



Title	The communication between cardiomyocytes and non-cardiomyocytes in pathophysiological features of heart failure
Author(s)	Wahyuni, Tri
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87990
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (Tri Wahyuni)	
Title	The communication between cardiomyocytes and non-cardiomyocytes in pathophysiological features of heart failure (心不全の病態生理学的特徴における心筋細胞と非心筋細胞の間のコミュニケーション)
<p>Abstract of Thesis</p> <p>Heart failure is one of major causes of death in the world. Myocardial injury such as acute myocardial infarction results in cardiomyocyte loss and impairs cardiac function. In response to cardiac dysfunction, neurohumoral factors are produced, and induce cardiac hypertrophy and interstitial fibrosis, defined as cardiac remodeling. It is widely accepted that prevention of cardiac remodeling is a promising therapeutic strategy against heart failure. Here, we focused on two factors, maresin-1 (MaR1) and CXCL10, from the viewpoint of cell-cell communication.</p> <p>So far, accumulating evidence has demonstrated that macrophages play important roles in cardiac remodeling by producing cytokines/growth factors. Recently, it has been revealed that macrophages also produce lipid mediators and regulate inflammation; however, the importance of these mediators in cardiovascular diseases remains to be fully addressed. In this study, we examined the pathophysiological significance of MaR1 in cardiomyocytes. MaR1 is a lipid mediator produced from macrophages. MaR1 was originally identified as a member of specialized pro-resolving mediators (SPMs), which suppress the inflammation. By using cultured cardiomyocytes, I demonstrated that MaR1 induced physiological hypertrophy through RORα. Mechanistically, activation of RORα by MaR1 upregulated the expression of IGF-1, leading to the activation of PI3 kinase/Akt pathway. Importantly, the blockade of these signaling pathways cancelled MaR1-induced cardiomyocyte hypertrophy. Thus, I concluded that MaR1 is a novel mediator that mediates communication between cardiomyocytes and macrophages.</p> <p>Vascular dysfunction is closely associated with the onset of heart failure. Since the activation of tumor suppressor p53 in cardiomyocytes causes heart failure, I explored antiangiogenic signaling pathways. After cardiomyocytes were transfected with the adenoviral vector expressing p53 or control vector, the gene expression profile was analyzed by DNA array analysis. As a result, the expression of CXCL10 was upregulated in cardiomyocytes expressing p53. I also demonstrated that doxorubicin, an activator of p53, induced CXCL10. Interestingly, conditioned media from cardiomyocytes expressing p53 suppressed the endothelial cell motility and the blockade of CXCR3, a receptor of CXCL10, restored the cell migration. These data suggest that CXCL10 could mediate the communication between cardiomyocytes and endothelial cells as a detrimental factor in the progression of cardiac remodeling.</p>	

In conclusion, we newly identified MaR1 and CXCL10 as a protective factor and a damaging factor, respectively. These findings would provide novel insights into cell-cell communication that modulates cardiac remodeling, proposing innovative strategies against heart failure.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Tri Wahyuni)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主査 教授 藤尾 慈 副査 教授 辻川 和丈 副査 教授 橋本 均

論文審査の結果の要旨

心臓の機能は、心筋細胞と心筋組織を構成するさまざまな非心筋細胞との相互作用によって制御されているが、その分子基盤は十分には解明されていない。本論文は、心筋細胞とマクロファージとの相互作用に関わる分子としてMaresin-1に、心筋細胞と血管内皮細胞との相互作用に関わる分子としてCXCL10に着目し、細胞生物学的解析を行ったものである。

Maresin-1は、マクロファージが産生する炎症抑制性の脂質メディエーターである。本研究では、Maresin-1が心筋細胞に生理的肥大を誘導することを見出し、その機序を明らかにした。これまで、炎症を制御する脂質メディエーターが、心筋細胞に作用することを示す報告はなく、本研究成果は、極めて新規性が高い発見である。特に、炎症の終息と組織修復とをつなぐ新たな分子機序を見出したという点でも高く評価できる。

また、心臓の恒常性維持において、心筋細胞と血管との相互作用は極めて重要であり、その相互作用の破綻は心不全の原因の一つとされている。これまで、心不全発症の原因遺伝子であるp53が、転写因子HIF-1の機能を抑制してVEGFの発現を阻害し、不全心筋の血管機能を低下させると考えられてきた。本研究は、p53がCXCL10を誘導し、血管内皮機能を抑制することを見出した。本研究は、CXCL10がp53シグナルの下流に存在することを示した最初の報告であり、循環器領域に限らず、さまざまな領域におけるp53を介した新規血管機能抑制メカニズムを提案するものである。

以上、本研究は、心臓の恒常性維持および病態形成に重要なシグナル伝達系を見出したものであることより、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。