

心臓マクロファージの加齢性変化を介した加齢に伴う心機能低下の機序解明

大島 司

東京大学医学部附属病院

【研究の背景】

○ 加齢に伴う心機能低下の機序は不明である

心不全の5年生存率は50%程度と非常に予後が悪い。心不全の誘因として高血圧症、心筋梗塞等が挙げられ、各々に対しては治療法が比較的確立されている。一方、心不全の一番の原因とされている「加齢」に関しては、有効な治療法は存在しない。今後、高齢化に伴い、加齢を原因とする心不全患者は増加すると推測されている。すなわち、「加齢」に伴う心不全は増加傾向であるにもかかわらず、有効な治療法は存在しない。有効な治療法が存在しない背景として、機序が明確でないことが挙げられるため、その機序を解明し、有効な治療法を探索する。

【目 的】

○ 心臓マクロファージと心臓線維芽細胞の細胞間相互作用に着目する

心臓は心筋細胞が主要な細胞集団である一方で、非心筋細胞として、線維芽細胞、内皮細胞、白血球など様々な細胞集団によって構成されており、恒常性維持、疾患発症においては、これらの細胞間相互作用が重要である。近年、臓器保護的作用が報告されている心臓マクロファージと心臓線維芽細胞の細胞間相互作用に着目することにより、加齢に伴う心機能低下、線維化の新規メカニズムの探索を行う。

【方 法】

○ mRNA シークエンスによる網羅的解析、候補物質のスクリーニング、in vivo での評価を行う

若年、老年マウスの心臓からフローサイトメトリーを用いて回収したこれら細胞集団に対して、mRNA シークエンスを行い、加齢に伴い有意に変化する因子を抽出、更に、既存のインタラクトームのデータベースを用いて新規性のある物質に着目し、候補物質を絞り込む。候補物質を vitro のスクリーニング系で評価した後、in vivo での効果を評価する。

【結 果】

○ 加齢に伴い心臓マクロファージからの CCL3 分泌が低下する

心臓マクロファージが分泌する CCL3 は加齢に伴い有意に減少することを見出した。更にはその受容体を有する心臓線維芽細胞は CCL3 の分泌低下に伴い線維化を進行させることを突き止めた。実際に、CCL3 欠損マウスは、野生型マウスと比較し、早期に心臓線維化、また心機能低下を来していることが確認された。

【考 察】

○ 心臓マクロファージからの CCL3 の分泌低下が、加齢に伴う心機能低下の誘因になる

心臓マクロファージの分泌する CCL3 が、加齢に伴い低下することが、加齢に伴う心機能低下の原因となっていると考えら

れた。現在、加齢に伴う心機能低下、線維化に対する有効な治療法が確立されていない中で、CCL3 をターゲットとする治療法が新規治療法になる可能性を見出した。加齢に伴い失われる CCL3 の機能をどのように回復し、治療法として確立させるかを、今後は検討していく必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

○ 治療法が存在しない心不全に対しての新規治療法の候補になる

加齢に伴い増加傾向の心不全患者に対して、特異的な治療法は存在しない。高齢化が進む現代社会において、ますます加齢に伴う心不全は増加すると予想される。心不全患者の医療費は莫大であり、経済的、医学的に、今回の研究結果が応用されれば、大きな効果が予想される。

【参考・引用文献】

Heart failure promotes multimorbidity through innate immune memory. *Sci Immunol.* 2024 May 24;9(95). Yukiteru Nakayama et al.

Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress. *Nat Commun.* 2021 Mar 26;12(1):1910. Junichi Sugita et al.