

## 臓器横断的な一細胞解析による血管内皮細胞を介した臓器恒常性維持機構の解明

秋葉庸平<sup>1)</sup>, 楠本 大<sup>1,2)</sup>, 湯浅慎介<sup>1)</sup>

- 1) 慶應義塾大学 医学部 循環器内科
- 2) 慶應義塾大学 医学部 予防医療センター

### 【研究の背景】

心不全患者数は世界的に増加傾向であるが、その予後は未だ良くない。その原因の一つとして、従来の心不全治療薬は主に心筋細胞をターゲットとしてきたが、心機能維持には非心筋細胞も重要な役割を果たしていることが挙げられる。また、心臓において細胞数では内皮細胞が最大の割合を占めており、内皮機能障害と心不全進行は密接に関係していることが知られているが、その具体的な機序については明らかではない。さらに、これまでの報告では血管内皮細胞は臓器特異的な機能や性質を有していると考えられてきたが、臓器機能維持に重要な役割は臓器横断的に保存されていると考えられる。

### 【目 的】

本研究では臓器横断的に保存されている内皮細胞の臓器恒常性維持機能に着目することによって、心不全をはじめとした全身の臓器機能不全に対する内皮細胞を介した新規治療法の開発を目指す。

### 【方 法】

本研究では複数臓器の 1 細胞 RNA 解析データを機械学習手法を用いて統合し、臓器横断的に存在する内皮細胞群を同定した。そしてこの内皮細胞群に特異的に発現している Geminin に着目し、内皮細胞特異的 Geminin ノックアウトマウスや培養細胞を用いて内皮細胞における Geminin の機能を観察した。そして最終的に内皮細胞における Geminin を介した新規治療法の心不全に対する保護的効果を検証した。

### 【結 果】

本研究では心臓、大動脈、肺、肝臓、腎臓の 1 細胞 RNA 解析データを統合したところ、Geminin を特異的に発現し、活発な細胞増殖を行っているサブクラスターを臓器横断的に発見した。各毛細内皮細胞は臓器特異的にクラスタリングされていた中で、この増殖内皮細胞は全臓器に共通して存在しており、臓器横断的に重要な役割を担っている可能性が考えられた。そしてこの細胞群は心不全の進行にあわせて減少することが明らかとなり、Geminin 陽性増殖内皮細胞が臓器機能維持に重要な役割を果たしていると考えられた。そのため、血管内皮細胞特異的 Geminin ノックアウト(Geminin cKO) マウスを作成したところ、Geminin cKO マウスでは心不全負荷をかけることなく心機能が低下し、血管周囲の線維化や心筋内へのマクロファージ浸潤を認めた。また、培養細胞を用いた検証では Geminin の発現低下は炎症を惹起し、過剰発現は炎症を抑制することが確認された。さらに、Geminin が炎症を制御するための仲介因子として Brg1 が関与していることを明らかにし、内皮細胞特異的 Geminin 過剰発現マウスや Brg1 阻害薬投与マウスは HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction: 左室駆出率が低下した心不全) 及び HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction: 左室駆出率が保たれた心不全) に対して保護的な効果を呈した。

## 【考 察】

血管内皮細胞は臓器特異的な性質や機能を有していると考えられているが、その中でも臓器機能維持に重要な役割は臓器横断的に保存されていると考えられる。今回我々が行った研究では複数臓器の 1 細胞 RNA 解析データを統合することによって臓器横断的に存在する内皮細胞群を発見した。そしてその細胞群に特異的に発現している Geminin は内皮細胞において Brg1 を介して炎症を制御していることが明らかとなり、内皮細胞における Geminin-Brg1 axis に介入することによって心不全進行を抑制できる可能性を示した。また、増殖内皮細胞は臓器横断的に存在しているため、本研究で示した Geminin-Brg1 axis を介した臓器保護効果は心不全のみならず、全身の臓器機能不全に対して応用可能であると考えられる。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

心不全患者数は世界的に増加傾向であるが、その原因は高血圧や虚血性心疾患、心筋症や不整脈など多岐にわたっている。さらに、心不全の表現型としても HFpEF や HFrEF など複数の表現型が提唱されているが、現在の薬物療法はそれぞれの原因や表現型に対する個別のアプローチであり、あらゆる心不全患者に有効である網羅的治療が今後望まれている。

また、近年内皮細胞が臓器機能に与える影響が注目されてきているが、その機序については明らかではない。心臓においても、内皮細胞で p53 を介した老化を特異的にノックアウトすることによって心不全が抑制された報告もあり、内皮細胞が心機能維持に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。

その中で、今回我々は臓器横断的に存在する Geminin 陽性増殖内皮細胞を同定し、内皮細胞において Geminin が Brg1 を介して炎症を制御していることを解明した。そして内皮細胞における Geminin や Brg1 に介入する治療は HFpEF 及び HFrEF の両方の心不全に対して保護的効果を示すことができた。そのため、今回我々が発見した内皮細胞における Geminin-Brg1 axis に介入する治療はあらゆる心不全患者に有効な革新的治療になり得ると考える。

## 【参考・引用文献】

1. Yoshida Y, et al. J Mol Cell Cardiol. 2015.
2. Kalucka J. et al. Cell. 2020.