

## 論文の内容の要旨

論文題目 筋組織修復を制御する新規マクロファージの同定と進行性骨化性線維異形成症への関与

氏名 尹 文強

筋組織再生は新たな筋線維へ分化する筋サテライト細胞が主に担っているが、免疫細胞や間葉系前駆細胞の関与も不可欠である。その中でも、筋組織損傷後に損傷部位に浸潤するマクロファージと筋組織常在間葉系前駆細胞は、筋組織再生を促進し筋組織の構造と機能を回復させる。間葉系前駆細胞は骨芽細胞、線維芽細胞、脂肪細胞などに分化できる多分化能を有するが、正常な筋組織再生が維持されるためには、これらの細胞への分化抑制が必要と考えられる。間葉系前駆細胞の分化制御が破綻した場合、筋組織の骨化、線維化、脂肪化などが起こり、正常な筋線維の機能が損なわれる。特に進行性骨化性線維異形成症(FOP)では筋組織損傷等が引き金となり異所性骨化を発症し、罹患者の運動器の可動性低下や変形につながる。FOP に対する治療法は確立されていない上に、筋組織再生における間葉系前駆細胞の分化制御機構及びマクロファージの関与は不明である。本研究において、生理学的に筋組織修復を促進する新規マクロファージサブセット(Macrophage directing tissue repair, Mrep)を見出し、Mrep が FOP では異所性骨化を発症させる病理的な役割を果たすことを明らかにした。シングルセル RNA-seq 解析結果を基にフローサイトメトリーで確かめると、Mrep は  $\text{Ly6C}^{\text{hi}}\text{CX3CR1}^{\text{lo}}\text{Podoplanin}^+\text{CD9}^+$  として定義され、activin A を特異的に産生することがわかった。LysM-cre/DTR マウスを用い、マクロファージを除去したところ、筋組織再生が障害されたが、Mrep を移入すると筋組織再生が回復した。一方で、Mrep は間葉系前駆細胞に作用し骨芽細胞分化を誘導することが明らかとなった。Mrep での activin A 発現誘導機構を明らかにするためにシグナルパスウェイ解析を行った結果、TLR シグナルカスケードが Mrep で活性化していることがわかった。さらに、*Ticam1*<sup>-/-</sup>マウスでは activin A の発現が顕著に低下し、Mrep における activin A の発現が TRIF シグナルに依存することを見出した。最終的に、TLR4 阻害剤の投与により FOP モデルマウスで観察される筋組織損傷誘発性の異所性骨化が顕著に抑制されたことを示した。以上より、本研究は筋組織再生を促進する特異的なマクロファージを同定したとともに、希少疾患である FOP に対する新しい治療アプローチを提供した。