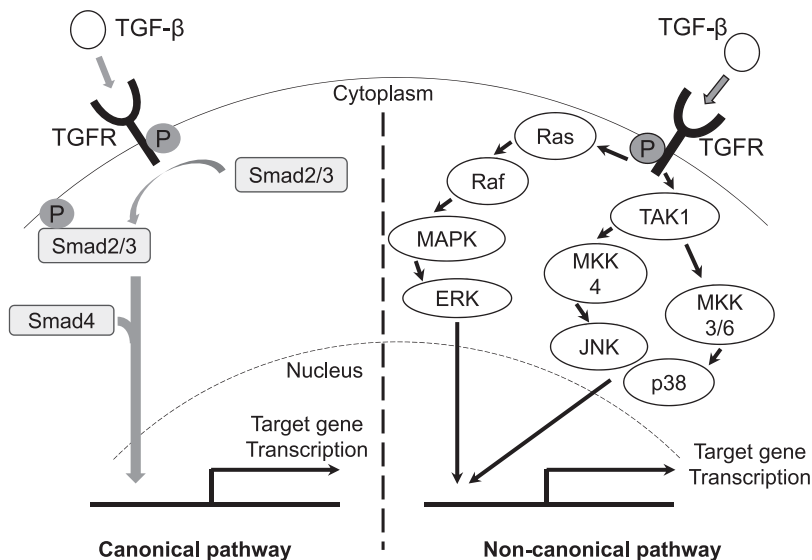


図2. Smad 依存性の古典的 TGF- β シグナル経路と Smad 非依存性の非古典的 TGF- β シグナル経路の模式図. Smad を介した古典的経路では, 増殖, コラーゲン産生, 筋線維芽細胞から筋線維芽細胞への活性化に関わる標的遺伝子の転写を誘導する. 非古典的経路では, Ras や TAK1 の活性化が始まり ERK, JNK, p38 などのダウンストリーム活性が亢進することにより, 筋線維芽細胞の活性化, 線維化, 心筋細胞のアポトーシスに関与する標的遺伝子の転写が誘導される.

芽細胞の筋線維芽細胞への分化において重要なメディエーターである TGF- β は, 心筋細胞の機能に直接的な影響を及ぼす. しかし, 細胞間コミュニケーションにおいては, TGF- β 以外にもアンジオテンシン II, IL-6, 機械的刺激などの関与を示すエビデンスも示されつつあり, 細胞から分泌されるパラクリン因子は隣接する膜上の受容体と結合し線維芽細胞の活性化や筋線維芽細胞への分化シグナル伝達を亢進する可能性がある³¹⁾³⁴⁾. 筋線維芽細胞への活性化における引張強度と機械的ストレスの重要性も明らかになっている¹⁶⁾³⁵⁾³⁶⁾.

ギャップ結合による心筋細胞 —筋線維芽細胞間コミュニケーション

2000 年代中頃に, 間質細胞と心筋細胞の共培養において伝導速度や膜脱分極の変化が観察されることが示され, 非興奮性である間質細胞が心臓の電気生理学的特徴に及ぼす影響に注目

が集まるようになった. 最近では, 心臓線維芽細胞と心筋細胞の間で電気的なコミュニケーションが行われていることが確認され, この細胞間コミュニケーションにはギャップ結合や膜ナノチューブの形成などが関与していることが示唆されている³⁷⁻⁴²⁾.

ギャップ結合は, 心臓における電気的カップリングの主なメカニズムと考えられており, 隣接する細胞間で電気信号の伝播を可能にする細胞間結合である⁴³⁾. ギャップ結合を作るたんぱく質はコネクシン (connexin) と呼ばれ, これが6分子集まってコネクソン (connexon) となる. 2つの細胞が接すると, このコネクソンが斑点状に集合 (数十から数百対) し, ギャップ結合を形成する. コネクシンにはいくつかのサブタイプが存在し, 隣接する細胞それぞれのコネクシンが関与することから, ギャップ結合の接合部はホモ型またはヘテロ型のいずれかをとり⁴⁴⁾. 心臓でみられる主要なコネクシンのサ

ブタイプはコネキシン 40 (Cx40), コネキシン 43 (Cx43), およびコネキシン 45 (Cx45) であり, Cx43 は, 心筋細胞および心臓線維芽細胞の両方に広く発現している⁴³⁾⁴⁴⁾.

