

## 心筋線維化誘導マクロファージの細胞起源の解明

劉 孟佳

熊本大学 国際先端医学研究機構

### 【研究の背景】

免疫系は組織恒常性の維持に不可欠であり、その中心的担い手であるマクロファージは、多様な組織に常在して細胞間相互作用や間質環境の調節を通じて多彩な機能を発揮する。我々はこれまでに、心臓に常在するマクロファージの中に、卵黄嚢や骨髄由来とは異なる心内膜細胞を起源とする集団が存在することを明らかにした<sup>1)</sup>。この心内膜由来マクロファージは成体心臓にも一定数残存しているが、その生理的役割や病態への関与は不明であった。一方で我々の最近の研究から、マクロファージは細胞の起源によって心筋線維化への関与様式が異なることが示唆されている。

### 【目 的】

本研究では、心筋線維化におけるマクロファージの系譜特異的な分子制御機構を明らかにすることを目的とした。

### 【方 法】

心内膜由来マクロファージの機能解析のため、心内膜造血に必須な転写因子 Nkx2-5 を Cre ドライバーとして、Csf1r 遺伝子を特異的に欠損させたマウス(Nkx2-5-Cre; Csf1r-fl/fl)を作製した。また、aMHC-MerCreMer マウスと R26-Csf1 を組み合わせ、成体心筋で Csf1 過剰発現を誘導するモデル(aMHC-MerCreMer; R26-Csf1)を開発し、単球由来マクロファージの定着を促進させた。心筋線維化は横行大動脈結紮術(TAC)によって誘導し、心機能解析と組織学的評価を行った。

### 【結 果】

心内膜由来マクロファージを欠損させた Nkx2-5-Cre; Csf1r-fl/fl マウスでは、TAC 負荷後に心機能の低下と血管周囲線維化の顕著な増加が観察された。一方で、心筋間質線維化の程度には変化が見られなかった。これにより、心内膜由来マクロファージが血管恒常性の維持と血管周囲線維化の抑制に重要な役割を果たすことが示唆された。一方、単球由来マクロファージを誘導する aMHC-MerCreMer; R26-Csf1 マウスでは、TAC などの外的ストレスがなくても心筋間質の線維化が顕著に進行した。さらに、この線維化は単球リクルートを阻止する Ccr2 欠損背景下では有意に抑制された。これらの結果から、単球由来マクロファージが心筋間質の線維化を促進することが明確に示された。

### 【考 察】

本研究により、心内膜由来マクロファージは血管周囲の線維化を抑制し、単球由来マクロファージは心筋間質の線維化を促進するという、起源依存的な機能分化が明らかとなった。現在、両モデルの空間トランスクリプトーム解析や一核 RNA シーケンス解析を進めており、それぞれの系譜に固有な線維化制御シグナルの特定を目指している。本研究は、マクロファージの起源による線維化制御の多様性を明らかにし、今後、その分子機構に基づいた選択的制御法の開発へ展開できる可能性を示した。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

加齢に伴う心筋線維化は、拡張不全型心不全 (HFpEF) などの主要な心疾患の原因として注目されている。線維化は心筋の柔軟性を低下させ、拡張機能障害を引き起こすとともに、心不全の発症と進行に深く関与する。コラーゲンなどの細胞外マトリックスの異常蓄積が、心機能の破綻に直結する。近年、老化に伴う慢性炎症 (inflammaging) が線維化進展の主要な駆動因子であることが示され、マクロファージ集団の組成変化や線維芽細胞との相互作用機構の一端が明らかになりつつある<sup>2,3)</sup>。とはいえ、加齢心におけるマクロファージの系譜特異性と機能的役割が線維化のどの局面で決定的な影響を及ぼすのかは、いまだ十分に理解されていない。

我々は独自に確立した遺伝子組換えマウスモデルを用いて、単球由来マクロファージは心筋線維化を促進する一方、心内膜由来マクロファージは冠血管周囲で組織恒常性維持に寄与することを明らかにした。今後、本研究の継続によりその分子基盤が解明されれば、マクロファージサブタイプを選択的に操作することによる線維化制御という新たな治療戦略の開発が期待される。以上より、本成果は加齢性心筋線維化の発症機序の理解を深め、臨床応用へとつながる創薬基盤を提供する重要な知見である。

### 【参考・引用文献】

1. Liu, N. *et al.* Notch and retinoic acid signals regulate macrophage formation from endocardium downstream of Nkx2-5. *Nat Commun* 14, 5398 (2023).
2. Amrute, J. M. *et al.* Targeting immune-fibroblast cell communication in heart failure. *Nature* 635, 423-433 (2024).
3. Alexanian, M. *et al.* Chromatin remodelling drives immune cell-fibroblast communication in heart failure. *Nature* 635, 434-443 (2024).