

【目的】 高齢化に伴い本邦の心不全患者は爆発的に増加しており、「心不全パンデミック」と呼ばれ社会的問題となっている。心不全には、左室収縮能が低下した収縮障害性心不全のみならず、収縮能の保たれた拡張障害性の心不全も高率に存在することが知られている。しかし現在の心不全診療において、拡張障害の心不全患者の予後を改善する有効な治療法は未だに確立されていない。本研究は、拡張障害の病態基盤である心臓線維化のメカニズムを詳細に解明し、拡張障害性心不全に対する新規治療法開発の基盤的知見を得ることを目的とした研究である。

【方法】 我々は、実験的心不全マウスモデルとして横行行大動脈圧負荷モデル (Transverse Aortic Constriction in mice: TAC) を採用し、これを用いて心筋組織に集積するマクロファージの役割に着目し解析を進めることとした。分子細胞学的手法を用いてマクロファージの *in vitro* 解析をおこない、線維化制御因子として同定したマクロファージ由来分泌物質について、さらにマウスおよびヒト検体を用いて *in vivo* 解析を実施した。

【結果】 上記解析により我々は、TAC 後の心不全状態の心臓組織では炎症惹起性の M1 マクロファージが低酸素誘導型転写因子 HIF-1 α を介して心臓組織に遊走、集積し、oncostatin M を分泌して心臓線維化を抑制的に制御していることを明らかにした。マクロファージを介した炎症プロセス、低酸素シグナルという独自の観点から心臓線維芽細胞の活性化制御メカニズムを解明した本研究の成果は、拡張障害性の心不全に対する新規治療法開発のための基盤的知見であり、これまで治療介入が困難であった心臓拡張不全患者の予後改善に大きく貢献するものである。

マクロファージ由来の分泌タンパク質 oncostatin M による心臓線維化抑制制御