心筋細胞間の興奮伝播はギャップ結合を介して行われ, 隣接する細胞間を種々のイオンやイノシトール 3リン酸, cAMP などの情報伝達物質が交通し, 心筋細胞の正常な興奮伝導はギャップ結合に依存している. ギャップ結合のイオン透過性は細胞内 Ca^{2+} 濃度, pH, コネキシンのリン酸化, 細胞内 ATP や種々のキナーゼなどの影響をうける. 虚血心筋細胞, 肥大心筋細胞, 不全心筋細胞, さらにリモデリングをきたした心筋細胞ではギャップ結合に質的・量的変化が生じ, 回帰性不整脈の一因となることが報告されている⁴⁵⁻⁴⁷⁾. これまでに, 心筋細胞における Cx43 の心機能への影響については多くの知見が得られていが, 我々の研究室でもラットを使い心筋梗塞後に心筋細胞内の Cx43 の発現減少と不均一な局在を経時的に示した⁴⁸⁾. また, 心臓の老化に伴い, Cx43 の発現および分布の異常がみられ, 接着接合部やギャップ接合部の劣化を伴うことも示されている⁴⁹⁾⁵⁰⁾. この加齢に伴う Cx43 の減少は, 伝導速度の低下と関連していた⁵¹⁾. これらの結果は, 加齢によって Cx43 の発現が低下すると, 伝導速度が低下し, 不整脈のリスクが高まることを示唆している.

ギャップ結合は心筋細胞と線維芽細胞間にも形成され, 心筋細胞と線維芽細胞の接触点に Cx43 と Cx45 によるギャップ結合がみられる⁴⁰⁾. 心臓傷害のモデルでは, 心筋細胞と心臓線維芽細胞の間で電気的結合が観察されるとともに, 線維芽細胞内の Cx43 の発現の増加が確認された. また, 同じ研究では, 梗塞した心臓から分離された筋線維芽細胞を心筋細胞と共培養すると, 活動電位の伝導速度が低下し, 70% 再分極時の活動電位持続時間が短縮することも確認された. 伝導と活動電位持続時間に対する効果が線維芽細胞の密度依存性であることも示されたことで, 心筋細胞とギャップ結合で電気的に結合した筋線維芽細胞を含む線維芽細胞

は, 心臓全体の電気生理学的不均一性を促進し, 不整脈の増加に寄与する潜在的な役割を持つことが示唆された. この心筋細胞の電気生理学的特徴に対する心臓線維芽細胞密度依存性は, 心筋組織シミュレーションモデルによる解析で心房細動の一般的な発生部位である左心房肺静脈心筋で最も顕著となり得る, という結果が示されている⁵²⁾.

心筋梗塞後では, 損傷部位から離れた遠隔部位でも心臓線維芽細胞は活性化されることが明らかにになっている⁵³⁾⁵⁴⁾. このことは, 筋線維芽細胞が梗塞後の心臓リモデリング過程に関与していることを示唆している. さらに, 梗塞に陥った心臓から採取した筋線維芽細胞が Cx43 と細胞間心筋細胞結合の発現を増加させることも示されている. 対照的に, 梗塞後の残存心筋細胞は Cx43 のダウンレギュレーションと再分配がみられることが示された⁴⁸⁾. この心筋梗塞後の遠隔部位で起こる心筋細胞, 線維芽細胞それぞれの変化は, 心筋細胞間で障害された電気的結合を非興奮性の心臓線維芽細胞がわずかでも補完し心機能を維持しようとする適応反応とも考えられるが, この適応のプロセスが最終的に心臓に有害である可能性も十分にあり得る. 心筋細胞における Cx43 の発現低下や不均一性は異常な伝導の傾向と不整脈の感受性の増加につながる⁵³⁾⁵⁵⁾. 心筋線維に隣接する活性化線維芽細胞が心筋細胞間の刺激伝導に対する影響についてはまだ十分な検討がされていないが, 筋線維芽細胞と心筋細胞の結合は心筋細胞層における刺激伝導の低下と不均一性の増大を招き, 境界領域や遠隔部位の心臓線維芽細胞の活性化は, 隣接する心筋間伝導の不均一性増大による回帰性不整脈の原因となり得る (図 3)⁵⁶⁾.

