

2018年7月3日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## マウスモデルで心筋梗塞後の組織修復・補強に重要な免疫細胞を発見 —心機能回復をもたらす画期的な治療への新たな挑戦—

慶應義塾大学医学部内科学(循環器)教室の佐野元昭准教授、白川公亮助教らは、心筋梗塞後の組織修復・補強に重要な免疫細胞(オステオポンチン産生性マクロファージ)を発見し、その分化する仕組みを明らかにしました。

急性心筋梗塞とは、心臓の筋肉に酸素と栄養を送っている冠動脈という血管が急に詰まることで、心筋が壊死してしまう病気です。心筋細胞には再生機能がないため、心筋梗塞部位の心筋が薄くなると心臓は十分な血液を体に送り出せないようになり、やがて心不全(注1)と呼ばれる状態に陥ります。これらの状況から、傷害を受けた心臓組織の修復、薄くなった心筋組織の補強を促し、心機能を回復させることが心筋梗塞患者生存率の改善につながると考えられています。

心筋梗塞部位には、さまざまな免疫細胞が集まってきますが、なかでも、白血球の一種であるマクロファージ(注2)は、破壊された組織の残骸を貪食(どんじょく)(注3)し除去した上で、コラーゲンなどの線維組織素材の合成を促して組織を修復・補強する能力があり、創傷治癒にとって重要な役割を担っています。

今回マウスを用いた研究により、壊死組織に集まるマクロファージは「オステオポンチン(注4)」という物質を産出することで、破壊された組織の残骸を貪食していることを発見しました。さらに、骨髄から生じた細胞が心筋梗塞部位でマクロファージへと分化して、オステオポンチンを産生する仕組みを明らかにしました。

本研究の成果は、心筋梗塞を起こした組織でオステオポンチン産生性のマクロファージを増やすことにより患者さんが持っている治癒力を高め、心筋梗塞後の組織の修復・補強を促し、心機能を回復させ、心不全の発症を予防する画期的な治療法の開発に寄与するものと期待されます。

本研究成果は、2018年7月2日(月)(米国東部時間)に循環器分野の最高峰ジャーナルである『Circulation』に掲載されました。

※2018年7月3日(火)追記 プレスリリース配信時は6月28日(木)に掲載予定でしたが、7月2日(月)に変更となりました。

### 1. 研究の背景と概要

急性心筋梗塞は、がん、脳卒中、糖尿病と並ぶ4大疾病の1つとして厚生労働省が指定し

ており、平成 27 年（2015）年の「人口動態統計の概況」死因別死亡総数において、急性心筋梗塞による死亡者は 3 万 7,222 人にのぼります。

今回、研究グループは、心筋梗塞後の回復に必須であるオステオポンチンを産生する細胞を発見しました。オステオポンチンはさまざまな生体内の生理機能を調整し、活性化させる物質で、心筋梗塞後に線維芽細胞を活性化させて心臓の回復を促進する他、マクロファージに対しては運動機能の促進や貪食能の活性化という機能を持っていることが知られています。オステオポンチンが蛍光タンパク質で標識され緑色に光る心筋梗塞モデルマウスを作製し、解析した結果、心筋梗塞後のマウスでは心臓のマクロファージでのみ、オステオポンチンが産生されることを見出しました。さらに、心筋梗塞後のマクロファージではガレクチン-3(注 5)の発現が上昇し、ガレクチン-3 が高発現した分画においてオステオポンチンが産生されることを見出しました(図 1)。心筋梗塞後のマクロファージは骨髄由来であることが知られており、本研究により、心筋梗塞後に骨髄由来の細胞がオステオポンチン産生性のマクロファージへと分化するためには、IL-10 と呼ばれるサイトカイン（免疫系で情報伝達を担う物質）の刺激が重要であることが分かりました。

