

## 心臓組織マクロファージによる恒常性の維持とその破綻による心不全発症機序の解明

眞鍋一郎

千葉大学大学院医学研究院

### 【研究の背景】

社会の高齢化とともに心不全は増加し続けており、新たな観点からの分子機序の解明が喫緊の課題となっている。我々は、脂肪組織、膵島、心臓、血管、腎臓等の組織における慢性炎症が心血管疾患、代謝疾患、慢性腎臓病の基盤病態となっていることを報告してきた。これらの研究を通して、特にマクロファージが多彩な機能を持つことを明らかにしてきた。最近、心臓組織マクロファージが Amphiregulin (AREG) を分泌し、心臓ストレスに対する適応的な応答を制御することを見いだした。ストレス下では、心臓マクロファージは、心臓→脳→交感神経→腎臓というネットワークにより腎臓から分泌される GM-CSF によって活性化され、心保護作用を示す。このように、心臓組織マクロファージは臓器連関のもとで活性化し、心臓保護作用を発揮する主要な細胞であることが明らかとなった。しかし、心臓組織マクロファージの心保護作用の機序は明らかではない。

### 【目 的】

心臓組織マクロファージによる心臓保護作用を明らかにすることを目的に、特に AREG に注目した解析を行う。

### 【方 法】

AREG 作用について、培養心筋細胞を用いた解析ならびに in vivo 解析を行う。マウス心筋細胞への AREG の作用を解析する。In vivo では AREG への遺伝学的/薬理的介入を行い、その作用を解析する。また、AREG がどのようなシグナルによって制御されているかを解析することにより、心臓ストレス応答と病態における心臓組織マクロファージの役割と AREG の意義を検討する。

### 【結 果】

*Areg* 欠損マウスからの心臓マクロファージを心臓に移植することにより、野生型的心臓マクロファージと異なり心保護作用をもたないことを見いだした。また、*Areg* 欠損マウスの骨髄を移植したマウスは横行大動脈の結紮 (transverse aortic constriction; TAC) による心臓ストレスで心不全を発症する。一方 AREG 中和抗体による全身的な障害も TAC 後に心不全を誘導する。このように AREG は心臓保護に必須の働きを持つことが明らかとなった。培養細胞への AREG 作用を検討したところ、心筋細胞肥大を誘導した。マウスでの AREG シグナルの障害では TAC 後の心筋細胞肥大が抑制されることから、AREG の TAC 後急性期の心保護作用では、心筋細胞肥大の誘導が重要であると考えられた。マクロファージにおける *Areg* の発現は TAC によって増加する。この誘導の一部はメカニカルストレスを介すると考えられた。

### 【考 察】

本研究では心臓組織マクロファージから分泌される AREG が心筋細胞肥大を誘導して TAC 後に心臓保護作用を発揮することを明らかにした。AREG はメカニカルストレスに応じてマクロファージでの発現が亢進する。AREG は心臓ストレスへの適応的な心筋細胞肥大のシグナルを担う鍵分子と考えられる。一方、心臓マクロファージは腎臓由来の GM-CSF によって増加することを見いだした。さらに心臓から腎臓へは脳と神経を介したシグナルが重要である。このように、心臓-脳-腎臓の連

携により心臓ストレスへの適切な応答が実現しているが、この臓器間ネットワークにおいて心臓組織マクロファージは心保護作用を実現するエフェクター細胞として重要であり、AREG は主要なエフェクター分子の一つと考えられる。AREG の発現制御機序や作用機序のさらなる解析により、心腎連関等の臓器連関を背景に持つ心不全の新たな発症機序の理解が進むとともに、心筋細胞と非心筋細胞の相互作用を標的とする新たな治療法の開発が可能となるだろう。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

従来心不全の研究は心筋細胞を中心に研究が行われてきた。本研究はマクロファージという非心筋細胞が心臓保護作用に必須の機能を持つことを明確にしており、今後臨床的にも非心筋細胞の役割をさらに解析することが必要である。また、AREG が有望な心不全に対する治療標的であることも明らかにした。AREG の作用機序をさらに解明することにより、心不全治療への展開が可能と考える。また、我々は不全心筋でマクロファージが増加していることも見いだしており、心不全におけるマクロファージの機能変化をさらに解析することにより、さらに新しい治療標的の同定が期待できる。

#### 【参考・引用文献】

Fujiu K, Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, Iwami S, Nakae S, Komuro I, Nagai R, Manabe I. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat Med* 23:611-622, 2017.