

緑の風記念三重医学研究振興会賞(基礎医学・看護学部門)

氏 名 山川 大史

所属・職名 三重大学大学院医学系研究科 分子生理学 研究科内講師

○ 受賞の感想と今後の抱負

この度は、栄えある緑の風記念三重医学研究振興会賞を賜り大変光栄に存じます。これまでにご指導頂きました先生方、研究を支えてくださった方々に厚く御礼申し上げます。三重大学に2016年に赴任し、中間径フィラメントや一次線毛といった細胞骨格因子の遺伝子改変マウスを扱い始め、組織に常在する間葉系前駆細胞の細胞分化を標的とした研究を開始しました。今後本研究を元に異所性脂肪蓄積や線維化の新たな治療法を確立できるよう日々精進してまいります。

○ 受賞テーマ

「心臓脂肪蓄積・線維化治療を目指した心臓間葉系前駆細胞の細胞分化制御の基礎研究」

○ 研究の概要と将来展望

通常心臓では、脂肪の分解産物である脂肪酸は、ATP産生に利用され、心臓の活動エネルギーとして代謝される。しかし、脂肪酸の需要と供給のバランスが崩れ、供給が上回る条件下では、心筋細胞への脂肪滴の形成や心筋間質での脂肪細胞出現を生じ、心筋機能障害や線維化病変の誘発に関与すると考えられている。心筋異所性脂肪蓄積が特徴的な心疾患として、遺伝性心筋症である不整脈源性右室心筋症(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ARVC)がよく研究されている (Olivetti N et al., *JACC Asia*, 5:924-926, 2025)。また ARVC などの遺伝性心疾患のみならず、心筋異所性脂肪蓄積は、心筋梗塞後や冠動脈疾患、心房細動、糖尿病性心筋症など生命予後に直結する心不全の原因疾患においても観察される (Barison A et al., *Circulation*, 152:717-733, 2025)。しかし、心臓の異所性脂肪蓄積と病態の因果関係は未だ明らかではない (Goldberg IJ et al., *Circulation*, 138:305-315, 2018)。私たちは、これまでに線維芽細胞や脂肪細胞に分化する能力のある間葉系前駆細胞の細胞分化について、細胞骨格因子の一次線毛や中間径フィラメントに着目し、これら細胞骨格因子の制御により、間葉系前駆細胞の脂肪細胞分化や線維芽細胞分化能が変化することを発見してきた。特に、細胞のアンテナの役割を持つ一次線毛について、一次線毛の伸長誘導は、脂肪細胞分化に必須のインスリンシグナル経路を阻害し、脂肪細胞分化を抑制、個体レベルで抗肥満作用や骨格筋の異所性脂肪蓄積を抑制できることを明らかにしてきた。本研究では、これまでの一次線毛形成を含めた細胞骨格因子の制御の研究成果を応用し、心臓の間葉系前駆細胞の脂肪細胞や線維芽細胞への分化スイッチをコントロールし、病態形成を制御する新たな介入法を開発し、治療応用を目指す基礎研究を進める。

関連分野における本研究の特筆すべき点

ARVC は異所性脂肪蓄積による活動電位伝達異常による致死的不整脈発生 (ARVC の50%以上の有病率) や心筋収縮力低下による心不全が発症し、アスリートを含む60歳未満の若い世代の突然死の原因となる。主たる病因に、接着斑 (デスモゾーム desmosome: DSM) 関連遺伝子異常が知られるが、近年新たに心筋細胞のみならず心筋間質間葉系細胞の脂肪化や