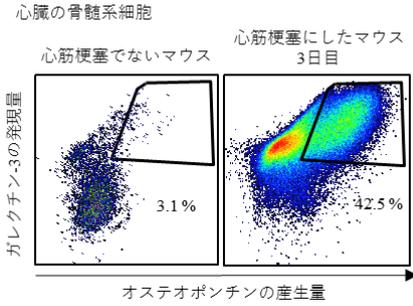
骨髄由来の細胞が IL-10 の刺激に応答し、広範囲の遺伝子発現を活性化する物質である STAT3 のリン酸化レベルを上昇させ、続いてガレクチン-3 の発現も上昇させることで、オステオポンチンを産生することが明らかになりました。この仕組みは、心筋梗塞後のマウスに STAT3 阻害剤を投与すると、マクロファージのガレクチン-3 の発現が抑制され、オステオポンチンの産生も抑制されたことから裏付けられました。また、IL-10 が欠損したマウスでは心筋梗塞後のオステオポンチンの遺伝子発現は抑制されました。

これらのことから、マクロファージにおける IL-10-STAT3-ガレクチン-3 経路の活性化が、心筋梗塞後のオステオポンチンの産生に重要であることが示唆されました。マクロファージがオステオポンチンを産生し、破壊された組織の残骸を活発に貪食することで、線維組織素材の合成を活性化させ心臓の回復を助けていることを証明しました（図 2）。

## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では、心筋梗塞後の修復・補強に重要な役割を果たすオステオポンチンを産生する細胞を見出し、その細胞の分化・成熟の仕組みを明らかにしました。心筋梗塞後の創傷治癒機転がうまく働かないと、炎症が持続し、傷がいつまでも治癒しない状態が続いた結果、心筋組織の傷害がさらに進行するという悪循環に陥ることで、心臓は次第に十分な血液を体に送り出せないようになり、心不全と呼ばれる状態になってしまいます。今回の研究成果は、オステオポンチンを産生するマクロファージを損傷部位で増やすことが、心筋梗塞後の治癒過程を活性化させ、心機能を回復させる可能性を示しました。今後、研究を進めることで、生体が本来持っている免疫の力を上手に引き出し、治癒力を高める新しい治療手段の開発につながることを期待されます。

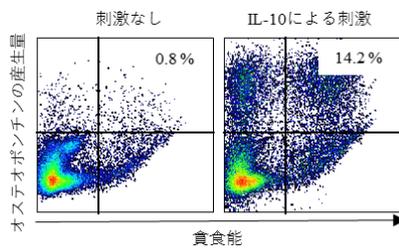
【図1】 心筋梗塞後の心臓のマクロファージのガレクチン-3 とオステオポンチンの発現量



心筋梗塞でないマウス心筋(左)と心筋梗塞 3 日後のマウス心筋(右)から採取したマクロファージにおけるガレクチン-3 とオステオポンチンの発現量。右上の実線で囲まれた部分は各マクロファージ中のオステオポンチンを産生している分画を表す。心筋梗塞でないマウスのマクロファージではガレクチン-3 の発現は低く、オステオポンチンを産生するマクロファージの割合は全体の 3.1%程度であった。一方で、心筋梗塞後の組織ではマクロファージのガレクチン-3 の発現が上昇し、オステオポンチンの産生は全体の 42.5%に増加しており、心筋梗塞でないマウスと比較して著明に高値であった。

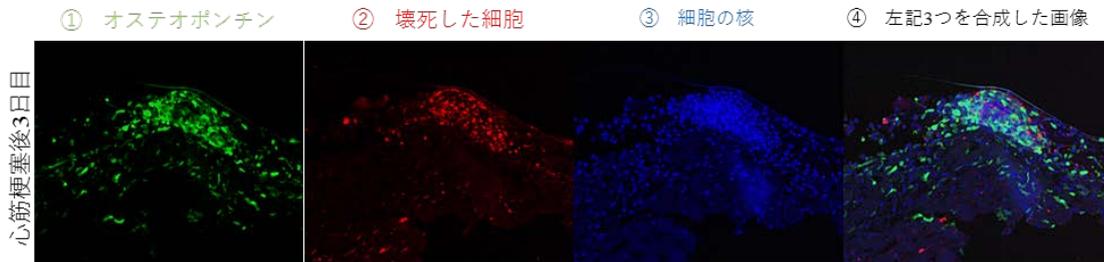
【図2】 心筋梗塞後のオステオポンチン産生細胞の役割

[a]