これまでヒト由来の心筋細胞や心臓線維芽細胞での研究は困難であったが, 現在ではヒト多能性幹細胞由来の心筋細胞や心臓線維芽細胞が利用可能になりつつあり, 今後はヒト細胞株における心筋細胞の電気生理学的特徴に対する非活性化心臓線維芽細胞と活性化心臓線維芽細胞の相互作用や効果を十分に検証していくことも必要になっていくと考えられる.

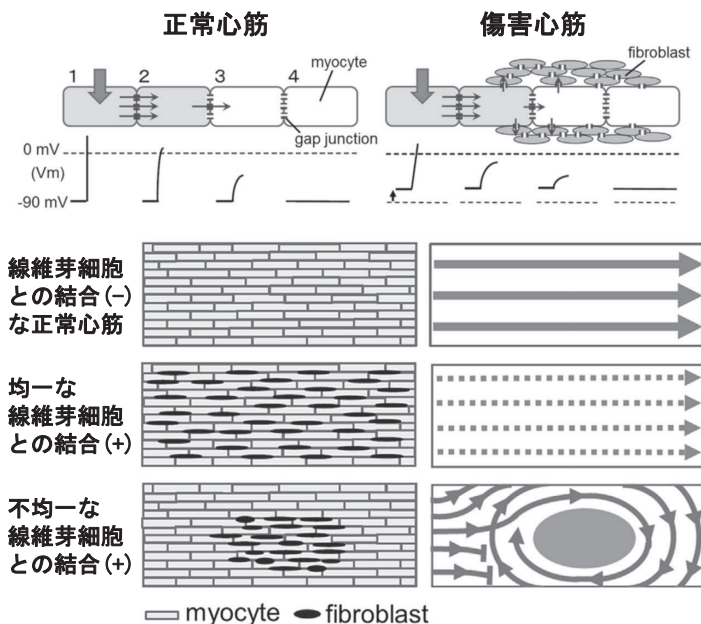


図3. 線維芽細胞と隣接心筋細胞との電気的結合により生じ得る心筋内伝導への影響を示した図。ギャップ結合により線維芽細胞と電気的に結合した心筋細胞は心筋間のギャップ結合正常であっても細胞内の興奮伝搬が障害され伝導遅延が生じ得る。傷害心筋により不均一な線維芽細胞との電気的結合が形成された場合はこの部位の心筋伝導も不均一となり回帰性不整脈を生じ得る。(文献56から転載許可を得て改変)

おわりに

これまでの研究により、心筋内の細胞間相互作用の複雑さが明らかになりつつある。本稿では、心筋の構造と機能を変化させる間質の心臓線維芽細胞と筋線維芽細胞の役割に焦点を当て線維化と不整脈の面から概説した。しかし、これらの2種類の細胞が心臓の電気生理学的特徴に及ぼす影響や、これらの現象がヒトで起こるかどうかについては、いまだに見解が分かっている。線維化の病態が非常に複雑であることも避けて通れない問題である。複数の異なる経路が交錯しているため、このプロセスを軽減した

