

心不全全身合併症の治療標的同定のための造血幹細胞ニッチの分子機構の解明

中山幸輝

東京大学医学部付属病院

【研究の背景】

心不全の病態基盤として、心臓マクロファージの機能障害がある

心機能悪化によって心不全を罹患すると、心臓だけではなく多臓器合併症を伴うため、依然予後不良であるが、臓器横断的な病態基盤は明らかではない。先行研究において、心臓に常在する心臓マクロファージが心臓圧負荷や心不全時の催不整脈性に対して保護的作用を持つことを見出した^{1,2)}。しかしながら、心不全を繰り返すと心臓マクロファージの保護的作用が失われる。我々は、心不全になると造血幹細胞がエピゲノム変化を起こし、末梢血白血球分化様式が変容することを見出した。さらに、末梢血単球から、様々な臓器の組織マクロファージへの分化が障害され、炎症型表現型を呈することによって臓器の恒常性を破綻させることを明らかにした。しかしながら、心不全でどのように骨髄ニッチが変わって造血幹細胞の表現型に影響を与えるのか、造血幹細胞クローンの不均一性から臓器機能障害に至る、上流から下流までの分子機構は未知である。

【目 的】

心不全時の造血幹細胞の表現型変化がどのように起きるのか解析する

圧負荷心不全モデルマウスの骨髄を移植したレシピエントの心臓が、コントロールマウスの移植群と比べて慢性期に線維化し、収縮障害を認めた。さらに、心不全マウスとコントロールマウスの骨髄を競合的に移植し、レシピエントの心臓マクロファージをそれぞれの細胞起源に分けてフローサイトメリー解析、1細胞発現解析を行うと、心不全骨髄由来マクロファージはより未分化な表現型を示し、炎症関連遺伝子群の発現が亢進していた。加齢や心不全などの病的状態になると末梢血中の単球が臓器の組織内に浸潤して、心臓マクロファージへ分化する。そこで、心不全時に増殖しやすい造血幹細胞クローンによって、組織マクロファージの表現型が変化し、臓器の恒常性を摂動させると仮説を立てた。心不全時の骨髄の造血ニッチの変化を解析し、造血幹細胞クローンの選択性にどのように関わるかを解析する。

【方 法】

骨髄ニッチを形成する間質性間葉系細胞 (MSC) の発現に心不全が与える影響を解析する

圧負荷心不全マウスモデルの骨髄から MSC をフローサイトメリーで採取し、網羅的発現解析を行う。さらに MSC の発現の多様性や特異的な表面抗原がないことから、一細胞発現解析を行う。さらに、心不全マウスとコントロールマウスから採取した MSC を *in vitro* の系で脂肪分化誘導実験をして表現型を比較する。

【結 果】

心不全になると、骨髄の MSC の脂肪分化が進む

心不全を呈したマウスの MSC の網羅的発現解析によって、MSC の脂肪前駆細胞への分化が進んでいることが分かり、実際に骨髄内の成熟脂肪細胞が増加していた。さらに MSC の脂肪分化誘導実験においても、心不全マウス骨髄由来 MSC の

方が、脂肪分化が進んでいることが、組織学的にも発現解析においても確認された。

【考 察】

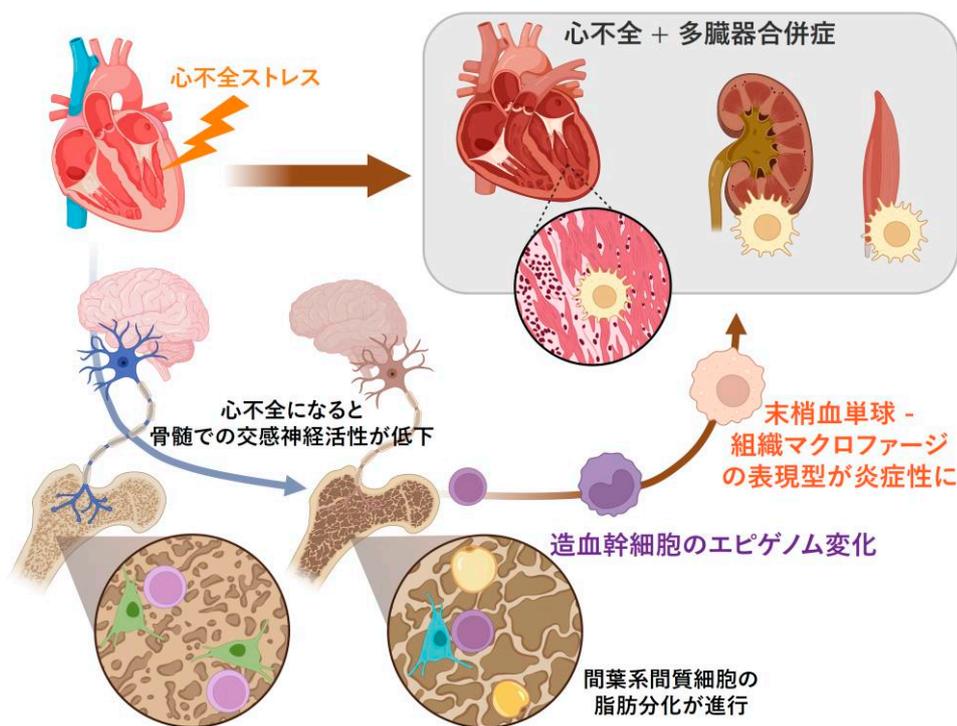
心不全になると骨髄の構造的リモデリングが起きて、造血幹細胞の未分化維持に影響を与える

心不全になると、骨髄内の造血ニッチにおいて脂肪分化が進行しており、構造的に変化していることが分かった。老化でも見られるニッチの構造変化が、造血幹細胞の表現型を変えて、血液分化様式、さらには末梢臓器におけるマクロファージの表現型を炎症型に変えたと考えられた。心不全における多臓器連関の病態基盤としては慢性炎症があると考えられている。その根源として造血幹細胞レベルでクローン選択があり、骨髄ニッチの構造的リモデリングの寄与が大きいことが分かった。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

心不全と骨粗鬆症の関連性は報告されているが、運動耐容能の低下や栄養状態の悪化が骨粗鬆症を引き起こすのみならず、骨髄の構造変化が造血に与える影響、さらには心不全の増悪因子になりうることが考えられた。すでに、脂肪分化が進行した MSC を移植すると、造血幹細胞の血球分化が変化し、心機能に影響を与えることが分かった。さらに、ヒトにおいても心不全患者の末梢血に遊走する造血幹細胞の発現解析を行うと、骨髄球系に分化しやすい前駆細胞が多いことが分かり、マウスの造血変化と似た病態が存在することが示唆された。

骨髄ニッチの脂肪分化が心不全の病態を反映する規定因子になりうることが考えられ、さらには MSC が心不全の新たな治療標的として挙げられ、構造的リモデリングを抑制する薬剤の有効性を評価することを目指す。



【参考・引用文献】

- 1) Fujii K, Shibata M, Nakayama Y, et al. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nature Medicine*. 2017;23(5):611-622.
- 2) Sugita J, Fujii K, Nakayama Y, et al. Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress. *Nature Communications*. 2021;12(1):1910.