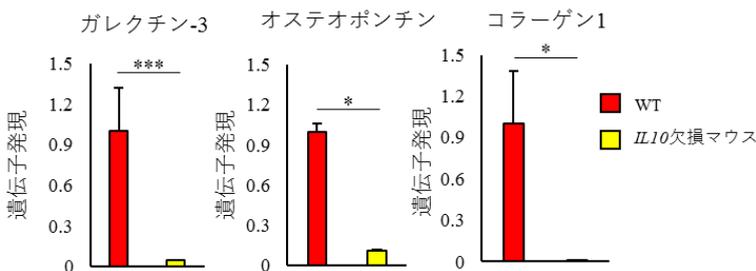
オステオポンチンが蛍光タンパク質で標識され緑色に光るマウスの骨髄から採取した CD11b 陽性 Ly6G 陰性細胞を IL-10 で刺激した際の貪食能の評価。IL-10 で刺激され、オステオポンチンの発現が上昇した細胞で特に貪食能が上昇していた。

[b]



心筋梗塞後 3 日目の心筋組織。①オステオポンチン (緑の部分)、②壊死した細胞 (赤の部分)、③細胞の核 (青の部分)、④左記 3 つを合成した画像。心筋梗塞後壊死組織 (②) にオステオポンチン産生性マクロファージ (①) が集まり、壊死した細胞を貪食する。

[c]



通常のマウス (WT) と IL-10 ノックアウト (欠損) マウスの心筋梗塞後の心臓のガレクチン-3、オステオポンチン、コラーゲン遺伝子発現の解析。IL-10 ノックアウトマウスでは通常のマウスに比して各遺伝子発現が低い。これらの結果から心筋梗塞後の IL-10-STAT3-ガレクチン-3 の活性化がオステオポンチン産生に重要であることが示唆されている。

### 3. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業 個人型研究（さきがけ）、JSPS 科研費 JP15H04825, JP15H01160 の支援により行われました。

### 4. 論文

英文タイトル：IL-10-STAT3-galectin-3 axis is essential for osteopontin-producing reparative macrophage polarization after myocardial infarction

和文タイトル：IL-10-STAT3-ガレクチン-3 シグナルにより分化するオステオポンチン産生マクロファージは心筋梗塞後創傷治癒に必須である

著者：白川公亮、遠藤仁、片岡雅晴、勝俣良紀、吉田尚弘、山本恒久、磯部更紗、守山英則、後藤信一、北方博規、平出貴裕、福田恵一、佐野元昭

掲載誌：Circulation

#### 【用語解説】

(注1) 心不全：心臓が悪いために息切れやむくみが起こり、次第に悪化し、生命を縮める病気である。[http://www.j-circ.or.jp/five\\_year/teigi.htm](http://www.j-circ.or.jp/five_year/teigi.htm)

(注2) マクロファージ：免疫細胞の一種で、さまざまな種類が存在し、その機能も多岐にわたる。心臓では恒常性を維持しているほか、心筋梗塞後の組織修復において重要な役割を持っている。

(注3) 貪食：死んだ細胞などの異物を取り込み処理する機能であり、マクロファージは主要な貪食細胞である。

(注4) オステオポンチン：線維芽細胞を活性化させてコラーゲンの産生を増強するタンパク質。マクロファージによる死んだ細胞の貪食を増強することも知られている。

(注5) ガレクチン-3：心臓や腎臓などのさまざまな臓器において線維化に関与する物質として報告されている。マクロファージにも発現しており、分化や貪食能に関与している。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 内科学（循環器）教室  
准教授 佐野 元昭（さの もとあき）  
TEL：03-5843-6702 FAX：03-5363-3875  
E-mail：msano@a8.keio.jp

#### 【本リリースの発信元】

慶應義塾大学  
信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612  
E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp  
<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は上記までご連絡ください。