

心臓マクロファージの新たな分子制御機構の解明と心不全における機能解析について

中山幸輝

東京大学医学部附属病院 循環器内科

【研究の背景】

この数十年の間に収縮障害型心不全(HFrEF)の治療は劇的に改善した一方で、高齢症例で多く見られるような駆出率の低下を伴わない心不全(HFpEF)の予後を改善させる治療は確立していない。我々はこれまでに心臓に常在するマクロファージが心臓の恒常性維持に必須の役割を担っており、心臓マクロファージから分泌される、EGFファミリーの一つであるアンフィレギュリン(Areg)が心保護的作用を持っていることを示した。そこで、我々は心臓マクロファージの加齢による質的な変化が心臓の微小環境における恒常性維持を破綻させると仮定した。

【目 的】

心臓マクロファージにおける、Areg の発現制御を含めた、細胞特異的な転写調節の分子機構を解明し、老化や心不全といった病的モデルにおける分子機構の変化を通して、新しい心不全の病態生理を解析することを目的とする。

【方 法】

これまでに、老化マウスや心不全モデルなどの様々な病態モデルにおける心臓マクロファージの網羅的発現解析を行った。加えて、ATAC-seq(Assay for Transposase Accessible Chromatin Sequencing)を行うことでゲノムワイドに発現制御領域を同定した。これらによりエピゲノムレベルで細胞特異的な制御機構が存在することが分かった。さらに心臓マクロファージの由来である胎児肝由来マクロファージや骨髄由来マクロファージのエピゲノムの違いを解析し、心臓マクロファージの細胞起源が加齢とともに変化することが心臓マクロファージの表現型に与える影響を解析した。また、細胞特異的に発現する転写因子に介入することで心臓マクロファージの転写制御機構の解析を目指した。

【結 果】

ATAC-seq の結果から、心臓マクロファージの起源が胎児肝単球由来から骨髄単球由来に移行すること、骨髄細胞が老化することにより心臓マクロファージのエピゲノムが変動することを見出した。老化マウスの骨髄移植により心臓間質の線維化が進行し、慢性期に心収縮能も低下することが分かった。一方で若年マウスの骨髄移植により心機能が改善することも見出した。これらの結果から骨髄の状態が心機能を規定することが示唆された。

【考 察】

様々な条件下の心臓マクロファージのエピゲノム解析から、老化心臓マクロファージの発現制御機構の可塑性が失われている可能性が示唆され、これにより生理的摂動に対する忍容性が失われていると考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

老化に伴って、心臓恒常性維持に重要な役割を果たしている心臓マクロファージの表現型がエピゲノムレベルで変化していることが分かった。細胞特異的な心臓マクロファージの発現制御機構をより詳細に解析することで、心臓マクロファージの心保護的作用を増強するという、新たな心不全治療を探求することを目指すことが可能と考えられた。

【参考・引用文献】

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