

ノバルティスファーマ基礎研究助成での 研究結果について

白川 公亮

慶応義塾大学 医学部 循環器内科

本研究は、大動脈弁変性機序を、免疫学的に解明することを目的とした。遺伝子共発現ネットワーク解析により、炎症性蛋白オステオポンチン(OPN)が大動脈弁の変性機序の鍵分子であることが報告されており、研究者は公共データベースにある大動脈弁狭窄症(Aortic stenosis; AS)患者の大動脈弁とコントロール患者の単細胞遺伝子解析データを再解析し、ASでのみOPNをコードする *Spp1* 遺伝子を発現する細胞が出現し、その細胞がマクロファージであることを解明した。*Spp1* のEGFPノックインレポーターマウスの骨髄を移植することで、OPN産生免疫細胞を追跡・回収できるASモデルマウスを作成した。このマウスの変性した大動脈弁のFlow cytometryでは、ヒト大動脈弁狭窄症患者の単細胞遺伝子解析の結果と同様に、OPN転写活性が上昇する細胞はマクロファージであった。大動脈弁の蛍光免疫染色では、OPN産生マクロファージが肥厚変性した弁輪部を中心に局在していた。この結果は、OPNが弁輪を中心とした局所の変性を惹起することがAS初期の病態形成に重要である可能性を示唆した。*Spp1* ノックアウトマウスの骨髄を移植したASモデルマウスを作成し、Wild-typeの骨髄を移植したASモデルマウスと比較すると、*Spp1* ノックアウトマウスの骨髄移植群ではWild-typeに比して心臓超音波検査での大動脈弁通過血流の流速が有意に抑制された。*Spp1* ノックアウトマウスの骨髄移植群では病理学的に弁輪部を中心とした肥厚変性が軽減し、Von Kossa染色での微細な石灰化も軽減した。定量PCR検査では、*Coll1a1* をはじめとした線維化の遺伝子発現が、*Spp1* ノックアウトマウスの骨髄移植群で抑制されていた。また、各ASモデルマウスからマクロファージをフ

ローサイトメトリーで回収し、RNAseqで遺伝子発現パターンを解析すると、*Spp1* ノックアウトのマクロファージでは炎症性遺伝子発現が有意に低かった。これらの結果は、オステオポンチンを産生するマクロファージがAS病態の早期から増悪因子として働き、ASに対する新たな治療標的となる可能性が示唆された。

佐野 宗一

国立循環器病研究センター 心血管モザイク研究室

心臓と血液とそれらにおける体細胞変異に関する研究

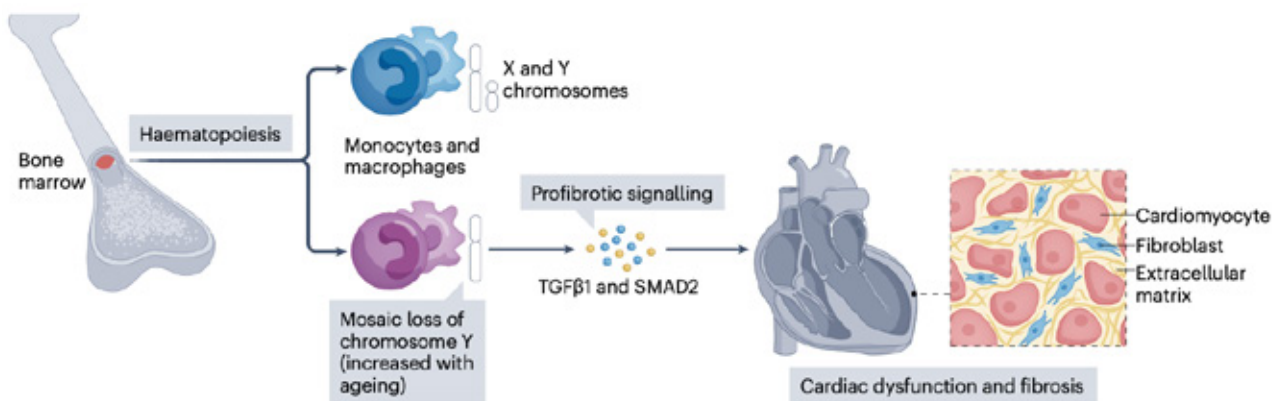
身体を構成する細胞は、絶えず変異を蓄積するが、その行末はほとんど解明されていない。近時の研究にて、血液の変異は時折、クローン性造血を誘発し、炎症の亢進を介して心血管疾患を助長する諸兆候があるが、これも変異細胞の僅かな一端に過ぎない。

これに対し、我々の研究では、男性に血液におけるY染色体の喪失が、心血管疾患の増悪をもたらすことを見出し、その機序の端緒を解明すべく研究に取り組ん

だ。該当の血液は、心臓に浸潤し、特にY染色体の消失したマクロファージが線維化を刺激することを明らかとした。

この研究成果を科学学術雑誌Science (doi: 10.1126/science.abn310)にて発表した。

血液のY染色体喪失を認める男性は心不全の予後が不良である



Sano S et al. *Nat Rev Cardiol.* 2023