

## 審査の結果の要旨

氏名 安部 元

本研究では心臓リモデリング過程において浸潤する炎症細胞に注目することで、炎症シグナルの活性化が臓器リモデリングにおいて果たしている役割につき解析を行った。心筋傷害後の心臓リモデリング過程では、心筋組織の低酸素環境と共に、炎症シグナルの活性化が引き起こされる事が知られており、心臓の低酸素シグナルに注目することでその詳細なメカニズムを明らかにすることを試みた。それらの解析により下記の結果を得ている。

1. マウスを用いた心不全モデルである心圧負荷による心臓リモデリング過程において、マクロファージが 2 相性(急性期 Day3, 慢性期 Day7)に心筋組織に浸潤することが示された。急性期に浸潤するマクロファージは M1 マクロファージが優位であるのに対し、慢性期に浸潤する細胞は M2 マクロファージ優位であり、低酸素プロローブのピモニダゾールを用いた検討により低酸素環境に集積していることが示された。
2. M1 マクロファージ活性化に必要な HIF-1 $\alpha$  を骨髄球系細胞特異的に欠失したマウス (mHIF-1 $\alpha$  CKO) を作成し、心圧負荷を与えたところ mHIF-1 $\alpha$  CKO マウスでは急性期に心臓に集積する M1 マクロファージが著明に減少することが分かり、M1 マクロファージが HIF-1 $\alpha$  依存的に傷害された心筋組織に遊走することが示された。
3. mHIF-1 $\alpha$  CKO においては Control マウスに比べて圧負荷後、心重量の増大、心筋収縮能の低下、心臓線維化の増強など心機能の有意な増悪、さらには生存率の低下が確認された。以上より急性期に心臓に集積する M1 マクロファージが心筋保護的に作用することが示された。
4. mHIF-1 $\alpha$  CKO の病理所見において、Control に比べて障害を受けた心筋細胞の残存が認められた。このことから、マクロファージの HIF-1 $\alpha$  シグナルが障害された心筋の除去に必要であることが示唆された。
5. 死細胞貪食能は Control と HIF-1 $\alpha$  欠失マクロファージの間に有意な差は示されなかった。一方で、死細胞に対する遊走能については HIF-1 欠失マクロファージにおいて有意に遊走能の低下が示された。

以上、本研究では心臓の M1 マクロファージが心臓リモデリング過程において心筋保護的に働くこと、そして心臓圧負荷後 M1 マクロファージが心筋組織の低酸素領域に浸潤し、その機能に Hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) が必須である

ことを明らかにした。本研究は今のところ治療法のない心臓線維化の改善に対する治療への新たな方法の開発に重要な貢献を果たす可能性があり、学位の授与に値するものと考えられる。