り元に戻したりするための有効なターゲットを1つに特定することは難しい。この分野の研究をさらに進めるためには、利用可能なあらゆる細胞および動物モデルシステムを使用しながら、既存のデータをシステム生物学的アプローチで統合することが求められる。線維化プロセスの多くは臓器間で保存されており、共通のメカニズムを特定することは、線維化を伴う様々な疾患に対して大きな臨床的利益をもたらさだろう。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Banerjee I, Fuseler JW, Price RL, Borg TK, Baudino TA. Determination of cell types and numbers during cardiac development in the neonatal and adult rat and mouse. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*, 293: H1883-1891, 2007.
- 2) Tucker NR, Chaffin M, Fleming SJ, Hall AW, Parsons VA, Bedi KC, Jr., Akkad AD, Herndon CN, Arduini A, Papangeli I, Roselli C, Aguet F, Choi SH, Ardlie KG, Babadi M, Margulies KB, Stegmann CM, Ellinor PT. Transcriptional and Cellular Diversity of the Human Heart. *Circulation*, 142: 466-482, 2020.
- 3) Wang L, Yu P, Zhou B, Song J, Li Z, Zhang M, Guo G, Wang Y, Chen X, Han L, Hu S. Single-cell reconstruction of the adult human heart during heart failure and recovery reveals the cellular landscape underlying cardiac function. *Nature cell biology*, 22: 108-119, 2020.
- 4) Bergmann O, Zdunek S, Felker A, Salehpour M, Alkass K, Bernard S, Sjostrom SL, Szewczykowska M, Jackowska T, Dos Remedios C, Malm T, Andrä M, Jashari R, Nyengaard JR, Possnert G, Jovinge S, Druid H, Frisén J. Dynamics of Cell Generation and Turnover in the Human Heart. *Cell*, 161: 1566-1575, 2015.
- 5) Litviňuková M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Worth CL, Lindberg EL, Kanda M, Polanski K, Heinig M, Lee M, Nadelmann ER, Roberts K, Tuck L, Fasouli ES, DeLaughter DM, McDonough B, Wakimoto H, Gorham JM, Samari S, Mahbubani KT, Saeb-Parsy K, Patone G, Boyle JJ, Zhang H, Zhang H, Viveiros A, Oudit GY, Bayraktar OA, Seidman JG, Seidman CE, Nosedá M, Hubner N, Teichmann SA. Cells of the adult human heart. *Nature*, 588: 466-472, 2020.
- 6) Nag AC. Study of non-muscle cells of the adult mammalian heart: a fine structural analysis and distribution. *Cytobios*, 28: 41-61, 1980.
- 7) Vliegen HW, van der Laarse A, Cornelisse CJ, Eulerink F. Myocardial changes in pressure overload-induced left ventricular hypertrophy. A study on tissue composition, polyploidization and multinucleation. *European heart journal*, 12: 488-494, 1991.
- 8) Zhou P, Pu WT. Recounting Cardiac Cellular Composition. *Circulation research*, 118: 368-370, 2016.
- 9) Kohl P, Gourdie RG. Fibroblast-myocyte electrotonic coupling: does it occur in native cardiac tissue? *Journal of molecular and cellular cardiology*, 70: 37-46, 2014.
- 10) Ongstad E, Kohl P. Fibroblast-myocyte coupling in the heart: Potential relevance for therapeutic interventions. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 91: 238-246, 2016.
- 11) Fan D, Takawale A, Lee J, Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis & tissue repair*, 5: 15, 2012.
- 12) Ruiz-Villalba A, Simón AM, Pogontke C, Castillo MI, Abizanda G, Pelacho B, Sánchez-Domínguez R, Segovia JC, Prósper F, Pérez-Pomares JM. Interacting resident epicardium-derived fibroblasts and recruited bone marrow cells form myocardial infarction scar. *Journal of the American College of Cardiology*, 65: 2057-2066, 2015.
- 13) Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration. *Cell and tissue research*, 365: 563-581, 2016.
- 14) Eghbali M, Czaja MJ, Zeydel M, Weiner FR, Zern MA, Seifter S, Blumenfeld OO. Collagen chain mRNAs in isolated heart cells from young and adult rats. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 20: 267-276, 1988.
- 15) Banerjee I, Yekkala K, Borg TK, Baudino TA. Dynamic interactions between myocytes, fibroblasts, and extracellular matrix. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1080: 76-84, 2006.
- 16) Herum KM, Choppe J, Kumar A, Engler AJ, McCulloch AD. Mechanical regulation of cardiac fibroblast profibrotic phenotypes. *Molecular biology of the cell*, 28: 1871-1882, 2017.
- 17) Nagaraju CK, Dries E, Gilbert G, Abdeselem M, Wang N, Amoni M, Driesen RB, Sipido KR. Myofibroblast modulation of cardiac myocyte structure and function. *Scientific reports*, 9: 8879, 2019.
- 18) Gladka MM, Molenaar B, de Ruiter H, van der Elst S, Tsui H, Versteeg D, Lacraz GPA, Huibers MMH, van Oudenaarden A, van Rooij E. Single-Cell Sequencing of the Healthy and Diseased Heart Reveals Cytoskeleton-Associated Protein 4 as a New Modulator of Fibroblasts Activation. *Circulation*, 138: 166-180, 2018.

