

## 骨髄・マクロファージの変遷による個体の老化機序の解明

藤生克仁

東京大学

### 【研究の背景】

これまでに我々は心臓マクロファージや腎臓マクロファージが疾患の発症や臓器の恒常性維持に重要な役割を果たすことを報告してきた<sup>1, 2)</sup>。組織マクロファージは胎生期には卵黄嚢等や胎児肝臓の単球をその由来とする。しかし、その後骨髄由来単球由来となる。本研究ではこのマクロファージの起源となる単球の由来が異なることによって、組織の機能が変化し、最終的には個体の機能に影響を与えるのではないかと仮説を立てている。

### 【目 的】

本研究計画では、マクロファージの起源の違いが、どのような機序で臓器に影響を与えるか、さらにこの骨髄細胞はどのような機序で老化をするのかを明らかにすることで、新しい心臓、腎臓の疾患発症機序を明らかにするとともに、新しい治療標的を同定することを目的とする。

### 【方 法】

骨髄、心臓、腎臓の単球、マクロファージをセルソーターで単離し、次世代シーケンサーを用いた遺伝子発現解析、エピジェネティック変化を解析する。その結果から、どのような機序で骨髄の老化が生じているかを明らかにする。さらに同定した遺伝子のノックアウトマウスを作成し、遺伝子に介入することによって仮説を検証する。

### 【結 果】

心臓マクロファージの老化による変化を司る因子として、転写因子 A を同定した。このノックアウトマウスを作成したところ、若年であるにも関わらず、老化したマクロファージの表現型を得た。転写因子 A が心臓マクロファージの老化に関わる重要な因子であることを意味する。さらに腎臓においても、腎臓マクロファージの変遷が腎臓病態に変化を与えることを明らかにした。

### 【考 察】

これまで、心臓の機能は実際に収縮を行う心筋細胞が司っていると考えられていたが、我々の知見は、心臓マクロファージが心臓の機能に影響を与え、さらに心臓マクロファージが疾患発症に関わっていることを明らかにしたものと考えている。また、腎臓においても、同様の結果得ており、組織マクロファージが組織の恒常性維持に重要であり、その変遷が疾患発症に重要な要素であることが予想された。今回、この変遷に関係する転写因子を心臓においては同定に成功した。このことは、老化を実際に司る因子を可視化できたと考えられ、インパクトが大きいと思われる。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

これまで、心臓、腎臓においては、それぞれの臓器固有の臓器において、臓器の主たる細胞がその恒常性維持機能を有していると考えられていた。組織マクロファージは体内の組織において定常状態で組織間質に存在しているマクロファージのことであり、最近様々な臓器でこのマクロファージが疾患発症に関与している報告や、生理的機能への貢献が報告されている。我々はこれまでに組織マクロファージが心臓や腎臓をはじめとする臓器に対して恒常性維持を行う機能を有していることを明らかとした。また、その機能を発揮する上で心臓へのストレスを契機として心臓・脳・腎臓などが連携することによって組織マクロファージが活性化することを見出した。本研究ではこのネットワークの詳細を検討し、さらにこのネットワークがどのように破綻し個体の老化に寄与するかを詳細に検討する。本研究では、心臓を中心とした組織マクロファージの遺伝子発現、エピジェネティック変化を網羅的解析によって明らかにし、また、心臓マクロファージ以外の心臓内の細胞である心筋細胞や心臓線維芽細胞の遺伝子発現なども同時に検討し、どの細胞がいつ、どのように変化するか？また一つの細胞の変化が次に別の種類の細胞の変化をもたらすかを時間を追って検討した。また、新規のフローサイトメーターについても、検討を進め、論文投稿を行っている。今回我々は、この恒常性維持機構を骨髄・血液由来の単球・マクロファージが関与していることを示したことにより、血液中の単球が今後、心臓病、腎臓病の診断や治療の標的になることを暗示している。

### 【参考・引用文献】

1. Fujii 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.* 2017;23:611-622
2. Fujii K, Manabe I, Nagai R. Renal collecting duct epithelial cells regulate inflammation in tubulointerstitial damage in mice. *J Clin Invest.* 2011;121:3425-3441