



マクロファージと臓器連関による心臓恒常性と心不全のメカニズム解明

研究者所属・職名 : 大学院医学研究院・教授

ふりがな まなべ いちろう

氏名 : 眞鍋 一郎

主な採択課題 :

- [基盤研究 \(B\) 「心血管疾患の多臓器連携機序の解明と臨床応用」\(2016-2018\)](#)
- [基盤研究 \(B\) 「生活習慣病におけるマクロファージの時空間多様性をもたらす作動原理の解明と医療応用」\(2017-2019\)](#)
- [基盤研究 \(B\) 「メカノエイジングによる心不全発症機序解明と治療法開発」\(2019-2021\)](#)

分野 : 循環器内科学、免疫学

キーワード : 心不全、慢性腎臓病、マクロファージ、臓器連関、エピジェネティクス

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

心臓の働きが不足している心不全は世界的に増加している。しかし治療法の開発は不十分であり、新しい視点での心不全のメカニズム解明が求められている。心不全はこれまで主に心筋細胞を対象として研究が進められてきた。ところが、心臓には心筋細胞以外にも多様な細胞が存在する。また、心不全は全身疾患の一つであり、心臓外の疾患が心不全の予後に強く影響し、逆に心不全が様々な疾患を促進するという疾患の間の密接な相互作用 (連関) がある。特に心不全と慢性腎臓病との間の相互作用 (心腎連関) は臨床的に重要だが、そのメカニズムはよく分かっていなかった。

●研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

心臓マクロファージは炎症を進めて心臓を障害すると一般的に考えられていた。我々は心臓のマクロファージの働きをいろいろな方法で変えることにより、実は心臓マクロファージがストレスに対して心臓を保護する作用を持つことを見いだした。また、心臓-脳-腎臓という臓器のネットワークの存在を、この臓器を結びつけている配線に当たる神経や、血管を流れる分子に介入することによって見いだした。

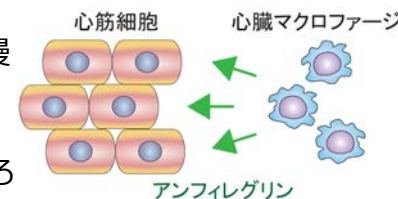


図1 心臓マクロファージの働き

マクロファージと臓器連関による心臓恒常性と心不全のメカニズム解明

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

心臓には様々なマクロファージが常に存在することが明らかとなった。心臓マクロファージはLy6Cというマーカーの発現量で大きく二つに分けることができ、Ly6Cの発現が少ないマクロファージがストレスに対して心臓を守り、恒常性を維持していることを見いだした。また心臓マクロファージは心臓-脳-腎臓の臓器ネットワークによって活性が制御されている。

心臓にストレスを与えると、脳、自律神経を介して、腎臓での応答が誘導される。その結果、腎臓からはコロニー刺激因子（CSF2）が分泌される。CSF2は心臓のマクロファージを活性化する。活性化したマクロファージはアンフィレグリン（AREG）を含む心臓保護分子を作る。このようにして、心臓へのストレスは心臓だけで対処されるのではなく、心臓-脳-腎臓のネットワークによって適切に処理されていることを初めて明らかにした。

マウスで臓器連関機構を障害すると、心臓ストレスに対して容易に心不全を発症するようになる。同様の障害がヒトの心不全や慢性腎臓病を促進する可能性がある。

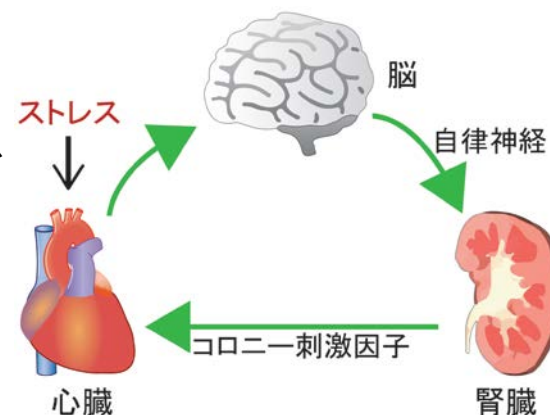


図2 心臓-脳-腎臓ネットワークによる心臓の保護

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

本研究で心臓マクロファージと臓器連関が心保護に必須であることが明らかとなった。さらに心臓マクロファージに多様性があることが分かってきている。また新たな臓器間連携機構も明らかとなりつつある。今後、心臓マクロファージの多彩な機能をさらに解析することによって、ダイナミックな細胞間相互作用と臓器間連携による心臓恒常性維持機構が解き明かせるだけでなく、新たな診断や治療の標的の同定につながることを期待できる。

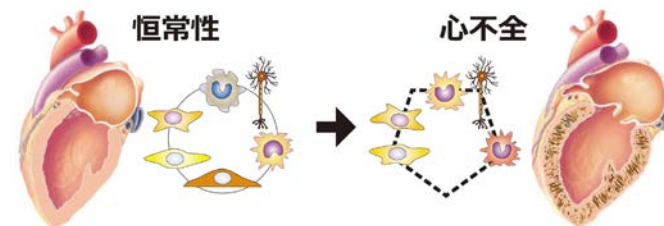


図3 心臓内の細胞間コミュニケーション