- 19) Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE, Blaxall BC. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circulation research*, 118: 1021-1040, 2016.
- 20) Li J, Philip JL, Xu X, Theccanat T, Abdur Razzaque M, Akhter SA. β -Arrestins regulate human cardiac fibroblast transformation and collagen synthesis in adverse ventricular remodeling. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 76: 73-83, 2014.
- 21) Emig R, Zgierski-Johnston CM, Beyersdorf F, Rylski B, Ravens U, Weber W, Kohl P, Hörner M, Peyronnet R. Human Atrial Fibroblast Adaptation to Heterogeneities in Substrate Stiffness. *Frontiers in physiology*, 10: 1526, 2019.
- 22) Kollmannsberger P, Bidan CM, Dunlop JWC, Fratzl P, Vogel V. Tensile forces drive a reversible fibroblast-to-myofibroblast transition during tissue growth in engineered clefts. *Science advances*, 4: eaao4881, 2018.
- 23) Nguyen DT, Nagarajan N, Zorlutuna P. Effect of Substrate Stiffness on Mechanical Coupling and Force Propagation at the Infarct Boundary. *Biophysical journal* 2018;115:1966-1980.
- 24) Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, Dittie AS, Dembowsky K, Jing S, Field LJ. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta (1) transgene in the heart. *Circulation research*, 86: 571-579, 2000.
- 25) Hecker L, Jagirdar R, Jin T, Thannickal VJ. Reversible differentiation of myofibroblasts by MyoD. *Experimental cell research*, 317: 1914-1921, 2011.
- 26) Parichatanond W, Luangmonkong T, Mangmool S, Kurose H. Therapeutic Targets for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Cancer: Focusing on TGF- β Signaling. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7: 34, 2020.
- 27) Ackers-Johnson M, Li PY, Holmes AP, O'Brien SM, Pavlovic D, Foo RS. A Simplified, Langendorff-Free Method for Concomitant Isolation of Viable Cardiac Myocytes and Nonmyocytes From the Adult Mouse Heart. *Circulation research*, 119: 909-920, 2016.
- 28) Thompson NL, Bazoberry F, Speir EH, Casscells W, Ferrans VJ, Flanders KC, Kondaiah P, Geiser AG, Sporn MB. Transforming growth factor beta-1 in acute myocardial infarction in rats. *Growth factors (Chur, Switzerland)*, 1: 91-99, 1988.
