

【目的】 近年、心筋梗塞の救命率は上昇したものの、心不全患者は増加傾向であり、死亡率も極めて高いことから、心不全の根本的な病因究明と新たな治療法の確立が急務である。本研究の目的は、心筋梗塞発症後の十分な組織修復の誘導と心機能確保のために、虚血侵襲から線維芽細胞を保護するための主要調節因子及びメカニズムを特定することである。心筋梗塞時に障害を受けた線維芽細胞の長期的予後に対する影響も少なく無いことが予想され、本研究によって得られる研究成果は、心筋梗塞後の心不全発症の病態解明と梗塞時に線維芽細胞のダメージを抑制することに焦点を当てた新たな切り口からの治療法開発の基盤になると期待され、心筋梗塞後の生命予後向上に重要な意義を有している。

【方法】 虚血障害による線維芽細胞の老化やアポトーシスを制御する分子を同定する目的でマウス心臓からマクロファージを採取し、遺伝子発現の網羅的な解析を行った。線維芽細胞とマクロファージの共培養実験で同定した分泌タンパクの受容体をブロックする抗体を使用し、培養線維芽細胞の老化メカニズムの解析を行った。また、心筋梗塞モデルマウスに同定した分泌タンパクの受容体をブロックする抗体を投与し、生体内において線維芽細胞の老化進行が線維化に与える影響を解析した。

【結果】 虚血障害による線維芽細胞の老化やアポトーシスを制御する分子としてマクロファージが分泌する Neuregulin1 (Nrg1) を同定した。更に線維芽細胞の Nrg1 受容体をブロックすると線維芽細胞の老化が進行し、心筋梗塞領域のみならず遠隔領域にも過剰に線維化が亢進すること発見し、心不全発症メカニズムの一端を解明した。

心筋梗塞における線維芽細胞の老化・アポトーシスの制御機構と線維化の関係