非 DSM 遺伝子異常の発見、心臓右室だけでなく左室や両室に病変を呈する等、多様な病態の存在が明らかとなり、疾患分類自体が不整脈源性心筋症 (arrhythmogenic cardiomyopathy: ACM) として見直されている。ACM の病態形成に重要な DSM は心筋及び心筋間質間葉系細胞の細胞間接着を司る細胞骨格構造体である。ACM の場合、胎児期の DSM 形成障害により、DSM 結合蛋白の核内移行が促進し、中胚葉由来心筋前駆細胞での正常な心筋分化が阻害され、脂肪分化・線維化への異形成を起こす。このように ACM の病態形成は心臓発生過程での心筋前駆細胞分化異常で説明できる。しかし出生 1 週間以後、心筋細胞は成熟し分化・再生不能となることを鑑みれば、出生後の後天性心筋脂肪蓄積には、ACM での心筋脂肪分化とは異なるメカニズムの存在が考慮される。心筋間葉系細胞にも DSM が存在し、心筋とは異なり、出生後も細胞分化能が保持され、脂肪細胞分化・線維芽細胞分化誘導が可能である。本研究は、細胞骨格制御と細胞分化の成果を元に、心臓間葉系前駆細胞の分化制御を含む心筋異所性脂肪蓄積メカニズムの解明へ応用することで、従来心筋細胞と心筋線維芽細胞のみを対象として研究されてきた心筋組織リモデリング研究に一石を投じる新たな包括的心筋構成細胞分化制御機構の解明に挑戦するものである。

本研究の将来期待される点

成体心臓における細胞骨格制御因子の新たな役割としての細胞分化制御への包括的理解を通し、間葉系前駆細胞の細胞分化 (脂肪・線維化) 制御への関与を明確化、これを基盤とした心臓異所性脂肪蓄積・線維化阻害作用を示す新規治療介入法を提案し、ARVC や後天性心筋症への治療戦略を立てる。また、遺伝性而非遺伝性心筋症における異所性脂肪蓄積の共通メカニズムを明らかにし、心臓脂肪の病態形成への関与を明確化する。これまで一部の遺伝性心疾患でしか重要視されてこなかった心筋内脂肪について、本研究の成果として、非遺伝性心疾患の病態生理の理解を根本から覆す。本研究の成果として、現時点で皆無の、心筋リモデリング改善を標的とする全く新しいクラスの心不全治療薬の創薬開発というトランスレーショナル医学への展開介入を目指す。

○ 本研究に関連する代表的な原書学術論文 (5 編)

1. **Yamakawa D**, Tsuboi J, Kasahara K, Matsuda C, Nishimura Y, Kodama T, Katayama N, Watanabe M, Inagaki M. Cilia-Mediated Insulin/Akt and ST2/JNK Signaling Pathways Regulate the Recovery of Muscle Injury. *Adv Sci (Weinh)*. 2022 Nov 14;10(1):e2202632. doi: 10.1002/advs.202202632. Epub ahead of print. PMID: 36373718; PMCID: PMC9811445.
2. Nishimura Y, **Yamakawa D**, Shiromizu T, Inagaki M. Aurora A and AKT Kinase Signaling Associated with Primary Cilia. *Cells*. 2021 Dec 20;10(12):3602. doi: 10.3390/cells10123602. PMID: 34944109; PMCID: PMC8699881.
3. Nishimura Y, **Yamakawa D**, Uchida K, Shiromizu T, Watanabe M, Inagaki M. Primary cilia and lipid raft dynamics. *Open Biol*. 2021 Aug;11(8):210130. doi: 10.1098/rsob.210130. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34428960; PMCID: PMC8385361.
4. **Yamakawa D**, Katoh D, Kasahara K, Shiromizu T, Matsuyama M, Matsuda C, Maeno Y, Watanabe M, Nishimura Y, Inagaki M. Primary cilia-dependent lipid raft/caveolin dynamics regulate adipogenesis. *Cell Rep*. 2021 Mar 9;34(10):108817. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108817. PMID: 33691104.
5. Inaba H, **Yamakawa D**, Tomono Y, Enomoto A, Mii S, Kasahara K, Goto H, Inagaki M. Regulation of keratin 5/14 intermediate filaments by CDK1, Aurora-B, and Rho-kinase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Apr 6;498(3):544-550. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.016. Epub 2018

Mar 6. PMID: 29518391.

○ 略歴

- 2006.3 弘前大学医学部保健学科卒
- 2008.3 大阪大学大学院医学系研究科博士前期課程修了 (医科学修士)
- 2012.3 大阪大学大学院医学系研究科博士後期課程修了 (医学博士)
- 2012.4 大阪大学微生物病研究所 特任研究員(常勤)
- 2016.8 三重大学大学院医学系研究科 特任助教
- 2016.10 三重大学大学院医学系研究科 助教
- 2022.4 三重大学大学院医学系研究科 研究科内講師

○ 専門分野

心血管生物学、細胞生物学

○ 医学博士、専門医資格など

医学博士、臨床検査技師免許