

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	坂上 倫久
研究機関名	国立大学法人 愛媛大学
所属部署名	医学系研究科 心臓血管・呼吸器外科学
役職名	講師
研究課題名	組織線維化を駆動する血管新生の新概念
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

組織線維化は心不全や動脈硬化などの心血管疾患で認められる。また、心臓血管外科領域においては、再手術時に認められる心膜癒着が臨床上問題となっており、心膜と心臓組織とを接着させるための心嚢内線維化が観察される。このような線維性病態では、組織で過剰に産生された細胞外マトリックスにより本来組織が持つ生理的機能が大きく損なわれるため、組織線維化の分子メカニズムを明らかにし、線維化を回避する手法を開発することが重要である。今年度は、我々が独自に樹立した心膜癒着モデル動物を用いて心嚢内で起こる線維化の分子機序解明を目指した。特に、空間的遺伝子発現解析とシングルセル RNA-seq 解析を駆使することで、心嚢内線維化を駆動する責任候補細胞と責任候補遺伝子を探索した。その結果、癒着誘導後 3 日目から出現する細胞外基質 (ECM) 産生細胞は心臓表層に出現し、心臓内から心嚢へと migration する様子が観察された。また、シーケンス結果から、線維化を駆動させる ECM 産生細胞の遺伝子発現解析プロファイルを明らかにすることに成功した。さらに、ECM 産生細胞は、心臓間質から心嚢内へと血管新生が誘導される同時期に心嚢内へと migration する様子が観察された。現在では、心嚢内への ECM 産生細胞の供給における血管新生の重要性について、タモキシフェン依存的に血管新生が抑制される遺伝子改変マウスを用いて詳しく調べているところである。また同時に、その血管新生の分子メカニズムについて、ECM 産生細胞と血管内皮細胞を標的とした遺伝子改変マウスを用いて解析を進めている。さらに、平滑筋細胞特異的に蛍光タンパク質を発現させたトランスジェニックマウスを用いて lineage tracing 解析を実施し、血管平滑筋細胞の組織線維化への寄与についても現在解析を進めている。