

## 論文の内容の要旨

論文題目 心臓リモデリングにおける心筋細胞由来 VEGFA の役割

氏名 佐藤 達之

心臓はポンプとして収縮・拡張を繰り返し、全身に血液を送り出している。心不全は、この心臓のポンプ機能が低下する致死的疾患であり、高血圧、虚血性心疾患など様々な循環器疾患の終末像でもある。

近年、高齢化や食生活の欧米化により、高血圧による心不全の患者数が特に増加している。血圧が高いと、心臓はより強い力で収縮しなければならず、負荷がかかる。こうした負荷を、圧負荷と呼ぶ。高血圧を長年患い、心臓への圧負荷が続くと、心臓は肥大し、引き続いて徐々にポンプ機能が低下する。そして、最終的に心不全に至る。圧負荷が続くと心機能が低下するこの現象は、心臓リモデリングとも呼ばれている。

心臓リモデリングの分子機構は、レニン・アンジオテンシン系や交感神経系などを中心に解明が進み、これらを標的とした心不全治療薬が一定の成果をあげている。しかし、心不全患者の 5 年生存率は未だ約 45%と、癌患者と同等である。心臓リモデリングの分子機構をより詳細に解明し、新たな心不全治療薬のターゲットを同定することが求められている。

新たな治療ターゲットとして、私は血管内皮増殖因子-A (Vascular endothelial growth factor-A ; VEGF-A) に着目した。VEGF-A は、主に血管内皮細胞に作用し、血管新生を誘導するタンパクである。圧負荷がかかった心臓では、この VEGF-A が、心不全の発症を抑える働きをしていることが、主にマウスモデルを利用した研究で、これまで明らかとなってきた。

こうした背景から、心臓で VEGF-A シグナルを活性化することにより、心臓病の予後改善を目指す臨床試験が行われてきた。しかし、そのような試みが始まり約 20 年が経過しようとしているが、一貫した成果は得られていない。なぜ、心臓保護的なはずの VEGF-A を活性化させても心機能が改善しないのか、その理由はわかっていない。心不全発症における VEGF-A シグナルの役割は未だ不明な点が多く、これをより詳細に解明できれば、VEGF-A を応用した新たな心不全治療薬の開発に近づく と期待される。

これまでのマウスモデルを用いた研究では、主に次の2種類のアプローチを用いて、心臓の VEGF-A シグナルを減弱させ、表現型を解析していた。1つ目が、デコイ受容体を用いた方法、2つ目が、受容体型チロシンキナーゼ阻害薬を用いた方法である。しかし、これらはいずれも心臓全体の VEGF-A シグナルを低下させてしまう。そのため、心臓内の個々の細胞が産生する VEGF-A が、それぞれどのような役割を果たしているのかは不明だった。私はこれに着目し、心臓内の各細胞種が産生する VEGF-A の役割を個別に解析すれば、VEGF-A の役割をより深く理解できるのではないかと考えた。

本研究は、心筋細胞およびマクロファージ特異的 VEGF-A 欠損マウスを作成し、心不全における VEGF-A シグナルの産生細胞別の役割を理解することを目指した。

心臓においては、心筋細胞が VEGF-A を産生することが知られている。しかし、心臓内の非心筋細胞がどの程度 VEGF-A を産生するかは不明だった。そのため本研究において、私はまず、心臓内の非心筋細胞における *Vegfa* の遺伝子発現を定量した。すると、心臓内では、非心筋細胞も *Vegfa* を発現していた。

次に私は、心筋細胞の産生する VEGF-A の役割を明らかにすべく、心筋細胞特異的 VEGF-A 欠損マウスを作成した。このマウスでは、特に負荷がかかっている健常な状態であれば、心機能は保持されていた。続いて、このマウスに圧負荷をかける実験を行った。意外なことに、圧負荷をかけたところ、心筋細胞特異的 VEGF-A 欠損マウスの心機能はコントロールマウスと比べて良い傾向を認めた。また、圧負荷後の心肥大の程度も軽度だった。これらの実験から、圧負荷がかかった心臓において、心筋細胞由来の VEGF-A は、心臓の形態変化を増悪させ、心機能を低下させる可能性があると考えられた。

心筋細胞由来の VEGF-A には心保護作用がなかったことから、非心筋細胞由来の VEGF-A に心保護効果があるのだと考えられた。これまで、癌や創傷治癒の領域では、マクロファージ由来の VEGF-A が重要であると報告されている。そのため、心臓においてもマクロファージ由来の VEGF-A が重要なのではないかと、私は考えた。これを検証するため、マクロファージ特異的 VEGF-A 欠損マウスを作成した。このマウスに圧負荷をかけると、コントロールマウスに比べて心機能が低下した。圧負荷後の心機能低下を防いでいるのは、マクロファージ由来の VEGF-A であると考えられた。

以上の実験を通じて、私は次の3点を明らかにした。

- ① 心臓では、心筋細胞だけでなく、非心筋細胞も VEGF-A を産生する。
- ② マクロファージが産生する VEGF-A には心機能を維持する役割がある。
- ③ 心筋細胞が産生する VEGF-A には心不全を増悪させる方向に働く可能性がある。

本研究の結果から、心臓に存在する VEGF-A には、産生する細胞によって、心機能を維持する役割があるものとそうでないものがあることがわかった。過去の研究では、心臓全体の VEGF-A を欠損させると、心機能が低下する、という表現型を観察していた。本研究の結果、これら過去の研究結果は、心臓の中でも、特にマクロファージ由来の VEGF-A シグナルを低下させたことによる表現型を見ていたと考えられる。そのため、今後、VEGF-A を標的とした心不全治療薬開発を続けるにあたって、心筋細胞ではなく、マクロファージ由来の VEGF-A に着目する必要がある。またその一方で、心筋細胞由来の VEGF-A を活性化させると、却って心機能を増悪させる可能性があり、注意が必要である。

また、なぜこのように産生細胞ごとに VEGF-A の役割が異なるのか、そのメカニズムは未だ不明である。現時点で私は、VEGF-A の時空間的な違いや、アイソフォームの違いがこうした産生細胞毎の VEGF-A 機能の違いをもたらしていると考えている。今後、各細胞の局在や細胞間相互作用を詳細に解析することにより、細胞毎の VEGF-A の役割が異なるメカニズムを解明していきたい。