

審査の結果の要旨

氏名 大島 司

本研究は、予後が悪くそして有効な治療法が存在しない拡張能の低下した心不全(Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF))の機序を明らかにするため、その主要な機序と推測されている「加齢に伴う心臓の線維化」を、心臓線維芽細胞と心臓マクロファージの細胞間相互作用に着目し解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 加齢に伴い有意に心臓線維芽細胞数が減少することを同定した。加齢に伴い心臓の線維化が進行することは既に確認されているが、それとは逆に心臓線維芽細胞の絶対数が低下するという新たな知見が得られた。
2. 心臓線維芽細胞の *Serpinh1* の発現が加齢に伴い有意に増加していることを同定した。
Serpinh1 はコラーゲン特異的シャペロンであり、コラーゲンの安定化に必要な Heat Shock Protein 47 (HSP47) をコードしており、コラーゲン産生に強く関与する蛋白質である。加齢に伴い心臓線維化（コラーゲンの蛋白質量の増加）が起こる原因として、加齢に伴う心臓線維芽細胞の *Serpinh1* の発現上昇の関与が予想された。
3. 老化した骨髄細胞が心臓線維化に影響を与えるかを検討するため、若年もしくは老齢のマウスから採取した骨髄を放射線照射による骨髄抑制後のマウスに骨髄移植した。その結果、老齢マウスの骨髄移植後のマウスにおいて、6か月後に心臓線維化が有意に進行することが判明した。老化した骨髄が心臓の線維化に影響を及ぼすという新たな知見であると考え、心臓マクロファージの老化が心臓線維化に関与する可能性が示唆された。
4. 心臓線維芽細胞と心臓マクロファージの加齢に伴う細胞間相互作用に注目するため、若年、中年のマウスの心臓から回収したこれらの細胞集団に対して mRNA シークエンスを行い、インタラクトームのデータベースをもとに、心臓マクロファージの出すリガンドと心臓線維芽細胞の受容体の関係性を網羅的に抽出した。更に、これまでに線維化や心疾患との関連性が殆どもしくは全く報告のないタンパクに対して *in vitro* の心臓線維芽細胞の系を用いてスクリーニングを行った。その結果、加齢に伴い心臓マクロファージからの分泌が低下する CCL3 が心臓線維芽細胞の CCR1、CCR5 の受容体に作用し、コラーゲン産生を抑制することが判明した。
5. CCL3 は *in vitro* の心臓線維芽細胞の系において、*Serpinh1* の発現を低下させる一方で *Coll1a1* や *Col3a1* のコラーゲン遺伝子の発現は変化させず、最終的にコラーゲンの蛋白質の発現を低下させ、線維化抑制効果があることが示唆された。この変化は、*in vivo* でマウス心筋内へ CCL3 を投与した結果、*Coll1a1* や *Col3a1* のコラーゲン遺伝子の発現は変化させず、*Serpinh1* の発現が低下したことより、*in vivo* においても機能している関係性であ

ることが予想された。

以上、本論文は加齢に伴う心臓の線維化において、心臓マクロファージの分泌する CCL3 が加齢に伴い減少し、その結果心臓線維芽細胞の *Serpinh1* の発現が増加し、心臓線維化が進行する可能性を示した。本研究はこれまで詳細が不明であった、加齢に伴う心臓線維化さらにはそれによって誘発される HF p EF の機序解明に重要な役割を負っていると考えられる。

よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。