- 29) Nagaraju CK, Robinson EL, Abdesselem M, Trenson S, Dries E, Gilbert G, Janssens S, Van Cleemput J, Rega F, Meyns B, Roderick HL, Driesen RB, Sipido KR. Myofibroblast Phenotype and Reversibility of Fibrosis in Patients With End-Stage Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 73: 2267-2282, 2019.
- 30) Teekakirikul P, Eminaga S, Toka O, Alcalai R, Wang L, Wakimoto H, Naylor M, Konno T, Gorham JM, Wolf CM, Kim JB, Schmitt JP, Molkentin JD, Norris RA, Tager AM, Hoffman SR, Markwald RR, Seidman CE, Seidman JG. Cardiac fibrosis in mice with hypertrophic cardiomyopathy is mediated by non-myocyte proliferation and requires Tgf- β . *The Journal of clinical investigation*, 120: 3520-3529, 2010.
- 31) Cartledge JE, Kane C, Dias P, Tesfom M, Clarke L, McKee B, Al Ayoubi S, Chester A, Yacoub MH, Camelliti P, Terracciano CM. Functional crosstalk between cardiac fibroblasts and adult cardiomyocytes by soluble mediators. *Cardiovascular research*, 105: 260-270, 2015.
- 32) Thompson SA, Copeland CR, Reich DH, Tung L. Mechanical coupling between myofibroblasts and cardiomyocytes slows electric conduction in fibrotic cell monolayers. *Circulation*, 123: 2083-2093, 2011.
- 33) Khalil H, Kanisicak O, Prasad V, Correll RN, Fu X, Schips T, Vagnozzi RJ, Liu R, Huynh T, Lee SJ, Karch J, Molkentin JD. Fibroblast-specific TGF- β -Smad2/3 signaling underlies cardiac fibrosis. *The Journal of clinical investigation*, 127: 3770-3783, 2017.
- 34) Pellman J, Zhang J, Sheikh F. Myocyte-fibroblast communication in cardiac fibrosis and arrhythmias: Mechanisms and model systems. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 94: 22-31, 2016.
- 35) Arora PD, Narani N, McCulloch CA. The compliance of collagen gels regulates transforming growth factor-beta induction of alpha-smooth muscle actin in fibroblasts. *The American journal of pathology*, 154: 871-882, 1999.
- 36) Wang H, Haeger SM, Kloxin AM, Leinwand LA, Anseth KS. Redirecting valvular myofibroblasts into dormant fibroblasts through light-mediated reduction in substrate modulus. *PLoS one*, 7: e39969, 2012.
- 37) Miragoli M, Gaudesius G, Rohr S. Electrotonic modulation of cardiac impulse conduction by myofibroblasts. *Circulation research*, 98: 801-810, 2006.
- 38) Camelliti P, Green CR, LeGrice I, Kohl P. Fibroblast network in rabbit sinoatrial node: structural and functional identification of homogeneous and heterogeneous cell coupling. *Circulation research*, 94: 828-

