



## 心外膜脂肪に潜む免疫細胞を介した心筋梗塞後心不全における炎症進展機序の解明

研究者所属・職名： 医学部・助教

ふりがな あんざい あつし

氏名：安西 淳

主な採択課題：

- [基盤研究\(C\)「心外膜脂肪に潜む免疫細胞を介した心筋梗塞後心不全における炎症進展機序の解明」\(2018-2020\)](#)

分野：循環器内科学

キーワード：心筋梗塞、心不全、心外膜脂肪、炎症、免疫

### 課題

- なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

心外膜脂肪の容積が心血管疾患の発症・予後と相関することが臨床研究において報告されているが、基礎研究からのアプローチはほぼ皆無であり、心外膜脂肪がどのように心筋梗塞後の病態に寄与するのかの詳細な機序は明らかではない。我々は心筋梗塞後左室リモデリング（図1）が進展してしまう機序として炎症に焦点をあてて研究を行ってきたが、本研究では心臓周囲に存在する心外膜脂肪に着目した。

- 研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

マウス心筋梗塞モデルを用い、フローサイトメトリー法（FACS）など免疫学的解析を中心に行っている。マウスの心外膜脂肪は他の動物種と比較すると非常に小さいため、その採取に苦労したが、本研究によりその解析が十分に可能であることが明らかとなった。

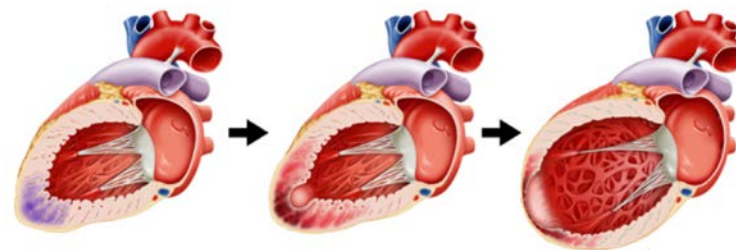


図1：心筋梗塞後左室リモデリング



## 心外膜脂肪に潜む免疫細胞を介した心筋梗塞後心不全における炎症進展機序の解明

### 研究成果

#### ●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

1. 心筋梗塞 (MI) 後の心外膜脂肪にInterleukin-3 (IL-3) 産生B細胞が存在する  
マウス心筋梗塞後4日目の心外膜脂肪に浸潤する炎症細胞をFACSにより検討した。その結果心筋梗塞後のマウス心外膜脂肪にはshamマウスの心外膜脂肪と比較して、monocyte, macrophage, T細胞, B細胞などの炎症細胞が多数浸潤していることが明らかとなった。さらに興味深いことに、shamマウスではほぼ見られなかったIL-3を産生するB細胞 (IgM<sup>+</sup>) が多数存在していることを見出した。このIL-3産生B細胞は、心臓の梗塞部位や腹腔内脂肪などの他の脂肪組織には認めず、心外膜脂肪特異的に存在している可能性が考えられた (図2)。
2. IL-3が心臓マクロファージからの炎症性サイトカイン、ケモカインの発現を誘導する  
心臓梗塞部位におけるIL-3受容体発現細胞をFACSで検討すると、そのほとんどが心臓マクロファージであった。心外膜脂肪からのIL-3が梗塞部マクロファージに作用する可能性を考え、心臓マクロファージをFACSでsortし、in vitro下にIL-3で刺激すると、IL-1 $\beta$ , IL-6, CCL2などの炎症性サイトカイン・ケモカインが強力に誘導されることが明らかとなった。

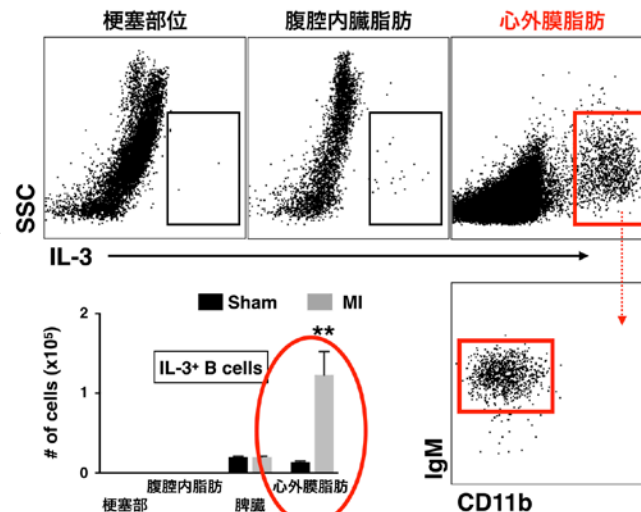


図2: 心筋梗塞後のマウス心外膜脂肪にIL-3産生B細胞が存在する

### 今後の展望

#### ●今後の展望・期待される効果

今回マウスを用いた実験によって、心筋梗塞後の心外膜脂肪にIL-3産生B細胞が存在すること、マクロファージがIL-3受容体を有し、IL-3によってその表現型をpro-inflammatoryへと変化させることを世界で初めて明らかにした。現在B細胞特異的IL-3ノックアウトマウスを用いて研究を行っており、今後は心外膜脂肪のB細胞由来IL-3が梗塞後心不全にどのような役割を果たすのか、その分子機序を解明していく。さらにヒト検体を用いた検討も行い、梗塞後心不全を予防する新たな治療法の開発へとつなげていく。