

## 心不全誘導性エピジェネティックメモリーの同定とその制御機構の解明

中田雄一郎

千葉大学大学院 医学研究院 疾患システム医学

### 【研究の背景】

心不全は、急性増悪を繰り返しながら悪化するだけでなく、複数臓器の障害を誘導してその予後を規定する多病の中心疾患である。そのため、心不全の発症/再発や臓器連関機構の異常による多臓器障害に至る分子機序の解明が強く求められている。我々は、横行大動脈結紮により心臓に圧負荷を加えた心不全マウスから取得した造血幹細胞を移植したところ、レシピエントマウスが心不全を自然発症することを見出した(Nakayama et al, *Sci Immunol*, 2024)。心不全の発症機序として、DNA やヒストンの化学修飾によって規定される炎症性免疫記憶“エピジェネティックメモリー”が造血幹細胞に刻印され、そこから分化した心臓マクロファージが慢性炎症と組織リモデリングを誘導し、心不全の自然発症に至ることが予想される。

### 【目 的】

本研究では、異なるストレスによって形成されるエピジェネティックメモリーを横断・比較することで、心不全を駆動するエピジェネティックメモリーの制御機構および制御領域を同定する。同定されたエピジェネティックメモリー制御因子や標的ゲノム領域と、心不全発症との共通性を解明することで、エピジェネティックメモリーを「リセット」という従来にない全く新しい治療法を開発することを目的とした。

### 【方 法】

心不全を始めとする心血管疾患の進展には、肥満や高血圧といった身体的なストレスに加えて、精神的ストレスも寄与する。本研究では、リポ多糖(LPS)刺激による実験的炎症モデルに加えて、身体的ストレスや精神的ストレス暴露マウスモデルを作製し、これらのストレスによって構築されるエピジェネティックメモリーの特性を造血幹細胞の骨髄移植実験で解析した。

### 【結 果】

本研究では、1)造血幹細胞のエピゲノム記憶が、骨髄移植後のレシピエントマウスに心不全を誘導する心不全誘導性エピジェネティックメモリーと、2)心不全の発症が認められない心不全非誘導性エピジェネティックメモリーの2種類が存在することを見出した。さらに、心不全誘導性エピジェネティックメモリーによって造血幹細胞で発現が上昇すると、特定の転写因子をストレス暴露中に欠損あるいは阻害することで、その造血幹細胞を移植したレシピエントマウスで心不全発症が抑制される、つまり心不全誘導性エピジェネティックメモリーの刻印が阻害されることを見出した。

### 【考 察】

本研究結果は、ストレス暴露中に転写因子を阻害したものであり、「刻まれた心不全誘導性エピジェネティックメモリーをリセットする治療法」とは異なる。今後、心不全誘導性エピジェネティックメモリーの刻印後に介入可能な革新的手法を開発する。具体的な戦略として、標的ゲノム領域に結合する不活性型 Cas9 (dCas9) に、エピゲノム記憶の中枢を担うヒストン修飾を

無効化する制御因子を融合させた人工因子を構築する。さらに、guide RNA を設計し、この融合因子を標的ゲノム領域へ誘導することで、エピゲノム編集を実行する。造血幹細胞に導入後、骨髄移植モデルにより心不全発症抑制効果を検証し、エピゲノム記憶のリセット治療戦略としての有効性を評価する。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

異なるストレスによって形成されるエピジェネティックメモリーを横断・比較することで、「共通性」と「特異性」を見出し、この特異性を解析することで、心不全発症を規定する心不全誘導性エピジェネティックメモリーの実体の理解に繋がり、刻まれた心不全誘導性エピジェネティックメモリーをリセットするという新規治療法の開発が期待される。

#### 【参考・引用文献】

Nakayama Y, Fujii K, Oshima T, Matsuda J, Sugita J, *et al.* Heart failure promotes multimorbidity through innate immune memory. *Sci Immunol.* 2024 May 24;9(95):eade3814.