- 835, 2004.
- 39) Quinn TA, Camelliti P, Rog-Zielinska EA, Siedlecka U, Poggioli T, O' Toole ET, Knöpfel T, Kohl P. Electrotonic coupling of excitable and nonexcitable cells in the heart revealed by optogenetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113: 14852-14857, 2016.
- 40) Vasquez C, Mohandas P, Louie KL, Benamer N, Bapat AC, Morley GE. Enhanced fibroblast-myocyte interactions in response to cardiac injury. *Circulation research*, 107: 1011-1020, 2010.
- 41) Guo Y, Zeng QC, Zhang CQ, Zhang XZ, Li RX, Wu JM, Guan J, Liu L, Zhang XC, Li JY, Wan ZM. Extracellular matrix of mechanically stretched cardiac fibroblasts improves viability and metabolic activity of ventricular cells. *International journal of medical sciences*, 10: 1837-1845, 2013.
- 42) He K, Shi X, Zhang X, Dang S, Ma X, Liu F, Xu M, Lv Z, Han D, Fang X, Zhang Y. Long-distance intercellular connectivity between cardiomyocytes and cardiofibroblasts mediated by membrane nanotubes. *Cardiovascular research*, 92: 39-47, 2011.
- 43) Vozzi C, Dupont E, Coppens SR, Yeh HI, Severs NJ. Chamber-related differences in connexin expression in the human heart. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 31: 991-1003, 1999.
- 44) McArthur L, Chilton L, Smith GL, Nicklin SA. Electrical consequences of cardiac myocyte: fibroblast coupling. *Biochemical Society transactions*, 43: 513-518, 2015.
- 45) Danik SB, Liu F, Zhang J, Suk HJ, Morley GE, Fishman GI, Gutstein DE. Modulation of cardiac gap junction expression and arrhythmic susceptibility. *Circulation research*, 95: 1035-1041, 2004.
- 46) Dhein S. Pharmacology of gap junctions in the cardiovascular system. *Cardiovascular research*, 62: 287-298, 2004.
- 47) Jongsma HJ, Wilders R. Gap junctions in cardiovascular disease. *Circulation research*, 86: 1193-1197, 2000.
- 48) Matsushita T, Oyamada M, Fujimoto K, Yasuda Y, Masuda S, Wada Y, Oka T, Takamatsu T. Remodeling of cell-cell and cell-extracellular matrix interactions at the border zone of rat myocardial infarcts. *Circulation research*, 85: 1046-1055, 1999.
- 49) Nagibin V, Egan Benova T, Viczenczova C, Szeiffova Bacova B, Dovinova I, Barancik M, Tribulova N. Ageing related down-regulation of myocardial connexin-43 and up-regulation of MMP-2 may predict propensity to atrial fibrillation in experimental animals. *Physiological research*, 65 Suppl 1: S91-s100, 2016.
- 50) Watanabe M, Ichinose S, Sunamori M. Age-related changes in gap junctional protein of the rat heart. *Experimental and clinical cardiology*, 9: 130-132, 2004.
- 51) Yan J, Thomson JK, Zhao W, Wu X, Gao X, DeMarco D, Kong W, Tong M, Sun J, Bakhos M, Fast VG, Liang Q, Prabhu SD, Ai X. The stress kinase JNK regulates gap junction Cx43 gene expression and promotes atrial fibrillation in the aged heart. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 114: 105-115, 2018.
- 52) Sánchez J, Gomez JF, Martinez-Mateu L, Romero L, Saiz J, Trenor B. Heterogeneous Effects of Fibroblast-Myocyte Coupling in Different Regions of the Human Atria Under Conditions of Atrial Fibrillation. *Frontiers in physiology*, 10: 847, 2019.
- 53) Zhang Y, Kanter EM, Yamada KA. Remodeling of cardiac fibroblasts following myocardial infarction results in increased gap junction intercellular communication. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 19: e233-240, 2010.
- 54) Squires CE, Escobar GP, Payne JF, Leonardi RA, Goshorn DK, Sheats NJ, Mains IM, Mingoa JT, Flack EC, Lindsey ML. Altered fibroblast function following myocardial infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 39: 699-707, 2005.
- 55) Peters NS, Green CR, Poole-Wilson PA, Severs NJ. Reduced content of connexin43 gap junctions in ventricular myocardium from hypertrophied and ischemic human hearts. *Circulation*, 88: 864-875, 1993.
- 56) Tanaka H, Matsuyama TA, Takamatsu T. Towards an integrated understanding of cardiac arrhythmogenesis - Growing roles of experimental pathology. *Pathology international*, 67: 8-16, 2017.

