

心疾患時に生じる筋線維芽細胞の新たな機能に関する研究

松田, 翔一

<https://hdl.handle.net/2324/2236166>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (創薬科学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名 : 松田 翔一

論文題名 : 心疾患時に生じる筋線維芽細胞の新たな機能に関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

第一章 心肥大時に生じる筋線維芽細胞は死細胞の貪食除去を促進する

心肥大とは高血圧などの負荷によって心筋が肥大する疾患であり、過度なストレスによって多くの死細胞が生じることが知られている。通常、死細胞はマクロファージなどの貪食細胞によって速やかに除去され、この速やかな貪食は、死細胞からの内容物の漏出による炎症を抑制するなど、心臓の病態形成に重要な役割を果たしている。しかしながら、心肥大時に生じる死細胞が貪食・除去される分子メカニズムについては、ほとんど明らかになっていない。

本研究では、マクロファージだけでなく、心肥大時に出現する筋線維芽細胞という細胞群が、死細胞の貪食・除去を促進する役割を担うことを初めて明らかにした。筋線維芽細胞は、コラーゲンなどの細胞外マトリックスタンパク質を産生し、組織の線維化を実行する細胞群として知られてきた。マクロファージや筋線維芽細胞がどのような分子を介して死細胞を貪食するかを調べたところ、筋線維芽細胞が Growth arrest specific 6 (Gas6) と Milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) という二種類の貪食促進分子を分泌することを見出した。Gas6 は貪食細胞上の受容体 MER に結合し、MFG-E8 は受容体インテグリン $\alpha v \beta 3$ に結合することで死細胞の貪食を促進することが知られている。そこで、これら受容体の発現細胞を調べたところ、MER は筋線維芽細胞ではなくマクロファージに強く発現し、マクロファージが、近接する筋線維芽細胞から分泌される Gas6 を介して死細胞を貪食することを新たに見出した。実際に、MER の中和抗体を心肥大時の心臓に投与すると、死細胞数が増加し、炎症応答の増悪が認められた。一方で、MFG-E8 の受容体であるインテグリン $\alpha v \beta 3$ は筋線維芽細胞に強く発現し、筋線維芽細胞が MFG-E8 を介して死細胞を貪食することを見出した。この結果に一致し、MFG-E8 欠損マウスでは、心肥大時の死細胞数の増加と炎症応答の増悪が認められた。以上の結果から、Gas6 と MFG-E8 は心肥大時の心臓の病態を改善する因子だと考えられた。そこで、アデノ随伴ウイルスを用いて野生型マウスの心臓に Gas6 や MFG-E8 を特異的に過剰発現させ、心肥大モデル処置後の心臓の病態を解析したところ、死細胞数は減少し、炎症応答が抑制された。その結果、Gas6 や MFG-E8 を過剰発現させたマウスでは、心肥大時の心機能が有意に改善することが明らかとなった。

本研究成果により、筋線維芽細胞から分泌される二種類の貪食促進因子 Gas6 と MFG-E8 が、心肥大時に生じる死細胞の貪食除去に寄与していることが初めて明らかとなった。さらに、マクロファージと筋線維芽細胞がそれぞれ Gas6/MER 経路および MFG-E8/インテグリン $\alpha v \beta 3$ 経路

を介して、心肥大時に生じる死細胞を貪食することを初めて明らかにした。本研究成果は、マクロファージと筋線維芽細胞が死細胞の貪食・除去に対して協調的に働くことを示した新しい知見であると考えている。

第二章 筋線維芽細胞における新規線維化制御因子「X」の機能解析

線維化とは組織にコラーゲンなどの細胞外マトリックスが過剰に蓄積された状態であり、炎症や老化等によって心臓や肝臓などほぼ全ての臓器において誘導される。線維化を起こした臓器の特徴として、伸縮性の無い細胞外マトリックスが蓄積するため、組織が非常に硬くなることが挙げられ、過剰な線維化は、臓器の機能障害を引き起こす。しかしながら、これまで線維化に有効な治療薬はほとんどなく、線維化に対する効果的な治療薬・治療法の開発が望まれている。

本研究では、線維化が強く誘導される心筋梗塞時の心臓を用いて、線維化に関与する転写関連因子の探索を行った。梗塞処置後の心臓の梗塞部位において発現量が上昇する転写関連因子を網羅的に解析したところ、機能未知の転写共役因子「X」を見出した。この「X」は正常時の心臓にはほとんど発現せず、心筋梗塞処置後に発現量が顕著に増加することが明らかとなった。また、「X」は心筋梗塞時に出現する筋線維芽細胞に特異的に発現することを見出した。さらに本研究では、筋線維芽細胞が細胞外の硬さなど機械的な刺激を受容し、細胞骨格形成を促進することで、「X」が細胞質から核内に移行することを明らかにした。一方で、心筋梗塞時の心臓から単離した筋線維芽細胞の「X」をノックダウンすると、コラーゲンなどの細胞外マトリックス分子の発現が有意に減少することを見出した。

今後は、線維化病態に対する画期的な治療薬の創出に繋げるために、「X」の局在を変化させる上流因子や、線維化の制御に関わる下流因子の解析を進めていく予定である。