著者プロフィール



小形 岳寛 Takehiro Ogata

所属・職：京都府立医科大学細胞分子機能病理学・講師（学内）

略 歴：1997年3月 筑波大学医学専門学群 卒業

2004年3月 筑波大学大学院医学研究科 修了

2005年4月 京都大学医学部附属病院探索医療センターリサーチレジデント

2009年8月 京都府立医科大学循環器内科 病院助教

2011年4月 京都府立医科大学循環器内科 特任助教

2014年4月 京都府立医科大学循環器内科 助教

2016年4月 京都府立医科大学循環器内科 講師（学内）

2017年7月～現職

専門分野：循環器疾患に関する基礎研究

- 主な業績：1. Nishi M, Ogata T, Cannistraci CV, Ciucci S, Nakanishi N, Higuchi Y, Sakamoto A, Tsuji Y, Mizushima K, Matoba S. Systems Network Genomic Analysis Reveals Cardioprotective Effect of MURC/Cavin-4 Deletion Against Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Heart Assoc*, **8**: e012047, 2019.
2. Nakanishi N, Fukai K, Tsubata H, Ogata T, Zen K, Nakamura T, Yamano T, Shiraishi H, Shirayama T, Matoba S. Angioscopic Evaluation During Balloon Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Heart Lung Circ*, **28**: 655-659, 2019.
3. Miyagawa K, Ogata T, Ueyama T, Kasahara T, Nakanishi N, Naito D, Taniguchi T, Hamaoka T, Maruyama N, Nishi M, Kimura T, Yamada H, Aoki H, Matoba S. Loss of MURC/Cavin-4 induces JNK and MMP-9 activity enhancement in vascular smooth muscle cells and exacerbates abdominal aortic aneurysm. *Biochem Biophys Res Commun*, **487**: 587-593, 2017.
4. Taniguchi T, Maruyama N, Ogata T, Kasahara T, Nakanishi N, Miyagawa K, Naito D, Hamaoka T, Nishi M, Matoba S, Ueyama T. PTRF/Cavin-1 Deficiency Causes Cardiac Dysfunction Accompanied by Cardiomyocyte Hypertrophy and Cardiac Fibrosis. *PLoS One*, **11**: e0162513, 2016.
5. Nakanishi N, Ogata T, Naito D, Miyagawa K, Taniguchi T, Hamaoka T, Maruyama N, Kasahara T, Nishi M, Matoba S, Ueyama T. MURC deficiency in smooth muscle attenuates pulmonary hypertension. *Nat Commun*, **7**: 12417, 2016.
6. Naito D, Ogata T, Hamaoka T, Nakanishi N, Miyagawa K, Maruyama N, Kasahara T, Taniguchi T, Nishi M, Matoba S, Ueyama T. The coiled-coil domain of MURC/Cavin-4 is involved in membrane trafficking of caveolin-3 in cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **309**: H2127-2136, 2015.
7. Ogata T, Naito D, Nakanishi N, Hayashi YK, Taniguchi T, Miyagawa K, Hamaoka T, Maruyama N, Matoba S, Ikeda K, Yamada H, Oh H, Ueyama T. MURC/Cavin-4 facilitates recruitment of ERK to caveolae and concentric cardiac hypertrophy induced by α 1-adrenergic receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **111**: 3811-3816, 2014.
8. Nakanishi N, Takahashi T, Ogata T, Adachi A, Imoto-Tsubakimoto H, Ueyama T, Matsubara H. PARM-1 promotes cardiomyogenic differentiation through regulating the BMP/Smad signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, **428**: 500-505, 2012.
9. Rodriguez G, Ueyama T, Ogata T, Czernuszewicz G, Tan Y, Dorn GW 2nd, Bogaev R, Amano K, Oh H, Matsubara H, Willerson JT, Marian AJ. Molecular genetic and functional characterization implicate muscle-restricted coiled-coil gene (MURC) as a causal gene for familial dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*, **4**: 349-358, 2011.
10. Tagawa M, Ueyama T, Ogata T, Takehara N, Nakajima N, Isodono K, Asada S, Takahashi T, Matsubara H, Oh H. MURC, a muscle-restricted coiled-coil protein, is involved in the regulation of skeletal myogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, **295**: C490-498, 2008.
11. Ogata T, Ueyama T, Isodono K, Tagawa M, Takehara N, Kawashima T, Harada K, Takahashi T, Shioi T, Matsubara H, Oh H. MURC, a muscle-restricted coiled-coil protein that modulates the Rho/ROCK pathway, induces cardiac dysfunction and conduction disturbance. *Mol Cell Biol*, **28**: 3424-3436, 2008.